

00582



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE EFECTOS QUE INVOLUCRAN PARES ELECTRÓNICOS
NO COMPARTIDOS EN LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES Y REACTIVAS DE
COMPUESTOS QUÍMICOS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. A. Karina Martínez Mayorga



TUTOR: Dr. Gabriel E. Cuevas González Bravo

2005

m.340004

Esta tesis se desarrollo en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del *Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo*. Durante los estudios de maestría y doctorado se contó con una beca-crédito otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y en el año 2004 con el estímulo económico del Sistema Nacional de Investigadores como Ayudante de Investigador Nacional Nivel III.

Durante el año 2003 se realizó una estancia de investigación de seis meses en el Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la tutoría del *Dr. Jesús Jiménez Barbero*, en Madrid, España. Del trabajo desarrollado en dicha estancia se produjo el artículo: *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4119-4129 "*The conformational behavior of novel glycosidase inhibitors with substituted azepan structures. A NMR and modeling study*" Karina Martínez-Mayorga, José L. Medina-Franco, Silvia Mari, F. Javier Cañada, Eliazar Rodríguez-García, Pierre Vogel, Hongqin Li, Yves Blériot* Pierre Sinaÿ* and Jesús Jiménez-Barbero*.



A mis papas
Tere y Orel

A mi esposo
José Luis

A mis hermanos
Rossana y Carlos

*Gracias por estar siempre conmigo,
gracias por su amor y apoyo incondicional.*

AGRADECIMIENTOS

- Agradezco al *Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo* por la dirección de esta tesis, y por su confianza y apoyo en todo momento.
- Al *Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa* y *Dr. J. Federico del Río Portilla*, miembros de mi comité tutelar, por sus valiosos comentarios profesionales y personales y también por su ejemplo.
- Muchas gracias al *Dr. Jesús Jiménez Barbero*, por seis meses de inolvidable convivencia en su grupo, en donde aprendí aspectos interesantes de la RMN y conocí nuevos amigos.
- Agradezco a los siguientes profesores, con quienes tuve el honor de publicar partes de ésta tesis: *Dr. Eusebio Juaristi Cosío*, *Dr. Charles L. Perrin*, *Dr. Jesús Jiménez Barbero*, *Dra. Sandra Antúnez*, *Dra. Delia Quintana Zavala* y *M. en C. Isabel Chávez Uribe*.
- A los miembros del jurado por sus valiosos comentarios.
- Al personal técnico académico del Instituto de Química de la UNAM.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca de maestría y doctorado (Julio, 1998-enero, 2004) y por el apoyo vía el proyecto 40390Q.
- Al Sistema Nacional de Investigadores por el apoyo económico otorgado.
- A la Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas por el apoyo para la participación en la "*Primera Bienal del Grupo Especializado en Resonancia Magnética Nuclear*" en Calella-Barcelona, España (Octubre, 2002) y por el apoyo para la adquisición de reactivos a través del "Programa de Apoyo para Estudios de Posgrado" (PAEP) No. 208310.
- Al Consejo Superior de Investigaciones Científicas de España por el apoyo para la participación en el congreso "*Small Molecule NMR Conference, SMASH*" en Verona, Italia (Septiembre, 2003).

- A la familia *Medina Franco*, por su aprecio y apoyo.
- A la *M en C. Lucero M. Ríos*, al *Dr. Fernando Cortés*, a la *Dra. Rosa Maria G* y a todos aquellos compañeros actuales y pasados del grupo de fisicoquímica orgánica del *Dr. Cuevas* y al grupo de química teórica del Instituto de Química de la UNAM.

Artículos publicados

- *ARKIVOC* 2003, 132-148

Toward the origin of the conformational preference of 2-methoxyoxane, a model useful to study the anomeric effect.

Karina Martínez, Fernando Cortes, Ingrid Leal, Vanessa Reyna, Delia Quintana, Sandra Antúnez and Gabriel Cuevas*

- *Journal of Organic Chemistry* 2004, 69, 7266-7276.

Manifestation of Stereoelectronic Effects on the Calculated Carbon-Hydrogen Bond Lengths and One Bond $^1J_{C-H}$ NMR Coupling Constants. Relative Acceptor Ability of the Carbonyl (C=O), Thiocarbonyl (C=S), and Methylenedene (C=CH₂) Groups Towards C-H Donor Bonds

Karina Martínez-Mayorga, Eusebio Juaristi* and Gabriel Cuevas*

- *Angewandte Chemie Int. Ed. Engl.* 2005, en prensa.

Are the Variations of One-Bond C-H Coupling Constants in O-C-H Fragments a Manifestation of $nO \rightarrow \sigma^*CH$ Stereoelectronic Interaction?

Karina Martínez-Mayorga, María del Carmen Fernández-Alonso, Néstor F. López-Mora, Charles L. Perrin, Jesús Jiménez-Barbero, Eusebio Juaristi and Gabriel Cuevas*

Participación en congresos nacionales

- *Congreso de la Sociedad Química de México*, Ixtapa, Guerrero, México, **2001**.
- *Simposio Interno del Instituto de Química, UNAM México*, 8-11 Marzo **2004**.
- *Congreso de la Sociedad Química de México*, Mérida Yucatán, México. 3-7 Octubre, **2004**.

Participación en congresos internacionales

- *XXV Congreso de la Federación Latinoamericana de Química*, Cancún Quintana Roo. México. Septiembre, **2002**.
- *Primera Bienal del Grupo Especializado de Resonancia Magnética Nuclear de la Real Sociedad Española de Química*, Calella, Barcelona España, 20-23 Octubre, **2002**.
- *Small Molecule NMR Conference, SMASH*. Verona, Italia. 14-17 Septiembre, **2003**.
- *17th International Conference on Organic Synthesis*, Shanghai, China, 15-20 Agosto, **2004**.
- *ACS 228th National Meeting*, Philadelphia PA USA, 22-26 Agosto, **2004**.
- *V Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera*, Tijuana, B. C. México. 29-30 Septiembre y 1 de Octubre, **2004**.

CONTENIDO

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
INTRODUCCIÓN	iii
Análisis conformacional y efectos estereoelectrónicos	1
La constante de acoplamiento	5
Definición formal de la constante de acoplamiento	8
Metodología en el programa deMon	11
Análisis NBO	12
METODOLOGÍA COMPUTACIONAL	15

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CAPÍTULO 1. Estudio del efecto Perlin en tiociclohexanona, metilenciclohexano y compuestos análogos	18
Efecto Perlin en tiociclohexanona y metilenciclohexano	22
Aumento del Efecto Perlin en metilenos alfa a dos grupos funcionales	26
Importancia de la orientación del par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno	33
Naturaleza electrónica del grupo carbonilo. Lactonas	34
Efecto Perlin en dicarbonil-ciclohexanos	39
Referencias bibliográficas	43
CAPÍTULO 2. Modificaciones en la constante de acoplamiento respecto a la orientación del enlace C-H en los segmentos X-C-H (X = O, S, N) y Y=C-C-H (Y = O, S, CH₂)	45
Segmento O-C-H. Oxano (ox), etil-metil-éter (eme) y dimetileter (dme)	53
Segmento S-C-H. Tiano (tia), etil-metil-tioeter (emte) y dimetil-tioeter (dmte)	69
Segmento N-C-H. Azano (az), (R)-etil-metil-amina (ema-R) y (S)-etil-metil-amina (ema-S)	78
Segmento Y=C-C-H (Y = O, S, CH ₂). Etil-metil-cetona (emc), etil-metil-tiocetona (emtc) y 2-metilbuteno (2-mebu)	92
Referencias bibliográficas	103

CAPÍTULO 3. Evaluación experimental de las longitudes de enlace y de las constantes de acoplamiento C-C en la reacción de fragmentación de Grob.	105
Síntesis y caracterización de los isómeros <i>endo</i> y <i>exo</i> de la 7- <i>tert</i> -butil-2-hidroxi-biciclo-[3.3.1]-nonan-9-ona	107
Experimento Inadequate-1D y difracción de rayos X	108
Referencias bibliográficas	116
CAPÍTULO 4. Estudio de la preferencia conformacional del 2-metoxioxano como un modelo útil del efecto anomérico	117
Consideraciones Energéticas	120
Consideraciones Geométricas	124
Análisis de los modos normales de vibración. Contribuciones de la entalpía y de la entropía al equilibrio conformacional	127
Referencias bibliográficas	129
Anexos	

RESUMEN

La energía asociada a los procesos que controlan el reconocimiento molecular, la selectividad en los procesos de reactividad, la conformación molecular es extraordinariamente pequeña si se compara con la energía de formación de un compuesto químico. Una parte importante de esta energía tiene su origen en interacciones estereoelectrónicas. Las interacciones electrónicas son controladas por el arreglo relativo de los átomos en una molécula y por la capacidad que tienen los orbitales ocupados de alta energía (HOMO) de interactuar con orbitales vacíos de baja energía (LUMO).

Durante mucho tiempo se ha aceptado que son estas interacciones las que dominan los procesos conformacionales moleculares. Así, los fenómenos como la barrera conformacional del etano se han pretendido explicar empleando únicamente estos argumentos.

Una de las contribuciones más importantes de este trabajo es el presentar que las interacciones dipolo-dipolo son complementarias a los efectos estereoelectrónicos como efectos que permiten estabilidad molecular. Éstos incluso pueden ser dominantes, como en el caso del comportamiento de las constantes de acoplamiento en el oxano. En este trabajo se propone un modelo que involucra el efecto del momento dipolar en la distribución de los electrones en átomos directamente acoplados.

A través del análisis de Fourier de la dependencia de la constante de acoplamiento a un enlace $^1J_{C-H}$ con el ángulo diedro H-C-X-C, se puede concluir que las interacciones estereoelectrónicas son tan importantes como las interacciones dipolo - dipolo.

Se abordan también sistemas más complejos como lo son los compuestos carbonílicos y tiocarbonílicos. Se describe el origen estereoelectrónico de la acidez de los protones ubicados en posición alfa al grupo carbonilo (antes se creía que era de tipo inductivo) y la aditividad de los efectos estereoelectrónicos cuando se combinan varios grupos donadores en una molécula.

Con el interés de generalizar el estudio de las constantes de acoplamiento a un enlace C-H se abordó el estudio de los acoplamientos C-C, se revisó la reacción de fragmentación de Grob, encontrándose la participación de efectos estereoelectrónicos en el estado basal.

Finalmente se abordó el estudio del 2-metoxi-oxano, en el estudio del efecto anomérico. Se demostró la existencia de sólo 3 conformeros en la superficie de energía potencial y se apoyan con pruebas experimentales complementarias encontradas en la literatura.

ABSTRACT

The energy associated with the phenomena that control molecular recognition, selectivity in reactivity processes, and molecular conformation is extraordinarily small when compared to the formation energy of a chemical compound. An important part of this energy has its origin in stereoelectronic interactions. These interactions are controlled by the relative arrangement of lone pairs within a molecule and by the capacity of some orbitals populated by high energy electrons to interact with empty low energy orbitals.

It has been generally accepted that these are the interactions that predominate in molecular processes. For example, phenomena such as the conformational barrier of ethane have been explained using only these arguments.

One of the major contributions of this work is show that dipole-dipole interactions are complementary to the stereoelectronic effects and can even be dominant as evidenced by the behavior of coupling constants of oxane. In this study, a model is proposed to explain the effect of the dipolar moment in electron distribution in atoms that are directly coupled.

Using Fourier analysis of the dependence of the coupling constant to a $^1J_{C-H}$ bond with a dihedral H-C-O-C angle, it can be concluded that stereoelectronic interactions are just as important as dipole-dipole interactions. It is also analyze more complex systems such as carbonylic and tiocarbonylic compounds.

It has been possible to describe the stereoelectronic origin of the acidity of protons located in position alpha to the carbonyl group (before, it was believed that it was only of an inductive nature) and the additivity of the stereoelectronic effects when several donating groups are combined in a molecule.

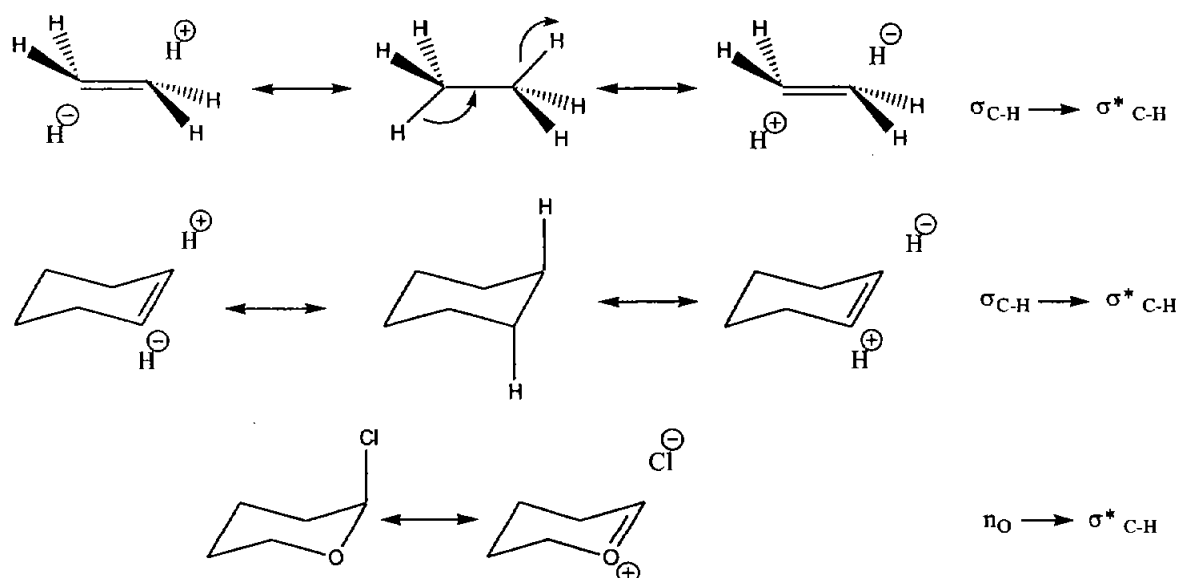
In order to apply this methodology to more general systems, coupling constants of a $^1J_{C-C}$ bond as indexes of the participation of stereoelectronic effects on reactivity were studied. Under this new perspective, Grob's fragmentation reaction was studied, and it is propose that the origin of its dependence with the stereochemistry of the nucleofuge is stereoelectronic.

Finally, 2-methoxy-oxane was analyzed as a fundamental system for the study of the anomeric effect. It was found that the schemes that are generally used to show the anomeric effect (6 conformers, 3 axial and 3 equatorial) are not correct. It was verified, with complementary experimental data, that only 3 conformers exist on the potential energy surface.

INTRODUCCIÓN

Los efectos estereoelectrónicos son interacciones hiperconjugativas, que permiten la deslocalización electrónica y producen estabilidad molecular. La importancia de los efectos estereoelectrónicos se puso rápidamente de manifiesto en el origen de la química misma, cuando se estudió la reacción de sustitución electrofílica aromática y se advirtió que existían grupos que la activan y grupos que la desactivan. Posteriormente se encontró que ciertos grupos favorecían ciertas posiciones. Por ejemplo, los grupos activantes tienden a orientar la sustitución en las posiciones *orto* y *para* del benceno.

Se requirió de un gran desarrollo de la química para que, una vez maduro el análisis conformacional, se estableciera la teoría estereoelectrónica debida al Prof. Pierre Deslongchamps.¹ La transferencia electrónica se produce sólo cuando se cubren ciertos compromisos conformacionales que permiten que un par electrónico o un enlace de alta energía interactúe con un orbital vacío de baja energía. La explicación del efecto anomérico en carbohidratos en términos de interacciones de tipo $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ fue uno de los primeros éxitos de esta teoría.² Otros efectos conformacionales, como el efecto gauche (preferencia por la conformación gauche (sinclinal) en sistemas que contienen átomos pequeños y fuertemente electronegativos (F, O, CN) aún en condiciones estéricas y dipolares desfavorables),³ también se han explicado en términos estereoelectrónicos.⁴



Esquema 1. Ejemplo de deslocalización

Sin embargo, se han cometido excesos en su aplicación. Se ha propuesto que el etano prefiere una conformación alternada debido a la interacción estabilizante $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, es decir un enlace σ_{C-H} dona densidad electrónica a un orbital σ^*_{C-H} al que le es antiperiplanar. También en el ciclohexano se propone la participación de esa interacción en su estabilización. Desde luego que estas interacciones participan en la estabilización de estas moléculas, pero no es la interacción más importante.

Se sabe que los átomos de hidrógeno en posición axial muestran corrimiento químico a campo alto en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) respecto a los ecuatoriales. Esto es un índice de acumulación de carga. Sin embargo, en promedio, no debe haber cambio en su carga debido a las dos formas de transferencia que se muestran en el Esquema 1. Esto es una prueba de que los efectos estereoelectrónicos pueden no ser la respuesta a todos los fenómenos, lo que no quiere decir que no es importante o reste importancia a los éxitos que ha tenido.

El objeto de este trabajo es el evaluar las constantes de acoplamiento C-H a un enlace ($^1J_{C-H}$) como índices de deslocalización estereoelectrónica y la posibilidad de generalizar su uso a constantes de acoplamiento C-C considerando la posible participación de interacciones dipolo-dipolo, así como el origen del efecto anomérico en el 2-metoxi-oxano y la importancia de las interacciones estereoelectrónicas en su comportamiento conformacional.

Referencias Bibliográficas

¹ Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: New York, 1983.

² Lucken, E. A. C. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2954. Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Topics Stereochem.* **1969**, *4*, 39. Juaristi, Eusebio; Cuevas, Gabriel. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 1847-50. Juaristi, E; Cuevas, G; Flores-Vela, A. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 6927-30.

³ Juaristi, E.; Eliel, E. L.; Lehmann, P. A.; Domínguez, X. A. *Tópicos modernos de estereoquímica*. Limusa 1983. Juaristi, E., *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*. IPN-SEP 1997.

⁴ Wolfe, S.; Rauk, A.; Tel, L.M. Csizmadia, I.G. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 136. Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 102.

ANTECEDENTES

Análisis conformacional y efectos estereoelectrónicos

El modelo de la geometría tetraédrica del carbono fue propuesta por Paterno¹ en 1869 y popularizada por van't Hoff y Lebel en 1874, seguida del concepto del arreglo conformacional del ciclohexano de Sachse* (que puede ser considerado el padre del análisis conformacional). Sin embargo, no fue hasta que Mohr en 1918 propuso que la interconversión del ciclohexano ocurría a temperatura ambiente, que estos conceptos fueron aceptados.² Por otro lado, mediante experimentos de RMN a diferentes temperaturas, Jensen³ logró observar los conformeros axial y ecuatorial del clorociclohexano, con lo que quedó demostrada la existencia de la conformación de silla de los anillos de seis miembros.

Fue hasta 1950 que el análisis conformacional cobró gran importancia, tanto en la química de los productos naturales como en estudios de mecanismos de reacción, gracias al trabajo de Barton quien mostró en forma contundente la importancia y las consecuencias químicas que tenía el que los sustituyentes adoptaran la posición axial o la ecuatorial.⁴

En 1958 R. V. Lemieux dio a conocer su estudio de las constantes de acoplamiento en una serie de azúcares, Karplus notó que los datos presentados por Lemieux se ajustaban perfectamente con sus predicciones y en 1959⁵ publicó una ecuación que ha resultado indispensable para el análisis conformacional. Su ecuación describe la relación entre las constantes de acoplamiento y el ángulo diedro de hidrógenos vecinos. Dada la aceptación en la comunidad científica y a las aplicaciones de su ecuación, Karplus⁶ publicó en 1963 otra comunicación en la revista *The Journal of the American Chemical Society (JACS)* siendo éste el decimoséptimo artículo más citado en la historia de ésta revista. La ecuación de Karplus puede ser catalogada como un caso particular de la serie de Fourier:

$${}^3J_{\text{HH}} = A \cos(2\tau) + B \cos(\tau) + C$$

Donde J_{HH} es la constante de acoplamiento H-H, τ es el ángulo diedro involucrado y A, B, C son los coeficientes de ajuste de la ecuación.

Desde el punto de vista de la geometría significa que un protón interactúa con sus protones vecinos dependiendo del arreglo geométrico entre ambos. Los protones ortogonales (aquellos que tienen un ángulo diedro de 90°) no tienen interacción.

* Desafortunadamente, Sachse pensó que la interconversión del ciclohexano ocurría solamente por calentamiento. Esta hipótesis se refutó y desvirtuó su teoría, pero si se acepta que todo proceso que sucede por arriba de 0 K es un proceso térmico, entonces Sachse tenía razón.

Más aún, Karplus observó que su relación podía ayudar a la determinación de la conformación en moléculas orgánicas con cierta rigidez, como los azúcares de Lemieux. En la actualidad la ecuación de Karplus sigue siendo de gran utilidad no sólo en moléculas pequeñas sino también en macromoléculas como las proteínas.

Las contribuciones de Sachse, Barton y Karplus, entre muchos otros, han conducido al estado actual del análisis conformacional. Éste es ahora definido como el estudio de las propiedades físicas y químicas de los compuestos en términos de su conformación (o conformaciones). La conformación, a su vez, es el arreglo no idéntico de los átomos en una molécula obtenidos por rotación alrededor de uno o más enlaces entre átomos, que contienen al menos un sustituyente. Dicha rotación no es libre pues a cada giro se asocia una energía y unas conformaciones son más estables que otras.

Los métodos que a continuación se listan son utilizados en análisis conformacional, su descripción y aplicación en este campo se encuentran detallados en la literatura.^{2,7}

- Métodos de difracción
 - Difracción de rayos-X
 - Difracción de neutrones
 - Difracción de electrones
- Métodos termodinámicos
 - Calorimetría
 - Métodos basados en equilibrios Termodinámicos
- Métodos espectroscópicos
 - Microondas
 - Infrarrojo
 - Raman
 - Ultravioleta-Visible
 - Dicroísmo circular y Dispersión óptica rotatoria
 - Resonancia magnética nuclear
- Métodos computacionales
 - Basados en mecánica y dinámica molecular
 - Basados en mecánica cuántica
 - Basados en la densidad electrónica

Las diferentes conformaciones dan lugar entonces al análisis conformacional. Sin embargo, ¿por qué la rotación alrededor de los enlaces no es libre? y ¿por qué algunos conformeros son más estables que otros?

Dentro de las interacciones estabilizantes que explican estas preferencias se encuentran los efectos estereoelectrónicos, éstos se manifiestan por ejemplo en el efecto Perlin,⁸ (diferencia de las constantes de acoplamiento C-H en posición gem, en metilenos en posición alfa a heteroátomos) el efecto anomérico⁹ (preferencia que muestran los grupos electronegativos, que se encuentran en posición alfa a un heteroátomo, por adoptar la posición axial) entre otros.

A escala molecular, la geometría de más baja energía representa el arreglo conformacional más favorecido; es decir, la suma de todos los efectos que puedan participar tanto en la estabilización como en la desestabilización de una molécula dan como resultado el arreglo geométrico final.

El cálculo de la energía molecular involucra características estructurales específicas. Dentro de los factores que la afectan se encuentran la tensión angular en sistemas cíclicos y la desestabilización resultante de la distorsión de las longitudes o ángulos de enlace. Por otro lado, también existen interacciones estabilizantes que tienen requerimientos geométricos. Esto es, se requiere de una relación geométrica particular para maximizar la interacción entre los orbitales que producen un efecto estabilizante.

La primera mención de la importancia de la deslocalización y la geometría molecular fue hecha en 1937 por Freymann y Guéron¹⁰ quienes observaron que los enlaces C-H del metanol que mantienen un arreglo antiperiplanar (*app*) con los pares electrónicos no compartidos del átomo de oxígeno son más largos que el enlace C-H que es antiperiplanar al enlace O-H. Posteriormente, Edward¹¹ observó que los grupos alcoxi en el carbono-1 de anillos de piranosa eran más estables en la posición axial que en la ecuatorial, en contraste con el orden normal de estabildades conformacionales derivadas del ciclohexano. La explicación propuesta por Edward consistió en un modelo electrostático en el que la suma de los vectores de los momentos dipolares parciales permite deducir cuál será la conformación favorecida (Figura 1). El término “efecto anomérico” fue propuesto por Lemieux para referirse a este fenómeno.⁹

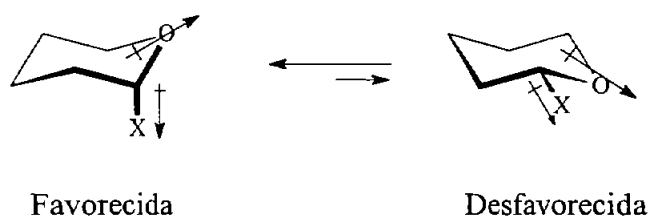
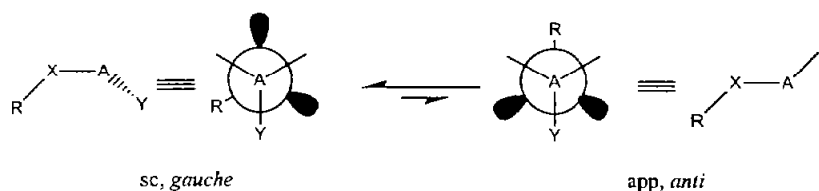


Figura 1. Modelo electrostático propuesto por Edward para explicar el efecto anomérico.

El efecto anomérico generalizado es definido como la excepcional preferencia por la disposición sinclinal (*sc*, *gauche*) sobre la antiperiplanar (*app*, *anti*) en segmentos R-X-A-Y donde A es un elemento electronegativo, Y denota a un átomo más electronegativo que A, X corresponde a un elemento que posee pares electrónicos no compartidos y R es un grupo alquilo o un átomo de hidrógeno.¹²



Por otro lado, en 1957 Bohlmann observó en el espectro de infrarrojo que los enlaces C-H antiperiplanares (*app*) al par electrónico no compartido de un átomo de nitrógeno vecino, en aminas conformacionalmente fijas, presentan frecuencias de elongación características.¹³ La explicación que se le ha dado a este hecho es que el par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno se deslocaliza en el hidrógeno *app* (Figura 2), dando como resultado que el enlace C-H_{*app*} sea más largo y débil que el enlace C-H_{*gauche*}. En el lenguaje de Cieplak,¹⁴ este hecho puede ser descrito como una hiperconjugación del tipo $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{app}}$. Posteriormente, este fenómeno fue estudiado en metilaminas.¹⁵

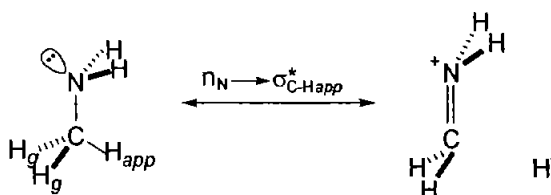


Figura 2. Hiperconjugación en metilaminas.

La interpretación física de los efectos estabilizantes está dada en términos del traslape entre orbitales ocupados de alta energía y orbitales de antienlace de baja energía, debiéndose cumplir que los orbitales interactuantes deben estar próximos en energía y tener un traslape eficiente, lo que implica tener una simetría apropiada. Existe una preferencia por aquella conformación en la que el mejor orbital donador (ya sea un par electrónico no compartido o un enlace) es antiperiplanar al mejor orbital aceptor.¹⁶

En resumen, el término *efectos estereoelectrónicos* es utilizado para describir relaciones entre estructura, conformación, energía y reactividad que puede ser entendido como interacciones de orbitales dependientes de la geometría.¹⁷

Desde el punto de vista práctico, el conocimiento de la forma tridimensional de las moléculas y su correspondiente distribución de carga, son de gran utilidad para un mejor entendimiento de los fenómenos de organización y reconocimiento molecular así como de la actividad biológica de fármacos y contribuye al diseño de síntesis orgánicas de manera más eficiente, entre muchas otras aplicaciones.⁷

La constante de acoplamiento

Los efectos estereoelectrónicos se manifiestan en las frecuencias de vibración de los enlaces y en los valores de las constantes de acoplamiento y pueden ser medidos a partir de estas manifestaciones. De hecho, se pueden observar también por su efecto sobre la geometría molecular; es decir, en las distancias y ángulos de enlace. Es de especial interés el cambio asociado a las constantes de acoplamiento, pues se les puede estudiar empleando RMN.

La RMN moderna puede ser dividida en diversas categorías, éstas incluyen:

- RMN de alta resolución, en medio homogéneo.
- RMN de alta resolución de núcleos muy relajados, que exhiben líneas muy anchas, tal como los polímeros.
- Estudio de sólidos utilizando técnicas de giro orientado al ángulo mágico.
- RMN-3D de imagen con resolución de 1 mm, o menor.

La RMN de alta resolución se emplea comúnmente en los laboratorios de investigación, ya que está directamente relacionada con el análisis estructural y conformacional. El tipo de información asequible vía la RMN de alta resolución es:

- Análisis de grupos funcionales (*desplazamientos químicos*)

- Conectividad y orientación (*constantes de acoplamiento*)
- Conectividad a través del espacio (Efecto nuclear Overhauser)
- Análisis conformacional, secuencia y estructura de biomoléculas
- Dinámica molecular (Análisis de la forma de la línea (*lineshape análisis*), fenómenos de relajación, etc).

La constante de acoplamiento es una de las herramientas más importantes y útiles en el análisis conformacional mediante RMN, ésta es definida como la separación, medida en Hz, de una señal dividida en dos o más líneas. Esta separación se produce por el campo magnético inducido de los núcleos vecinos respecto al núcleo en observación.

Hay, entre otras, tres contribuciones al Hamiltoniano¹⁸ que describen las perturbaciones que surgen a partir de la interacción magnética de los núcleos con el momento magnético de espín de un electrón. Una contribución involucra el *movimiento de los electrones*, otra representa la *interacción dipolo-dipolo* entre el momento nuclear electrónico y magnético y una tercera que surge del *acoplamiento del espín nuclear vía el espín de los electrones*. Este último término es la contribución dominante en las constantes de acoplamiento H-H y C-H a un enlace.

En la Figura 3 se muestra que la frecuencia de resonancia del núcleo A es dependiente de la alineación de X. La señal A se abre en dos partes iguales debido a que X se encuentra poblada en las dos alineaciones posibles (en contra y a favor del campo magnético externo, B_0) prácticamente en igual proporción.

El camino por el cual la información núcleo-núcleo puede ser transferida es a través de los electrones de enlace.¹⁹ Sin embargo, con el fin de que los electrones transmitan la información acerca de la orientación de núcleos vecinos en el campo magnético, debe haber interacción entre el núcleo y los electrones. En el caso de los acoplamientos H-H y C-H esta interacción surge principalmente del llamado contacto de Fermi. El contacto de Fermi es el nombre usado para describir la directa entre el momento magnético de los núcleos interactuantes.

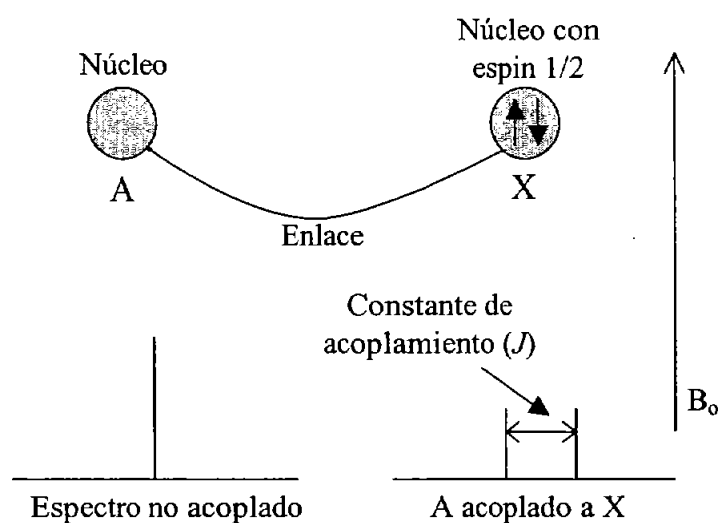


Figura 3. Representación esquemática de la constante de acoplamiento

A continuación se describe (mediante el modelo vectorial de Dirac) una representación gráfica de cómo se lleva a cabo el acoplamiento entre un par de núcleos. Este modelo es una simplificación de lo que realmente está ocurriendo, sin embargo, es de gran utilidad para entender el proceso de acoplamiento espín-espín.

El estado energéticamente preferido entre un par de núcleos es aquel en el cual el momento magnético nuclear y el momento magnético del electrón más cercano están en una configuración antiparalela. De acuerdo al principio de exclusión de Pauli el segundo electrón del enlace debe estar orientado con espín opuesto al primer electrón. Dado que este segundo electrón se encuentra, en promedio, más cercano al segundo núcleo, la orientación preferida de este segundo núcleo será la antiparalela al segundo electrón. De esta manera, cada núcleo responde a la orientación del otro núcleo. La configuración energéticamente favorecida para la molécula HD es mostrada en la Figura 4.

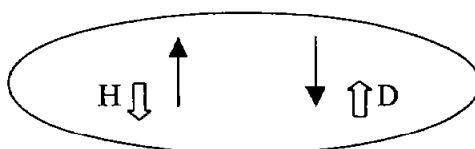


Figura 4. Acoplamiento indirecto espín-espín transmitido a través de los electrones de enlace.

Las constantes de acoplamiento han sido empleadas desde el surgimiento del análisis conformacional y constan de tres partes: magnitud, signo y unidades.²⁰ La magnitud de la constante de acoplamiento depende del número y tipo de enlaces a través de los cuáles se están acoplando los núcleos, así como de los átomos involucrados. Por ejemplo, los protones geminales tienen acoplamientos alrededor de 12 Hz, mientras que los protones separados por tres enlaces tienen acoplamientos entre 2 y 9 Hz, dependiendo del ángulo diedro entre ellos. Por otro lado, el acoplamiento entre el átomo de carbono-13 y protones puede ser hasta de 150 Hz, incluso puede tener valores mayores a 300 Hz en acoplamientos que involucran metales de transición.

Es por esto que la constante de acoplamiento ha sido utilizada desde el surgimiento del análisis conformacional. Su medición experimental ha sido recopilada en tablas²¹ que permiten la fácil identificación del arreglo conformacional. Actualmente, esa gran cantidad de información se encuentra recopilada en programas computacionales que permiten realizar el análisis rápidamente.²²

Sin embargo, el proceso de acoplamiento de espines nucleares no es un proceso sencillo e involucra varios factores. En un esfuerzo por calcular las constantes de acoplamiento Malkin, Malkina y Salahub²³ desarrollaron una metodología cuya aplicación ha sido de gran utilidad no sólo en la predicción de constantes de acoplamiento en análisis conformacional, sino también en el estudio de efectos estereoelectrónicos.

Dentro de esta metodología, se consideran las tres contribuciones más importantes a las constantes de acoplamiento: El contacto de Fermi (FC), la interacción paramagnética del espín-orbital (PSO) y la interacción diamagnética del espín-orbital (DSO). El término espín dipolar (SD) y los términos cruzados tales como FC-SD son ignorados en este código y ha permitido profundizar en el estudio del efecto Perlin y el efecto anómérico, entre otros fenómenos conformacionales.

Definición formal de la constante de acoplamiento

El acoplamiento dipolar entre espines nucleares se promedia a cero en líquidos debido al movimiento molecular. Sin embargo, el acoplamiento espín-espín ocurre. Este acoplamiento debe ser indirecto, ya que debe ser transmitido vía los electrones del sistema. De hecho, esto implica la existencia de acoplamiento entre el núcleo y los electrones. El acoplamiento que involucra los electrones ocurre mediante varios mecanismos. El primero, consiste en una interacción entre el momento magnético debido al espín nuclear y al del movimiento del orbital del electrón (el término

electrón orbital) (H_1). El segundo (H_2) es la interacción dipolar entre el espín del electrón y el espín nuclear (el término dipolar del espín electrónico). El tercer término es el contacto de Fermi (H_3).²⁴

En solución, la energía de interacción entre pares de núcleos magnéticos $E_{NN'}$ es proporcional al producto escalar del momento angular del espín nuclear:²⁵

$$E_{NN'} = h J_{NN'} \mathbf{I}_N \cdot \mathbf{I}_{N'}$$

Donde I_N y $I_{N'}$ son los momentos del espín angular del núcleo N y N' en unidades de \hbar y la constante de acoplamiento $J_{NN'}$ en seg^{-1} .

Para calcular las energías y las intensidades de las transiciones que pueden ser observadas en un espectro de RMN de un grupo de núcleos interactuantes, es necesario encontrar las energías y las funciones de onda del estado estacionario para el sistema en ausencia del campo magnético. Este campo oscilante causa entonces transiciones entre los estados.¹⁸

Funciones de onda de espín

Cada núcleo tiene un spin nuclear I . Cada núcleo con espín nuclear I adopta $2I + 1$ orientaciones en un campo magnético, separados por una diferencia de energía.

La energía (E_i) es directamente proporcional a la masa (m_i) y a la fuerza del campo magnético \mathbf{B}_0 , esto es, la energía está cuantizada en unidades $\gamma \hbar \mathbf{B}_0 / 2\pi$.

$$E_i = -m_i \frac{\gamma \hbar \mathbf{B}_0}{2\pi}$$

Donde γ es llamada constante giromagnética.

Cuando se aplica un campo magnético externo, el componente z del espín I_z tendrá un valor definido de $I = \frac{1}{2}$, este se denota como α para una función de onda en el cual I_z es $\frac{1}{2}$ y β para la función cuando es $-\frac{1}{2}$.

Para un núcleo con $I = \frac{1}{2}$, la diferencia en energía es:

$$\Delta E = E_{(m = -\frac{1}{2})} - E_{(m = \frac{1}{2})}$$

La constante giromagnética γ describe cuánto varía la energía del espín nuclear de un núcleo dado con los cambios en el campo magnético. Cada isótopo con espín nuclear diferente de cero tiene un único valor de γ .²⁶

El acoplamiento indirecto puede ser representado por el Hamiltoniano que involucra el producto escalar de los vectores de espín de todos los pares de espines del núcleo magnético:

$$\mathbf{H} = \sum_{i(j)} J_{ij} \mathbf{I}(i) \cdot \mathbf{I}(j)$$

Donde la constante J_{ij} es medida en ciclos por segundo.

La interpretación de las interacciones nucleares espín-espín fueron descritas por primera vez por Gutowsky y McCall y por Hanh y Maxwell. Ramsey y Purcell proporcionaron una teoría completa y exitosa basada en el Hamiltoniano para las interacciones electrón-núcleo.²⁵

El Hamiltoniano para el movimiento de los electrones en en ausencia de campo magnético puede ser dividido en tres partes principales:

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_1 + \mathbf{H}_2 + \mathbf{H}_3$$

La primera parte es:

$$\mathbf{H}_1 = \sum_k \left[\frac{1}{2} m_k \left[\left(\frac{\hbar}{i} \nabla_k + e/c \sum_N \hbar \gamma_N \mathbf{I}_N \times \mathbf{r}_{kN} / r_{kN}^3 \right)^2 \right] + V + H_{LL} + H_{LS} + H_{SS} \right]$$

El término entre paréntesis se refiere a la energía cinética de los electrones y a su interacción como partículas cargadas en movimiento en el campo magnético de los núcleos, en donde:

V = potencial electrostático

H_{LL} = Interacción electrónica orbital-orbital

H_{LS} = interacción espín-orbital

H_{SS} = interacción espín-espín

Ninguno de estos últimos involucra el vector de espín nuclear \mathbf{I}_N .

El segundo término es

$$\mathbf{H}_2 = 2\beta\hbar \sum_{kN\gamma N} \left\{ 3(\mathbf{S}_k \cdot \mathbf{r}_{kN})(\mathbf{I}_N \cdot \mathbf{r}_{kN}) r_{kN}^{-5} - (\mathbf{S}_k \cdot \mathbf{I}_N) r_{kN}^{-3} \right\}$$

Representa las interacciones dipolo-dipolo entre el momento magnético nuclear y el momento magnético electrónico.

La tercera parte es:

$$\mathbf{H}_3 = 16\pi\beta\hbar/3 \sum_{kN\gamma N} \delta(\mathbf{r}_{kN})(\mathbf{S}_k \cdot \mathbf{I}_N)$$

Donde $\delta(\mathbf{r}_{kN})$ es la función delta de Dirac* la cuál produce el valor a $\mathbf{r}_{kN} = 0$ en cualquier integración sobre las coordenadas del electrón k . Este término fue introducido por Fermi.

Dado que la función δ depende de las propiedades de los electrones y el núcleo, éste es referido como un término de contacto. Su magnitud para un sistema de un electrón puede ser deducido a partir de la mecánica cuántica relativista.¹⁸

Para encontrar la energía de acoplamiento nuclear por interacción vía los electrones del sistema es necesario tratar las partes del Hamiltoniano que dependen de I_N como una perturbación residual y efectuar el cálculo de la perturbación de segundo orden.

El Hamiltoniano de perturbación puede ser dividido en la parte que involucra la interacción entre el movimiento de los electrones con el momento nuclear magnético (H_1) y las partes que involucran la correspondiente interacción de los espines electrónicos (H_2 y H_3).

El término en H_1 que involucra Σ_k proporciona la energía cinética total y las interacciones magnéticas entre los movimientos del orbital electrónico y los momentos nucleares. H_2 proporciona interacciones dipolares magnéticas entre electrones en orbitales diferentes al s y el momento nuclear y finalmente H_3 da la interacción de Fermi entre espines en el orbital s y espines nucleares. En $H = H_1, H_2$ y H_3 están omitidos los términos que involucran interacciones dipolares de origen nuclear dado que estos se promedian a cero para moléculas en solución.²⁵

Metodología en el programa deMon

En una serie de artículos Malkin, Malkina y Salahub²³ introdujeron una nueva aproximación para el cálculo de las constantes de acoplamiento espín-espín utilizando la teoría de funcionales de la densidad (DFT).

Por definición el tensor de acoplamiento espín-espín $J_{MN,uv}$ es la segunda derivada de la energía total del sistema con respecto a los espines de los núcleos M y N .

De las contribuciones principales a la constante de acoplamiento espín-espín, el contacto de Fermi, es usualmente el más importante y el más sensible a los cambios en la geometría.

Para calcular el contacto de Fermi en esta metodología se utiliza la teoría de perturbación finita. Estos cálculos requieren una alta calidad de conjuntos de base, mallas amplias para incrementar la precisión de la integración numérica y la aproximación del espín no restringido que normalmente es

* Aún se discute si se considera una función o no.

aplicado a sistemas de capa abierta. Es por esto que en el cálculo de constantes de acoplamiento, es el contacto de Fermi el que consume el mayor tiempo de cómputo.

La segunda contribución en importancia es el término PSO, y es calculado utilizando la suma sobre los estados en el contexto de la teoría de perturbaciones DFT (SOS-DFT). La contribución PSO no es sensible a la calidad de la base o a la malla. De hecho, se utiliza una malla pequeña para el cálculo del término PSO para reducir el esfuerzo computacional total.

La contribución SP (espín-dipolar), después del término FC, es el que consume más tiempo. Al mismo tiempo la contribución SP es relativamente pequeña, de hecho es usualmente menor que el error en el cálculo del FC, es por esto que el término SP se ignora.

El cálculo de las constantes de acoplamiento se realiza utilizando la versión modificada del programa deMon-KS²³ junto con el código deMon-NMR. El funcional de intercambio que ha resultado más apropiado es el de Perdew-Wang y el de correlación el de Perdew (PP)

La habilidad de calcular apropiadamente las constantes de acoplamiento H-H, H-C, C-C cubre la mayoría de las necesidades de los especialistas en química orgánica y bioquímica (excepto para los acoplamientos H-N).

Una de las limitaciones del método es el que los funcionales de correlación e intercambio (LDA: *local density approximation* y GGA: *general gradient approximation*) son incapaces de describir apropiadamente las perturbaciones del espín (a través del mecanismo del contacto de Fermi) en moléculas que contienen N, B, P, etc.

Para estos caso la metodología de Malkin *et al.* proporciona resultados aproximados con errores sistemáticos.

Análisis NBO

La determinación de la configuración electrónica y la carga neta asociada a cada átomo en una molécula poliatómica es objeto de frecuentes estudios en química cuántica.

El análisis NBO esta basado en un método para transformar una función de onda dada en una forma localizada, en los correspondientes elementos de estructura de Lewis; pares electrónicos (un centro) y enlaces (dos centros). En el análisis NBO, la función de onda es transformada, vía orbitales naturales atómicos y orbitales híbridos a orbitales naturales de enlace, mediante una transformación unitaria.

Conjunto de base → NAOs → NHOs → NBOs → NLMOs

Los orbitales de enlace (NBOs) corresponden a los orbitales empleados usualmente en el lenguaje químico (sp^3 , sp^2 , np , etc) y corresponden con las estructuras de Lewis, en los cuáles los enlaces y pares electrónicos están estrictamente localizados.

El análisis NBO (Natural Bond Orbital) es entonces un análisis de población y ha cobrado gran popularidad. El primer paso consiste en la estimación de la energía de la molécula de Lewis (en la cuál no hay deslocalización). En un segundo cálculo se realiza la estimación de la energía con deslocalización. En este segundo cálculo, es posible incluir el procedimiento llamado "delesion", que consiste en eliminar la deslocalización electrónica de orbitales específicos.

Si la densidad electrónica es transferida de un orbital donador (por ejemplo, par electrónico no compartido) a un orbital de antienlace, ésta es referida como una interacción donador-aceptor.

Referencias Bibliográficas

- ¹ Paterno, E. *Giornale di Scienze Naturale ed Economiche di Palermo*, **1869**, 5, 117-122.
- ² Eliel, E.L.; Allinger, N.L.; Angyal, S.J.; Morrison, G.A., *Conformational Analysis* Wiley, New York, **1967**, p. 377.
- ³ Jensen, F.R.; Bushweller, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 3223-3225.
- ⁴ Barton, D.H.R., *Experientia*, **1950**, 6, 316.
- ⁵ Karplus, M., *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 11.
- ⁶ Karplus, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870.
- ⁷ Dodziuk, H., *Modern Conformational Analysis. Elucidation, Novel Exciting, Molecular Structures*, VCH Publishers, Inc. **1995**.
- ⁸ Perlin, A.S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2921-2924
- ⁹ Lemieux, R.U.; Pavia, A.A.; Martin, J.C.; Watanabe, K.A. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 4427.
- ¹⁰ Freymann, R.; Guéron, J. *Comptes Rendus* **1937**, 205, 859-861.
- ¹¹ Edward, J. T.; Che., Ind (London) **1955**, 102.
- ¹² Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Boca Raton, **1995**.
- ¹³ Bohlmann, F. *Angew. Chem.* **1957**, 69, 641.
- ¹⁴ Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4540-4552.
- ¹⁵ Krueger, P. J. J.; Wieser, H., *J. Mol. Struct.* **1970**, 5, 375.

-
- ¹⁶ Kirby, A. J., *Stereoelectronic Effects*, Oxford Chem. Primers, 1996. Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer Verlag: Berlin, 1983.
- ¹⁷ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, Part B, 3rd Ed.; Plenum Press. New York, 1990.
- ¹⁸ Pople, J. A.; Schneider, W. G.; Bernstein, H. J. *High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance*; McGraw-Hill book Co. Inc: New York, 1959.
- ¹⁹ Friebolin, H. *Basic one and two-dimensional NMR spectroscopy* 1993.
- ²⁰ Homans, S. W. *Dictionary of Concepts in NMR*. Oxford Science Pub. 1989.
- ²¹ Pretsch, E.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos* 1998. Springer Ibérica.
- ²² Pretsch, E. *Computer-aided structure elucidation: Spectra interpretation and structure generation*, 2002.
- ²³ Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Eriksson, L.A.; Salahub, D.R. *In Modern Density Functional Theory. A Tool for Chemistry*; Seminario, J.M.; Politzer, P. Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1995. Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Salahub, D.R., *J. Physics Letters* 1994, 221, 91. Malkina, O.L.; Salahub, D.R.; Malkin, V.G. *J. Chem. Phys.* 1996, 105, 8793-8800.
- ²⁴ Harris, R.K., *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 1996, Longman Scientific and Technical.
- ²⁵ McConnell, H. M., *J. of Chemical Physics*, 1956, 24, 460.
- ²⁶ Macomber, R. S., *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy* 1996.

METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

Metodología Computacional

La optimización total de la geometría (sin restricciones de simetría) de los compuestos analizados en el capítulo 1 se realizó utilizando el funcional híbrido B3LYP con la base 6-31G(*d,p*) con seis funciones *d* y diez funciones *f*. Las excepciones están marcadas con oportunidad.

Estos cálculos fueron llevados a cabo con el programa Gaussian 94 (G94).¹ Tal como está reportado en este protocolo el intercambio electrónico es tomado en cuenta mediante un funcional de correlación de combinación local y de gradiente corregido $C * E_C^{LYP} + (1 - C) * E_C^{VWN}$ donde LYP es el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr² incluyendo tanto el término de corrección local como de gradiente y VWN es el funcional de correlación de Vosco, Wilk y Nusair, el RPA es la solución de gas uniforme, es frecuentemente referido como Correlación Local de Densidad de espín (LSD).³ VWN es usado para proveer el exceso de correlación local requerido, dado que LYP contiene un término local esencialmente equivalente a VWN.²

El cálculo del funcional de densidad de las constantes de acoplamiento ¹H y ¹³C se realizó utilizando la aproximación propuesta por Malkin, Malkina y Salahub.⁴ Dentro de esta metodología se consideraron tres contribuciones a las constantes de acoplamiento de RMN: contacto de Fermi (FC), la interacción del orbital de espín paramagnético (PSO) y del orbital de espín diamagnético (DSO). El término espín-dipolar (SD) y términos cruzados como FC-SD fueron ignorados. El término FC es calculado con la teoría de perturbación finita (FPT), la contribución PSO es obtenida usando la teoría de perturbación del funcional de densidad: suma sobre todos los estados (SOS-DFPT)⁴ y el término DSO por integración numérica.⁴

Estas constantes de acoplamiento spin-spin se calcularon con una versión modificada del programa deMon-KS⁵ junto con el programa deMon-NMR.^{4,6} Se siguieron las sugerencias hechas por los autores de este código modificado; las constantes de acoplamiento espín-espín fueron calculadas utilizando el intercambio semilocal de Perdew y Wang^{7,8,9} y el funcional de correlación de Perdew^{8,9} una combinación que puede ser denotada como PP. Se utilizó un valor de 0.001 como parámetro de perturbación en FPT del término FC y el núcleo mas ligero es seleccionado como centro de la perturbación. La contribución PSO fue obtenida con la aproximación local 1.⁴ Se utilizó una malla fina (con 32 puntos radiales) con una iteración extra y el conjunto de base empleado en el cálculo de las constantes de acoplamiento fue IGLO-III de Kutzelnigg.¹⁰ Así, siguiendo la notación

usual, el nivel de teoría empleado para la determinación de las constantes de acoplamiento fue PP/IGLO-III//B3LYP/6-31G(*d,p*).

Los conformeros del proceso de inversión del oxano, tiano y azano fueron optimizados y caracterizados a través del análisis de sus modos normales de vibración a nivel B3LYP/6-311++G(2*d*,2*p*) utilizando Gaussian 94¹ a partir de los conformeros reportados en la literatura.¹¹ Para los sistemas alifáticos la modificación en la geometría consistió en el giro del ángulo diedro HCXC (X = O, S, N) y CCCC con incrementos de 20°, determinando en cada punto la geometría y energía total incluyendo únicamente la restricción de dicho ángulo diedro en la optimización parcial. El análisis NBO se llevó a cabo con la versión 3.1 incluida en Gaussian 94.¹² En el cálculo del funcional de la densidad de las constantes de acoplamiento ¹H-¹³C se utilizó la aproximación propuesta por Malkin, Malkina y Salahub⁴ a nivel BP/IGLO-III//B3LYP/6-311++G(2*d*,2*p*). Se utilizó una malla fina (con 32 puntos radiales) con una iteración extra y el conjunto base empleado en las constantes de acoplamiento fue el IGLO-III de Kutzelnigg.¹⁰ Así, el nivel de teoría para la determinación de las constantes de acoplamiento utilizado en este estudio fue PP/IGLO-III//B3LYP/6-311++G(2*d*,2*p*).

La optimización completa de la geometría de todos los conformeros de mínima energía estudiados en el capítulo 4 se realizaron a nivel MP2/6-31G(*d,p*) y B3LYP/6-31G(*d,p*) con el programa G94.¹ Se realizó una búsqueda uniforme con incrementos de 10° para el segmento O-C-O-C determinando en cada punto la energía total restringiendo solamente el ángulo diedro antes mencionado, en una optimización parcial de la geometría. El análisis NBO (Natural Bond Orbital) fue llevado a cabo con Gaussian NBO version 3.1 incluido en G94.¹² Para determinar la energía de la molécula hipotética de Lewis correspondiente a cada rotámero, se empleó la palabra clave NOSTAR.¹³

La determinación de la entropía molecular se realizó de acuerdo a Juaristi *et al.*¹⁴ Esta metodología ha sido útil en el estudio de la contribución de la entropía de mezcla en la energía libre conformacional de varios ciclohexanos y ciclohexanos heterosustituídos sobre la rotación de grupos sustituyentes. Debe considerarse que la entropía evaluada de esta manera toma en cuenta la molécula aislada y desprecia interacciones con el disolvente así como la entropía vibracional.

Referencias bibliográficas

- ¹ Gaussian 94, Revision D.4, Frisch, M. J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Keith, T.; Petersson, G.A.; Montgomery, J.A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M.A.; Zakrzewski, V.G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B.B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C.Y.; Ayala, P.Y.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Replogle, E.S.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Binkley, J.S.; Defrees, D.J.; Baker, J.; Stewart, J.P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J.A. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1995
- ² Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785-789; Miehlich, B.; Savin, A. Stoll, H.; Prüss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200.
- ³ Vosko, S.H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200
- ⁴ Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Casida, M.E.; Salahub, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5898-5908; Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Eriksson, L.A.; Salahub, D.R. *In Modern Density Functional Theory. A Tool for Chemistry*; Seminario, J.M.; Politzer, P. Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1995; Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Salahub, D.R. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 91-99; Malkina, O.L.; Salahub, D.R.; Malkin, V.G.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 8793-8800.
- ⁵ St-Amant, A.; Salahub, D.R. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *169*, 287.
- ⁶ Salahub, D.R.; Fournier, R.; Mlynarski, P.; Papai, I.; St-Amant, A.; Uskio, J. *In Density Functional Methods in Chemistry*; Labanowski, J. K., Anzelm, J. W., Eds.; Springer: New York, **1991**; p. 77.
- ⁷ Perdew, J.P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8800
- ⁸ Perdew, J.P. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822
- ⁹ Perdew J.P. *Phys. Rev. B* **1986**, *34*, 7406
- ¹⁰ Kutzelnigg, W.; Fleischer, U.; Schindler, M. *In NMR-Basic Principles and Progress*; Springer-Verlag: Heidelberg, **1990**; Vol. 33, p. 165.
- ¹¹ Fernández-Alonso, M. C.; Asensio, J. L.; Cañada, F. J.; Jimenez-Barbero, J.; Cuevas, G. *Chem. Phys. Chem.* **2003**, *4*, 754-757.
- ¹² NBO 3.0. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, y F. Weinhold, *Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI*, 1994.
- ¹³ Weinhold, F.A. *Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer, P.v.R., Ed. John Wiley and Sons, Ltd. Publishers: New York, 1998, Vol 3. p. 1805.
- ¹⁴ Juaristi, E.; Labastida, V.; Antunez, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4802.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CAPÍTULO 1

Estudio del efecto Perlin en tiociclohexanona, metilenciclohexano y compuestos análogos

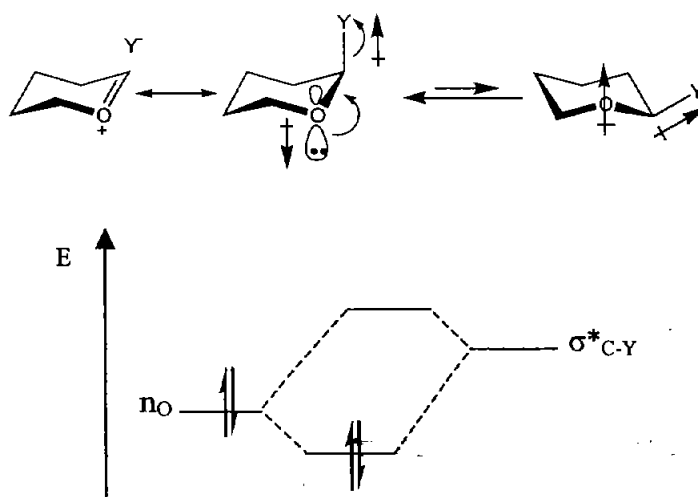
...because nuclear spin orientation information is transferred by the electron structure to the other nuclei in the molecule, empirically determined J-couplings speak directly to the nature of the chemical bond.

J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 12027

Estudio del efecto Perlin en ciclohexanotona, metilenciclohexano y compuestos análogos

Uno de los temas más estudiados en fisicoquímica orgánica es, como lo sugiere E. L. Eliel,¹ el efecto anomérico (EA), éste es definido como la tendencia que exhiben los sustituyentes electronegativos en el carbono anomérico en derivados de piranosa por adoptar la posición axial en lugar de la orientación ecuatorial. El gran interés en este tema se debe a que las interacciones fundamentales responsables del comportamiento conformacional inusual respecto al ciclohexano, que es un modelo básico en química, parecen ser también las responsables de los patrones de reactividad y estereoquímica de reacciones tanto químicas como bioquímicas.²

En el Esquema 1 se muestra cómo, tanto las interacciones electrostáticas dipolo-dipolo, como las interacciones estereoelectrónicas, están involucradas en la estabilización del conformero axial.^{3, 4}



Esquema 1

En el modelo de orbitales moleculares, ejemplificado en el Esquema 1, la combinación del orbital atómico correspondiente al par electrónico no compartido del átomo oxígeno (n_O) se combina con el orbital sigma de antienlace C-Y (σ^*_{C-Y}) dando origen a dos orbitales moleculares, uno de enlace (de menor energía que los orbitales que lo originan) y uno de antienlace (de mayor energía). En este contexto el término enlace se utilizará para referirse al orbital molecular formado por la combinación de los orbitales interactuantes.

Desde el punto de vista de interacciones estereoelectrónicas éstas involucran la participación de pares electrónicos no compartidos (o enlaces) y de orbitales de antienlace. En el Esquema 1 se muestra la interacción del par electrónico no compartido del átomo de oxígeno (n_O) con el orbital de antienlace, σ^*_{C-H} . En el lenguaje de Cieplak es denotado como: $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, este lenguaje será utilizado a lo largo de éste texto.

La interacción hiperconjugativa <dos electrones / dos orbitales> (Esquema 1) depende de la orientación relativa de los enlaces y los pares electrónicos no compartidos en una molécula, y es también inversamente proporcional a la diferencia de energía entre los orbitales interactuantes. Más aún, la orientación entre los enlaces y los pares electrónicos no compartidos en una molécula lleva al rompimiento y formación de enlaces, que es de fundamental importancia en áreas como la síntesis diastero y enantioselectiva.

El Efecto Perlin

La manifestación de efectos estereoelectrónicos en el infrarrojo, en las llamadas bandas de Bohlmann, fue también observada en las constantes de acoplamiento C-H a un enlace por Perlin y Casu.⁵ Ellos encontraron que la magnitud de la constante de acoplamiento del enlace $^{13}C-^1H_{ax}$ en posición alfa a un heteroátomo (oxígeno o nitrógeno) en anillos de 6 miembros es menor (entre 8-10 Hz) que la constante de acoplamiento $^{13}C-^1H_{ec}$. El término Efecto Perlin (EP) fue propuesto por Wolf⁶ para referirse a los efectos estereoelectrónicos que se manifiestan en las constantes de acoplamiento a un enlace C-H. Los heterociclohexanos de oxígeno o de nitrógeno presentan el llamado Efecto Perlin Normal (EPN), esto es $^1J_{C-H_{ax}} < ^1J_{C-H_{ec}}$ y se ha explicado en términos de la interacción hiperconjugativa del tipo $n_x \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$ (Figura 1.1). En cambio, el 1,3-ditiano presenta un Efecto Perlin Inverso (EPI) donde $^1J_{C-H_{ax}} > ^1J_{C-H_{ec}}$. Esta observación es explicada en términos de la hiperconjugación $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ec}}$ (Figura 1.2). Existen pruebas experimentales que apoyan estos modelos.^{7, 8}

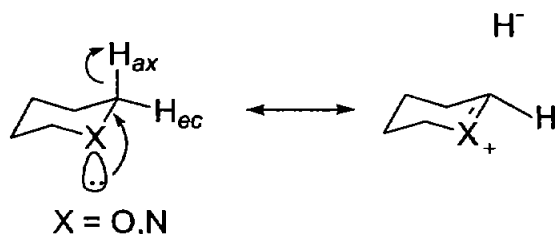


Figura 1.1

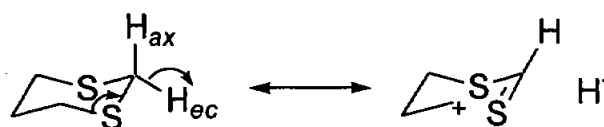


Figura 1.2

La reactividad (acidez) de los hidrógenos ubicados en posición alfa a grupos carbonilo ha sido atribuida a efectos inductivos,⁹ sin embargo el enlace C-H puede actuar como grupo donador y el grupo C=O como aceptor a través de la interacción hiperconjugativa $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (Figura 1.3).¹⁰

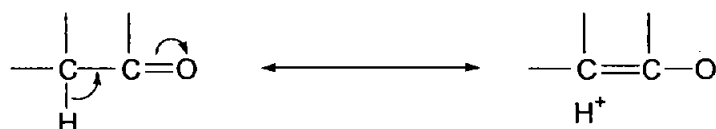


Figura 1.3 Hiperconjugación del enlace C-H en posición alfa al grupo carbonilo

Además, los grupos metileno de la posición β respecto al átomo de oxígeno en 1,3-dioxanos y 1,2,4-trioxanos,¹¹ presentan un efecto Perlin Inverso. La explicación propuesta por Anderson es la participación de un efecto en W entre el par electrónico no compartido del átomo de oxígeno y el enlace C-H ecuatorial, como se muestra en la Figura 1.4.

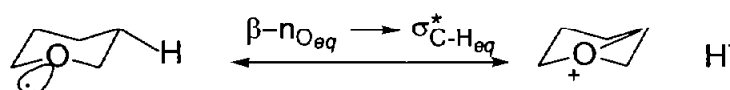


Figura 1.4 Hiperconjugación del par electrónico no compartido del átomo de oxígeno sobre el enlace C-H_{ec} de la posición β , de acuerdo con Anderson.

Sin embargo, recientemente se describió¹² que no es el par electrónico no compartido ecuatorial el que participa en la hiperconjugación, sino el orbital tipo- n_p axial (Figura 1.5) y que tiene mayor energía que el orbital de tipo n_s .

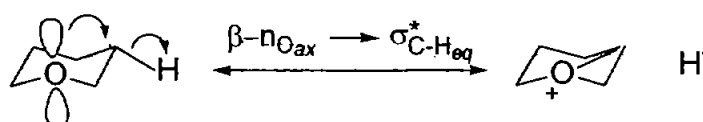


Figura 1.5 Hiperconjugación del par electrónico no compartido del átomo de oxígeno sobre el enlace C-H_{ec} de la posición β según Alabuguin

A continuación se presentan los resultados del estudio de las propiedades espectroscópicas ($^1J_{C-H}$) y estructurales (longitudes de enlace C-H) a nivel B3LYP/6-31G(d,p) y PP/IGLO-III//B3LYP/6-31G(d,p) de la ciclohexanotona (1.1) y el metilenciclohexano (1.2), así como sus mono (1.3-1.10) y dihetero-derivados (1.11-1.22). Se incluyen sistemas tipo lactona (1.23-1.34), las 1,2; 1,3 y 1,4-dicetonas (1.35-1.37) y sus correspondientes tio (1.38-1.40) y metiliden (1.41-1.43) análogos.

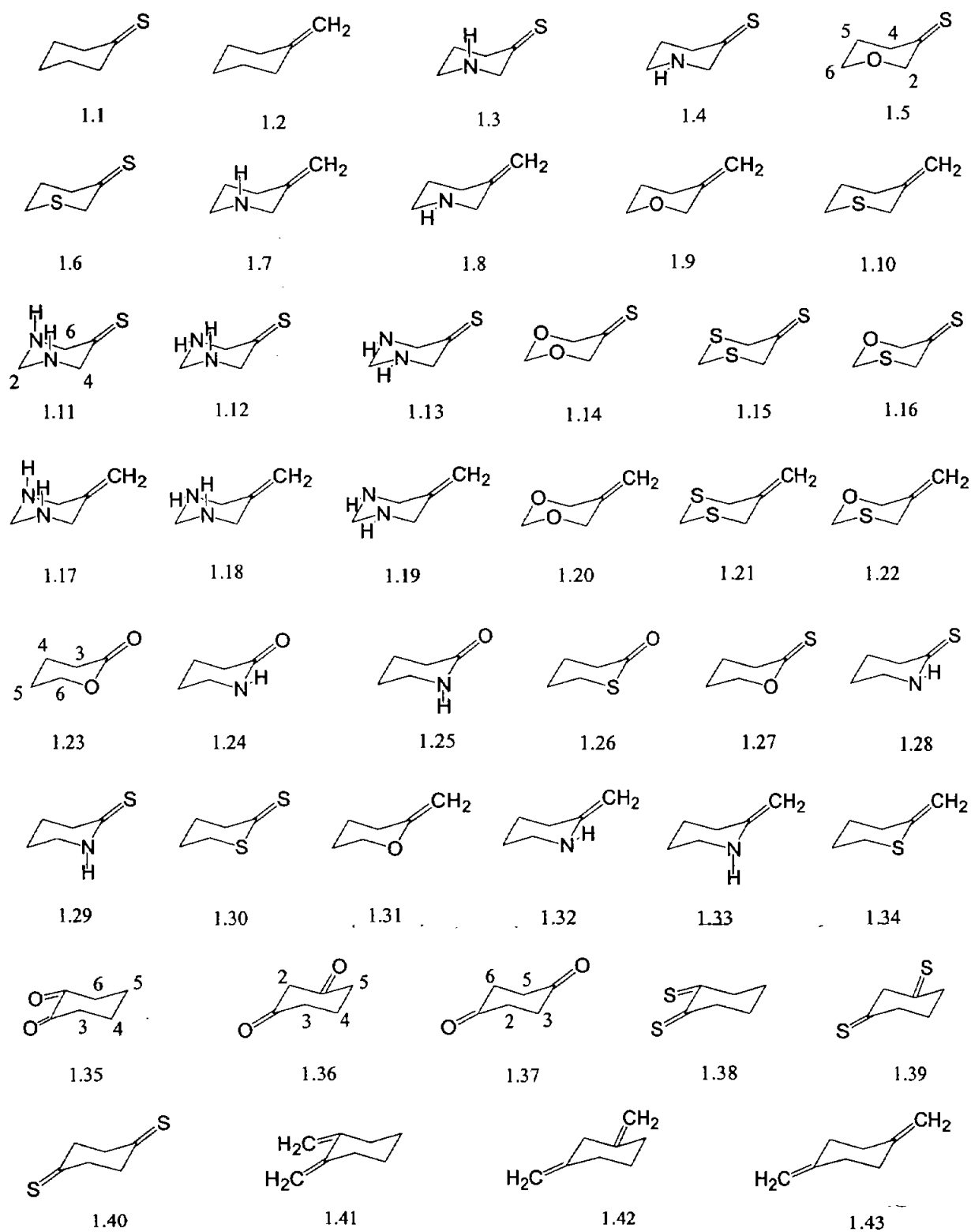


Figura 1.6 Moléculas estudiadas

En la Figura 1.6 se presentan las moléculas estudiadas. El primer compuesto corresponde a la ciclohexanotona (1.1) esta molécula es un análogo de la ciclohexanona.

La molécula 1.2 corresponde al metilenciclohexano; en este caso, el sistema π es un grupo aceptor menos eficiente que sus análogos ciclohexanona y ciclohexanotona.

Los compuestos 1.3 a 1.6 y 1.7 a 1.10 presentan un heteroátomo en posición β al grupo tiocarbonilo y de metilideno, respectivamente. Las moléculas 1.11 a 1.16 y 1.17 a 1.22 son los análogos 1,3-diheterosustituídos. Estos sistemas permitieron evaluar el efecto Perlin en metilenos que se encuentran entre uno o dos grupos funcionales, ya sea un grupo donador y uno aceptor o dos grupos donadores. Las moléculas 1.23-1.34 corresponden a sistemas tipo lactona y por lo tanto tienen diferencias importantes en la naturaleza electroattractora del grupo carbonilo siendo ahora menos electrofílico. Finalmente se estudiaron los sistemas dicarbónicos (moléculas 1.35-1.43) en posiciones 1,2; 1,3 y 1,4 en donde se evaluó la modificación del efecto Perlin debido a la presencia de dos grupos carbonilo en la molécula.

Efecto Perlin en ciclohexanotona y metilenciclohexano

En la Figura 1.7 se muestran las constantes de acoplamiento recientemente reportadas para el ciclohexano, la ciclohexanona y heterociclohexanos de azufre, oxígeno y nitrógeno.¹⁰ Como puede observarse, los metilenos (especialmente los que se encuentran en posición alfa al heteroátomo) presentan diferencias importantes en las constantes de acoplamiento de los protones axiales respecto a los ecuatoriales. En el ciclohexano la diferencia en constantes de acoplamiento es de 3.6 Hz, esto ha sido atribuido a la interacción $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$. Cuando el ΔJ es diferente a 3.6 Hz se puede esperar que otro tipo de interacciones participen. Esto es lo que ocurre con la presencia de otros átomos o grupos funcionales diferentes al carbono. Este valor es importante ya que puede considerarse como referencia.

Las constantes de acoplamiento C-H de los compuestos 1.1 y 1.2 calculadas en este trabajo se muestran en la Figura 1.8. La ciclohexanotona (1.1) presenta diferencias tanto en constantes de acoplamiento en la posición alfa, como en longitudes de enlace (Tabla 1.1). La longitud de enlace C2-H_{ec} es menor que la longitud C-H_{ax}; esto puede ser atribuido a la deslocalización $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=S}$. La diferencia en las longitudes de enlace y en las constantes de acoplamiento *ec/ax* en las posiciones β y γ son considerablemente menores debido a que el grupo carbonilo se encuentra más

alejado. Sin embargo, es importante señalar que el efecto en la posición γ es mayor que en β (más adelante se verá que incluso llega a producir un efecto Perlin inverso: EPI).

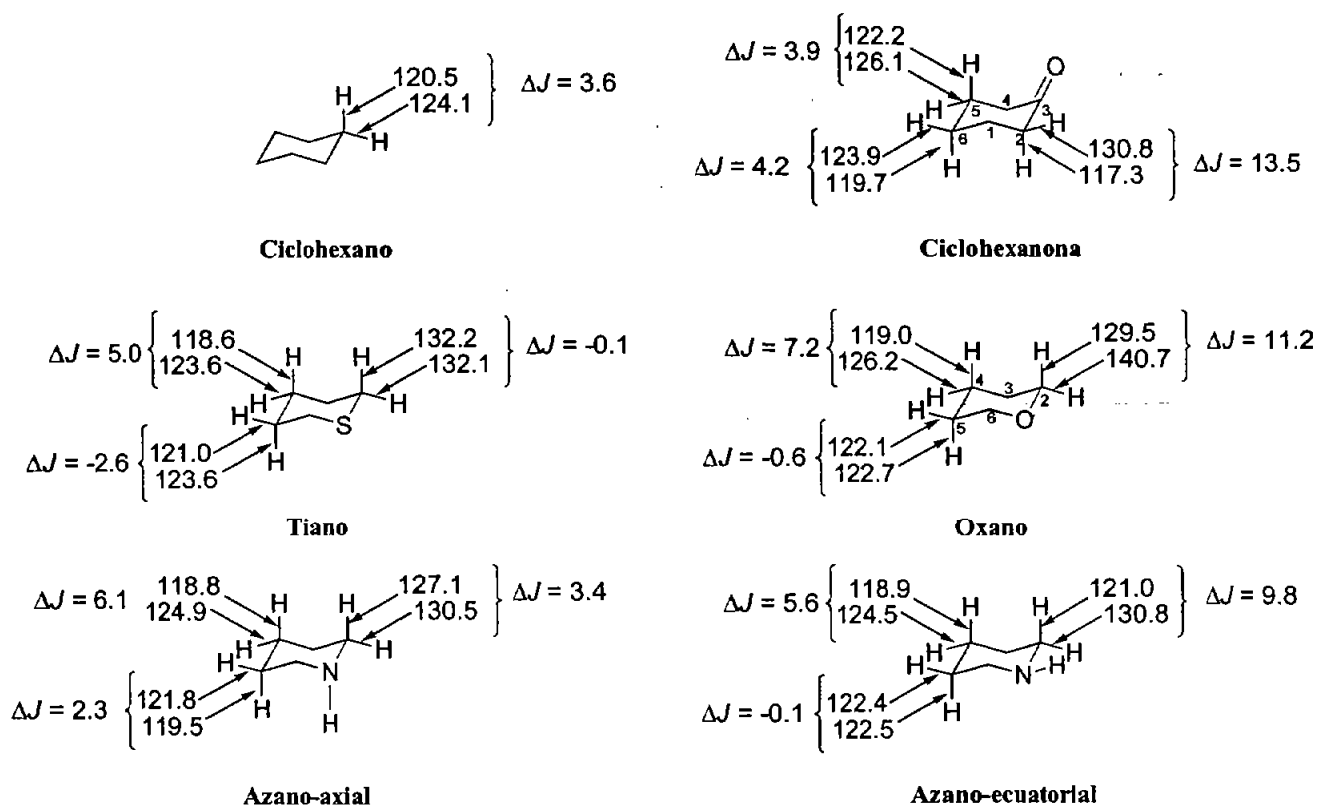


Figura 1.7 Constantes de acoplamiento C-H (Hz) del ciclohexano, ciclohexanona y heterociclohexanos.

Si el átomo de azufre del grupo tiocarbonilo se sustituye por un metileno se obtiene el metilenciclohexano (1.2), cuya diferencia en las constantes de acoplamiento C-H en el carbono alfa es más pequeña: 6.5 Hz, (Figura 1.8), incluso menos de la mitad que en la ciclohexanotona. Sin embargo, la diferencia (ΔJ) sigue siendo mayor que en el ciclohexano, por lo que además de la interacción $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$ está operando la deslocalización $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=CH_2}$ aunque de manera menos eficiente que en los análogos ciclohexanona y ciclohexanotona. El efecto en el carbono beta es menor que en el carbono gamma, nótese que es del orden del efecto observado en el ciclohexano. Es posible observar que el alargamiento de un enlace C-H (elongación) esta relacionado con una constante de acoplamiento pequeña.

Así, se puede decir que la modificación del átomo o grupo aceptor influye en la magnitud del EP. Además, el mecanismo por el cual se está llevando a cabo la hiperconjugación es el mismo para la

ciclohexanona que para la ciclohexanotona y para el metilenciclohexano, hecho que no ocurre cuando el heteroátomo se encuentra formando parte del heterociclo y con una hibridación sp^3 .

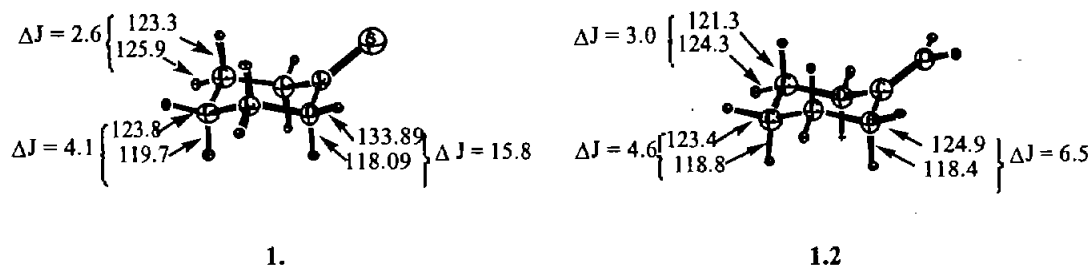
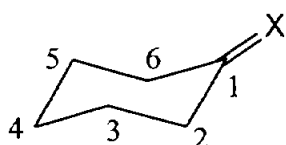


Figura 1.8. Constantes de acoplamiento C-H (Hz) en ciclohexanotona y metilenciclohexano

Tabla 1.1 Distancias C-H de la ciclohexanotona 1.1 y metilenciclohexano 1.2 calculadas a nivel B3LYP/6-31G(d,p).



1.1: X = S
1.2: X = CH₂

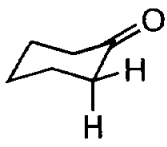
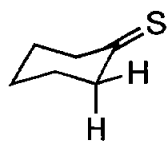
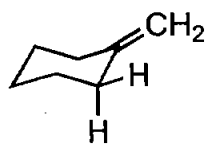
Molécula / Distancia (r) en Å	1.1	1.2
r_{C2-Hax}	1.101	1.101
r_{C2-Hec}	1.092	1.095
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.009	-0.006
r_{C3-Hax}	1.098	1.098
r_{C3-Hec}	1.096	1.095
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.002	-0.003
r_{C4-Hax}	1.099	1.100
r_{C4-Hec}	1.096	1.097
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.003	-0.003

$$\Delta r_{ec/ax} = r_{ec} - r_{ax}$$

En la Tabla 1.2 se resumen las energías de delesión (E_{del}) (diferencia entre la energía total y la energía obtenida al eliminar selectivamente algunos elementos fuera de la diagonal de la matriz de Fock) estimadas mediante el análisis NBO para las principales interacciones hiperconjugativas en la ciclohexanona, la tiociclohexanona 1.1, y en el metilenciclohexano 1.2. La Tabla 1.2 incluye también la diferencia de energía calculada entre el orbital donador y el aceptor.

Como se ha propuesto, la magnitud de la interacción hiperconjugativa de dos orbitales / dos electrones depende inversamente de la diferencia de energía entre el orbital aceptor y el donador. Así, como se evidenció por el análisis de las longitudes C-H y las correspondientes constantes de acoplamiento, la diferencia de energía mas pequeña encontrada entre los orbitales donador-aceptor de la tiocetona 1.1 ($\Delta E = 0.45$ Hartrees) resulta en una fuerte deslocalización $\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}} \rightarrow \pi^*_{C=S}$ ($E_{\text{del}} = 7.32$ kcal/mol) relativa a la correspondiente interacción estereoelectrónica en la ciclohexanona ($E_{\text{del}} = 5.47$ kcal/mol para $\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$). En este mismo sentido, la diferencia de energía entre el orbital donador ($\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}}$) al aceptor ($\pi^*_{C=CH_2}$) en el metilenciclohexano 1.2 es mayor ($\Delta E = 0.55$ Hartrees) y esto se manifiesta en el debilitamiento de la hiperconjugación $\sigma_{C\text{-Hax}} \rightarrow \pi^*_{C=CH_2}$.

Tabla 1.2. Interacciones hiperconjugativas seleccionadas (E_{del}) para los enlaces C(2,6)-H adyacentes a el grupo aceptor C=Y en ciclohexanona, ciclohexanotona, y metilenciclohexano.

	orbital donador	orbital aceptor	E_{del} (kcal/mol)	ΔE donador/aceptor (Hartrees)
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}}$	$\sigma^*_{C=O}$	1.195	1.11
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}}$	$\pi^*_{C=O}$	5.474	0.53
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hec}}$	$\sigma^*_{C=O}$	1.243	1.11
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hec}}$	$\pi^*_{C=O}$	0.054	0.53
	$\sigma_{C=O}$	$\sigma^*_{C(2,6)\text{-Hax}}$	-0.32	1.51
	$\pi_{C=O}$	$\sigma^*_{C(2,6)\text{-Hax}}$	2.46	0.80
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}}$	$\sigma^*_{C=S}$	2.28	0.82
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}}$	$\pi^*_{C=S}$	7.32	0.45
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hec}}$	$\sigma^*_{C=S}$	0.05	--
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hec}}$	$\pi^*_{C=S}$	0.00	--
	$\sigma_{C=S}$	$\sigma^*_{C(2,6)\text{-Hax}}$	0.762	1.17
	$\pi_{C=S}$	$\sigma^*_{C(2,6)\text{-Hax}}$	3.53	0.7
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}}$	$\sigma^*_{C=C}$	1.615	1.16
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hax}}$	$\pi^*_{C=C}$	5.790	0.55
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hec}}$	$\sigma^*_{C=C}$	0.119	--
	$\sigma_{C(2,6)\text{-Hec}}$	$\pi^*_{C=C}$	0.015	--
	σ_{C-CH_2}	$\sigma^*_{C(2,6)\text{-Hax}}$	0.44	1.17
	$\pi_{C=CH_2}$	$\sigma^*_{C(2,6)\text{-Hax}}$	4.86	0.70

Inesperadamente, la E_{del} calculada para la hiperconjugación $\sigma_{C(2,6)-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=CH_2}$ en 1.2 (5.79 kcal/mol) es ligeramente mayor que la correspondiente E_{del} en la ciclohexanona (5.47 kcal/mol, Tabla 1.2), pero esta observación puede ser interpretada como una consecuencia del sustancial acortamiento del enlace C(2)-C=C respecto al enlace C(2)-C=O (1.513 y 1.543 Å) respectivamente.

La deslocalización $\sigma_{C-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=Y}$ es, sin duda, la hiperconjugación más importante. No obstante, es posible la deslocalización $\pi_{C=O} \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$. La E_{del} de la primera es sustancialmente mayor cuando Y = S, O. Sin embargo, cuando Y = CH₂ la baja electronegatividad del grupo CH₂ hace que el correspondiente orbital π sea un mejor orbital donador.

Una consecuencia obvia del mecanismo de hiperconjugación más relevante $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=S}$ relativo a $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ es que las tiocetonas deben ser más ácidas que las correspondientes cetonas. Aunque la lista de pK_a de Streitwieser¹³ y Bordwell¹⁴ es extensa, no incluye valores para ninguna tiocetona. Sin embargo, la tioacetamida, por ejemplo, es 7 unidades de pK_a más ácida que la acetamida.¹⁴ Otro argumento importante es que la relación enol / cetona es mayor para tiocetonas y los tienoles son más ácidos que los enoles,¹⁵ por lo tanto las tiocetonas son también más ácidas.

Con respecto al metileno de la posición C(3,5) y C(4) la diferencia en $^1J_{C-Hax} - ^1J_{C-Heq}$ varía entre 2.6 y 4.6 Hz que similar, con un margen de error de 1 Hz, al ΔJ observado en el ciclohexano y sugiere que la principal interacción estereoelectrónica que se lleva a cabo corresponde a $\sigma_{C-Hax} \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$; que resulta en el debilitamiento de los enlaces axiales C-H.

Aumento del Efecto Perlin en metilenos alfa a dos grupos funcionales

En la Figura 1.9 y Tabla 1.3 se presentan las constantes de acoplamiento y los datos estructurales de las heterociclohexan-3-iones 1.3 a 1.6. En todos los casos, C2 se encuentra adyacente al grupo tiocarbonilo y a un heteroátomo. La presencia del átomo de nitrógeno, así como la importancia del par de electrones no compartido, serán discutido más adelante.

En la molécula 1.5 (Tabla 1.3), el enlace C2-Hax puede participar en dos interacciones hiperconjugativas diferentes, como aceptor en la interacción $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$ (ver Figura 1.1) y como donador en la interacción $\sigma_{C-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=S}$. La participación de éstos dos efectos hace que la constante de acoplamiento $^1J_{C-Hax}$ disminuya. El valor de $\Delta J_{C-Heq/ax} = 23.8$ Hz indica que ambos efectos se llevan a cabo. Esta diferencia es mayor que la observada para el oxano (Figura 1.7) y la ciclohexanotona (Figura 1.8) con valores de 11.2 y 15.8 Hz respectivamente, de hecho es el más

alto observado en la serie de las 3-heterociclohexanotionas. Si se comparan las diferencias en longitudes de enlace en el carbono 2 se observa que para este mismo compuesto (1.5) el $\Delta r = 1.090 - 1.108 = -0.018 \text{ \AA}$, lo cual está de acuerdo con la participación de las interacciones $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=S}$ y $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$.

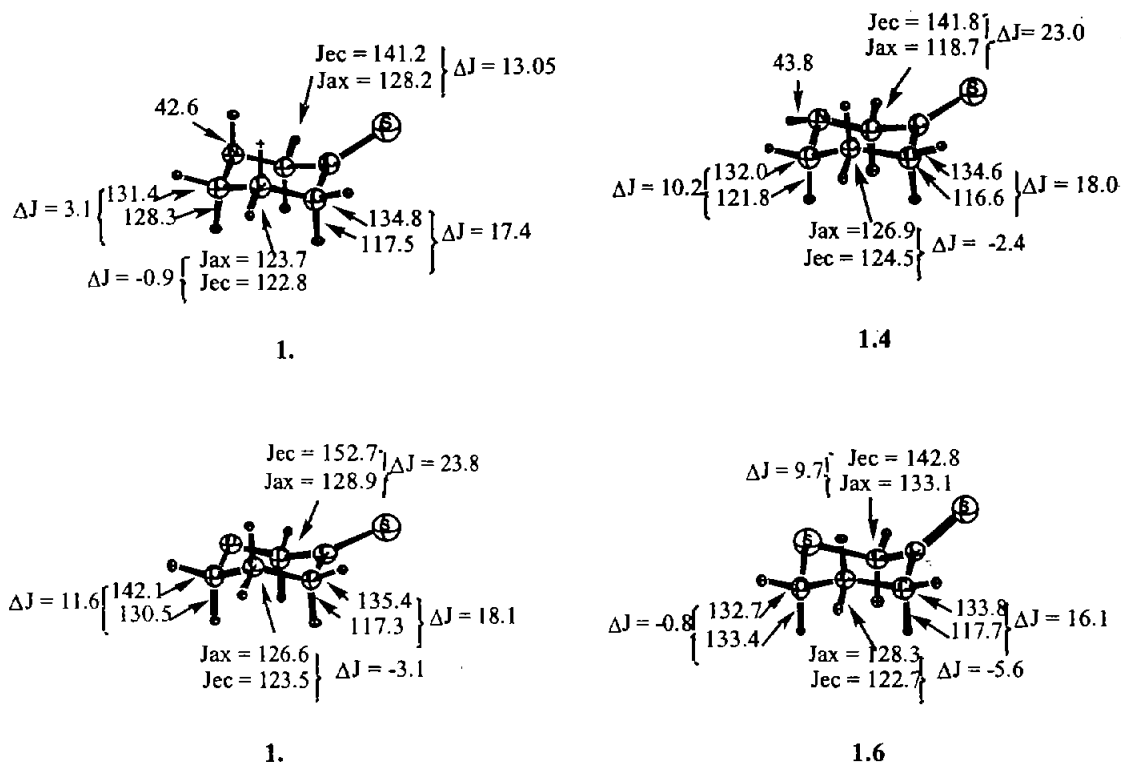
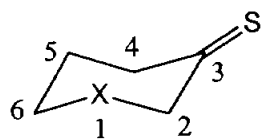


Figura 1.9. Constantes de acoplamiento C-H (Hz) en heterociclohexanotionas.

Cuando el átomo de azufre forma parte del anillo, el proceso se modifica y es ahora el enlace C-S el que participa en la interacción $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ec}}$, dando lugar al EPI. Por su parte, el grupo carbonilo participa en la deslocalización $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (EPN), la suma de ellos deberá tener un valor intermedio entre ambos. Esto es precisamente lo que se observa en el metileno C2 del compuesto 1.6, y como consecuencia su diferencia en constantes de acoplamiento (9.7 Hz) es menor que su equivalente en la ciclohexanotiona (15.8 Hz), pero mayor que en el tiano (-0.1 Hz). De igual manera, en la serie de metilenciclohexanos, los resultados muestran la suma del efecto del grupo carbonilo y del heteroátomo sobre los grupos metileno localizados en posición alfa a ambos grupos funcionales (Figura 1.10).

Tabla 1.3 Distancias C-H de las heterociclohexanotionas calculadas a nivel B3LYP/6-31G(d,p).



- 1.3: X = N-Hax
- 1.4: X = N-Hec
- 1.5: X = O
- 1.6: X = S

Molécula / Distancia (r) en Å	1.3	1.4	1.5	1.6
r_{C2-Hax}	1.101	1.112	1.108	1.098
r_{C2-Hec}	1.092	1.092	1.090	1.090
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.009	-0.021	-0.018	-0.008
r_{C4-Hax}	1.102	1.103	1.102	1.101
r_{C4-Hec}	1.092	1.092	1.092	1.091
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01
r_{C5-Hax}	1.098	1.095	1.096	1.095
r_{C5-Hec}	1.097	1.095	1.096	1.097
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.001	0.0	0.0	0.002
r_{C6-Hax}	1.099	1.109	1.104	1.097
r_{C6-Hec}	1.095	1.095	1.093	1.094
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.004	-0.014	-0.011	-0.003
r_{N-Hax}	1.019	--	--	--
r_{N-Hec}	--	1.016	--	--

$$\Delta r_{ec/ax} = r_{ec} - r_{ax}$$

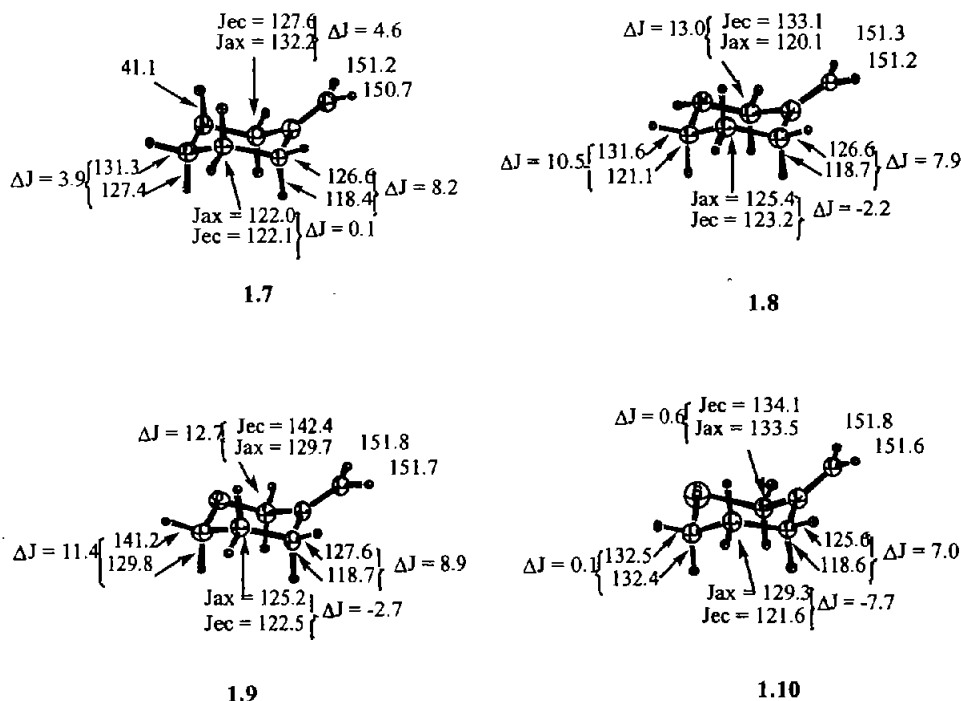
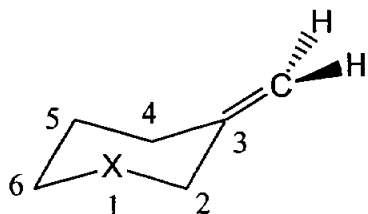


Figura 1.10. Constantes de acoplamiento C-H (Hz) en hetero-metilciclohexanos.

Tabla 1.4. Distancias C-H de los monohetero-metilenciclohexanos calculadas a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*).



- 1.7: X = N-Hax
- 1.8: X = N-Hec
- 1.9: X = O
- 1.10: X = S

Molécula / Distancia (r) en Å	1.7	1.8	1.9	1.10
r_{C2-Hax}	1.101	1.111	1.106	1.097
r_{C2-Hec}	1.095	1.097	1.093	1.093
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.006	-0.017	-0.013	-0.004
r_{C4-Hax}	1.101	1.102	1.101	1.101
r_{C4-Hec}	1.095	1.095	1.095	1.095
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.006	-0.007	-0.006	-0.006
r_{C5-Hax}	1.099	1.096	1.096	1.096
r_{C5-Hec}	1.097	1.096	1.097	1.098
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.002	0.0	0.001	0.002
r_{C6-Hax}	1.099	1.110	1.105	1.097
r_{C6-Hec}	1.096	1.096	1.094	1.094
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.003	-0.014	-0.011	-0.003
r_{N-Hax}	1.019	--	--	--
r_{N-Hec}	--	1.016	--	--

$$\Delta r_{ec/ax} = r_{ec} - r_{ax}$$

Si se incluye otro heteroátomo en posición beta respecto al grupo carbonilo (Figuras 1.11 y 1.12), se obtienen las moléculas 1.11 a 1.22.

Estas moléculas contienen dos metilenos distintos, uno de ellos en posición alfa respecto a los dos heteroátomos y el otro se encuentra entre un heteroátomo y el sistema π . Como resultado, el enlace C-Hax de la posición 2 se debilita ya que puede participar como grupo aceptor en dos ocasiones, mientras que el enlace C-Hax de la posición 4 o 6 participa como aceptor con el heteroátomo y como donador hacia el sistema π .

Las moléculas 1.11, 1.12 y 1.13 corresponden a la ciclohexanotona con la incorporación de dos átomos de nitrógeno, cuyos hidrógenos se encuentran en posiciones axial-axial (compuesto 1.11 *ax-ax*), axial-ecuatorial (compuesto 1.12 *ax-ec*) y ecuatorial-ecuatorial (compuesto 1.13 *ec-ec*)

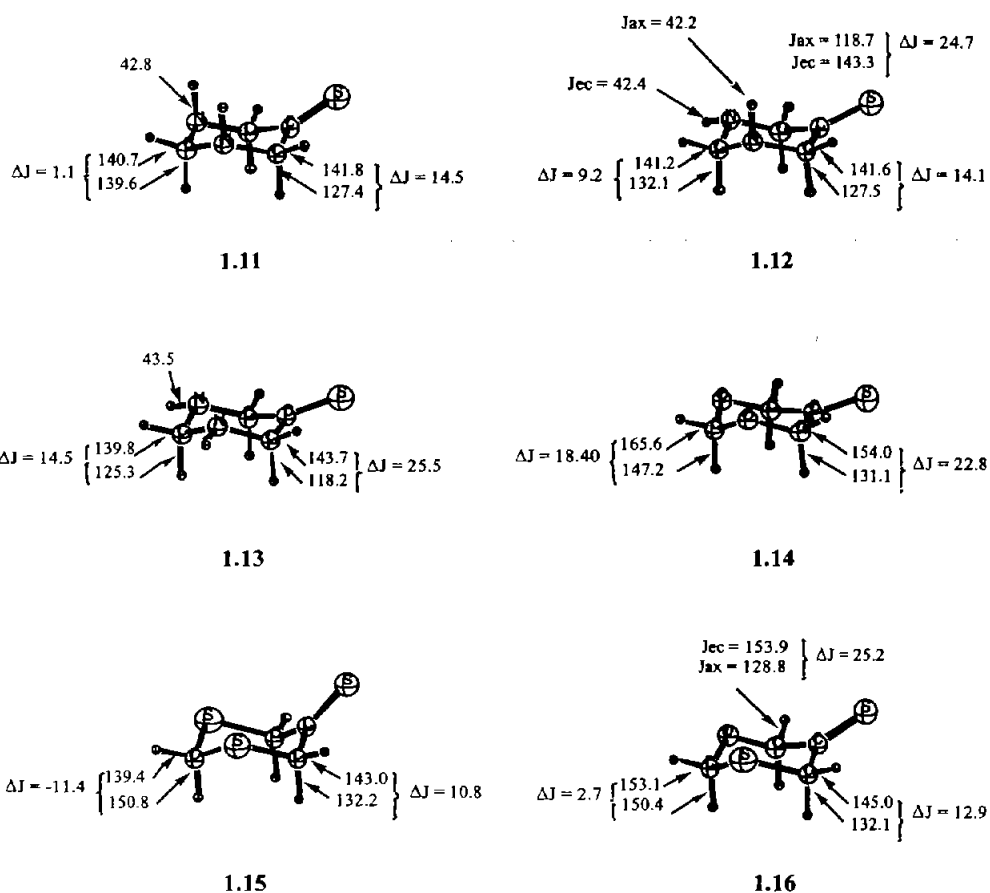


Figura 1.11 Constantes de acoplamiento C-H (Hz) de diheterociclohexanotonas

Tabla 1.5. Geometrías optimizadas para diheterociclohexanotonas a nivel B3LYP/6-31G(d,p).

Molécula / Distancia (r) en Å	1.11	1.12	1.13	1.14	1.15	1.16
r_{C2-Hax}	1.098	1.107	1.118	1.107	1.094	1.101
r_{C2-Hec}	1.094	1.094	1.094	1.090	1.092	1.091
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.004	-0.013	-0.024	-0.017	-0.002	-0.01
r_{C4-Hax}	1.102	1.112	1.102	1.070	1.098	1.099
r_{C4-Hec}	1.092	1.092	1.092	1.091	1.090	1.090
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.01	-0.02	-0.01	0.021	-0.008	-0.009
r_{C6-Hax}	--	1.112	--	--	--	1.101
r_{C6-Hec}	--	1.092	--	--	--	1.091
$\Delta r_{ec/ax}$	--	-0.02	--	--	--	-0.01
r_{N-Hax}	1.019	1.019	--	--	--	--
r_{N-Hec}	--	1.018	1.016	--	--	--

$$\Delta r_{ec/ax} = r_{ec} - r_{ax}$$

En la molécula *1.11* el metileno de la posición 4 tiene un EPN de 14.5 Hz mientras que el de la posición 2 es de 1.1 Hz. El primero refleja la participación del grupo carbonilo, dado que en este arreglo no existe un enlace C-H_{app} al par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno; por lo tanto, sólo se observa la hiperconjugación hacia el enlace π . Esto se pone de manifiesto en el metileno 2 en donde el ΔJ es de 1.1 ya que el nitrógeno no puede participar en la hiperconjugación y además no es posible la interacción $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$ observada en el ciclohexano. Además demuestra también que la interacción $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ no es relevante. Si se compara este mismo metileno con su equivalente en la molécula *1.12* se observa que el ΔJ aumenta a 9.2 Hz; la orientación ecuatorial del enlace N-H permite la participación del par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno. En esta misma molécula el metileno 4 sólo tiene la influencia del grupo tiocarbonilo y, de hecho, su diferencia en las constantes de acoplamiento es prácticamente la misma que en la molécula *1.11* (14.1 Hz). El ΔJ del metileno 6 en la molécula *1.12* aumentó a 24.7 Hz con respecto a su isómero *1.11*, esto demuestra la participación tanto del grupo carbonilo como la hiperconjugación debida al par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno, siempre y cuando éste se encuentre en la orientación adecuada.

Cuando los dos enlaces N-H (compuesto *1.13*) están en la posición ecuatorial, los metilenos 4,6 son equivalentes y tienen un EPN de 25.5 Hz que es comparable con el metileno 4 de la molécula *1.12*. El metileno 2 tiene la posibilidad de participar en una interacción hiperconjugativa con los dos pares electrónicos no compartidos de los átomos de nitrógeno vecinos, lo que produce un valor de ΔJ de 14.5 Hz.

Cabe mencionar que los metilenos que involucraron la participación del sistema π presentaron un EP mayor que los que se encontraban alfa a dos heteroátomos, lo que debe originarse en una mayor capacidad aceptora del orbital $\pi^*_{C=S}$.

Ya se había mencionado anteriormente la participación del átomo de oxígeno en el EP, en el C2 del oxano es de 11.2 Hz. El metileno de la posición 2 del compuesto *1.14* se encuentra entre dos átomos de oxígeno, esto hace que su diferencia en constantes de acoplamiento aumente a 18.4 Hz.

Las dos últimas moléculas de este apartado involucran al átomo de azufre dentro del anillo, por lo que es de esperar que el resultado final sea una disminución del EP e incluso llegue a ser un EPI.

En la molécula *1.15* el C2 presenta un EPI de -11.4 Hz que es incluso mayor al reportado para el 1,3-ditiano (-9.2 Hz). El carbono 4 tiene un ΔJ de 10.8 Hz lo que demuestra la participación del EPN debida al carbonilo y de EPI debida al átomo de azufre: $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=S}$ y $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ec}}$.

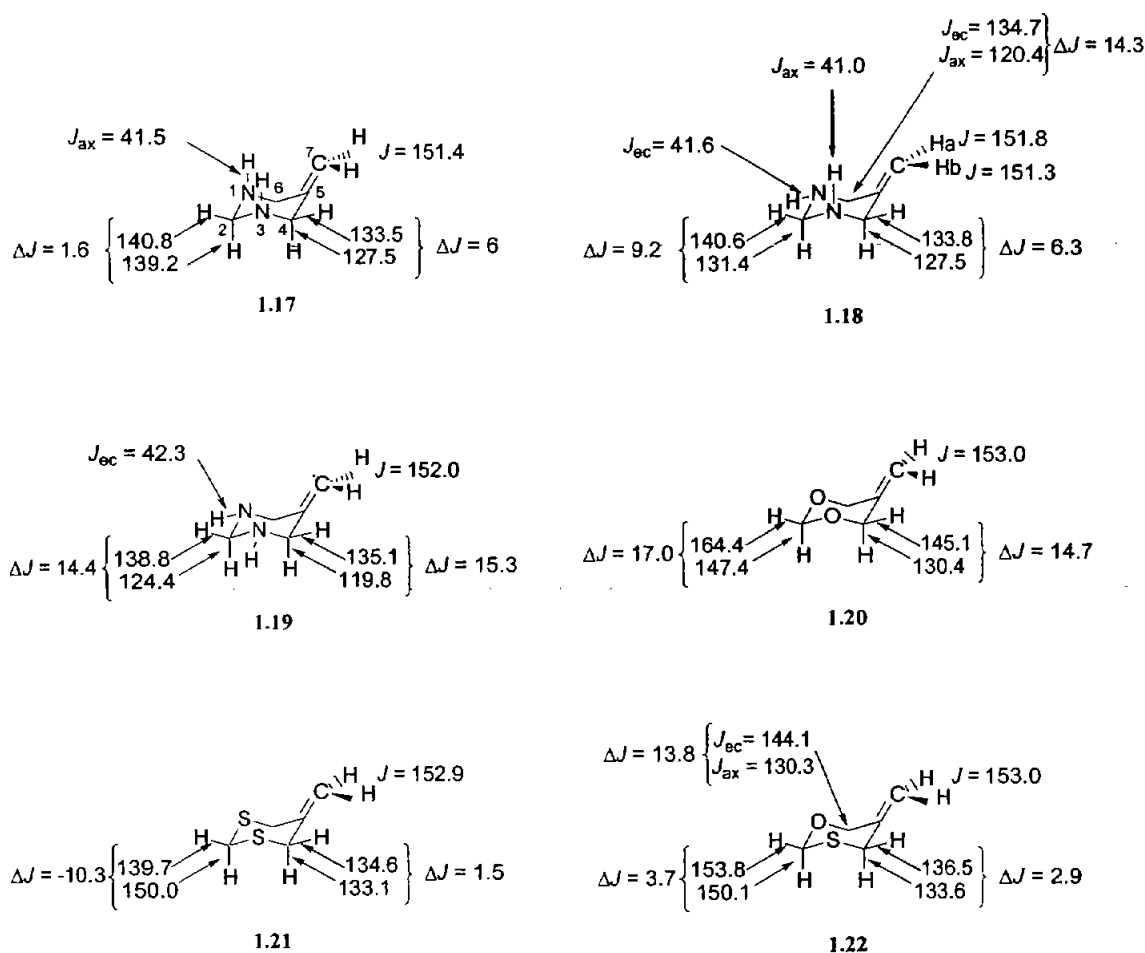
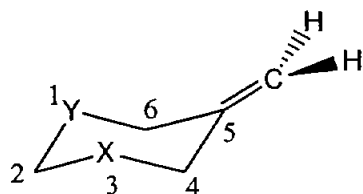


Figura 1.12. Constantes de acoplamiento C-H (Hz) en 1,3-dihetero-5-metilciclohexano.

En el oxatian-5-tiona 1.16 existen 3 metilenos diferentes, cuyas propiedades electrónicas coinciden perfectamente con los patrones encontrados en las moléculas anteriores. La participación de los efectos EPN del oxígeno y EPI del azufre en C2 hacen que el ΔJ disminuya a 2.7 Hz, mientras que en C4 se mantiene un valor de 12.9 Hz, dado que el EPN que domina es debido al grupo carbonilo y es disminuido por la presencia del átomo de azufre y, como se mencionó anteriormente, cuando participa la interacción hiperconjugativa del grupo carbonilo, el efecto neto predominante está gobernado por éste. Finalmente, en C6 la participación de dos EPN dan como resultado un ΔJ de 25.2 Hz.

En los metilenciclohexanos análogos a los discutidos para la 1,3-dihetero-5-tiona es de esperar que el EP sea menor, dado que el sistema π de la olefina es un grupo aceptor menos eficiente que la cetona o tioacetona.

Tabla 1.6 Distancias C-H optimizadas para dihetero-metilenciclohexanos a nivel B3LYP/6-31G(d,p).



- 1.17: X = Y = N-Hax
 1.18: X = N-Hax, Y = N-Hec
 1.19: X = Y = N-Hec
 1.20: X = Y = O
 1.21: X = Y = S
 1.22: X = S, Y = O

Molécula / Distancia (r) en Å	1.17	1.18	1.19	1.20	1.21	1.22
r_{C2-Hax}	1.098	1.107	1.119	1.109	1.094	1.101
r_{C2-Hec}	1.094	1.095	1.095	1.091	1.092	1.091
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.004	-0.012	-0.024	-0.018	-0.002	-0.01
r_{C4-Hax}	1.101	1.101	1.111	1.109	1.098	1.098
r_{C4-Hec}	1.095	1.094	1.094	1.091	1.092	1.092
$\Delta r_{ec/ax}$	-0.006	-0.007	-0.017	-0.018	-0.006	-0.006
r_{C6-Hax}	--	1.110	--	--	--	1.105
r_{C6-Hec}	--	1.095	--	--	--	1.092
$\Delta r_{ec/ax}$	--	-0.015	--	--	--	-0.013
r_{N-Hax}	1.020	1.020	--	--	--	--
r_{N-Hec}	--	1.018	1.017	--	--	--

$$\Delta r_{ec/ax} = r_{ec} - r_{ax}$$

Cabe mencionar que para los metilenciclohexanos-1,3-disustituídos las diferencias encontradas son significativamente menores, siendo ahora predominante el efecto de los heteroátomos. Con todo esto es posible ordenar la eficiencia del grupo aceptor de manera decreciente como sigue: $\pi^*(C=S) > \pi^*(C=O) > \pi^*(CH_2=CH)$ y del orbital donador: $n_O(O) > n_N(N-Hec) > \sigma_{C-S}(S)$.

Importancia de la orientación del par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno

Los compuestos 1.3 y 1.4 (Figura 1.9) se diferencian en la orientación del hidrógeno unido al nitrógeno: NH-axial (compuesto 1.3) o NH-ecuatorial (compuesto 1.4). Cuando el átomo de hidrógeno es ecuatorial, permite que el par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno sea antiperiplanar (*app*) al átomo de hidrógeno alfa axial y es posible la deslocalización hacia éste por medio de la interacción $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$. En el isómero N-H axial esta hiperconjugación no puede llevarse a cabo. El isómero ecuatorial presenta un cambio en sus constantes de acoplamiento de 23

Hz en el carbono C-2, pero en el isómero axial tiene un EPN de 13.05 Hz. La diferencia (10 Hz) refleja la importancia de la orientación del par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno.

En ambos isómeros, la posición 6 sólo se ve afectada por el nitrógeno contiguo, y las diferencias en constantes de acoplamiento son comparables a las observadas en sus correspondientes azanos, (10.2 Hz -azano ecuatorial y 3.1 Hz-azano axial).

En todos los casos, excepto para el compuesto *1.1*, el átomo de carbono en posición beta al grupo carbonilo o al heteroátomo tiene un EPI, siendo más significativo para el heterociclo con azufre, seguido del que contiene oxígeno y finalmente los heterociclos con nitrógeno en conformación ecuatorial y axial, en ese orden.

Los compuestos *1.7* y *1.8* corresponden al metilenciclohexano sustituido por NH-axial (*1.7*) y NH-ecuatorial (*1.8*). El isómero *1.8* presenta, en el carbono C-2, un EPN de 13 Hz, mientras que el mismo metileno pero en el isómero *1.7* es solamente de 4.6 Hz. Dado que la única diferencia es la orientación del enlace N-H, y por lo tanto, del par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno, las diferencias en EP encontradas son una prueba de la participación de la interacción hiperconjugativa $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$.

Naturaleza electrónica del grupo carbonilo. Lactonas

Como se ha descrito, la naturaleza del grupo carbonilo influye significativamente en la magnitud del EP. Si se incorpora un heteroátomo en posición alfa al grupo carbonilo, lo que produce la formación de la lactona correspondiente, se modifica la naturaleza química de éste, siendo ahora menos electrofílico, debido a la deslocalización de los electrones del heteroátomo hacia él. Esta modificación tiene como consecuencia un cambio en el EP, tanto en el metileno alfa al grupo carbonilo, como al del heteroátomo; en ambos casos el EP presente deberá ser menor que los correspondientes heterociclos o ciclohexanonas.

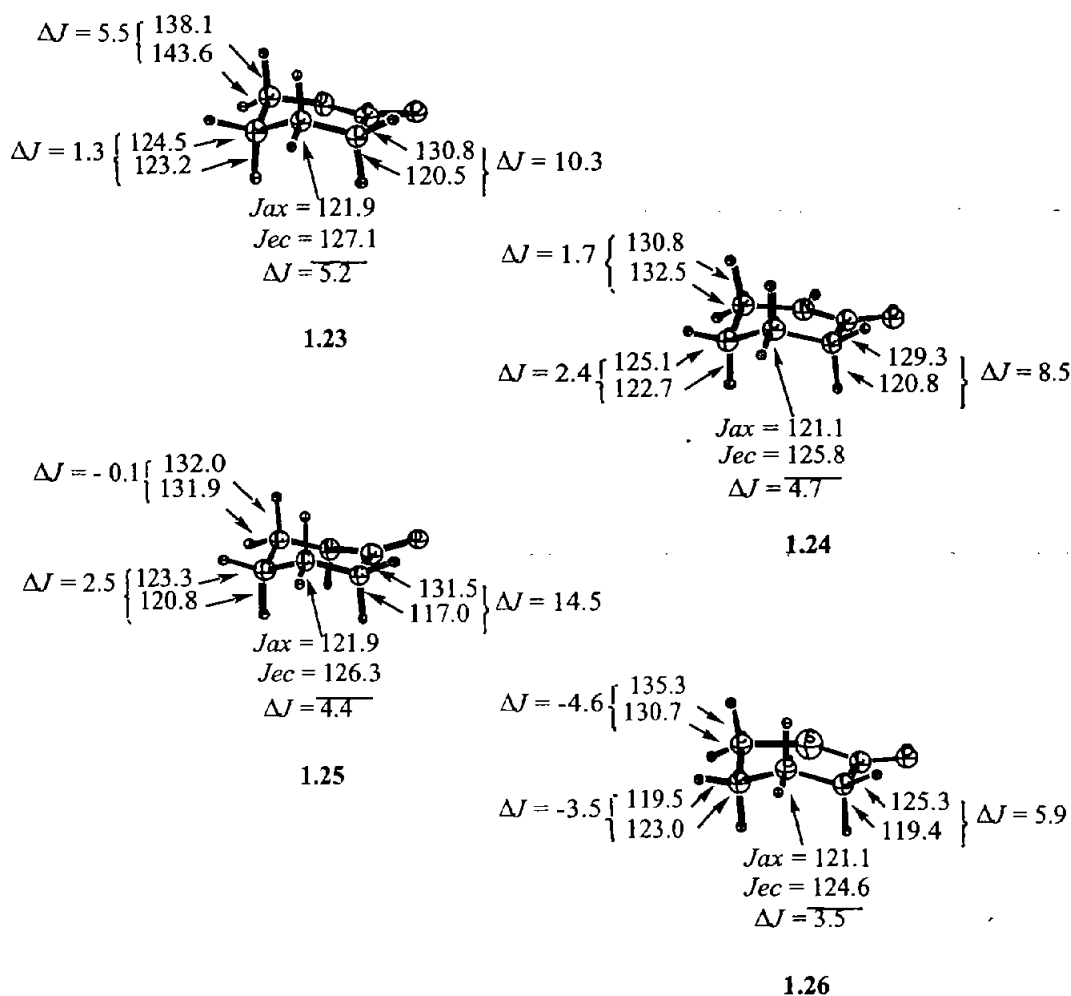


Figura 1.13. Constantes de acoplamiento C-H en lactonas.

En la Figuras 1.13 y 1.14 se muestran las moléculas 1.23 a 1.30 que ejemplifican la presencia de los efectos anteriormente descritos. Las moléculas 1.23 a 1.26 son lactonas, mientras que de la 1.27 a la 1.30 son tiolactonas y de la 1.31 a la 1.34 son metilenciclohexanos α -heterosustituídos. Cabe mencionar que las geometrías mostradas de las moléculas 1.25 y 1.29 no son mínimos energéticos. Cuando se realizó la optimización de la energía de estas moléculas, el mínimo se encontró en la conformación donde el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno se ubicó en la posición eclipsada respecto al grupo carbonilo de la lactona. Para poder mantener el enlace N-H ortogonal al plano N-C-C fue necesario hacer la optimización parcial de la geometría manteniendo restringido el ángulo diedro H-N-C=X (X = O, S) en 90° .

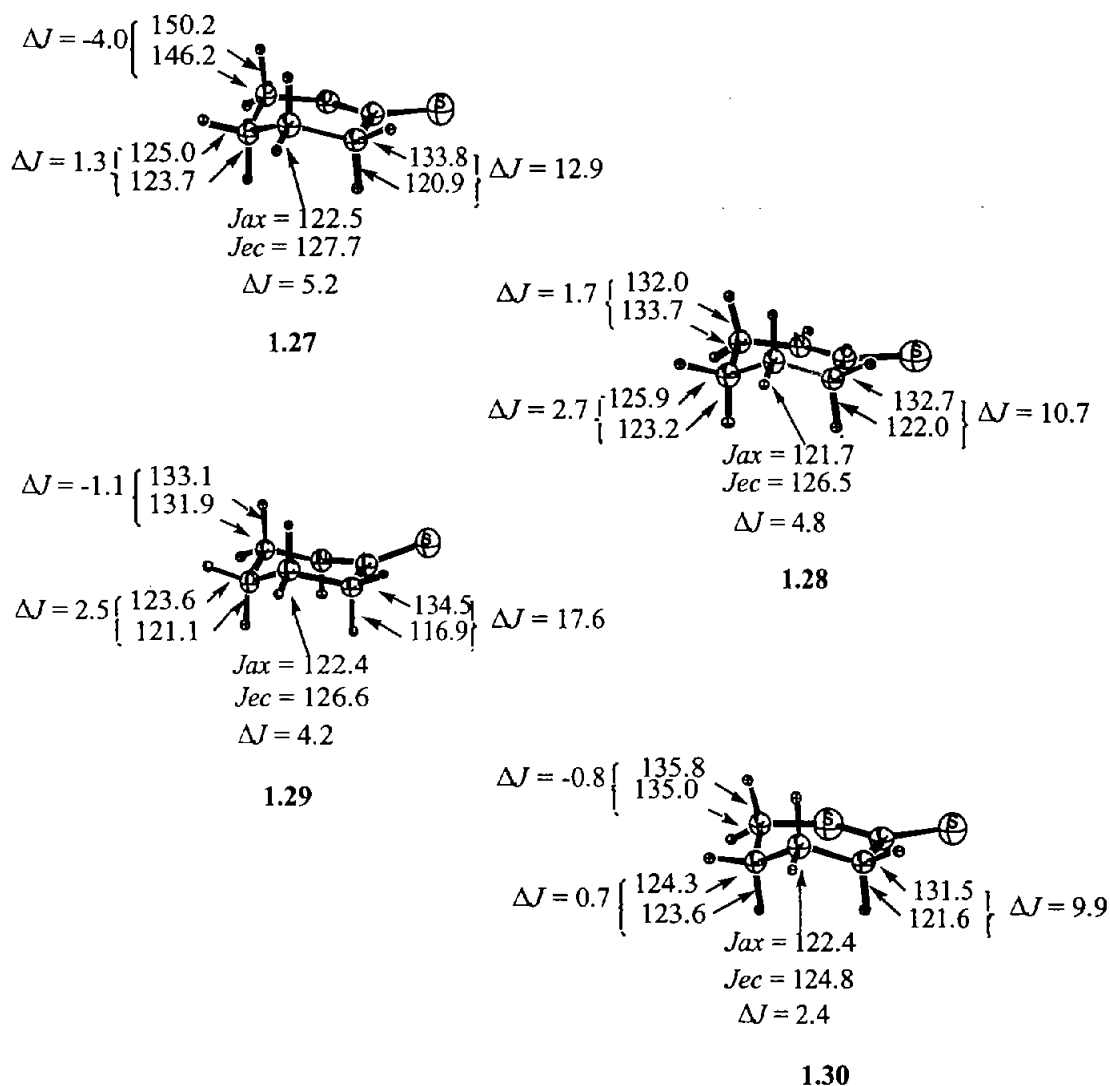
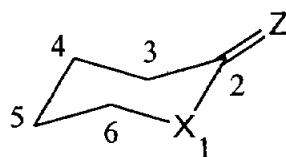


Figura 1.14. Constantes de acoplamiento C-H en tiolactonas.

Tal como se discutió arriba, el metileno alfa al grupo carbonilo de la molécula 1.23 tuvo un EP menor que el de la ciclohexanona, éste disminuye de 13.5 a 10.3 Hz, y de 11.2 (en el oxano) a 5.5 Hz para el metileno alfa al átomo de oxígeno en esta misma molécula (1.23). Para nitrógeno (NHec) como heteroátomo, (molécula 1.24) se observó el mismo comportamiento donde la magnitud del EP bajó de 13.5 a 8.5 Hz, y de 9.8 (en el azano-ecuatorial) a 1.7 Hz para el metileno alfa al nitrógeno. En el compuesto 1.26 el EP en el metileno alfa al grupo carbonilo disminuyó de 13.5 a 5.9 Hz. Sin embargo, el metileno alfa al azufre presentó un efecto Perlin inverso mayor que el que se observa en el tiano, -4.6 y -0.1 Hz, respectivamente.

Tabla 1.7. Algunos datos de las geometrías de las lactonas y análogos a nivel B3LYP/6-31G(d,p).

- 1.23: X = Z = O
 1.24: X = N-Hec, Z = O
 1.25: X = N-Hax, Z = O
 1.26: X = S, Z = O
 1.27: X = O, Z = S
 1.28: X = N-Hec, Z = S



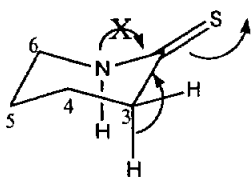
- 1.29: X = N-Hax, Z = S
 1.30: X = Z = S
 1.31: X = O, Z = CH₂
 1.32: X = N-Hec, Z = CH₂
 1.33: X = N-Hax, Z = CH₂
 1.34: X = S, Z = CH₂

Molécula/ Distancia en Å	1.23	1.24	1.25	1.26	1.27	1.28	1.29	1.30	1.31	1.32	1.33	1.34
r_{C3-Hax}	1.099	1.098	1.101	1.099	1.100	1.098	1.103	1.100	1.100	1.099	1.102	1.099
r_{C3-Hec}	1.093	1.093	1.093	1.095	1.091	1.092	1.094	1.092	1.094	1.093	1.095	1.096
$\Delta r_{ax/ec}$	-0.006	-0.005	-0.008	-0.004	-0.009	-0.006	-0.012	-0.008	-0.006	-0.006	-0.007	-0.003
r_{C4-Hax}	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098	1.098
r_{C4-Hec}	1.095	1.095	1.095	1.095	1.095	1.095	1.095	1.095	1.095	1.096	1.096	1.096
$\Delta r_{ax/ec}$	-0.003	-0.003	-0.003	-0.003	-0.003	-0.003	-0.003	-0.003	-0.003	-0.002	-0.002	-0.002
r_{C5-Hax}	1.097	1.097	1.099	1.097	1.097	1.097	1.099	1.097	1.097	1.097	1.100	1.097
r_{C5-Hec}	1.096	1.095	1.096	1.097	1.096	1.095	1.096	1.097	1.097	1.096	1.097	1.098
$\Delta r_{ax/ec}$	-0.001	-0.002	-0.003	0.0	-0.001	-0.002	-0.003	0.0	0.0	-0.001	-0.003	0.001
r_{C6-Hax}	1.098	1.101	1.098	1.074	1.097	1.100	1.097	1.094	1.101	1.105	1.098	1.095
r_{C6-Hec}	1.093	1.096	1.094	1.093	1.092	1.095	1.094	1.093	1.093	1.095	1.095	1.094
$\Delta r_{ax/ec}$	-0.005	-0.005	-0.004	0.019	-0.005	-0.005	-0.003	-0.001	-0.008	-0.001	-0.003	-0.001

$$\Delta r_{ec/ax} = r_{ec} - r_{ax}$$

En las moléculas 1.27, 1.28 y 1.30 los metilenos alfa al grupo C=S presentan un EP menor que en la ciclohexanotona, disminuye de 15.8 a 12.9 Hz (oxígeno), 10.7 Hz (NHec) y 9.9 Hz (azufre).

Cabe hacer notar que el metileno alfa al grupo NHax (molécula 1.29) presenta un EP mayor que el observado en la ciclohexanotona; esto puede ser explicado dada la incapacidad del par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno para deslocalizarse hacia el grupo tiocarbonilo, por lo que éste participa más eficientemente hacia la hiperconjugación más disponible: $\sigma_{C-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=S}$ del metileno de la posición 3:



El metileno alfa al heteroátomo disminuyó de 11.2 a -4.0 Hz (oxígeno), de 9.8 a 1.7 Hz (NHec), de 3.4 a -1.1 Hz (NHax) y de -0.1 a -0.8 Hz (azufre).

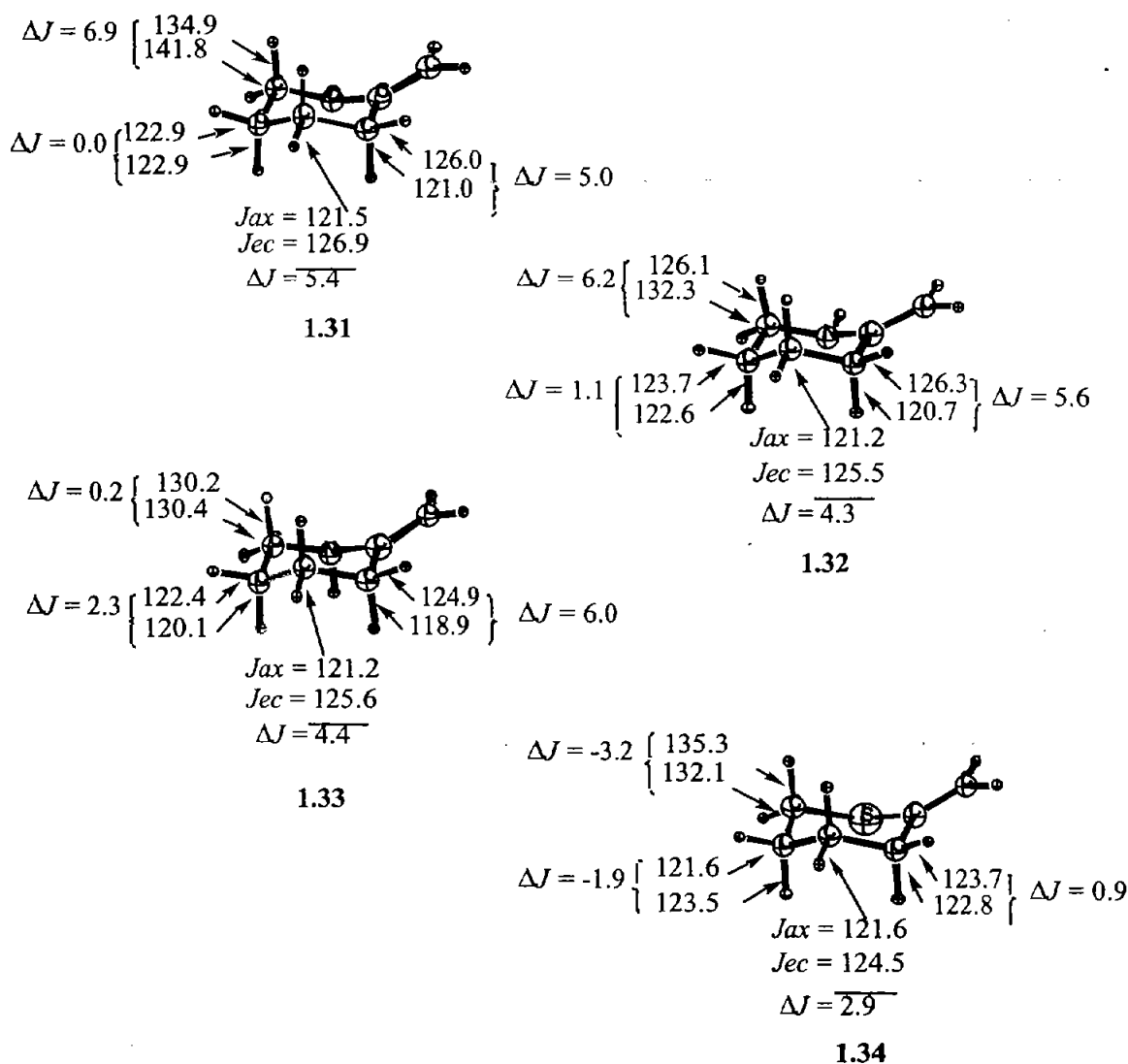


Figura 1.15. Constantes de acoplamiento C-H en metilenciclohexanos- α -sustituidos.

Finalmente, para el metilenciclohexano (Figura 1.8) la diferencia en constantes de acoplamiento en el metileno alfa al grupo C=CH₂ es de 6.5 Hz, mientras que cuando se incorpora un grupo NHax

(Figura 1.15, molécula 1.32) la diferencia en $^1J_{C-H}$ en ese mismo metileno cambia a 6.0 Hz, para NHec es de 5.6 Hz, cuando se incorpora un átomo de oxígeno es de 5.0 Hz y cuando el heteroátomo es azufre es de 0.9 Hz. Los metilenos alfa al heteroátomo variaron de 3.4 a 0.2 Hz (NHax), de 9.8 a 6.2 Hz (NHec), de 11.2 a 6.9 Hz (oxígeno) y de -0.1 a -3.2 Hz (azufre).

Estos resultados ponen de manifiesto que la capacidad electrofílica del grupo aceptor tiene gran influencia sobre el EP presente en los metilenos alfa. También puede observarse que la variación en los metilenos alfa al heteroátomo fue mayor que para los metilenos alfa al grupo carbonilo.

Los mecanismos de hiperconjugación $n_x \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$, $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Hec}$, $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Hec}$ y $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (ecuaciones 1, 2 y 3) permiten explicar las diferencias encontradas en las constantes de acoplamiento C-H y las longitudes de enlace correspondientes.

Efecto Perlin en dicarbonil-ciclohexanos

En las lactonas se observó que la deslocalización del heteroátomo hacia el orbital π del grupo carbonilo provoca que el EP en el metileno de la posición alfa al grupo C=O (S, CH₂) sea notoriamente menos eficiente. En los sistemas dicetónicos (moléculas 1.35 a 1.43) se estudia la modificación del grupo aceptor (C=X; X = O, S, C=CH₂) por su conjugación con otro grupo C=X en posiciones 1,2; 1,3 y 1,4.

La molécula 1.35 corresponde al sistema 1,2-dicarbonílico C=O, los metilenos de la posición alfa presentan EP similar al observado en la ciclohexanona.

En la molécula 1.36 hay tres metilenos diferentes. Uno de ellos se encuentra alfa a dos grupos C=O y el EP observado corresponde a la participación hiperconjugativa hacia ambos sistemas π , dando como resultado un EP grande (18 Hz). Cabe mencionar que este grupo metileno participa en ambas interacciones como grupo donador. Sin embargo, los efectos no se suman de manera algebraica, lo que implica la saturación del efecto observado. Por otro lado, el metileno en posición β a dos grupos C=O tiene un EP mayor al observado en el metileno equivalente en la ciclohexanona, esto refleja la participación de ambas interacciones.

En la 1,4-dicetona, los cuatro metilenos son equivalentes y tienen un EP de 13.8 Hz, que es igual al observado en la ciclohexanona.

En las moléculas 1.38 a 1.40 las posiciones alfa reflejan la participación hiperconjugativa hacia el sistema C=S, incluyendo la suma de efectos cuando se trata del metileno ubicado entre dos grupos C=S.

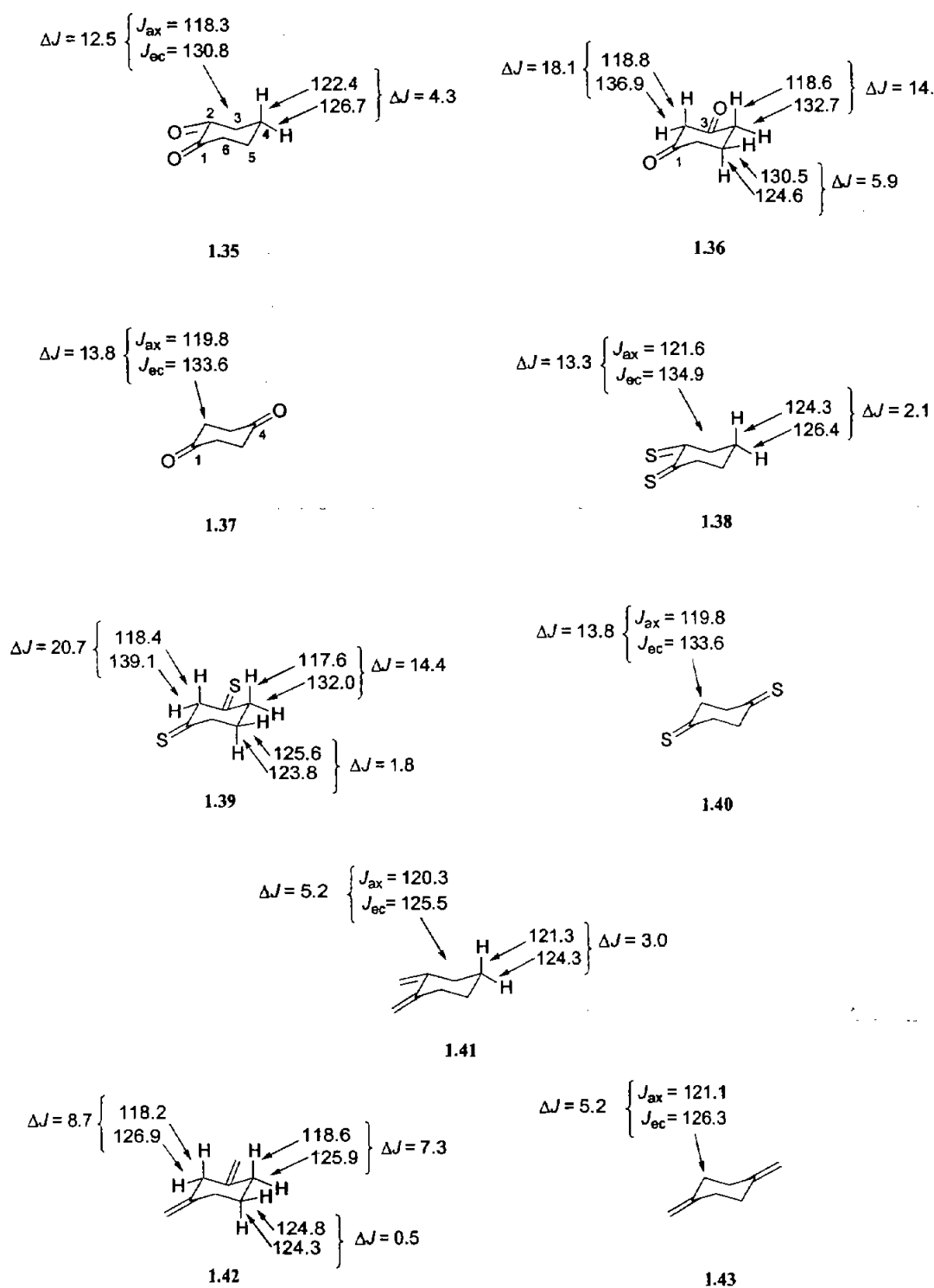

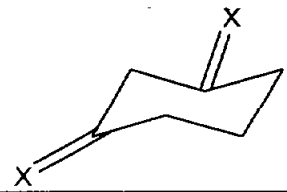
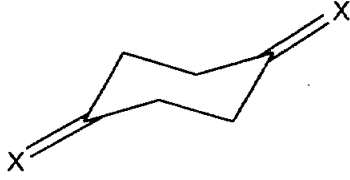


Figura 1.16. Constantes de acoplamiento C-H en 1,2; 1,3 y 1,4-dicetonas y análogos

Tabla 1.8. Geometrías optimizadas para dicetonas y análogos a nivel B3LYP/6-31G(d,p).

 Molécula / Distancia (r) en Å	X = O	X = S	X = CH ₂
	1.35	1.38	1.41
r _{C3-Hax}	1.101	1.100	1.100
r _{C3-Hec}	1.094	1.092	1.095
Δr _{ec/ax}	-0.007	-0.008	-0.005
r _{C4-Hax}	1.098	1.097	1.098
r _{C4-Hec}	1.095	1.095	1.096
Δr _{ec/ax}	-0.003	-0.002	-0.002
 Molécula / Distancia (r) en Å	1.36	1.39	1.42
r _{C2-Hax}	1.101	1.104	1.104
r _{C2-Hec}	1.091	1.089	1.094
Δr _{ec/ax}	-0.010	-0.015	-0.010
r _{C4-Hax}	1.100	1.102	1.101
r _{C4-Hec}	1.092	1.091	1.095
Δr _{ec/ax}	-0.008	-0.011	-0.006
r _{C5-Hax}	1.097	1.096	1.097
r _{C5-Hec}	1.094	1.095	1.096
Δr _{ec/ax}	-0.003	-0.001	-0.001
 Molécula / Distancia (r) en Å	1.37	1.40	1.43
r _{C2-Hax}	1.099	1.100	1.100
r _{C2-Hec}	1.092	1.091	1.095
Δr _{ec/ax}	-0.007	-0.009	-0.005

$$\Delta r_{ec/ax} = r_{ec} - r_{ax}$$

Ya se comentó que los metilenos en posición alfa al enlace C=S presentaron un EP mayor que el observado en el metileno análogo en ciclohexanonas. De manera interesante los metilenos en posición beta tienen un EP mayor en ciclohexanonas que en ciclohexanotionas. Ésto se observa claramente en las moléculas 1.36 y 1.39. En la primera, la posición beta tiene un EP de 5.9 Hz, que equivale a la participación de dos contribuciones $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ en posición beta (ca. 3.9 Hz cada una). Sin embargo, en la molécula 1.39 la posición beta tiene un EP de 1.8 Hz, que es menor incluso al observado en la ciclohexanotiona en esa misma posición (ver Figura 1.8 molécula 1.1).

Los metilenos de la 1,4-ciclohexanotiona tienen un EP de 13.8 Hz; el efecto del grupo carbonilo es ligeramente menor que el observado en el metileno alfa en la ciclohexanotiona (molécula 1.1).

Finalmente, la serie de derivados del etileno queda completada con las moléculas 1.41 a 1.43. Dado que este es un grupo aceptor menos eficiente, las diferencias en las constantes de acoplamiento *ec/ax* son menores. Sin embargo, puede observarse la suma de efectos, anteriormente detallada para los análogos de tiocetonas.

Desde el punto de vista de la geometría, las longitudes de enlace reflejan la participación de deslocalización electrónica en el sentido descrito a partir de las constantes de acoplamiento. Aunque no siguen una correlación lineal,¹ es posible observar la misma tendencia. Incluso el comportamiento del grupo C=S en posición beta se ve reflejado en las longitudes de enlace C-H (Tabla 1.8).

Conclusiones

Se observaron diferencias en las constantes de acoplamiento y en las longitudes de enlace C-H en los grupos metileno de ciclohexanotiona, metilenciclohexano y en sus correspondientes mono y dihetero-análogos. Estas diferencias pueden ser explicadas en términos de interacciones hiperconjugativas que involucran la participación del grupo C=X (X = O, S, NH) como aceptor y al heteroátomo como grupo donador. El enlace C-H involucrado en la hiperconjugación participa como aceptor o donador dependiendo del grupo funcional con el que interactúa. El mejor aceptor en posición alfa fue el grupo tiocarbonilo, después el grupo carbonilo y finalmente el doble enlace C=C exocíclico. Respecto al grupo donador, el que presentó mayor EPN fue el oxígeno, seguido del nitrógeno (N-Hec) y el átomo de azufre presentó un efecto Perlin inverso.

¹ En el Capítulo 2 se abordará la dependencia de la constante de acoplamiento con la longitud de enlace C-H.

Cuando el mismo enlace C-H podía participar en dos interacciones hiperconjugativas se observó la suma de efectos incluso con el EPI. Es importante mencionar que la suma de efectos no corresponde a la suma algebraica.

Las lactonas y los compuestos análogos pusieron de manifiesto la importancia de la capacidad electrofílica del orbital aceptor. Finalmente, los sistemas dicarbonílicos permitieron evaluar el EP en metilenos alfa a dos grupos aceptores.

El análisis estructural (longitudes de enlace) y espectroscópico (constantes de acoplamiento) presentadas en este trabajo contribuyen al entendimiento de las diferencias en comportamiento químico de los metilenos en posición alfa respecto a heteroátomos o a grupos carbonilo.

Referencias bibliográficas

- ¹ Eliel, E. L. "100 + Years of Conformational Analysis", *In Conformational Behavior, and Six-Membered Rings: Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects*, Juaristi, E., Ed.; VCH Publishers: New York, 1995; Chapter 1.
- ² Para revisiones del efecto anomérico ver: (a) Szarek, W.A.; Horton, D., Eds. *Anomeric Effect. Origin and Consequences*; ACS Symposium Series No. 87; Am. Chem. Soc.: Washington, 1979. (b) Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer: New York, 1983. (c) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019. (d) Thatcher, G. R. J.; Ed. *The Anomeric and Associated Stereoelectronic Effects*; Am. Chem. Soc.; Washington, 1993. (e) Graczyk, P. P.; Mikolajczyk, M. *Topics in Stereochem.* **1994**, *21*, 159. (f) Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, FL. (g) Chattopadhyaya, J. *Stereoelectronic Effects in Nucleosides and Their Structural Implications*; Uppsala University Press: Uppsala, 1999. (h) Perrin, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 28.
- ³ Lucken, E. A. C. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2954.
- ⁴ a) Altona, C. PhD. Thesis, University of Leiden, Leiden, Netherlands, 1964, b) Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 39.
- ⁵ Perlin, A.S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921-2924.
- ⁶ Wolf, S.; Pinto, B.; Varma, V.; Leung, R. Y. N., *Can. J. Chem.* **1990**, *69*, 1051.
- ⁷ Anet, F. A. L.; Kopelevich, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 595.

-
- ⁸ Juaristi, E.; Cuevas, G.; Flores-Vela, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6927-6930. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019. Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796-5804.
- ⁹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, Part B, 3rd Ed.; Plenum Press. New York, **1990**.
- ¹⁰ Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13088-13096.
- ¹¹ Anderson, J.E.; Bloodworth, A.J.; Cai, J.; Davies, A.G.; Tallant, N.A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1689.
- ¹² Alabuguin, I.V.; Monoharan, M.; Zeidan, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14014-14031.
- ¹³ Streitwieser, Jr., A.; Juaristi, E.; Nebenzahl, L. L. In *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Bunce, E.; Durst, T., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1980**; Chapter 7.
- ¹⁴ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
- ¹⁵ Apeloig, Y. En *The Chemistry of Enols*; Rappoport, Z. Ed. Wiley: New York, 1990; Capítulo 1, p 45.

CAPÍTULO 2

**Modificaciones en la constante de acoplamiento respecto
a la orientación del enlace C-H en los segmentos
X-C-H (X = O, S, N) y Y=C-C-H (Y = O, S, CH₂)**

Nature often allows amazing miracles to be produce which originate from the most ordinary observations but which are, however, recognized only by those who are equipped with sagacity and research acumen and who consult experience, the teacher of everything.

Kjrcher

Modificaciones en la constante de acoplamiento respecto a la orientación del enlace C-H en los segmentos X-C-H (X = O, S, N) y Y = C-C-H (Y = O, S, CH₂)

El análisis conformacional de moléculas aisladas de bajo peso molecular ha sido muy útil para el estudio posterior de procesos relacionados con el reconocimiento molecular.¹ El primer paso consiste, por un lado, en conocer con la mayor profundidad posible la conformación (o equilibrio conformacional) del ligando y por otro, la estructura y conformación de la macromolécula. Ésta generalmente se obtiene por difracción de rayos-X, aunque también puede obtenerse mediante resonancia magnética nuclear (RMN) o por métodos computacionales.²

Los parámetros de RMN generalmente evaluados en análisis conformacional son: las constantes de acoplamiento, que proporcionan información de ángulos de torsión, y los efectos Overhauser nucleares (nOe), que tienen dependencia con las distancias interatómicas. La comparación de las señales del ligando aislado y unido a la macromolécula permite identificar cambios en su conformación y reconocer las partes del ligando que están participando en la interacción.³

Un grupo de moléculas con importancia biomédica, farmacéutica e industrial son los inhibidores de glicosidasas.⁴ El mecanismo de inhibición de glicosidasas con retención de la configuración se muestra esquemáticamente en la Figura 2.1.

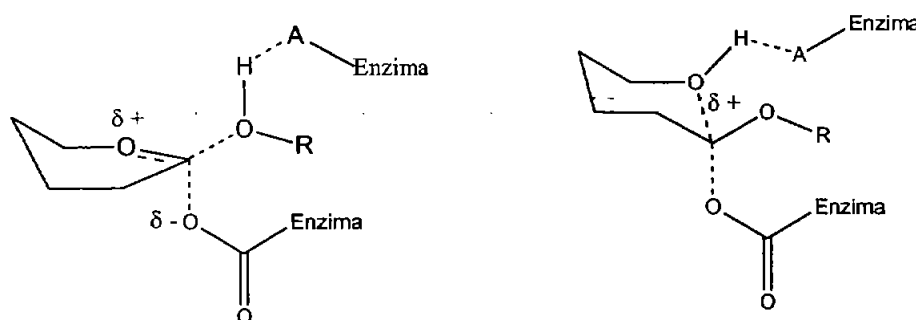


Figura 2.1. Mecanismo de hidrólisis de glicosidasas con retención de la configuración.

La interacción de oligosacáridos (y compuestos análogos) con las glicosidasas y glicotransferasas se lleva a cabo con una distorsión importante del carbohidrato (Figura 2.1),⁵ que desde el punto de vista estructural corresponde a un estado próximo al de transición.

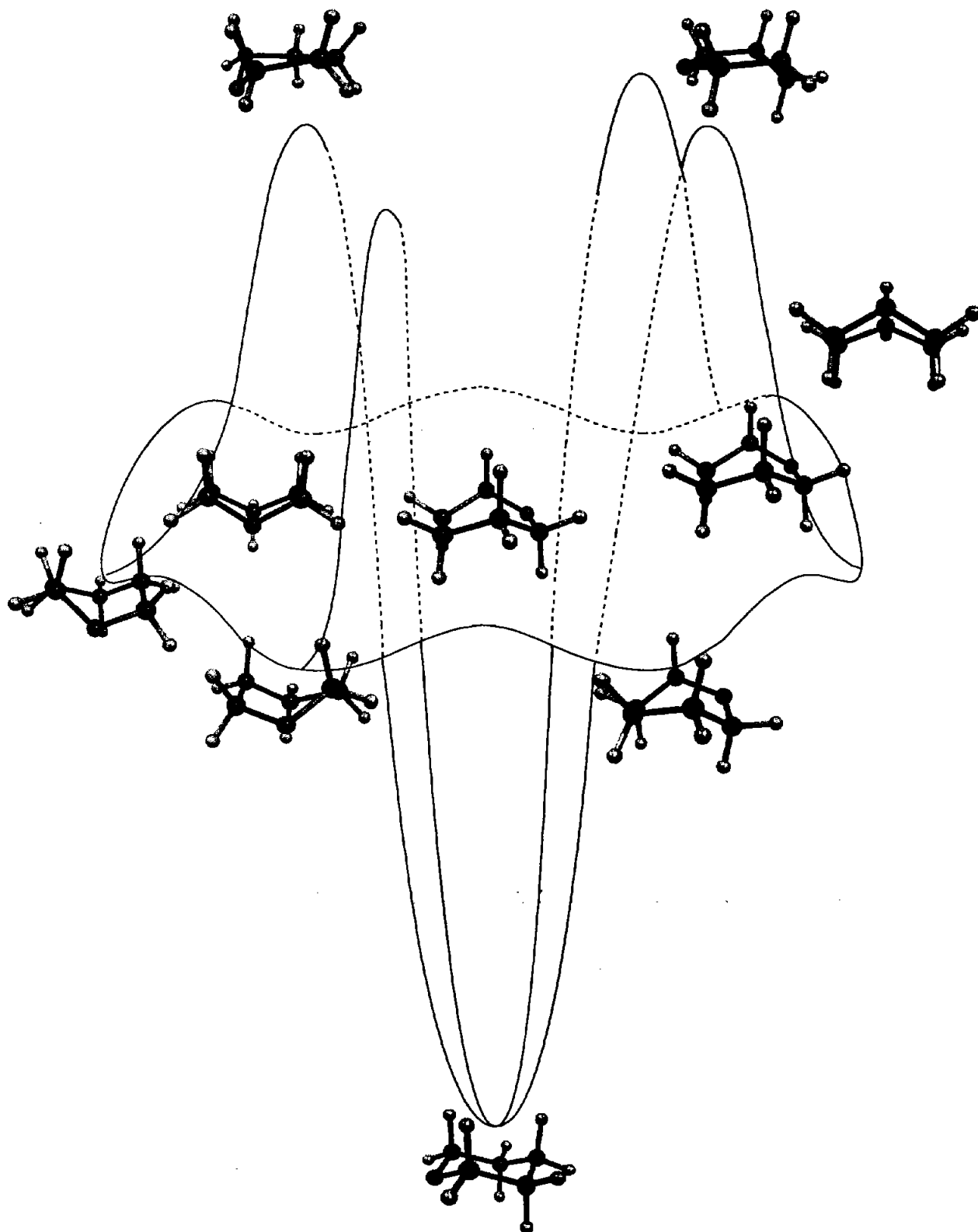


Figura 2.2. Superficie de energía potencial del proceso de inversión del oxano (ox)

La determinación de la energía asociada con la deformación de anillos no sustituidos es un primer paso para el entendimiento del comportamiento de sistemas complejos.⁶ En este contexto, el núcleo base de los carbohidratos puede ser representado por el oxano, en el que los se suprimen los grupos. El proceso detallado de su inversión permite evaluar la energía necesaria para la modificación de su geometría, la cual corresponde a la energía necesaria para su distorsión en el momento de la interacción con la macromolécula.

Recientemente⁶ se describió el proceso completo de inversión del oxano. Éste ocurre mediante una serie de pasos elementales que pueden ser caracterizados una vez que se determina el estado de transición asociado (Figura 2.2). De menor energía se encuentra la conformación de silla, al centro del esquema se localiza el proceso de topoisomerización y finalmente subiendo en energía se encuentran los dos estados de transición necesarios para la inversión. El proceso es controlado por el átomo de oxígeno y por el metileno C4, como se observa en los estados de transición **ox-2** y **ox-4**. Los estados de transición **ox-5** y **ox-7** están asociados a la topoisomerización del bote torcido **ox-3** y **ox-6**, que consiste en cambios conformacionales entre arreglos muy similares y cuya diferencia de energía es muy pequeña (Figura 2.2).

El proceso de inversión del tiano es similar al del oxano.⁶ Se inicia con la conformación de silla **tia-1** (Figura 2.3) la cuál pasa por cualquiera de los dos estados de transición posibles (**tia-2** o **tia-4**). Posteriormente, este arreglo de alta energía se modifica hasta llegar al bote torcido **tia-3**. Este conformero es común con el que produce el equilibrio de topoisomerización. Finalmente, cuando obtiene la energía suficiente pasa por el segundo estado de transición y llega rápidamente a la conformación de la silla invertida. Cabe mencionar que los estados de transición son isoenergéticos y también que es posible pasar por el primer estado de transición mediante el cual simplemente se regresa a la conformación original, lo que hace reversible el proceso.

La inversión del azano⁷ es un proceso mucho más complejo que el del oxano y el tiano. En la Figura 2.4 se muestran los 19 conformeros involucrados de los cuales 12 participan en el proceso de topoisomerización. El átomo de hidrógeno unido al nitrógeno cambia de orientación durante la inversión y esto repercute directamente en la orientación del par de electrones no compartido, del átomo de nitrógeno.

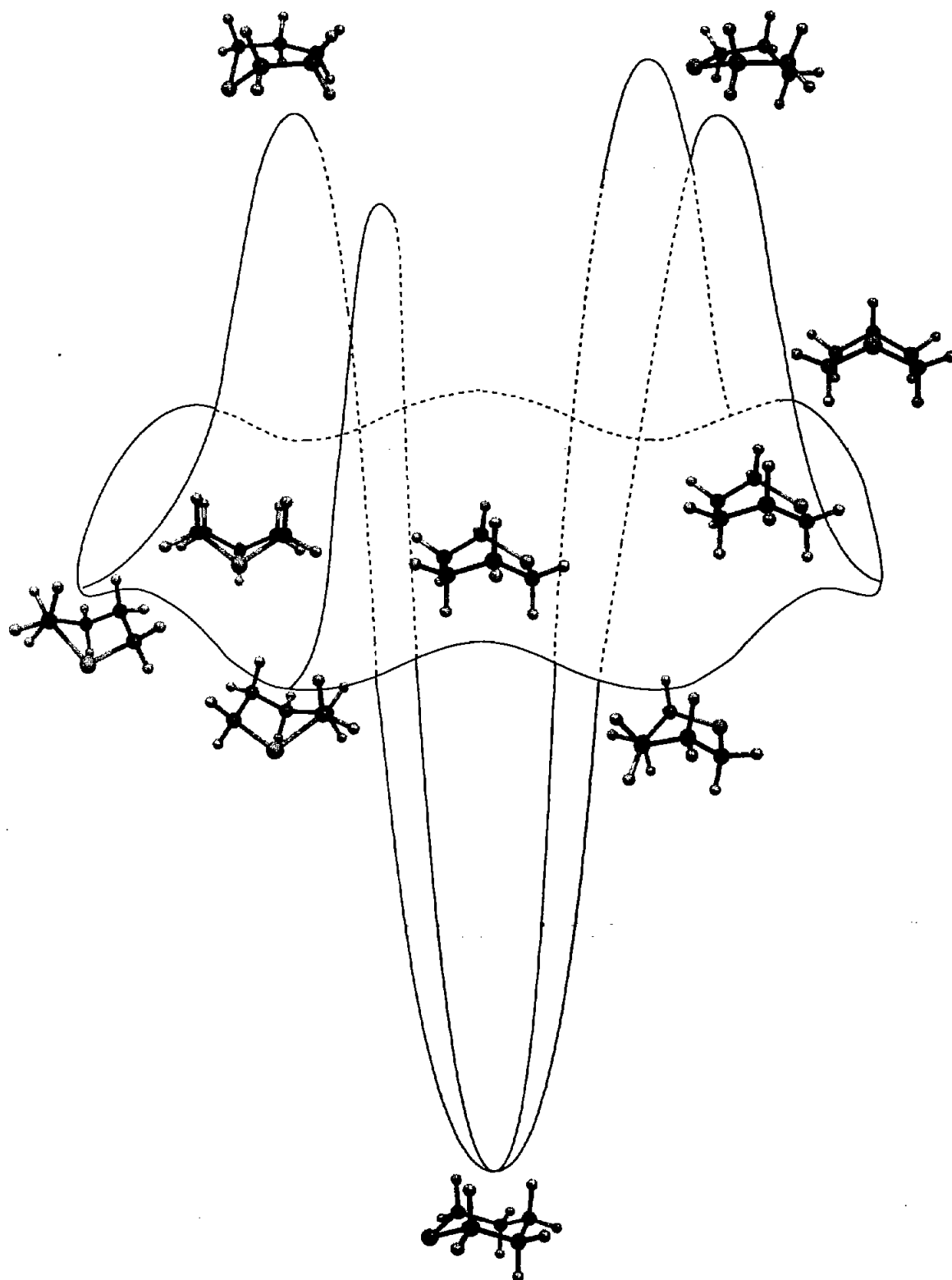


Figura 2.3. Superficie de energía potencial del proceso de inversión del tiano (tia)

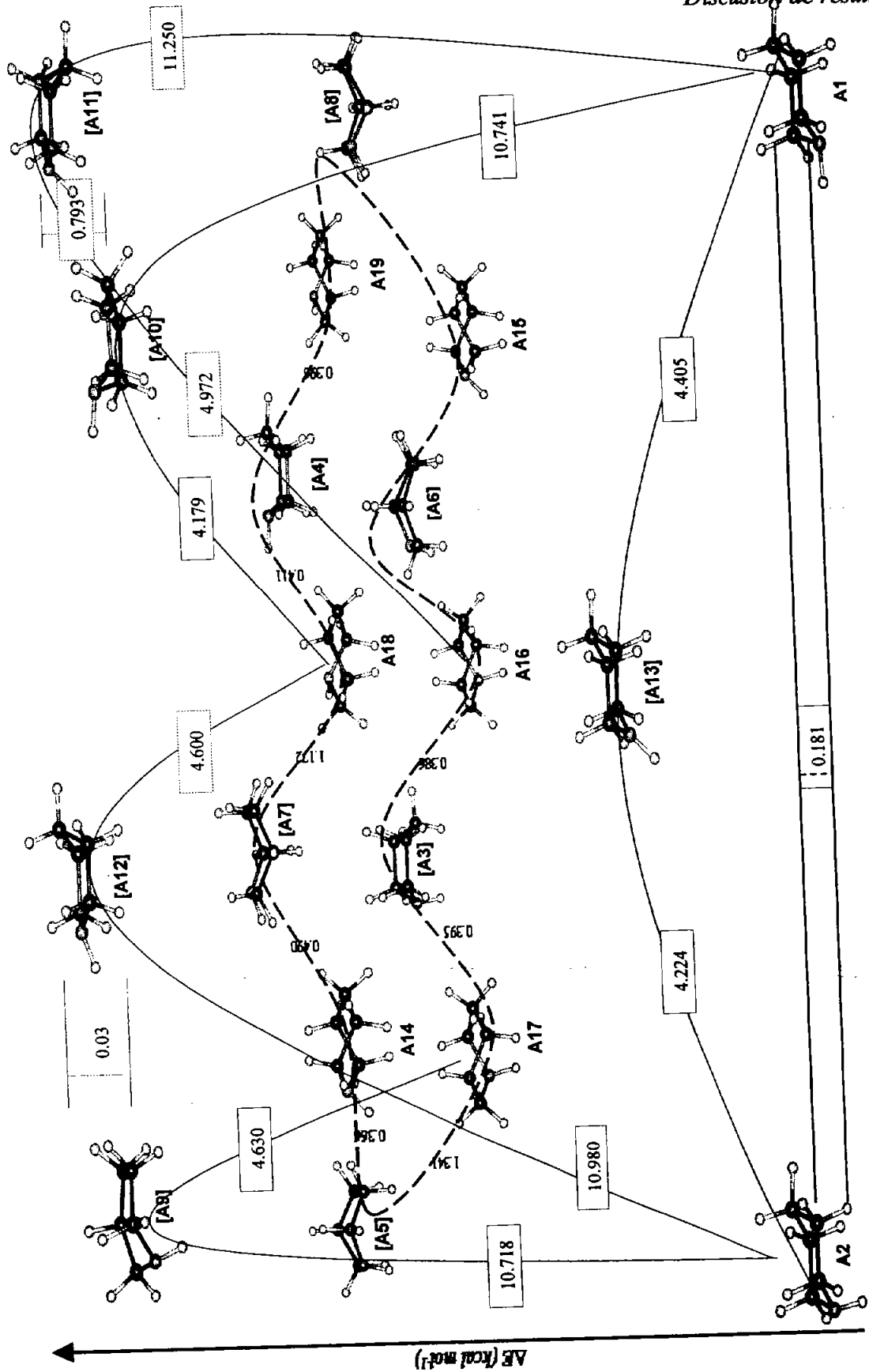


Figura 2.4. Superficie de energía potencial del proceso de inversión del azano (aza)

Una herramienta muy útil en análisis conformacional, como se presentó en el capítulo anterior, es la evaluación de las constantes de acoplamiento. Por ejemplo, el efecto Perlin se ha estudiado en diferentes sistemas tanto teórica como experimentalmente.⁸ En el oxano y azano es generalmente interpretado en términos de una interacción hiperconjugativa $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ ($X = O, N$) que corresponde a la forma de resonancia mostrada en la Figura 2.5, en donde el enlace C-H axial se elonga y se reduce la constante de acoplamiento.

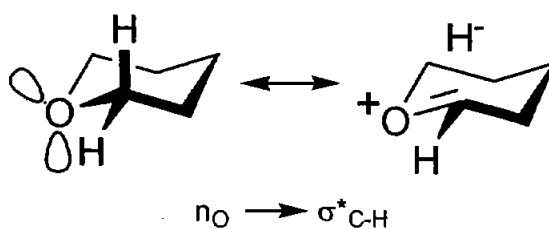


Figura 2.5. Híbrido de doble enlace-no enlace

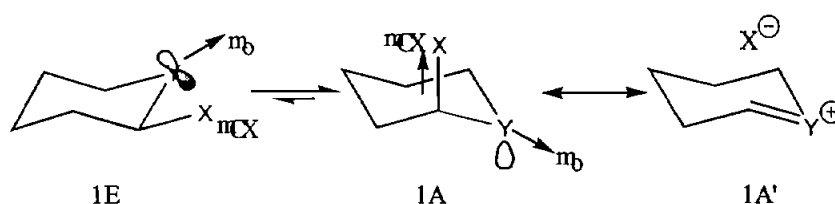
En el tiano, se propone que opera la interacción hiperconjugativa $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Hec}$ (ver Figura 1.2, Capítulo 1). Otro grupo de moléculas que presentan diferencias en las constantes de acoplamiento axiales/ecuatoriales son los grupos carbonilo.⁹

El análisis NBO, por su parte, es utilizado para estudiar interacciones estereoelectrónicas en procesos conformacionales.¹⁰ La energía de delesión,* obtenida con el análisis NBO, permite evaluar la contribución de las diferentes interacciones estereoelectrónicas.^{10,11}

Uno de los topics más estudiados en fisicoquímica orgánica es el efecto anomérico. Se ha propuesto¹² que el efecto anomérico debe entenderse como el resultado, tanto de interacciones entre orbitales (efectos estereoelectrónicos), que estabilizan el conformero axial, como de interacciones electrostáticas, que desestabilizan el ecuatorial.

Históricamente, la primera explicación fue el modelo dipolar propuesto por Eduard.¹³ La teoría electrostática se basa en interacciones desestabilizantes entre el momento dipolar del enlace C-X de 1E y el momento dipolar resultante de los momentos dipolares individuales del enlace C-Y y el par electrónico no compartido del átomo Y. Tal interacción dipolar es mínima cuando X esta en la posición axial.

* La energía de delesion es la obtenida después de "borrar" una interacción en la matriz de Fock y de realizar el cálculo de la energía SCF en un solo ciclo, sin permitir la convergencia.



La explicación, desde el punto de vista de orbitales moleculares considera la interacción $n \rightarrow \sigma^*$. Esta es una interacción estabilizante que es más efectiva cuando X se encuentra en posición axial. En términos de la teoría de enlace valencia esto corresponde a la contribución hiperconjugativa tipo doble enlace / no enlace (A'). En la literatura se encuentran publicadas varias revisiones donde se presentan tanto estudios experimentales, como teóricos del efecto anomérico.¹⁴

Una manera de evaluar las diferentes contribuciones a la energía potencial por la rotación de un enlace, fue la reportada por Radom y colaboradores¹⁵ en 1972 y se empleó posteriormente para estudiar el efecto anomérico en dimetilhexahidropirimidias.¹² Esta metodología se basa en la obtención de los coeficientes de las ecuaciones de la expansión truncada de Fourier. El estudio individual de éstos términos, permitieron relacionar dichos coeficientes con efectos físicos que contribuyen a la energía potencial. El término $\cos(3\tau)$ se relacionó con efectos estéricos, el término que depende de $\cos(2\tau)$ es interpretado en términos del traslape entre orbitales, es decir, de efectos estereoelectrónicos, como lo puntualizó posteriormente Ewig,¹⁶ y finalmente, la dependencia angular $\cos(\tau)$ muestra la importancia de efectos dipolares. En moléculas no simétricas, la ecuación de la serie de Fourier debe incluir dos términos adicionales, uno que depende de $\sin(2\tau)$ y otro del $\sin(\tau)$, que se relacionan con efectos estereoelectrónicos y dipolares respectivamente.

El estudio aquí presentado muestra la dependencia de las constantes de acoplamiento y de las longitudes de enlace de los metilenos alfa a los segmentos X-C-H y Y=C-C-H (Figura 2.6), respecto al ángulo de torsión correspondiente, así como la evaluación de los procesos de estabilización molecular involucrados.

Los estados estacionarios del proceso de inversión del oxano permiten el estudio de las constantes de acoplamiento C-H en diferentes arreglos conformacionales y establecer el efecto de la orientación del par electrónico no compartido del átomo de oxígeno.

Sin embargo, en anillos de seis miembros no es posible estudiar la rotación del ángulo diedro en el intervalo de -60 y 60° sin romper la molécula. Esta región se estudió en el etil-metil-éter mediante el giro del ángulo diedro HCOC desde 0 hasta 180° . Cabe mencionar que el giro de 0 a -180° debe comportarse igual por simetría.

Dado que no es posible, ni conceptual ni computacionalmente, localizar y restringir la geometría de un par electrónico no compartido, es necesario realizar la optimización parcial de la geometría restringiendo un ángulo diedro que involucre cuatro átomos de la molécula. Inicialmente, se eligió restringir el ángulo CCOC y se midieron las constantes de acoplamiento y los ángulos correspondientes al segmento HCOC. Posteriormente, se restringió el segmento HCOC encontrándose la misma tendencia, pero con mucho menor dispersión. Un último factor a considerar fue la posibilidad de que la compresión estérica mostrara un papel preponderante, por lo que se evaluó también al dimetil éter.

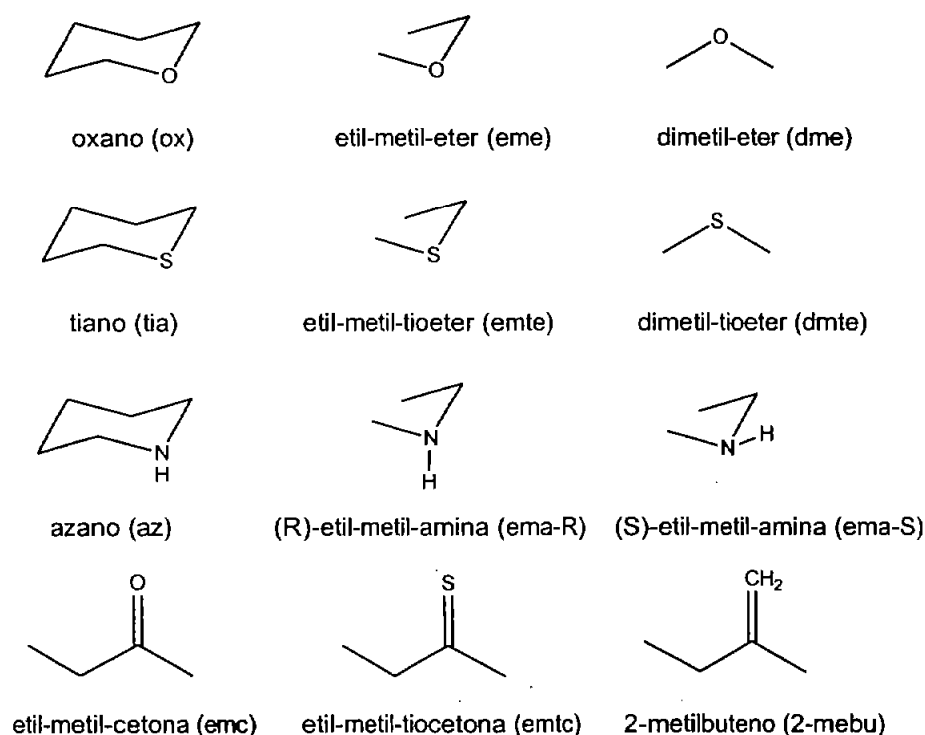


Figura 2.6. Moléculas estudiadas

Se presentan también los resultados correspondientes del tiano y los conformeros obtenidos del giro del ángulo diedro HCSC en el etil-metil-tioéter y en el dimetiltioéter.

En el azano se evaluaron las constantes de acoplamiento C-H en cada una de los estados estacionarios, considerando solo uno de los enantiómeros, cuando fue el caso. En las etil-metilaminas, el átomo de nitrógeno es quiral dado que el proceso de inversión esta congelado, por lo que se hará referencia a ambos isómeros como R o S. Se estudió la variación del ángulo diedro HCNC desde -180° hasta 180° con incrementos de 20° .

El segmento Y=C-C-X se abordó en los diferentes conformeros producidos por el giro del ángulo diedro CCCC de la etil-metil-cetona, etil-metil-tiocetona y en el 2-metilbuteno. Este grupo de moléculas fue particularmente interesante ya que la interacción hiperconjugativa difiere de la que opera en el segmento X-C-H. Se reportó recientemente⁹ que la diferencia en constantes de acoplamiento C-H axial/ecuatorial en metilenos adyacentes a grupos carbonilo involucran la participación de deslocalización electrónica, primordialmente la $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=X}$.

El análisis NBO permitió evaluar, mediante cambios en la energía de delesión, en cada uno de los puntos de los sistemas mencionados, la participación de efectos estereoelectrónicos.

Una vez evaluadas las constantes de acoplamiento C-H, las longitudes de enlace y la energía de delesión en el análisis NBO, se ajustaron las tendencias a ecuaciones de la serie de Fourier con el fin de evaluar los efectos estabilizantes operantes.

Segmento O-C-H. Oxano (ox), etil-metil-éter (eme) y dimetiléter (dme)

Los conformeros involucrados en el proceso de inversión del oxano se muestran en la Figura 2.7; se muestran también las constantes de acoplamiento C-H de las posiciones pseudoanómicas.

Si se analizan cuidadosamente los valores de las constantes de acoplamiento se observa que tienen una importante dependencia con el correspondiente ángulo diedro (τ) H2-C2-O1-C6. Evidentemente, la posición relativa de H2 en relación con el par electrónico no compartido de O1 es también definido por τ . Los resultados se resumen en la Tabla 2.1. En el conformero de silla **ox-1** (Figura 2.7) el metileno alfa al átomo de oxígeno tiene una diferencia de constantes de acoplamiento axial/ecuatorial de 10.9 Hz. El ángulo diedro $H_{ax}COC$ es de 62.5° , mientras que para el $H_{ec}COC$ es de 178.6° . El enlace $C-H_{ax}$ es antiperiplanar a uno de los pares electrónicos no compartidos del átomo de oxígeno, una condición que es ideal para la interacción $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ que debilita el enlace elongándolo ($r_{C-H_{ax}} = 1.100 \text{ \AA}$, $r_{C-H_{ec}} = 1.089 \text{ \AA}$) y disminuyendo su constante de acoplamiento. En el estado de transición **ox-2**, los átomos de hidrógeno axiales en la posición anómica adoptan los ángulos $\tau = 4.09^\circ$ con una $^1J_{C-H} = 128.6 \text{ Hz}$ y $\tau = 63.9^\circ$ con una $^1J_{C-H} = 131.5 \text{ Hz}$. Este incremento en la magnitud de la $^1J_{C-H}$ puede deberse a la pérdida de antiperiplanaridad de uno de los pares electrónicos no compartidos. En contraste, el enlace $C-H_{ec}$ que no presenta una orientación apropiada para participar en interacciones hiperconjugativas con el par electrónico no compartido del átomo de oxígeno, mantiene un valor de constante de acoplamiento similar a pesar de sufrir modificación en su ángulo.

Tabla 2.1. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones y las distancias C-H de los conformeros del oxano.

Confórmero	$\tau_{\text{HCOC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}(\text{Hz})$	$d_{\text{C-H}}(\text{\AA})$
ox-1	62.5	128.0	0.05	1.05	129.0	1.100
ox-1	178.6	139.0	0.06	0.98	139.9	1.089
ox-2	63.9	130.6	0.06	1.02	131.5	1.098
ox-2	179.1	138.3	0.05	0.96	139.2	1.088
ox-2	49.0	127.6	0.04	1.06	128.6	1.099
ox-2	165.3	138.7	0.05	0.97	139.6	1.089
ox-3	86.1	133.7	0.05	0.98	134.7	1.097
ox-3	158.2	138.1	0.06	0.98	139.0	1.090
ox-3	53.3	129.0	0.01	1.05	130.0	1.097
ox-3	169.1	139.1	0.05	0.97	140.0	1.088
ox-4	112.5	136.8	0.09	0.96	137.7	1.094
ox-4	133.2	137.3	0.08	0.98	138.6	1.092
ox-5	63.7	130.8	0.03	1.01	131.8	1.097
ox-5	170.2	139.0	0.04	0.96	139.1	1.088
ox-6	152.2	139.5	0.07	0.98	140.9	1.090
ox-6	92.3	132.5	0.06	1.04	133.5	1.097
ox-7	172.7	139.8	0.07	0.98	140.7	1.089
ox-7	71.9	130.6	0.04	1.06	131.7	1.097
ox-7	119.0	135.8	0.06	1.00	136.8	1.095
ox-7	125.5	138.0	0.06	0.97	138.9	1.093

En el estado de transición **ox-4**, ninguno de los átomos de hidrógeno de los metilenos anoméricos tienen la orientación apropiada para la interacción y la constante de acoplamiento se incrementa ($^1J_{\text{C-H}} = 137.7$, $\tau_{\text{HCOC}} = 112.5^{\circ}$, $^1J_{\text{C-H}} = 138.6$, $\tau_{\text{HCOC}} = 133.3^{\circ}$). El conformero **ox-3** es particularmente interesante. El metileno que tiene la orientación más apropiada para participar en una hiperconjugación con el par electrónico no compartido del átomo de oxígeno tiene un $\Delta J = 10.0$ Hz, mientras que el otro de 4.3 Hz. Un análisis similar puede explicar las constantes de acoplamiento de los otros estados estacionarios.

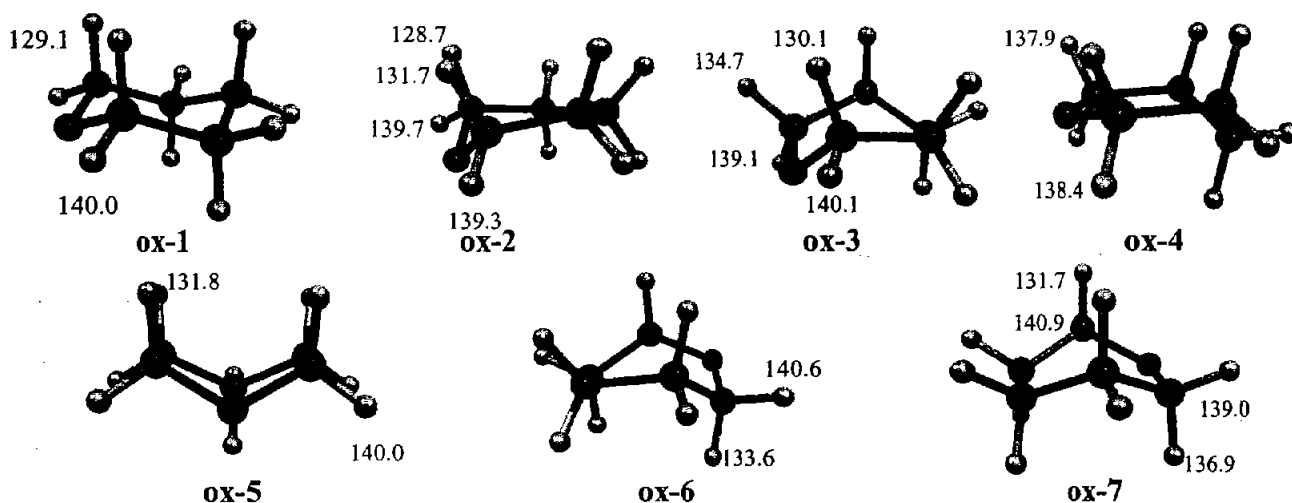


Figura 2.7. Constantes de acoplamiento a un enlace C-H de los conformeros relacionados con el proceso de inversión del oxano (ox)

La Figura 2.8a muestra gráficamente la dependencia de la constante de acoplamiento con el ángulo diedro HCOC. La tendencia obedece a una ecuación de la expansión truncada de Fourier, por lo tanto se realizó un ajuste de mínimos cuadrados con la ecuación de Fourier básica[†] obteniéndose la ecuación 2.1.

$${}^1J_{C-H} = -2.36 \cos(2\tau) - 7.45 \cos(\tau) + 134.68 \quad r = 0.98 \quad (2.1)$$

Como se mencionó antes, para modelar la región entre -60 y 60 grados, se restringió el ángulo diedro CCOC durante la optimización parcial del etil-metil-éter. En la Figura 2.9 se muestran cada uno de los conformeros obtenidos, así como sus correspondientes energías, a partir de estos se calcularon las constantes de acoplamiento C-H. Al evaluar la dependencia de la constante de acoplamiento con el ángulo de torsión, se encontró que ésta es similar a la obtenida para el oxano y se muestra en la Figura 2.8b. En la Tabla 2.2 se resumen cada uno de estos valores. La ecuación del ajuste es la 2.2.

$${}^1J_{C-H} = -2.23 \cos(2\tau) - 5.31 \cos(\tau) + 135.51 \quad r = 0.96 \quad (2.2)$$

[†] La ecuación de Karplus es un caso específico de la serie truncada de Fourier.

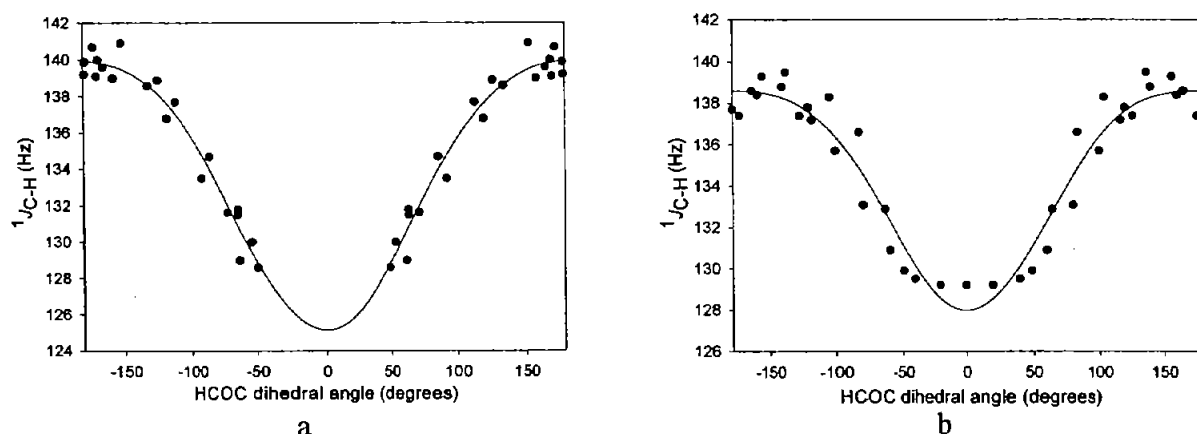


Figura 2.8. Dependencia de la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ (Hz) con el ángulo diedro HCOC (grados)
 a) Para los conformeros del oxano. b) Para los conformeros del etil-metil-éter.

Conformero	τ_{HCCC} (°)	Energía (kcal/mol)		Conformero	τ_{HCCC} (°)	Energía (kcal/mol)	
emeR-mín	122.9	-194.3448		emeR-6	100	-194.3518	
emeR-1	0	-194.3448		emeR-7	120	-194.3511	
emeR-2	20	-194.3464		emeR-8	140	-194.3522	
emeR-3	40	-194.3497		emeR-9	160	-194.3540	
emeR-4	60	-194.3523		emeR-10	180	-194.3551	
emeR-5	80	-194.3529					

* Hidrógeno proR

Figura 2.9. Constantes de acoplamiento a un enlace C-H de los conformeros del etil-metil-éter (eme) restringiendo el ángulo $H_{proR}COC$.

En todos los casos, las contribuciones consideradas para el cálculo de la constante de acoplamiento fueron el contacto de Fermi (FC), la interacción paramagnética del espín-orbital (PSO) y la diamagnética del espín-orbital (DSO). El FC fue el termino dominante, su evolución como función del ángulo diedro en el etil-metil-éter se muestra en la Figura 2.10a y su forma corresponde a la de la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$. En la Figura 2.10b y c se muestran las tendencias respectivas de las contribuciones PSO y DSO. Estas tres variables están descritas por las ecuaciones 2.3 a 2.5:

$$FC = 0.11 \cos(2\tau) - 5.86 \cos(\tau) + 133.49 \quad r = 0.94 \quad (2.3)$$

$$PSO = -0.0004 \cos(2\tau) + 0.0232 \cos(\tau) + 0.052 \quad r = 0.91 \quad (2.4)$$

$$DSO = 0.0115 \cos(2\tau) + 0.0317 \cos(\tau) + 0.9124 \quad r = 0.95 \quad (2.5)$$

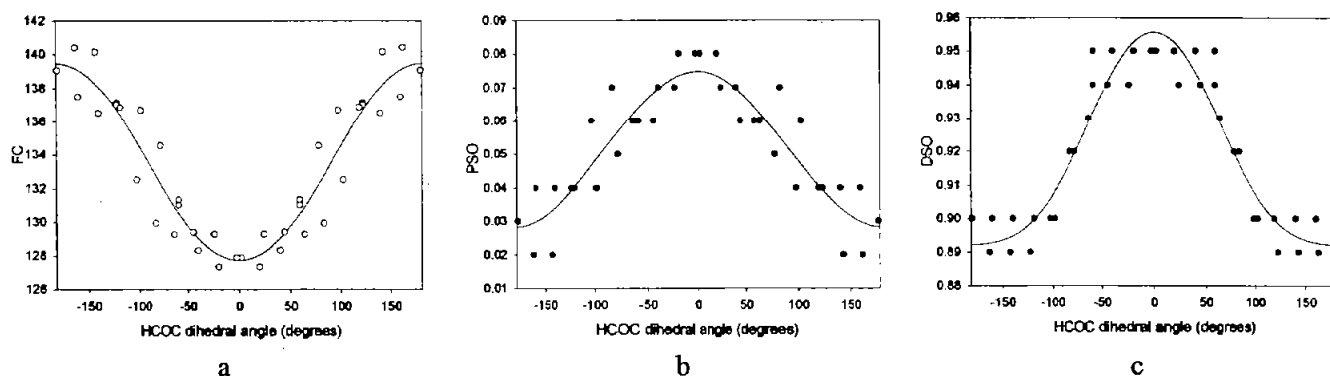


Figura 2.10. a) Dependencia del CF, b) PSO y c) DSO respecto al ángulo diedro HCOC en el etil-metil-éter.

Como puede verse en la Figura 2.10, las contribuciones PSO y DSO son pequeñas respecto a la contribución FC. En el resto de las moléculas estudiadas en este trabajo, se calcularon también estas tres contribuciones, sin embargo, los resultados solamente se presentan en las tablas correspondientes. En todos los casos el PSO y DSO son contribuciones pequeñas y dependientes del ángulo diedro.

Con el fin de disminuir la dispersión se realizó el procedimiento antes descrito, pero manteniendo restringido en el ángulo diedro HCOC, tanto para el hidrógeno-proR como para el hidrógeno-proS.

La variación de la constante de acoplamiento respecto al ángulo diedro HCOC se muestra en la Figura 2.11. En ambos casos la tendencia coincide con la mostrada antes, con un mínimo en 0° y un aumento gradual hasta 180° , puede observarse una tendencia con mínima dispersión. De igual manera estas tendencias pueden ser ajustadas mediante una ecuación de Fourier:

$$H_{\text{proR}} \quad {}^1J_{\text{C-H}} = -0.509 \cos(2\tau) - 5.165 \cos(\tau) + 134.47 \quad r = 0.991 \quad (2.6)$$

$$H_{\text{proS}} \quad {}^1J_{\text{C-H}} = -1.492 \cos(2\tau) - 4.861 \cos(\tau) + 135.47 \quad r = 0.991 \quad (2.7)$$

Tabla 2.2. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones y las distancias C-H de los conformeros del etil-metil-éter.

Conformero	$\tau_{\text{HCOC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	${}^1J_{\text{C-H}}(\text{Hz})$	$d_{\text{C-H}}(\text{Å})$
eme-1	2.2	127.9	0.08	0.95	128.9	1.099
eme-2	19.5	127.3	0.08	0.95	128.4	1.101
eme-3	23.9	129.3	0.07	0.94	130.3	1.100
eme-4	39.8	128.3	0.07	0.95	129.4	1.103
eme-5	44.3	129.4	0.06	0.94	130.4	1.103
eme-6	58.9	131.4	0.06	0.94	132.4	1.104
eme-7	58.9	131.0	0.06	0.95	132.1	1.104
eme-8	63.7	129.3	0.06	0.93	130.3	1.104
eme-9	78	134.6	0.05	0.92	135.5	1.103
eme-10	83.1	130.0	0.07	0.92	130.9	1.104
eme-11	98.1	136.7	0.04	0.90	137.6	1.101
eme-12	102.7	132.5	0.06	0.90	133.5	1.103
eme-13	119.2	136.9	0.04	0.90	137.8	1.099
eme-14	122.9	137.1	0.04	0.89	138.1	1.099
eme-15	122.9	137.0	0.04	0.89	138.0	1.099
eme-16	140.1	136.5	0.04	0.9	137.5	1.097
eme-17	142.9	140.1	0.02	0.89	141.0	1.096
eme-18	159.9	137.5	0.04	0.9	138.4	1.095
eme-19	162.2	140.4	0.02	0.89	141.3	1.095
eme-20	178.9	139.1	0.03	0.9	140.0	1.095

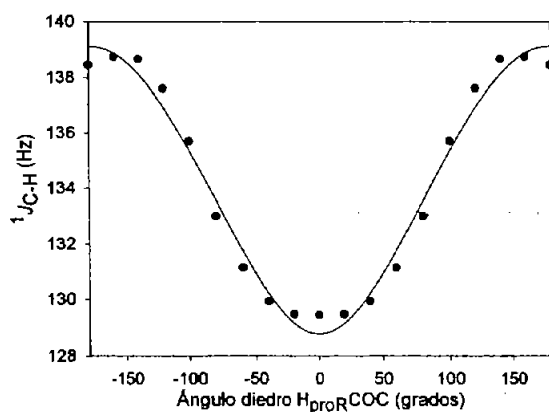
La modificación del término FC respecto al ángulo diedro (tanto para el H_{proR} como para el H_{proS}) se muestra en la Figura 2.12 y corresponde a la tendencia observada en la constante de acoplamiento. Los ajustes con la ecuación truncada de la serie de Fourier son los siguientes:

$$H_{\text{proR}} \quad \text{FC} = -0.601 \cos(2\tau) - 5.253 \cos(\tau) + 133.59 \quad r = 0.991 \quad (2.8)$$

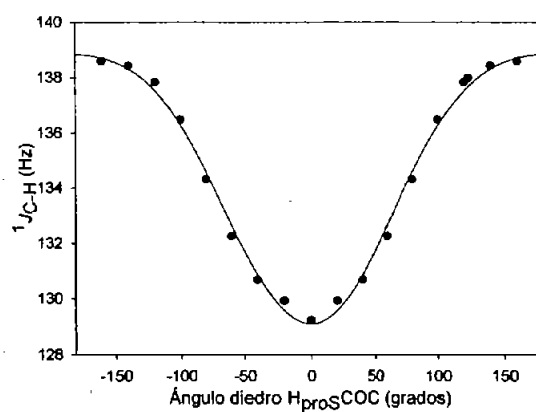
$$H_{\text{proS}} \quad \text{FC} = - 1.515 \cos (2\tau) - 4.914 \cos (\tau) + 134.51 \quad r = 0.997 \quad (2.9)$$

Tabla 2.3. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones y las distancias C-H de los conformeros del etil-metil-éter el ángulo diedro $H_{\text{proR}}\text{-COC}$ restringido.

Conformero	$\tau_{H_{\text{proR}}\text{COC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}$ (Hz)	$d_{\text{C-H}}$ (Å)
emeR-min	122.92	137.04	0.04	0.88	137.97	1.099
emeR-1	0	128.43	0.08	0.95	129.46	1.099
emeR-2	20	128.48	0.07	0.94	129.49	1.100
emeR-3	40	128.95	0.06	0.94	129.95	1.102
emeR-4	60	130.17	0.06	0.93	131.16	1.104
emeR-5	80	132.03	0.07	0.92	133.01	1.104
emeR-6	100	134.75	0.06	0.90	135.71	1.103
emeR-7	120	136.68	0.05	0.88	137.61	1.100
emeR-8	140	137.75	0.03	0.89	138.67	1.097
emeR-9	160	137.82	0.03	0.90	138.75	1.095
emeR-10	180	137.52	0.04	0.90	138.46	1.095



a



b

Figura 2.11. Constantes de acoplamiento a un enlace C-H de los conformeros del etil-metil-éter (eme) donde los ángulos diedros restringidos fueron: a) $H_{\text{proR}}\text{COC}$, b) $H_{\text{proS}}\text{COC}$

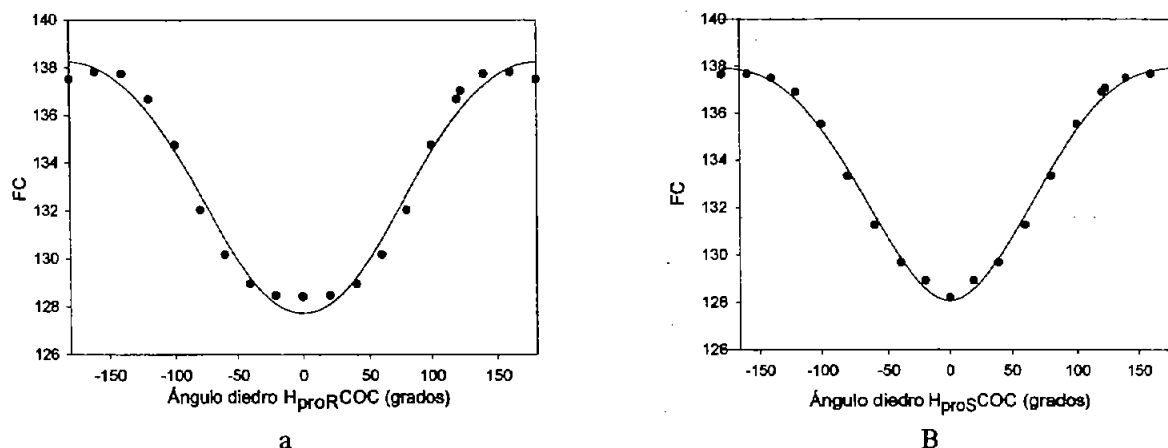


Figura 2.12. Variación del contacto de Fermi de los conformeros del etil-metil-éter (eme), donde el ángulo diedro restringido fue: a) H_{proR}COC; b) H_{proS}COC

Mediante el análisis NBO se encontraron dos tipos de pares electrónicos no compartidos para el átomo de oxígeno en la conformación de silla del oxano, uno de tipo *ns* con 43.5% de carácter *s* y 50.43% de carácter *p*. Y otro llamado *np* con 99.99% de carácter *p*. La Figura 2.13a muestra la dependencia de las interacciones $np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, $ns \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ y $ns + np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ con el ángulo diedro. Se muestra también la dependencia de las lesiones mencionadas en el etil-metil-éter (Figura 2.13b). El comportamiento se ajusta a la ecuación de Fourier. Para el oxano las ecuaciones de ajuste son las siguientes:

$$np \rightarrow \sigma^*_{C-H} \quad E = -8.37 \cos(2\tau) + 0.22 \cos(\tau) + 8.46 \quad r = 0.997 \quad (2.10)$$

$$ns \rightarrow \sigma^*_{C-H} \quad E = 2.17 \cos(2\tau) - 0.26 \cos(\tau) + 0.640 \quad r = 0.700 \quad (2.11)$$

$$ns + np \rightarrow \sigma^*_{C-H} \quad E = -5.08 \cos(2\tau) + 0.70 \cos(\tau) + 8.66 \quad r = 0.996 \quad (2.12)$$

Dado que el par electrónico no compartido tipo-*s* es de menor energía, es más difícil su donación, mientras que la interacción $np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ es más fuerte. La interacción $np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ tiene cambios más significativos con el ángulo diedro y sigue una tendencia opuesta a la interacción $ns \rightarrow \sigma^*_{C-H}$. Esta última es un mínimo cuando $\tau_{HCOC} = 90^\circ$ pero un máximo a 0° . Al hacer la lesión de ambas interacciones la curva tiene la forma de la interacción $np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$.

Tabla 2.4. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones y las distancias C-H de los conformeros del etil-metil-éter restringiendo el ángulo diedro $H_{\text{proS}}\text{-COC}$.

Conformero	$\tau_{H_{\text{proS}}\text{COC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}$ (Hz)	$d_{\text{C-H}}$ (Å)
emeS-min	-122.9	137.07	0.04	0.89	138.00	1.099
emeS-1	0	128.22	0.08	0.95	129.24	1.099
emeS-2	20	128.91	0.08	0.95	129.94	1.101
emeS-3	40	129.67	0.06	0.95	130.69	1.103
emeS-4	60	131.26	0.06	0.94	132.27	1.104
emeS-5	80	133.34	0.050	0.93	134.31	1.103
emeS-6	100	135.54	0.04	0.91	136.49	1.101
emeS-7	120	136.91	0.04	0.89	137.84	1.099
emeS-8	140	137.50	0.04	0.89	138.44	1.097
emeS-9	160	137.67	0.04	0.89	138.61	1.095
emeS-10	180	137.65	0.04	0.90	138.58	1.095

Dado que al hacer las deleciones se analiza la contribución electrónica y por lo tanto los efectos estereoelectrónicos, se esperaría que la forma de la curva E_{del} vs ángulo diedro fuera complementaria a la curva $^1J_{\text{C-H}}$ vs ángulo diedro. El análisis NBO predice que a 0 y a 180° la constante de acoplamiento debería ser de igual magnitud. Sin embargo, la diferencia de la $^1J_{\text{C-H}}$ en esos puntos es de aproximadamente 10 Hz.

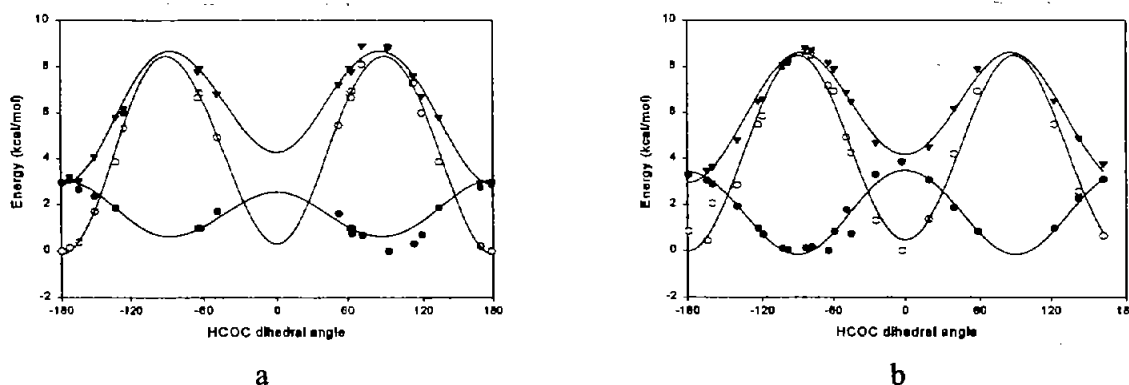


Figura 2.13. Dependencia de la energía de deleción de las interacciones $n_p \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ (○), $n_s \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ (●) y $n_s + n_p \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ (▼) en relación con el ángulo diedro HCOC en: a) oxano, b) etil-metil-éter.

Esto implica que las interacciones estereoelectrónicas no son el único factor que gobierna la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$.

Más significativo es el resultado de las ecuaciones derivadas del análisis NBO donde los coeficientes del término $\cos(2\tau)$ son más grandes que los coeficientes de $\cos(\tau)$. Éste es el comportamiento de las interacciones estereoelectrónicas $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, donde el coeficiente $\cos(2\tau)$ es mayor.¹⁵ Ésta es también la manera en que $^1J_{C-H}$ se comportaría si fuera determinada únicamente por interacciones estereoelectrónicas. En cambio, las tendencias de la constante de acoplamiento tienen un coeficiente $\cos(\tau)$ más grande que el coeficiente en $\cos(2\tau)$. Esto es otra prueba de que la constante de acoplamiento no está determinada predominantemente por una interacción estereoelectrónica.

¿Qué es entonces lo que determina los valores de $^1J_{C-H}$? ¿Porqué depende del $\cos(\tau)$ en lugar del $\cos(2\tau)$? Tal como lo plantean Pople y colaboradores,¹⁵ respecto a las contribuciones a la energía, las contribuciones dipolares participan mayoritariamente cuando el término $\cos(\tau)$ es el dominante.

En el caso del estudio de las constantes de acoplamiento y el análisis de Fourier correspondiente, se observa que las interacciones dipolares participan predominantemente en las modificaciones a constante de acoplamiento.

Con base en esto, es necesario proponer un modelo que involucre interacciones dipolares para explicar los cambios en las constantes de acoplamiento respecto al ángulo diedro.

Si el enlace CH interactúa con el momento dipolar del par electrónico no compartido del átomo de oxígeno como se muestra en la Figura 2.14, la interacción a $\tau = 0^\circ$ y 180° es opuesta.

A 0° la transferencia de densidad electrónica desde el átomo de hidrógeno hacia el átomo de carbono implica un aumento en el momento dipolar. En cambio, a 180° esa misma transferencia disminuye el momento dipolar. Por lo tanto, a 180° la transferencia de densidad electrónica del átomo de hidrógeno, al átomo de carbono, debería ser más eficiente y la carga del átomo de hidrógeno menor, es decir el hidrógeno debería ser más positivo.

La variación de la carga del átomo de hidrógeno respecto al ángulo diedro se muestra en la Figura 2.15. Ésta tendencia indica una mayor transferencia de carga hacia el átomo de carbono a 180° . Esto permite sugerir que el momento dipolar participa y que, en éste caso, la carga es angularmente dependiente.

De esta manera se explica porqué la constante de acoplamiento a 0 y 180° son tan diferentes y además apoya los resultados obtenidos mediante el análisis de Fourier.

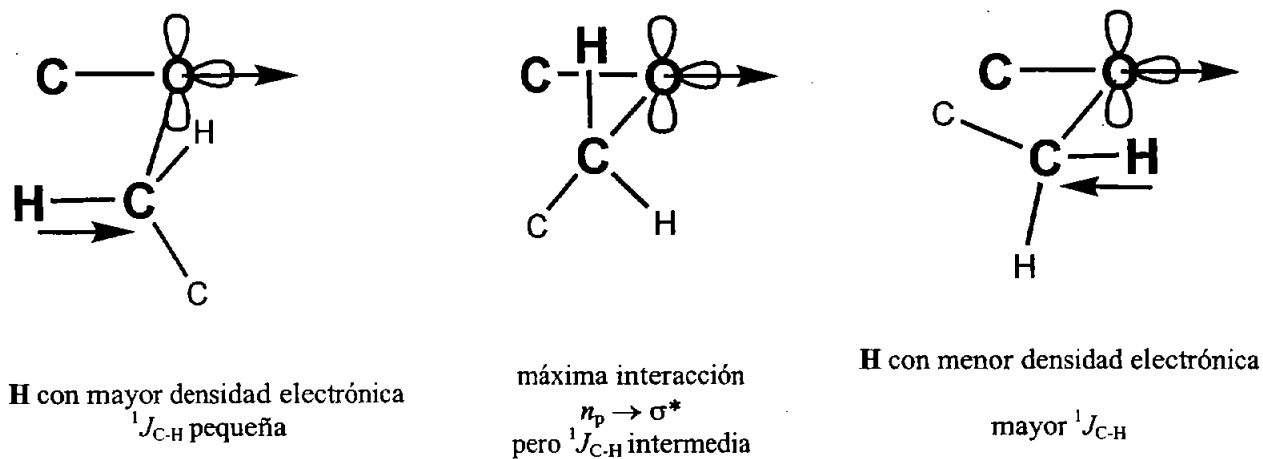


Figura 2.14. Variación respecto al ángulo diedro HCOC del traslape entre el orbital np y el enlace CH y el momento dipolar inducido por interacciones electrostáticas con el dipolo del átomo de oxígeno.

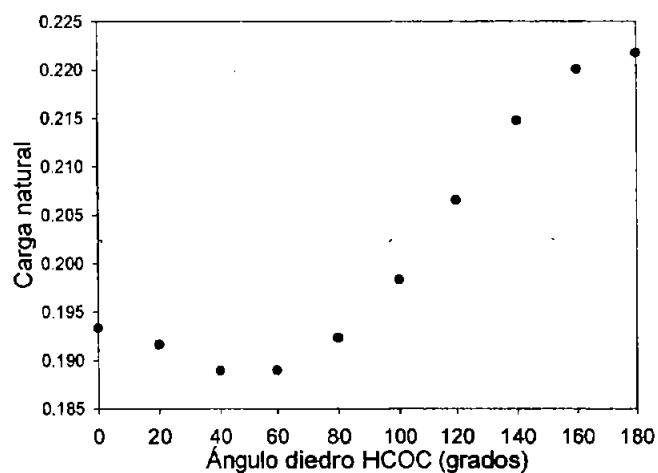


Figura 2.15 Dependencia de la carga del átomo de hidrógeno con el ángulo diedro HCOC

¿Cómo pueden influir los cambios en la transferencia de carga la constante de acoplamiento?. Dado que la contribución más importante en la constante de acoplamiento es el Contacto de Fermi, es en éste término en donde se deben reflejar la influencia de la transferencia de carga. El contacto de Fermi en su expresión matemática no involucra el momento dipolar, sin embargo tal como se mencionó arriba el momento dipolar se observa en una diferencia en la transferencia de densidad electrónica, lo cual está directamente relacionado con el contacto de Fermi. Esto permite conciliar la influencia de los cambios en la constante de acoplamiento con el modelo del momento dipolar.

Cabe mencionar que los cambios en la densidad electrónica deberían influir en la hibridación de los átomos involucrados en el acoplamiento. Sin embargo, no se observaron cambios en la hibridación con el ángulo diedro.

De esto se puede concluir que: a) la deslocalización electrónica $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ modelada mediante el análisis NBO, no participa de manera predominante en la estabilización del oxano y de los sistemas análogos estudiados. b) el modelo dipolar permite explicar la diferencia de constantes de acoplamiento encontrada a 0 y 180° mediante una transferencia de carga, desde el átomo de hidrógeno, y c) la hibridación de los átomos involucrados no cambia con el ángulo diedro.

Un análisis de la deslocalización electrónica desde el punto de vista de la teoría “átomos en moléculas”¹⁷ (AIM) permite identificar no sólo la deslocalización $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ (tal como se discutió a través del análisis NBO), sino que describe la distribución electrónica total en términos del agujero de Fermi.¹⁸ El agujero de Fermi es una manifestación física del principio de exclusión de Pauli. Su interpretación provee una descripción de cómo la densidad de un electrón con espín dado (llamado de referencia) es excluido de la región del espacio de otro electrón del mismo espín.

La variación de la deslocalización electrónica así calculada respecto al ángulo diedro HCOC, se muestra en la Figura 2.16.

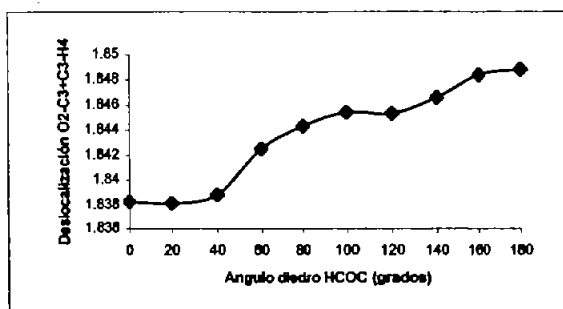


Figura 2.16. Deslocalización calculada mediante la teoría AIM

Después de analizar la deslocalización, en términos del agujero de Fermi se encontró que la suma de la deslocalización C3-H4 + O2-C3 reproduce el comportamiento de la constante de acoplamiento con el ángulo diedro.

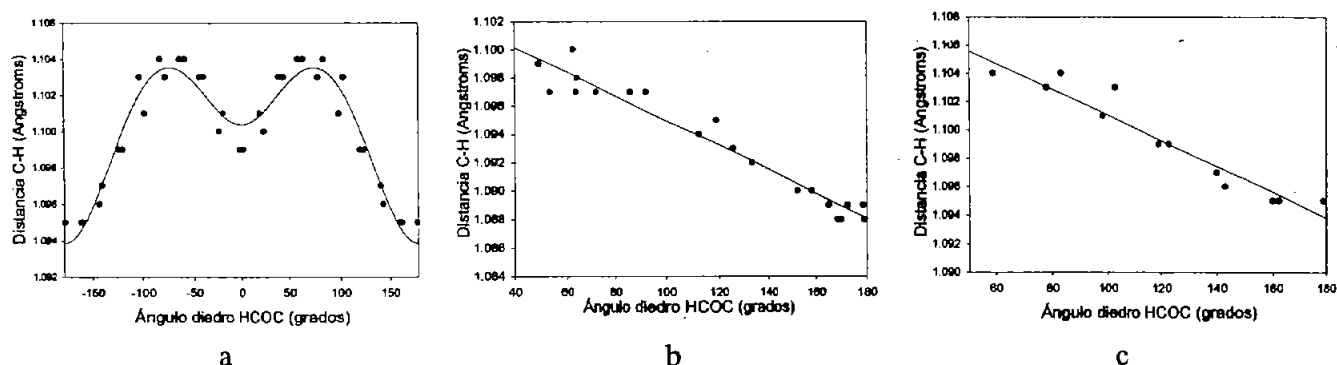


Figura 2.17. Distancia C-H en función del ángulo diedro HCOC. Ver texto.

De acuerdo a este análisis, el momento dipolar influye en la densidad electrónica del enlace C-H, y provoca una mayor transferencia de carga desde el átomo de hidrógeno. Esto se refleja en la deslocalización electrónica en términos del agujero de Fermi.

Con respecto a la distancia de enlace C-H en la Figura 2.17a muestra su dependencia con el ángulo diedro HCOC en el etil-metil-éter y el ajuste con la ecuación $y = A \cos (2\tau) + B \cos (\tau) + C$ es la siguiente:

$$r_{C-H} = -0.006 \cos (2\tau) + 0.003 \cos (\tau) + 1.103 \quad r = 0.966 \quad (2.13)$$

Mientras que para el oxano la ecuación de ajuste corresponde a una línea recta y su gráfica se muestra en la Figura 2.17b.

$$r_{C-H} = 1.1036 - 0.0001 \tau \quad r = 0.97 \quad (2.14)$$

Se ha reportado que en ciertos sistemas¹⁹ la correlación entre la distancia C-H y la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ es lineal. En otros reportes²⁰ se ha mostrado que no tienen dependencia alguna.

La Figura 2.17a muestra cómo la correlación entre el ángulo diedro y la longitud del enlace C-H para el etil-metil-éter no es lineal. Si estos puntos se ajustan a una línea recta, el coeficiente de correlación es $r = 0.70$.

¿Por qué la distancia C-H en el oxano tiene una tendencia lineal con el ángulo diedro y en el metil etil éter no? Si se eliminan los puntos correspondientes a la región $\tau_{\text{COCC}} = -60$ a 60° de la gráfica 2.17a, se obtiene la gráfica 2.17c y el coeficiente de correlación se incrementa notablemente a $r = 0.96$, que es precisamente la región estudiada en el oxano.

Se puede concluir entonces la correlación entre la constante de acoplamiento y el ángulo diedro es lineal sólo en algunos segmentos. Algo similar sucede con la longitud del enlace y la constante de acoplamiento. Para el oxano, esta correlación es razonablemente buena ($r = 0.92$) y genera la ecuación 2.15. (Figura 2.18a)

$$r_{\text{C-H}} = 1.2178 - 0.0009 \ ^1J_{\text{C-H}} \quad r = 0.92 \quad (2.15)$$

Sin embargo, la correlación no es buena para el etil-metil-éter ($r = 0.73$) Ecuación 2.16, Figura 2.18b.

$$r_{\text{C-H}} = 1.1752 - 0.0006 \ ^1J_{\text{C-H}} \quad r = 0.73 \quad (2.16)$$

Si la región entre $\tau_{\text{COCC}} = -60$ a 60° es omitida nuevamente, la correlación mejora a $r = 0.91$ (Figura 2.18c. Esto muestra que la región entre $\tau_{\text{COCC}} = -60.0$ a 60.0° es de gran importancia.

$$r_{\text{C-H}} = 1.2337 - 0.001 \ ^1J_{\text{C-H}} \quad r = 0.91 \quad (2.17)$$

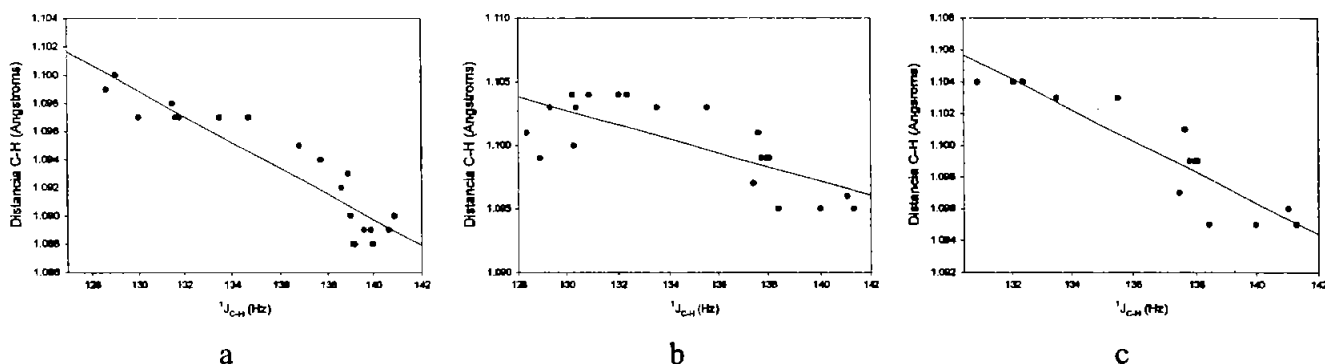


Figura 2.18. Correlación entre la distancia C-H y la constante de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$. Ver texto.

Un último punto a considerar es la posibilidad de compresión estérica debida al grupo etilo en el etil-metil-éter. Con el fin de descartar esta posibilidad, se realizó el análisis correspondiente en el dimetil-éter. Para ésta molécula se estudió el giro del ángulo diedro HCOC cada 10°, optimizándose cada conformación y se obtuvieron las correspondientes constantes de acoplamiento en cada punto, desde -180 hasta 180°.

En la Figura 2.19 se muestra la tendencia de la constante de acoplamiento respecto al ángulo diedro HCOC. Hay que hacer notar que la dispersión de los puntos al ajuste de la correlación de Fourier es casi nula, la ecuación correspondiente es la 2.18. Al igual que en la Figura 2.8 el valor mínimo de constante de acoplamiento se encuentra a $\tau = 0^\circ$ y es considerablemente menor que el observado a 180°. Esto muestra que en ausencia de compresión estérica el comportamiento es el mismo.

$${}^1J_{C-H} = - 2.160 \cos (2\tau) - 5.668 \cos (\tau) + 135.483 \quad r = 0.991 \quad (2.18)$$

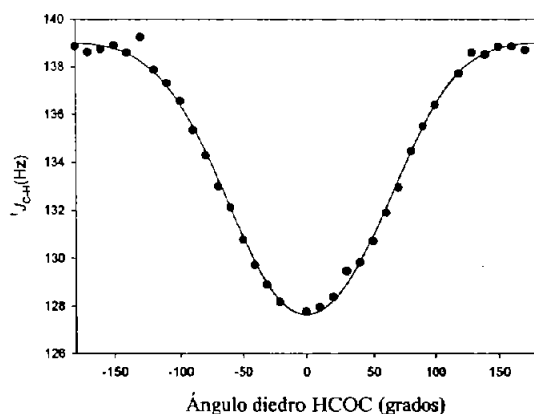


Figura 2.19. Dependencia de la constante de acoplamiento con el ángulo diedro HCOC en el dimetiléter.

La variación del FC, PSO y DSO respecto al ángulo diedro se muestran en la Tabla 2.5 y la tendencia del FC respecto al ángulo diedro en la Figura 2.20. El ajuste del FC con la ecuación de Fourier es la siguiente:

$$FC = - 2.181 \cos (2\tau) - 5.715 \cos (\tau) + 134.49 \quad r = 0.998 \quad (2.19)$$

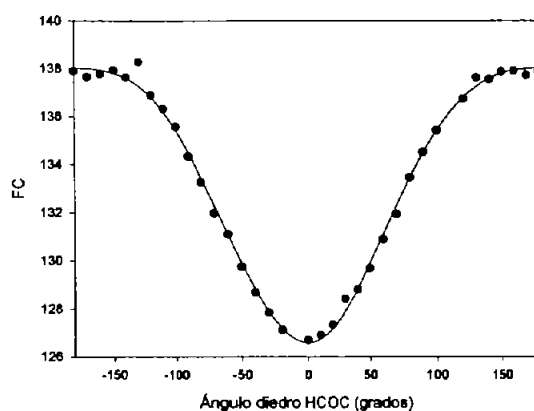


Figura 2.20 Contacto de Fermi los conformeros del dimetil-éter (dme) restringiendo el ángulo HCOC.

Tabla 2.5. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones y las distancias C-H de los conformeros del dimetil-éter restringiendo el ángulo diedro $H_{\text{proR}}\text{-COC}$

Conformero	$\tau_{H_{\text{proR}}\text{COC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}$ (Hz)	$d_{\text{C-H}}$ (Å)
dme-1	0	126.70	0.36	0.71	127.78	1.098
dme-2	10	126.90	0.36	0.71	127.96	1.098
dme-3	20	127.34	0.35	0.71	128.40	1.099
dme-4	30	128.42	0.34	0.71	129.47	1.100
dme-5	40	128.81	0.33	0.71	129.84	1.101
dme-6	50	129.69	0.32	0.70	130.72	1.102
dme-7	60	130.89	0.33	0.70	131.91	1.102
dme-8	70	131.94	0.32	0.70	132.96	1.102
dme-9	80	133.46	0.32	0.69	134.46	1.102
dme-10	90	134.50	0.32	0.68	135.50	1.101
dme-11	100	135.41	0.32	0.67	136.40	1.100
dme-12	120	136.74	0.32	0.66	137.72	1.098
dme-13	130	137.62	0.31	0.66	138.59	1.096
dme-14	140	137.55	0.31	0.66	138.51	1.095
dme-15	150	137.86	0.31	0.65	138.83	1.094
dme-16	160	137.89	0.31	0.65	138.85	1.093
dme-17	170	137.72	0.31	0.66	138.69	1.093
dme-18	180	137.89	0.31	0.66	138.86	1.093

Después de haber abordado el segmento O-C-H y de observar que tanto los efectos estereoelectrónicos como los dipolares intervienen en la magnitud de la constante de acoplamiento y haber demostrado que la compresión estérica no participa, se estudió la modificación de la constante de acoplamiento C-H en el segmento S-C-H. Como se sabe y se ha mencionado aquí, la presencia del átomo de azufre provoca cambios importantes en las constantes de acoplamiento de los metilenos adyacentes.

Segmento S-C-H. Tiano (tia), etil-metil-tioéter (emte) y dimetil-tioéter (dmte)

Los conformeros que corresponden a estados estacionarios en la superficie de energía potencial, del tiano se muestran en las Figuras 2.3 y 2.21. En ellos es posible evaluar las constantes de acoplamiento C-H. Los metilenos particularmente importantes y que presentan mayores variaciones son los que se encuentran en posición alfa al átomo de azufre. Los resultados están resumidos en la Tabla 2.6. La constante de acoplamiento C-H más grande (136.67 Hz) corresponde a un ángulo diedro de 106.94°. Mientras que dos de los valores más pequeños (131.92 y 131.00 Hz) corresponden a los ángulos diedros 58.17 y 176.69° respectivamente. El mayor valor de constante de acoplamiento corresponde al ángulo diedro alrededor de 100°, mientras que los valores pequeños a dos regiones; aproximadamente a 60° y a 180°. La Figura 2.22a muestra gráficamente la variación de la constante de acoplamiento con el ángulo H-C-S-C, lamentablemente la dispersión es considerablemente grande, tal como se observó para el oxano, ya que cuando se evalúan las constantes de acoplamiento en estados estacionarios (y no en moléculas restringidas) la dispersión es mayor.

El etil-metil-tioéter (emte) permite evaluar la región comprendida entre 0 y 60° y además presenta una dispersión mucho menor, los conformeros se muestran en la Figura 2.22b. El ajuste de estos resultados produce la Ecuación 2.20 ($r = 0.820$) para el tiano y la Ecuación 2.21 ($r = 0.957$) para el etil-metil-tioéter. Debe notarse que el coeficiente de correlación es significativamente mejor para el sistema abierto.

$${}^1J_{C-H} = -5.2110 \cos(2\tau) - 2.0193 \cos(\tau) + 134.850 \quad r = 0.820 \quad (2.20)$$

$${}^1J_{C-H} = -5.398 \cos(2\tau) + 0.089 \cos(\tau) + 135.613 \quad r = 0.957 \quad (2.21)$$

La tendencia de las constantes de acoplamiento con el ángulo diedro del tiano y del etil-metil-tioéter (emte) en la Figura 2.22a muestra que cuando $\tau = 0^\circ$ el valor de la constante de acoplamiento es mínimo, mientras que alrededor de 90° es un máximo. Por otro lado, a 180° los valores son aún menores que a 0° . Esto es contrario al comportamiento del oxano y sus análogos abiertos, donde las constantes de acoplamiento a 0° son significativamente menores que a 180° . Para el segmento O-C-H la combinación de efectos stereoelectrónicos y dipolares explican los cambios en las constantes de acoplamiento. ¿Cuál es el efecto dominante cuando el heteroátomo es azufre?

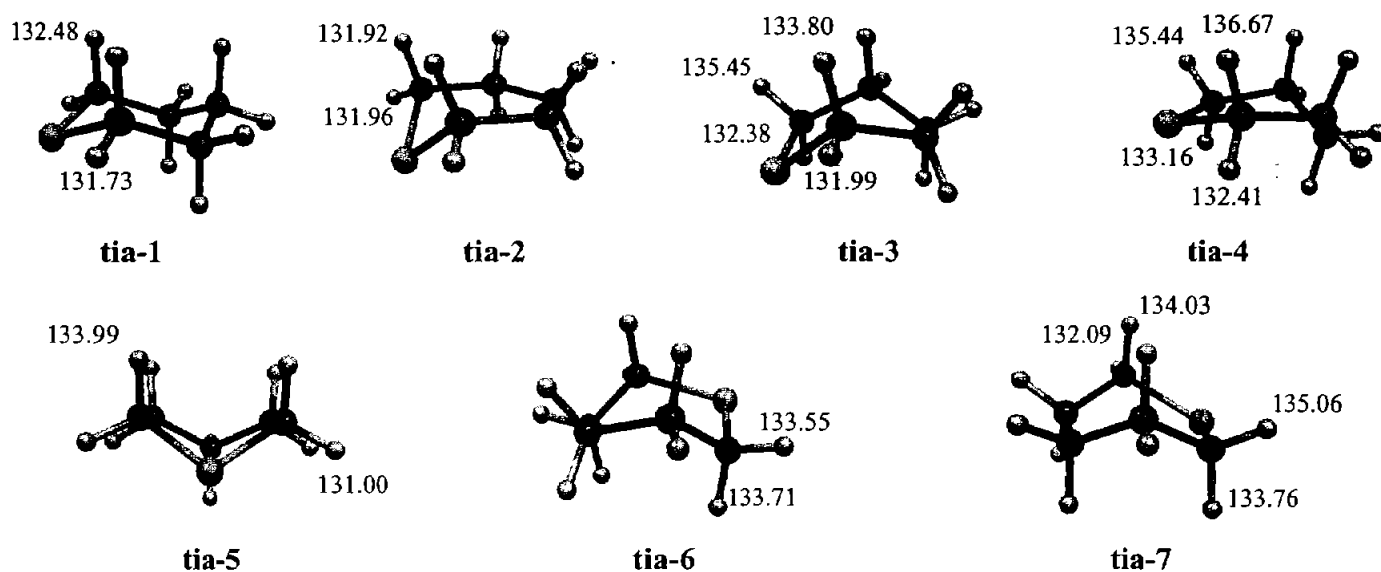


Figura 2.21. Constantes de acoplamiento a un enlace C-H de los conformeros relacionados con el proceso de inversión del tiano (tia)

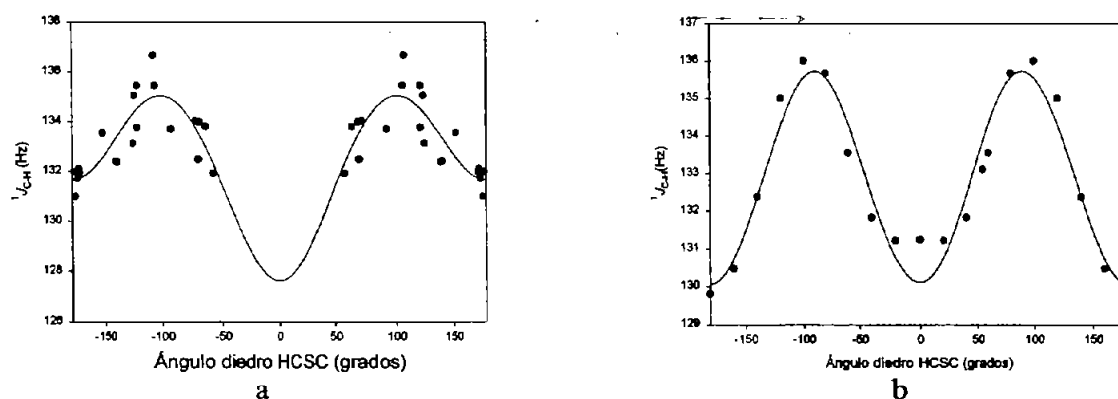


Figura 2.22. Dependencia de la constante de acoplamiento J_{C-H} (Hz) contra el ángulo diedro HCSC (grados) para los conformeros del: a) tiano y b) etil-metil-tioéter.

Las contribuciones a la constante de acoplamiento (FC, PSO y DSO) del tiano y emte se muestran en las Tablas 2.6 y 2.7. El ajuste de la variación del contacto de Fermi con el ángulo diedro en el etil-metil-tioéter produce la siguiente ecuación.

$$FC = - 5.7019 \cos (2\tau) + 0.0299 \cos (\tau) + 134.3883 \quad r = 0.9653 \quad (2.22)$$

Cabe destacar que en esta ecuación el término $\cos (2\tau)$ es mayor por 2 ordenes de magnitud que el término $\cos (\tau)$, esto mismo se refleja en la constante de acoplamiento donde el término $\cos (2\tau)$ también es el dominante.

Se discutió arriba, que los efectos estereoelectrónicos impactan el término $\cos (2\tau)$ y que los efectos relacionados con el momento dipolar se manifiestan en el término $\cos (\tau)$. De esta manera se mostró que tanto los efectos dipolares como estereoelectrónicos afectan la magnitud de la constante de acoplamiento en el oxano, etil-metil-éter y dimetil-éter, donde los primeros los dominantes.

Cuando el heteroátomo es azufre, el coeficiente más grande en la ecuación de ajuste (Ecuaciones 2.20 a 2.22) es el del $\cos (2\tau)$. Esto conduce a que los factores dominantes son los efectos estereoelectrónicos, donde la magnitud de la constante de acoplamiento a 0 y 180° debe ser muy similar, tal como se observa en las tendencias mostradas en la Figura 2.22. Además, la forma de la curva de las energías de delesión respecto al ángulo diedro debe ser complementaria a las obtenidas a partir de la constante de acoplamiento con el mismo ángulo. Si esto ocurre se demuestra que la participación hiperconjugativa es dominante.

Con el fin de evaluar la participación de efectos estereoelectrónicos en el segmento HCSC, se realizaron, mediante el análisis NBO las delesiones: $np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$; $ns \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ y $ns + np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$. La Figura 2.25 muestra las curvas obtenidas al hacer estas delesiones a diferentes ángulos HCSC. La interacción $ns \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ participa más que en el etil-metil-éter, pero la contribución $np \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ es predominante. Los ajustes de las curvas producen las ecuaciones 2.23 a 2.25. Sin embargo, la forma de la curva no corresponde a la que se esperaría respecto a la tendencia observada para la constante de acoplamiento.

$$np \rightarrow \sigma^*_{C-H} \quad E = - 8.1119 \cos (2\tau) + 1.8680 \cos (\tau) + 7.809 \quad r = 0.9882 \quad (2.23)$$

$$ns \rightarrow \sigma^*_{C-H} \quad E = - 1.2349 \cos (2\tau) + 2.5853 \cos (\tau) + 2.815 \quad r = 0.9878 \quad (2.24)$$

$$ns + np \rightarrow \sigma^*_{C-H} \quad E = - 7.0699 \cos (2\tau) + 2.5811 \cos (\tau) + 8.419 \quad r = 0.8714 \quad (2.25)$$

Tabla 2.6. Constantes de acoplamiento y las distancias C-H de los conformeros del tiano.

Conformero	$\tau_{\text{HCOC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}(\text{Hz})$	$d_{\text{C-H}}(\text{Å})$
tia-1	70.18	131.09	0.42	0.97	132.48	1.092
tia-1	174.76	130.32	0.48	0.93	131.73	1.089
tia-2	58.17	130.53	0.41	0.98	131.92	1.092
tia-2	172.86	130.59	0.45	0.92	131.96	1.088
tia-3	64.16	132.41	0.41	0.98	133.80	1.089
tia-3	178.47	130.60	0.46	0.93	131.99	1.088
tia-3	138.59	131.02	0.43	0.93	132.38	1.089
tia-3	105.85	134.14	0.41	0.90	135.45	1.089
tia-4	106.94	135.38	0.40	0.89	136.67	1.087
tia-4	140.03	131.07	0.44	0.90	132.41	1.088
tia-4	124.38	131.80	0.41	0.92	133.13	1.089
tia-4	120.87	134.14	0.41	0.90	135.45	1.088
tia-5	69.26	132.60	0.45	0.94	133.99	1.090
tia-5	176.69	129.60	0.49	0.91	131.00	1.088
tia-6	152.23	132.19	0.44	0.92	133.55	1.088
tia-6	92.24	132.35	0.39	0.96	133.70	1.090
tia-7	123.19	133.73	0.43	0.90	135.06	1.088
tia-7	120.87	132.42	0.41	0.94	133.77	1.090
tia-7	173.43	130.71	0.45	0.94	132.10	1.088
tia-7	72.15	132.64	0.41	0.98	134.03	1.089

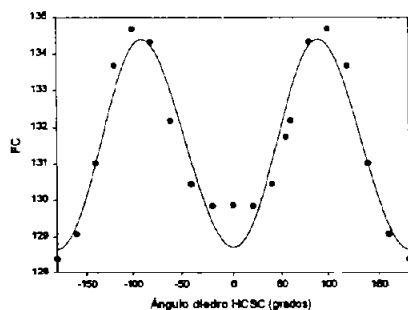


Figura 2.23. Dependencia del CF respecto al ángulo diedro HCOC en el etil-metil-tioéter.

Confórmero	τ_{HCCC} ($^{\circ}$)	Energía (kcal/mol)		Confórmero	τ_{HCCC} ($^{\circ}$)	Energía (kcal/mol)	
emte-min	54.7 $^{\circ}$	-517.3393		emte-6	100	-517.3354	
emte-1	0	-517.3368		emte-7	120	-517.3334	
emte-2	20	-517.3375		emte-8	140	-517.3346	
emte-3	40	-517.3388		emte-9	160	-517.3372	
emte-4	60	-517.3392		emte-10	180	-517.3390	
emte-5	80	-517.3379					

* Hidrógeno proR

Figura 2.24. Constantes de acoplamiento a un enlace C-H de los confórmeros del etil-metil-tioéter (emte)

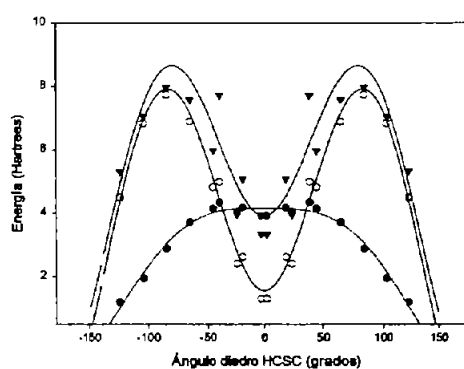


Figura 2.25. Delesiones en el etil-metil-tioéter
 (o) $n_p \sigma^*_{\text{C-H}}$; (●) $n_s \sigma^*_{\text{C-H}}$; (▼) $n_s + n_p \sigma^*_{\text{C-H}}$

Falla de origen
Falta la página
74

porque la deslocalización es grande. Esto da como resultado constantes de acoplamiento pequeñas ya que el enlace se encuentra debilitado. Por el contrario, alrededor de 90° no hay un aumento en la energía cuando se elimina esa deslocalización y se observa un máximo en la constante de acoplamiento.

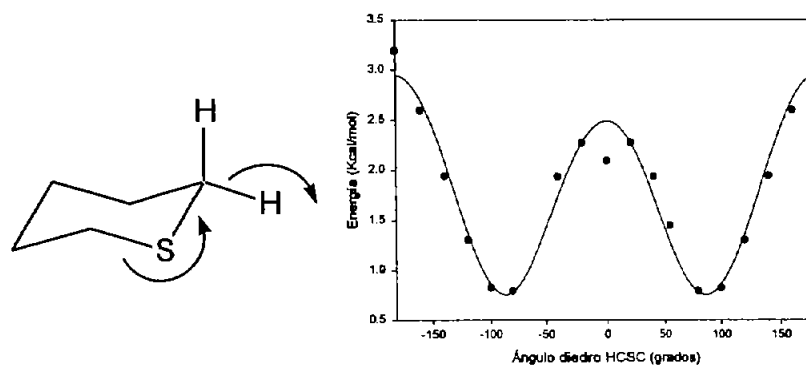


Figura 2.26. Dependencia angular de la energía de deslización $\sigma_{C-S} \sigma^*_{C-H}$ en el etil-metil-tioéter.

Esto está de acuerdo con lo que se mencionó arriba, respecto a la participación de efectos stereoelectrónicos y dipolares en la constante de acoplamiento. En este caso los efectos stereoelectrónicos son el factor dominante, lo que coincide con el análisis de Fourier, donde el coeficiente más grande fue el relacionado con el término $\cos(2\tau)$.

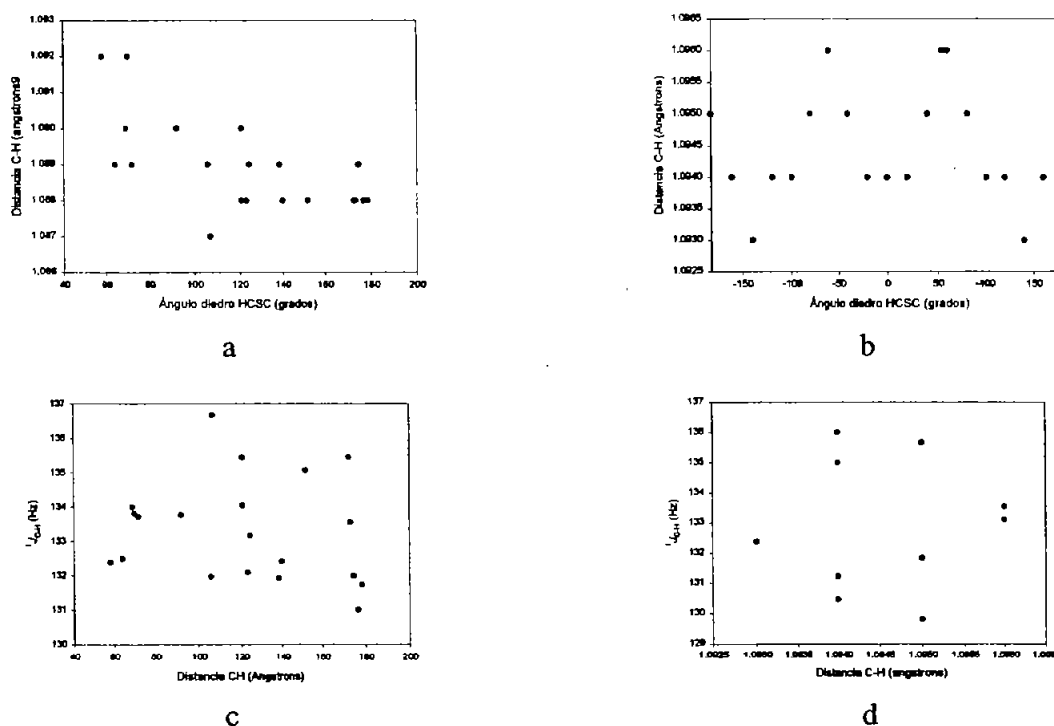


Figura 2.27. Distancia C-H en función del ángulo diedro HCSC. a) tiano, b) emte. $^1J_{CH}$ en función de la distancia C-H c) tiano, d) emte.

Respecto a la correlación de la distancia C-H con el ángulo diedro en el tiano, no se encontró ninguna dependencia (Figura 2.27a), así como la correlación de la constante de acoplamiento con la distancia C-H (Figura 2.27c).

Se determinaron también las constantes de acoplamiento $^1J_{C-H}$ en el dimetiltioéter (**dmte**) con el fin de evaluar o descartar participación de la compresión estérica. Los resultados se muestran en la Tabla 2.8, estos datos producen la tendencia mostrada en la Figura 2.28. El ajuste produce la ecuación 2.27:

$$^1J_{C-H} = -6.863 \cos(2\tau) + 0.251 \cos(\tau) + 136.476 \quad r = 0.999 \quad (2.27)$$

El valor absoluto del coeficiente del $\cos(2\tau)$ es mayor que el coeficiente del $\cos(\tau)$. Esto es similar a lo analizado para el etil-metil-tioéter y apoya el hecho de que la participación estereoelectrónica es mayoritaria.

La forma de la curva producida por la constante de acoplamiento respecto al ángulo diedro HCSC en el **dmte** es equivalente a la observada en el **emte**, ésto demuestra que las modificaciones de la constante de acoplamiento respecto al ángulo diedro no tienen su origen en la compresión estérica. Cabe mencionar que también en el **dmte** la constante de acoplamiento C-H tiene aproximadamente el mismo valor a 0 que a 180°, esto aunado a que el término dominante es el dependiente del $\cos(2\tau)$, corrobora que los efectos estereoelectrónicos son los dominantes.

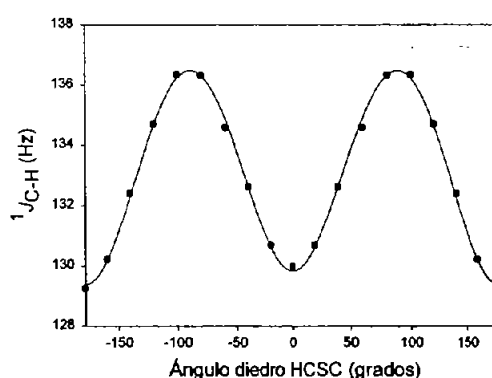


Figura 2.28. Constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ (Hz) contra el ángulo diedro HCSC (grados) para los conformeros del dimetil-tioéter.

Tabla 2.8. Constantes de acoplamiento y las distancias C-H de los conformeros del dimetil-tioéter.

Confórmero	$\tau_{\text{HproRCOC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}(\text{Hz})$	$d_{\text{C-H}}(\text{Å})$
dmte-min	180	127.80	0.85	0.61	129.26	1.092
dmte-1	0	128.54	0.81	0.64	129.99	1.092
dmte-2	20	129.25	0.80	0.64	130.69	1.092
dmte-3	40	131.19	0.79	0.64	132.62	1.093
dmte-4	60	133.16	0.80	0.62	134.58	1.093
dmte-5	80	134.92	0.79	0.61	136.32	1.093
dmte-6	100	134.95	0.79	0.60	136.34	1.092
dmte-7	120	133.31	0.80	0.59	134.70	1.092
dmte-8	140	130.99	0.82	0.60	132.41	1.092
dmte-9	160	128.77	0.85	0.60	130.22	1.092
dmte-10	180	127.79	0.85	0.61	129.25	1.092

Segmento N-C-H. Azano (aza), (R)-etil-metil-amina (ema-R) y (S)-etil-metil-amina (ema-S)

De los 19 conformeros del azano (Figuras 2.4 y 2.29) se calcularon las constantes de acoplamiento C-H (Tabla 2.9) de 13 de ellos. Se omitieron algunos conformeros por ser pseudo-enantioméricos y producir los mismos resultados, los pares de pseudo-enantiómeros son los siguientes: 5-6, 7-8, 14-15, 16-17 y 18-19.

A pesar de la complejidad de este sistema, es posible agrupar la variación de las constantes de acoplamiento C-H en dos conjuntos (mostrados en la Tabla 2.9 como Grupo 1 y Grupo 2). Se puede observar que la mayoría de los conformeros mantienen un metileno en cada grupo. Sin embargo, en el caso de los conformeros az-9, az-10, az-11 y az-12 un enlace C-H pertenece al Grupo 1 y los otros tres enlaces C-H al Grupo 2.

Las tendencias de las constantes de acoplamiento de cada uno de estos grupos se muestran en la Figura 2.30. Tal como se ha explicado, la dispersión es mayor cuando la restricción no se hace sobre el ángulo diedro evaluado. La importancia de no congelar la geometría en los sistemas cíclicos radica en que se utilizan los estados estacionarios en el proceso de inversión del sistema bajo estudio. En la Figura 2.30 se muestran también los conformeros en donde se observaron las constantes de acoplamiento máximas y mínimas. Para el Grupo 1, el valor máximo de constante de acoplamiento se presentó en el conformero az-1 en el enlace C-H1, mientras que, el menor se produce en el enlace C-H1 del conformero az-11. En el primer caso la constante de acoplamiento C-H es de 121.20 Hz y el ángulo diedro HCNH es de 63.3°, en este arreglo el enlace C-H se encuentra antiperiplanar al par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno y por lo tanto es posible la deslocalización $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$. El máximo en la curva corresponde a una constante de acoplamiento de 135.95 Hz cuyo ángulo diedro es -110.6°; aquí por el contrario, el enlace C-H se encuentra orientado *spp* al par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno. Esto muestra que la deslocalización *spp* no es tan eficiente como la *app*.

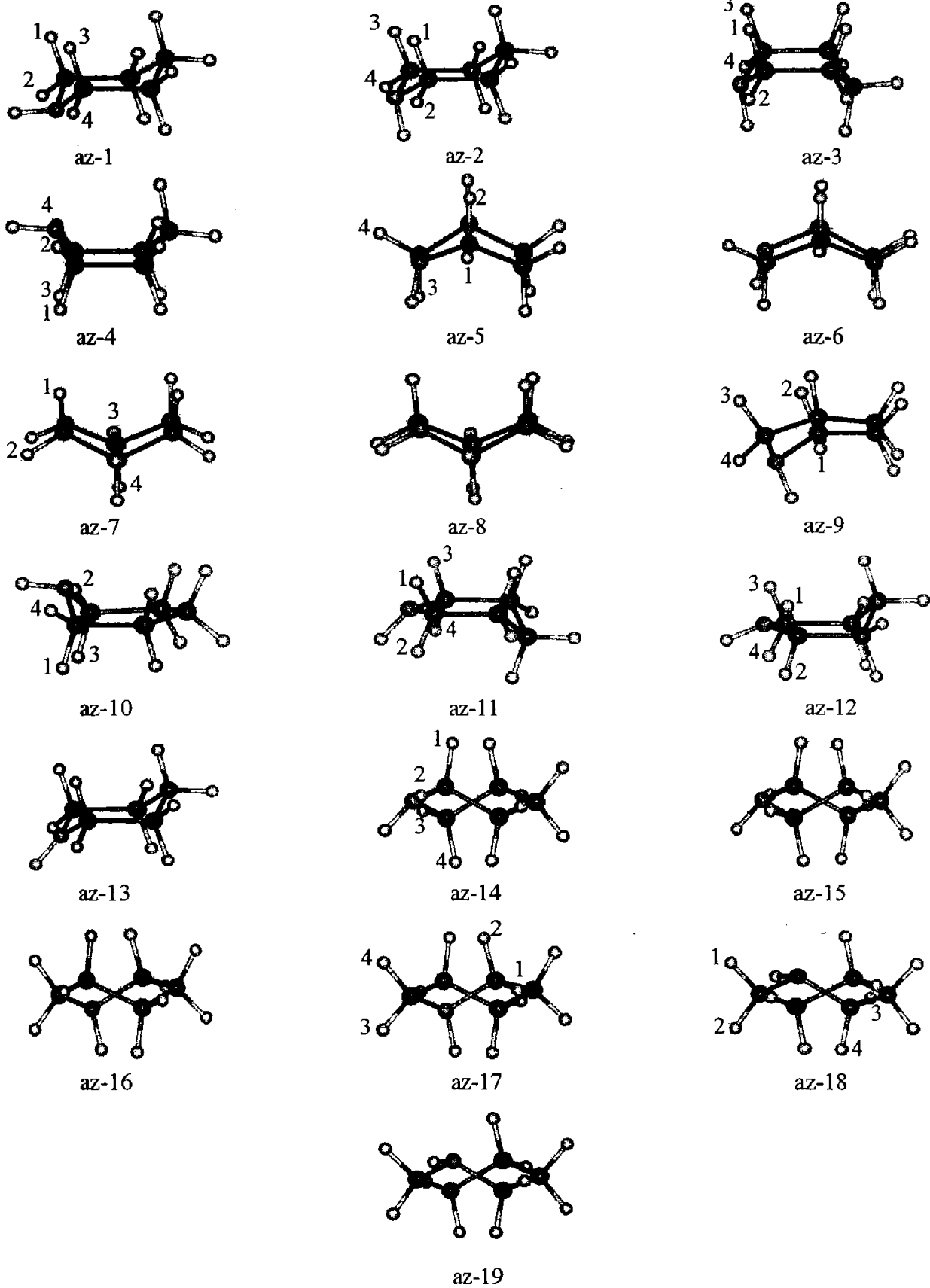


Figura 2.29. Conforméros del azano presentes en su proceso de inversión.

Tabla 2.9. Constantes de acoplamiento $^1J_{C-H}$ (Hz) y deslocalización de enlace C-H (Å) de los conformeros del azano

Grupo 1

Confórmero	Enlace C-H	τ_{HCNH} (°)	FC	PSO	DSO	$^1J_{C-H}$ (Hz)	r_{C-H} (Å)	E_{det} (kcal/mol)
az-1	1	63.3	119.81	0.42	0.97	121.20	1.109	18.375
az-1	2	-55.0	129.25	0.45	0.91	130.61	1.096	12.028
az-2	1	-171.4	125.06	0.43	0.95	126.44	1.100	4.460
az-2	2	-56.6	129.39	0.43	0.91	130.73	1.096	3.644
az-3	1	-167.7	129.52	0.41	0.93	130.86	1.097	4.994
az-3	2	-53.7	127.85	0.46	0.89	129.20	1.095	3.618
az-4	1	62.4	122.11	0.43	0.94	123.48	1.107	18.591
az-4	2	-54.9	129.04	0.45	0.89	130.38	1.095	12.883
az-5	1	-46.7	128.29	0.45	0.91	129.65	1.098	3.328
az-5	2	-161.0	128.86	0.36	0.97	130.19	1.095	5.026
az-7	1	-112.4	133.36	0.34	0.92	134.62	1.101	12.974
az-7	2	4.1	123.66	0.53	0.90	125.09	1.099	10.490
az-9	1	-69.5	131.35	0.42	0.90	132.67	1.097	4.062
az-10	1	67.1	120.86	0.40	0.97	122.23	1.108	21.313
az-11	1	-110.6	134.73	0.33	0.89	135.95	1.101	16.005
az-12	1	-85.7	132.44	0.35	0.91	133.70	1.102	11.794
az-14	1	-142.3	130.96	0.34	0.96	132.26	1.100	8.029
az-14	2	-27.4	126.39	0.49	0.91	127.79	1.095	4.510
az-17	1	-65.1	130.35	0.42	0.90	131.67	1.095	5.712
az-17	2	-179.5	126.88	0.42	0.96	128.26	1.097	3.816
az-18	1	-73.7	130.94	0.41	0.90	132.25	1.097	6.685
az-18	2	44.1	122.57	0.46	0.92	123.95	1.106	18.134

Grupo2

	Enlace C-H	$\tau_{\text{HCNH}} (^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}} (\text{Hz})$	$r_{\text{C-H}} (\text{\AA})$	$E_{\text{del}} (\text{kcal/mol})$
az-1	3	-63.3	119.71	0.42	0.97	121.10	1.109	20.962
az-1	4	55.0	129.59	0.45	0.91	130.95	1.096	12.601
az-2	3	171.4	123.42	0.45	0.97	124.84	1.099	3.387
az-2	4	56.6	131.69	0.40	0.92	133.01	1.096	3.417
az-3	3	167.9	129.27	0.40	0.93	130.60	1.097	4.086
az-3	4	53.9	128.09	0.46	0.89	129.44	1.095	3.436
az-4	3	-62.7	122.06	0.44	0.95	123.45	1.107	21.654
az-4	4	54.6	128.84	0.45	0.89	130.18	1.095	13.546
az-5	3	-9.3	121.70	0.52	0.93	123.15	1.101	6.116
az-5	4	107.5	135.10	0.36	0.89	136.35	1.099	12.299
az-7	3	59.5	131.29	0.43	0.91	132.63	1.096	18.966
az-7	4	-58.3	120.73	0.43	0.98	122.14	1.107	12.746
az-9	2	175.4	124.73	0.41	0.98	126.12	1.099	2.518
az-9	3	166.0	129.55	0.38	0.92	130.85	1.098	4.651
az-9	4	52.4	127.74	0.45	0.89	129.08	1.095	3.547
az-10	2	48.7	128.39	0.46	0.90	129.75	1.095	12.660
az-10	3	-69.1	120.63	0.39	0.97	121.99	1.109	18.662
az-10	4	-50.5	120.86	0.40	0.97	122.23	1.095	13.356
az-11	2	4.2	122.18	0.51	0.91	123.60	1.098	11.181
az-11	3	110.7	134.64	0.33	0.88	135.85	1.101	12.713
az-11	4	-4.1	122.31	0.52	0.91	123.74	1.098	10.456
az-12	2	30.3	124.08	0.46	0.90	125.44	1.102	17.055
az-12	3	85.6	132.31	0.35	0.91	133.57	1.102	18.781
az-12	4	-30.3	124.20	0.46	0.90	125.56	1.102	18.519
az-14	3	81.6	134.47	0.38	0.90	135.75	1.097	6.483
az-14	4	-36.3	120.18	0.47	0.97	121.62	1.106	16.443
az-17	3	36.3	125.28	0.49	0.91	126.68	1.096	0.035
az-17	4	151.0	132.23	0.37	0.90	133.50	1.098	6.661
az-18	3	44.8	128.71	0.46	0.91	130.08	1.095	12.206
az-18	4	-72.9	121.31	0.43	0.97	122.71	1.107	19.145

El cambio en las constantes de acoplamiento del Grupo 2 se muestra en la Figura 2.30b. El mínimo en la curva corresponde al enlace C-H3 del conformero az-1 y el máximo se encontró en az-5, enlace C-H4. Las constantes de acoplamiento y sus ángulos diedros son 121.1 Hz a -63.3° y 136.34 Hz a 107.5° ; respectivamente. Al igual que en el Grupo 1, la deslocalización app es más apropiada para la deslocalización $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ que la spp .

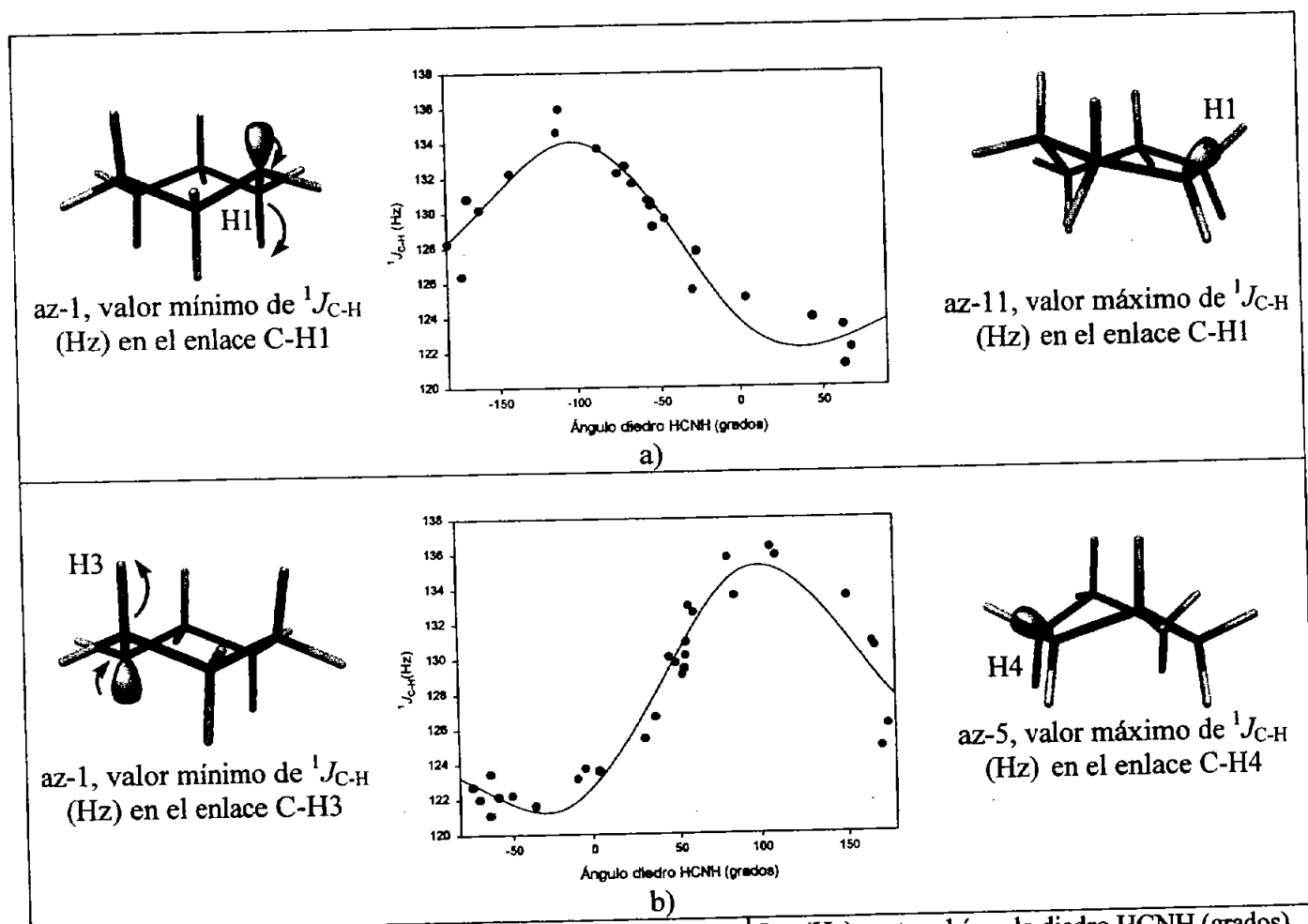


Figura 2.30. Dependencia de la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ (Hz) contra el ángulo diedro HCNH (grados) para los conformeros del azano a) Grupo 1 y b) Grupo 2.

La dependencia de las constantes de acoplamiento C-H en sistemas quirales como el azano no es, como en los casos anteriores, dependiente de la ecuación $A \cos(2\tau) + B \cos(\tau) + C$, sino que es necesario introducir los términos $\sin(2\tau)$ y $\sin(\tau)$ para poder representar la tendencia.^{15,21} Las ecuaciones resultantes son la 2.28 y 2.29, en ellas los términos dependientes de 2τ son los más

importantes, tanto en el coseno como en el seno. La información contenida en la dependencia del ángulo de torsión conduce a que los efectos estereoelectrónicos participen mayoritariamente.

$${}^1J_{C-H} = 72.313 \cos(2\tau) - 1.992 \cos(\tau) + 74.592 \sin(2\tau) - 5.129 \sin(\tau) + 54.030 \quad r = 0.9631 \quad (2.28)$$

$${}^1J_{C-H} = 71.854 \cos(2\tau) - 2.321 \cos(\tau) + 75.693 \sin(2\tau) + 5.481 \sin(\tau) + 53.641 \quad r = 0.9442 \quad (2.29)$$

Esto está de acuerdo con lo esperado para el átomo de nitrógeno, ya que éste es un buen donador y por lo tanto su participación en interacciones hiperconjugativas está favorecida.

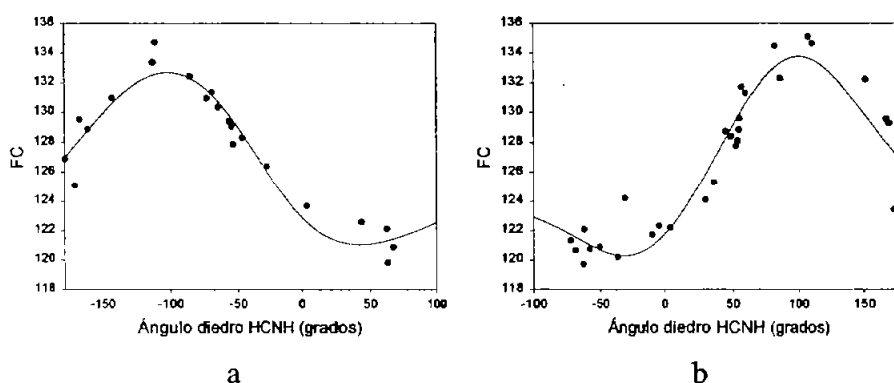


Figura 2.31. Contacto de Fermi respecto al ángulo diedro en los azanos:
a) Grupo 1; b) Grupo 2.

Grupo 1

$$FC = 71.476 \cos(2\tau) - 2.037 \cos(\tau) + 73.857 \sin(2\tau) - 5.160 \sin(\tau) + 53.462 \quad r = 0.963 \quad (2.30)$$

Grupo 2

$$FC = 71.027 \cos(2\tau) - 2.364 \cos \tau + 74.951 \sin(2\tau) - 5.522 \sin(\tau) + 53.074 \quad r = 0.944 \quad (2.31)$$

La variación del FC se muestra en la Figura 2.31 y en las ecuaciones 2.30 a 2.31 muestran que la dependencia con el ángulo de torsión. Al igual que en la constante de acoplamiento los coeficientes de las ecuaciones de sus contribuciones también dependen mayoritariamente de los términos $\cos(2\tau)$ y $\sin(2\tau)$, especialmente el FC.

El análisis NBO que involucró la delesi3n $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ se muestra en la Figura 2.32. Los puntos son dispersos, pero puede distinguirse en el inciso a) un m3nimo en aproximadamente -50° y valores m3ximos en -100° y 60° . El an3lisis NBO ser3 discutido en las correspondientes etil-metil-aminas, donde la dispersi3n es mucho menor.

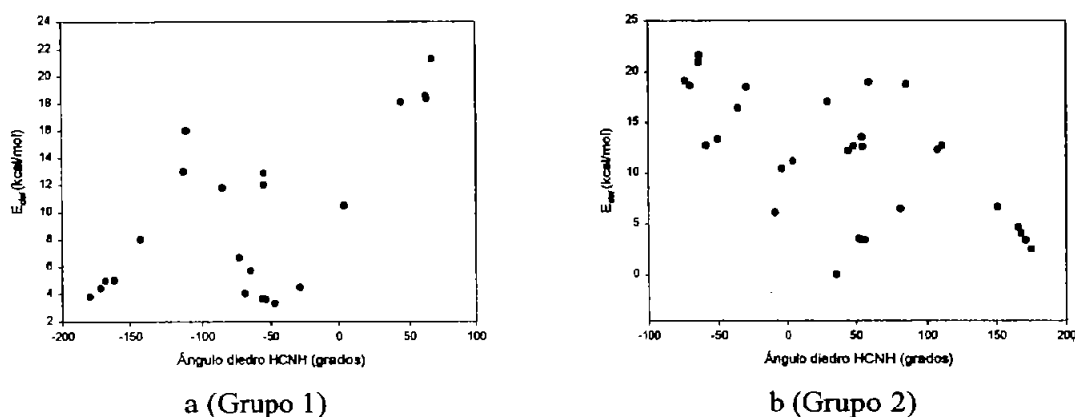
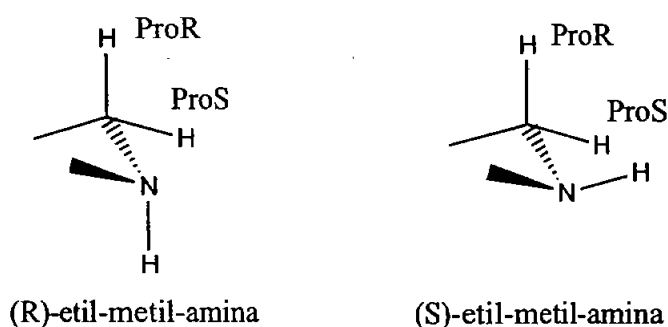


Figura 2.32. Delesi3n $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ en el azano

Etil-metil-aminas

El modelo abierto del azano son las etil-metil-aminas. La quiralidad del 3tomo de n3tr3geno (al congelar computacionalmente el proceso de inversi3n del 3tomo de n3tr3geno) conduce a la etil-metil-aminas: (R)-ema y (S)-ema. Los metilenos adyacentes, son a su vez diastereot3picos y ser3n referidos como Pro-R y Pro-S.



Se realiz3 la optimizaci3n parcial de la geometr3a, se mantuvo fijo el 3ngulo diedro $H_{proR}CNC$ tanto en la (R)-ema como en la (S)-ema. Los c3nformeros y sus energ3as se muestran en las Figuras 2.34 y 2.35.

En cada uno de estos confórmeros se calcularon las constantes de acoplamiento $^1J_{C-H}$ de los metilenos ubicados en la posición alfa al átomo de nitrógeno, los valores obtenidos se resumen en las Tablas 2.10 y 2.11. La Figura 2.33 muestra sus tendencias respecto al ángulo diedro HCNC.

La variación de la constante de acoplamiento debido a la hiperconjugación $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ puede analizarse como se hizo para los confórmeros del azano. A continuación se describen los mínimos y máximos observados.

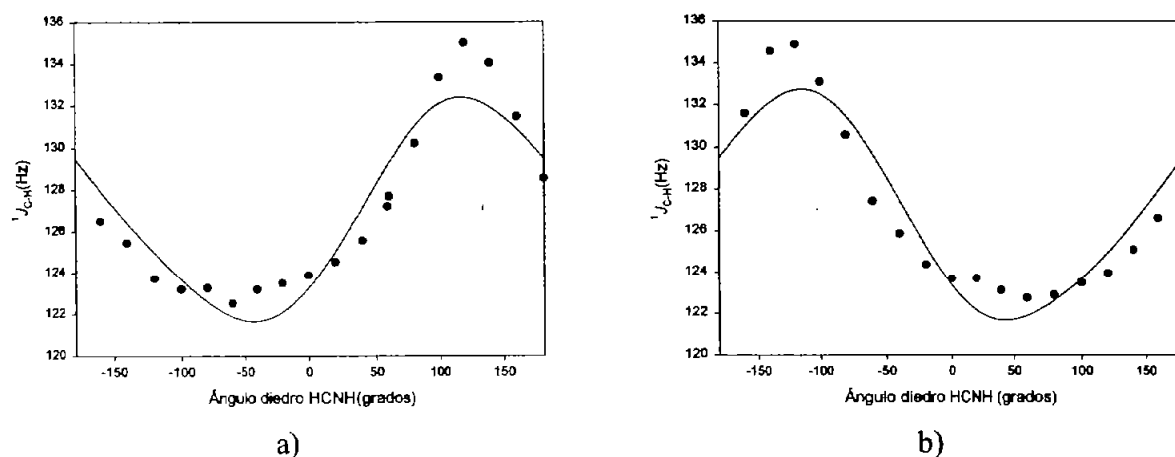


Figura 2.33. Tendencia de la constante de acoplamiento C-H (Hz) respecto al ángulo diedro HCNC (grados) en: a) (R)-ema, b) (S)-ema.

Para la (S)-ema (Figura 2.33b) la constante de acoplamiento más pequeña se obtiene cuando el ángulo diedro es aproximadamente -50° . En este arreglo el par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno se encuentra antiperiplanar respecto al enlace C-H. La participación de la interacción hiperconjugativa $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{app}}$ hace que la constante de acoplamiento se debilite y tenga valores pequeños. Mientras que el valor máximo se obtiene cuando el ángulo diedro HCNC es 100° , el arreglo muestra que el par electrónico está prácticamente eclipsado (*spp*) con el enlace C-H, esto se refleja en un valor máximo de constante de acoplamiento.

En la Figura 2.33a se muestra como la variación de la constante de acoplamiento en la (R)-ema sigue el mismo comportamiento respecto a la orientación del par electrónico no compartido que en la (S)-ema. Puede notarse que la forma de las curvas son imágenes especulares. En estos sistemas la contribución mayoritaria a la constante de acoplamiento es el CF, la participación PSO y DSO son menos importantes pero también son angularmente dependientes.

Dada la forma de estas curvas, su ajuste se realizó en términos del $\cos(2\tau)$, $\cos(\tau)$, $\sin(2\tau)$, $\sin(\tau)$, se produjeron las siguientes ecuaciones:

$$^1J_{C-H}(\text{Hz}) = 71.462 \cos(2\tau) - 2.966 \cos(\tau) + 72.840 \sin(2\tau) - 4.525 \sin(\tau) + 54.806 \quad r = 0.9451 \quad (2.32)$$

$$^1J_{C-H}(\text{Hz}) = 72.149 \cos(2\tau) - 3.116 \cos(\tau) + 73.171 \sin(2\tau) + 4.284 \sin(\tau) + 54.219 \quad r = 0.9399 \quad (2.33)$$

La ecuación 2.32 corresponde al ajuste para la (R)-ema y la ecuación 2.33 para la (S)-ema. Ya se mencionó antes que la dependencia angular de la constante de acoplamiento con el término $\cos(2\tau)$ se relaciona con efectos estereoelectrónicos, mientras que cuando tiene una mayor dependencia del término $\cos(\tau)$ los efectos dipolares participan mayoritariamente. El término $\sin(2\tau)$ se ha asociado con efectos estereoelectrónicos y el $\sin(\tau)$ con efectos dipolares.¹⁵

Por lo tanto en las etil-metil-aminas los efectos estereoelectrónicos gobiernan el comportamiento de la constante de acoplamiento.

Respecto al análisis NBO, la Figura 2.36 muestra la tendencia de la energía de deslocalización de la hiperconjugación $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ con el ángulo diedro HCNC. En el inciso *a* se muestra la (R)-ema y en el inciso *b* la (S)-ema. Es de esperar que cuando la deslocalización es eficiente la energía de deslocalización en ese arreglo conformacional aumente.

Confórmero	τ_{HCNC} (°)	Energía (kcal/mol)		Confórmero	τ_{HCNC} (°)	Energía (kcal/mol)	
ema-R-min	58.8	-174.4918		ema-R-10	180	-174.4912	
ema-R-1	0	-174.4882		ema-R-12	-20	-174.4903	
ema-R-2	20	-174.4888		ema-R-13	-40	-174.4929	

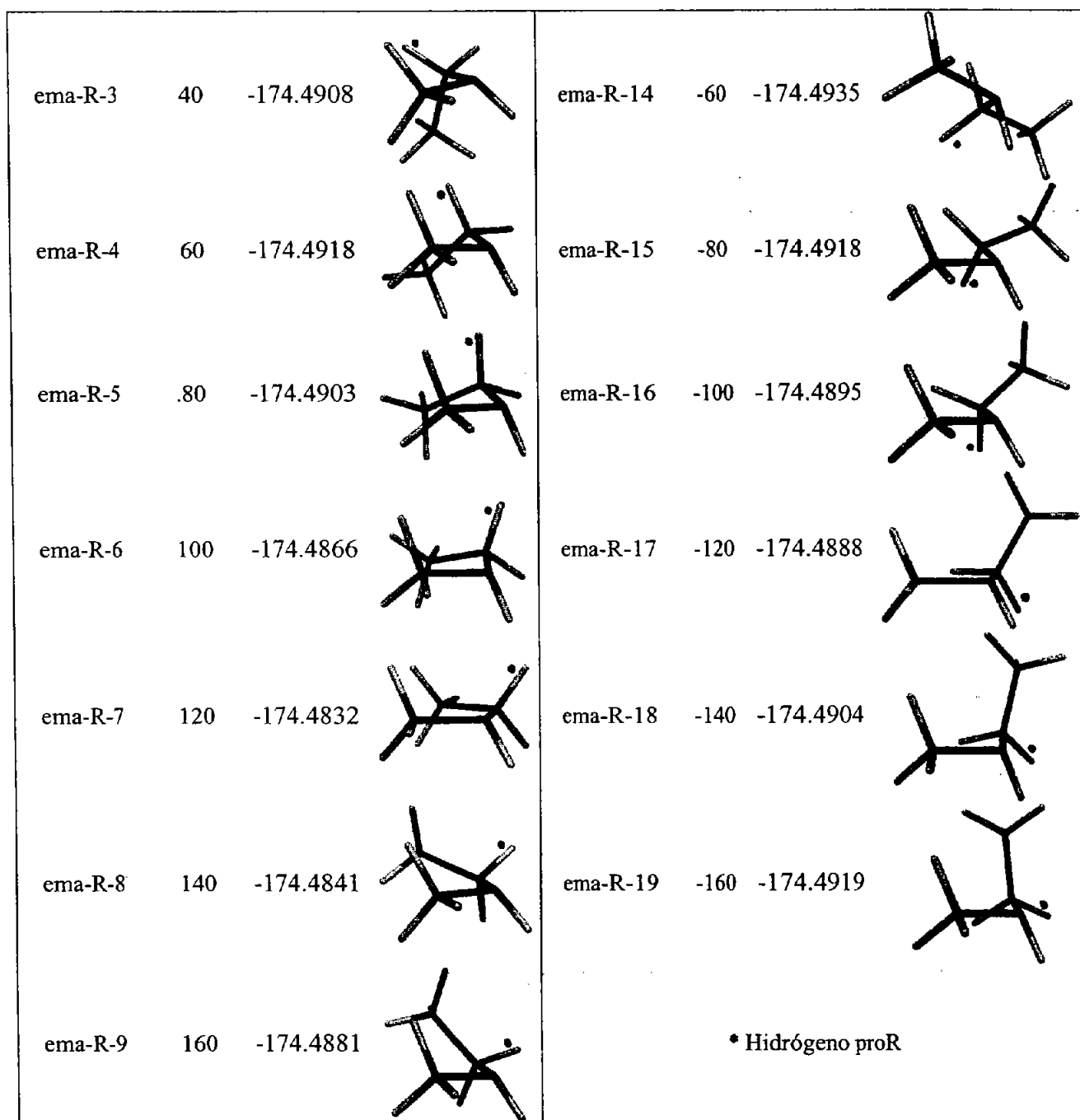


Figura 2.34. Conformeros de la (R)-ema restringida en el ángulo diedro $H_{\text{proR}}\text{-C-N-C}$.

Tabla 2.10. Constantes de acoplamiento de los conformeros de la (R)-ema.

Conformero	τ_{HCNC} (grados)	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}$ (Hz)	$d_{\text{C-H}}$ (Å)
ema-R-min	58.8	125.87	0.48	0.87	127.22	1.098
ema-R-1	0	122.51	0.49	0.88	123.88	1.100
ema-R-2	20	123.15	0.50	0.88	124.53	1.097
ema-R-3	40	124.21	0.48	0.88	125.57	1.097
ema-R-4	60	126.36	0.48	0.86	127.70	1.098
ema-R-5	80	128.91	0.48	0.85	130.24	1.099
ema-R-6	100	132.06	0.47	0.83	133.36	1.100
ema-R-7	120	133.77	0.44	0.81	135.02	1.100
ema-R-8	140	132.79	0.43	0.83	134.05	1.099
ema-R-9	160	130.17	0.47	0.84	131.48	1.098
ema-R-10	180	127.19	0.51	0.84	128.54	1.097
ema-R-11	-20	122.14	0.48	0.88	123.50	1.105
ema-R-12	-40	121.83	0.49	0.88	123.20	1.108
ema-R-13	-60	121.90	0.50	0.12	122.52	1.108
ema-R-14	-80	121.87	0.54	0.86	123.27	1.106
ema-R-15	-100	121.79	0.57	0.85	123.21	1.103
ema-R-16	-120	122.30	0.60	0.84	123.74	1.099
ema-R-17	-140	124.03	0.60	0.83	125.46	1.097
ema-R-18	-160	125.10	0.56	0.84	126.50	1.096


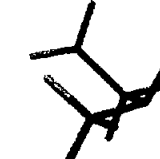

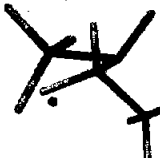

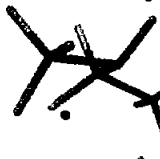

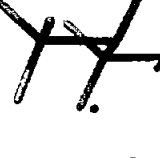

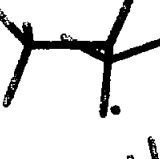

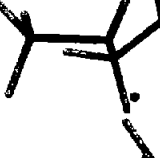
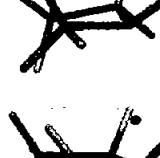
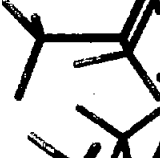
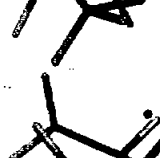


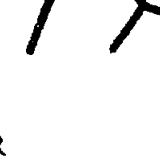
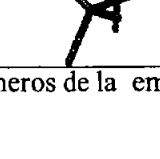
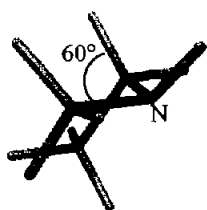
Confórmero	τ_{HCNC} (°)	Energía (kcal/mol)		Confórmero	τ_{HCNC} (°)	Energía (kcal/mol)	
ema-S-min	165.1	-174.4919		ema-S-10	180	-174.4916	
ema-S-1	0	-174.4887		ema-S-11	-20	-174.4898	
ema-S-2	20	-174.4900		ema-S-12	-40	-174.4922	
ema-S-3	40	-174.4917		ema-S-13	-60	-174.4935	
ema-S-4	60	-174.4915		ema-S-14	-80	-174.4925	
ema-S-5	80	-174.4887		ema-S-15	-100	-174.4898	
ema-S-6	100	-174.4848		ema-S-16	-120	-174.4881	
ema-S-7	120	-174.4829		ema-S-17	-140	-174.4893	
ema-S-8	140	-174.4854		ema-S-18	-160	-174.4913	
ema-S-9	160	-174.4893					• Hidrógeno proR

Figura 2.35. Confórmeros de la ema-(S) restringida en el ángulo diedro $H_{proR}-C-N-C$

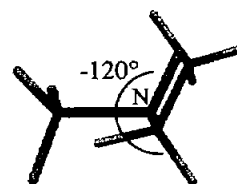
Tabla 2.11. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones de los conformeros del (S)-ema

Conformero	$\tau_{\text{HCNC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}(\text{Hz})$	$d_{\text{C-H}}(\text{\AA})$
ema-S-min	165.1(48.2)	125.66	0.54	0.84	127.04	1.096
ema-S-1	0	122.29	0.49	0.88	123.66	1.100
ema-S-2	20	122.32	0.48	0.88	123.68	1.105
ema-S-3	40	121.73	0.48	0.88	123.09	1.108
ema-S-4	60	121.36	0.51	0.87	122.74	1.108
ema-S-5	80	121.48	0.54	0.86	122.88	1.106
ema-S-6	100	122.050	0.57	0.85	123.47	1.103
ema-S-7	120	122.50	0.61	0.83	123.94	1.099
ema-S-8	140	123.64	0.60	0.83	125.07	1.097
ema-S-9	160	125.20	0.56	0.84	126.60	1.096
ema-S-10	180	127.35	0.51	0.84	128.70	1.097
ema-S-11	-20	122.98	0.50	0.88	124.36	1.097
ema-S-12	-40	124.49	0.49	0.87	125.85	1.097
ema-S-13	-60	126.09	0.47	0.86	127.42	1.098
ema-S-14	-80	129.25	0.48	0.84	130.57	1.099
ema-S-15	-100	131.83	0.47	0.83	133.13	1.100
ema-S-16	-120	133.65	0.43	0.82	134.90	1.100
ema-S-17	-140	133.33	0.43	0.82	134.58	1.099
ema-S-18	-160	130.29	0.47	0.84	131.60	1.098

Desde el punto de vista de deslocalización electrónica, los arreglos más favorecidos son el antiperiplanar (*app*) y el synperiplanar (*spp*). Eso es precisamente lo que se obtiene al eliminar la deslocalización $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$ respecto al ángulo diedro (Figura 2.36). En la (R)-ema (inciso a) el máximo de la curva es a 60° y corresponde a la orientación *app* del enlace C-H con el par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno y el otro máximo ($\tau = -120^{\circ}$) corresponde al arreglo *spp*:

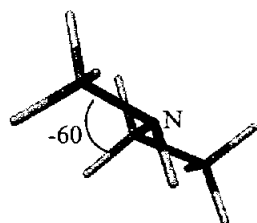


(R)-ema $\tau_{HCNC} = 60^\circ$

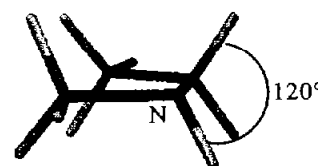


(R)-ema $\tau_{HCNC} = -120^\circ$

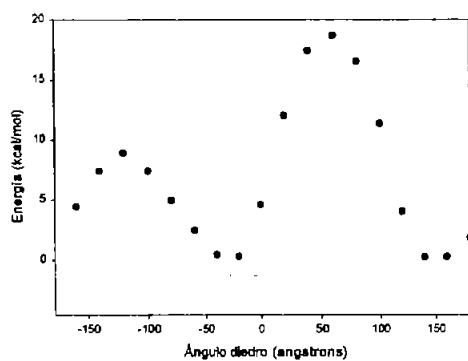
A 60° la energía de delesi3n aumenta, lo que est3 de acuerdo con una eficiente deslocalizaci3n y se traduce en constantes de acoplamiento C-H peque1as. Mientras que a -120° la energ3a de delesi3n tambi3n aumenta, pero la constante de acoplamiento es grande, 3sto significa que la deslocalizaci3n *spp* no participa. Lo mismo ocurre con la (S)-ema pero los m3ximos de E_{del} se encuentran en -60° y 120° . El resto de las conformeros corresponden a los puntos intermedios.



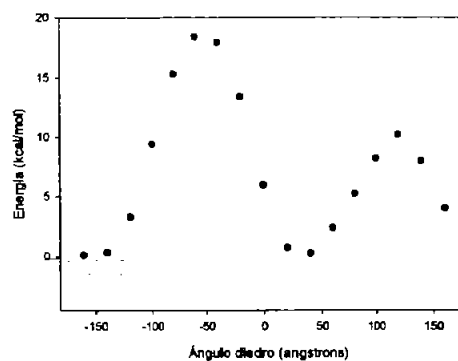
(S)-ema $\tau_{HCNC} = -60^\circ$



(S)-ema $\tau_{HCNC} = 120^\circ$



a



b

Figura 2.36. Tendencia de la energ3a de la delesi3n $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ respecto al 3ngulo diedro HCNC
a) (R)-ema, b) (S)-ema.

**Segmento Y=C-C-H (Y = O, S, CH₂).
Etil-metil-cetona (emc), etil-metil-tiocetona (emtc) y 2-metilbuteno (2-mebu)**

Al graficar el valor de la constante de acoplamiento a diferentes ángulos diedros CCCC en la etil-metil-cetona se obtiene la gráfica mostrada en la Figura 2.37. La constante de acoplamiento a 0° es considerablemente mayor que a 100°, e incluso mayor que a 180°. La ecuación 2.34 describe este comportamiento.

$${}^1J_{C-H} = 7.706 \cos(2\tau) + 4.0849 \cos(\tau) + 118.5506 \quad r = 0.9621 \quad (2.34)$$

Al igual que en los éteres descritos anteriormente, la contribución mayoritaria a la constante de acoplamiento es el contacto de Fermi; el PSO por su parte, contribuyó poco y con la tendencia opuesta a la observada en la constante de acoplamiento C-H, (Figura 2.38, ecuación 2.35).

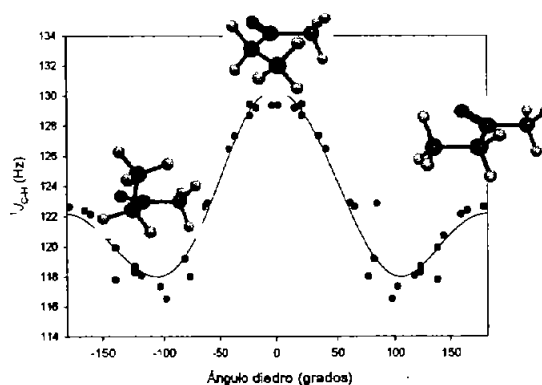


Figura 2.37. Variación de la constante de acoplamiento respecto al ángulo diedro CCCC en la etil-metil-cetona

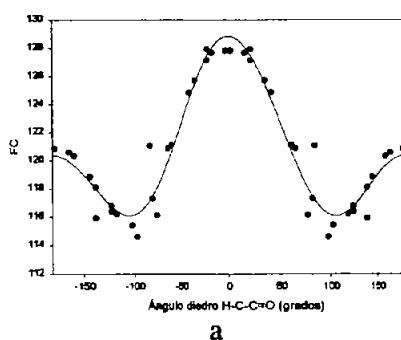


Figura 2.38. Variación del contacto de Fermi respecto al giro de la etil-metil-cetona

$$FC = 7.9611 \cos(2\tau) + 4.2295 \cos(\tau) + 116.6455 \quad r = 0.9629 \quad (2.35)$$

Las ecuaciones generadas del análisis del Fourier indican la participación tanto de efectos estereoelectrónicos como dipolares, donde los primeros participaron predominantemente. Cuando el enlace C-H se encuentra perpendicular al plano C-C=O, la deslocalización $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ se favorece. Este arreglo corresponde a un ángulo diedro τ_{C-C-C} entre 60 y 120°. La mayor deslocalización, y por lo tanto la menor constante de acoplamiento se observa cuando $\tau_{CCCC} \approx 90^\circ$ donde los dos enlaces C-H tienen la orientación apropiada para que se lleve a cabo la deslocalización $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Tabla 2.12. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones de los conformeros del etil-metil-cetona.

Conformero	$\tau_{CCCC}(^\circ)$	FC	PSO	DSO	$^1J_{C-H}$	d_{C-H} (Å)
emc-min	-67.8	115.970	1.070	0.830	117.870	1.100
emc-1	0	121.660	0.970	0.830	123.450	1.095
emc-2	20	121.600	0.990	0.830	123.430	1.096
emc-3	40	118.690	1.040	0.840	120.570	1.098
emc-4	60	116.060	1.100	0.840	118.010	1.100
emc-5	80	114.650	1.110	0.840	116.610	1.101
emc-6	100	116.260	1.070	0.840	118.170	1.100
emc-7	120	120.240	0.960	0.830	122.030	1.097
emc-8	140	124.680	0.820	0.830	126.330	1.095
emc-9	160	126.920	0.710	0.840	128.470	1.093
emc-10	180	127.760	0.670	0.840	129.270	1.093

La diferencia de constante de acoplamiento a 0° y a 180° es también observada a través del análisis NBO. La Figura 2.41 muestra la dependencia de la energía obtenida por la deslocalización de la hiperconjugación $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=X}$ donde X = O (○), S (●) o CH₂ (▼) con el ángulo diedro CCCC.

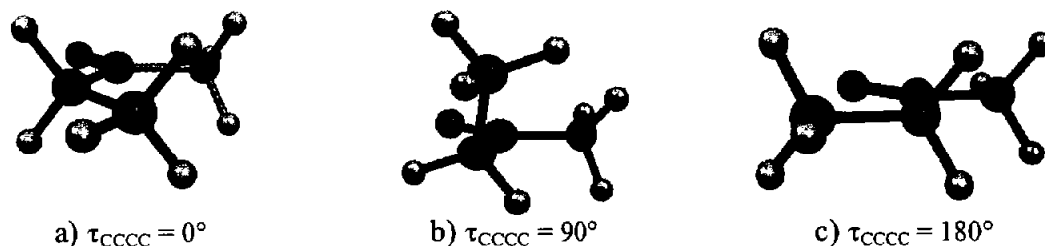

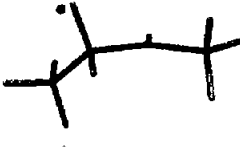
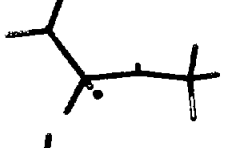
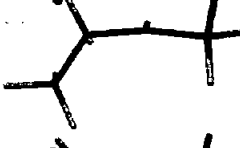
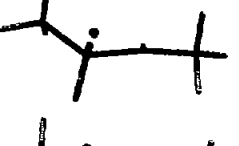
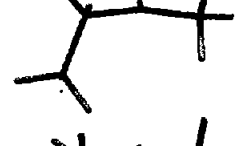



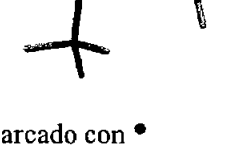
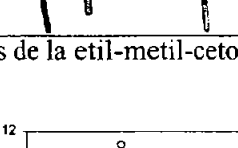


Figura 2.39. Conformeros relevantes de la etil-metil-cetona.

Confórmero	τ_{HCCC} (°)	Energía (kcal/mol)		Confórmero	τ_{HCCC} (°)	Energía (kcal/mol)	
emc-min	-67.8	-232.4790		emc-6	100	-232.4804	
emc-1	0	-196.5511		emc-7	120	-232.4796	
emc-2	20	-232.4808		emc-8	140	-232.4793	
emc-3	40	-232.4817		emc-9	160	-232.4791	
emc-4	60	-232.4819		emc-10	180	-232.4790	
emc-5	80	-232.4815					

El hidrógeno proR esta marcado con •

Figura 2.40 Confórmeros de la etil-metil-cetona restringida en el ángulo diedro C-C-C-C.

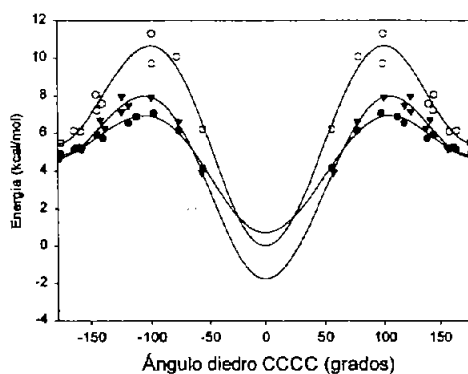


Figura 2.41 Dependencia de la Energía de deslocalización $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ en: (•) etil-metil-cetona, (o)etil-metil-tiocetona y (▼) 2-metilbuteno.

Cabe mencionar que en el intervalo de -60° a 60° no fue posible obtener los puntos correspondientes. En aproximadamente 90° la energía de deslocalización es máxima y corresponde a constantes de acoplamiento pequeñas. Esto significa que la diferencia entre las constantes de acoplamiento a 0 y 180° puede explicarse mediante efectos estereoelectrónicos. Sin embargo, debe

recordarse a partir del análisis de Fourier que el momento dipolar participa y que puede ser en parte el responsable de esta diferencia.

Etil-metil-tiocetona

Como se sabe, la presencia del átomo de azufre en heterociclohexanos lleva al comportamiento inverso respecto al efecto Perlín. Sin embargo, cuando forma parte de un doble enlace, su comportamiento es similar al del átomo de oxígeno, de hecho la deslocalización $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=S}$ es más eficiente que $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

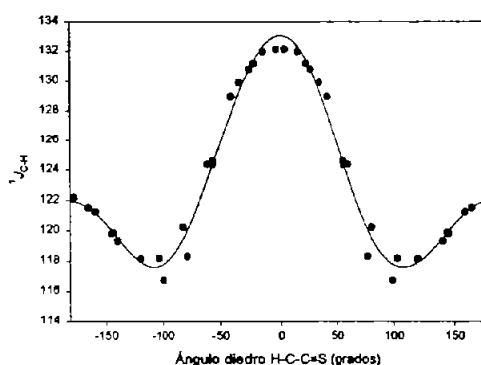
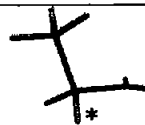
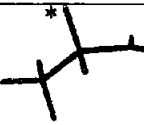
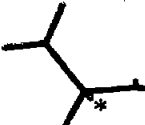
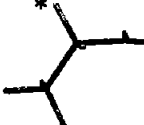
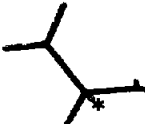
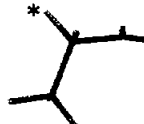
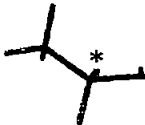



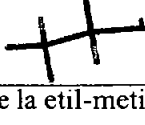
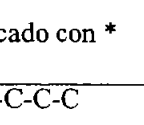


Figura 2.42. Constantes de acoplamiento respecto al ángulo diedro HCCC en la etil-metil-tiocetona

Los conformeros derivados del giro del ángulo diedro CCCC se muestran en la Figura 2.43. La dependencia de las constantes de acoplamiento C-H a diferentes ángulos diedros CCCC a partir del giro de la etil-metil-tiocetona, se resumen en la Figura 2.42. Los ajustes corresponden también a la expansión truncada de Fourier. La dispersión en este sistema es particularmente pequeña. La diferencia del máximo a 0° y 180° es mayor que para el carbonilo de oxígeno. Esto muestra que la capacidad aceptora del grupo tiocarbonilo es mayor que la del carbonilo, lo que hace más eficiente la interacción. Este hecho indica que el orbital $C=S$ permite una mejor deslocalización que el orbital $C=O$.

$$^1J_{C-H} = 9.0466 \cos(2\tau) + 5.5724 \cos(\tau) + 118.4692 \quad r = 0.9917 \quad (2.36)$$

Los coeficientes del ajuste mediante la ecuación de Fourier indican que hay participación tanto de efectos estereoelectrónicos como dipolares, donde los efectos estereoelectrónicos contribuyen más.

Conformero	τ_{HCCC}	Energía (kcal/mol)		Conformero	τ_{HCCC}	Energía (kcal/mol)	
emtc-min	-67.8	-555.4341		emtc-6	100	-555.4336	
emtc-1	0	-555.4333		emtc-7	120	-555.4334	
emtc-2	20	-555.4339		emtc-8	140	-555.4338	
emtc-3	40	-555.4348		emtc-9	160	-555.4340	
emtc-4	60	-555.4349		emtc-10	180	-555.4338	
emtc-5	80	-555.4345					

El hidrógeno proR esta marcado con *

Figura 2.43. Conformeros de la etil-metil-tioetona restringida en el ángulo diedro C-C-C-C

La deslocalización eliminada en el análisis NBO fue la $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=S}}$. La tendencia de la energía de deslocalización respecto al ángulo diedro CCCC se muestra en la Figura 2.44. A 0° y 180° la energía de deslocalización tiene un mínimo mientras que en aproximadamente 90° es el valor más grande. Esto significa que al eliminar la deslocalización $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=S}}$ cuando $\tau_{\text{CCCC}} = 0$ o 180° , la energía no aumenta porque la hiperconjugación no se lleva a cabo. En cambio, a 90° al eliminar esa misma deslocalización conduce a un aumento en la energía de la molécula.

El comportamiento complementario es observado en la forma de la curva que muestra la variación de la constante de acoplamiento respecto al ángulo diedro.

Tabla 2.13. Constantes de acoplamiento, sus contribuciones de los conformeros del etil-metil-tioacetona.

Conformero	$\tau_{\text{HCCC}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}$	$d_{\text{C-H}} (\text{\AA})$
emtc-min	-36.4	118.80	0.92	0.86	120.58	1.098
emtc-1	0	120.64	0.88	0.86	122.39	1.096
emtc-2	20	120.66	0.91	0.87	122.440	1.098
emtc-3	40	117.95	0.96	0.88	119.78	1.100
emtc-4	60	116.13	1.02	0.88	118.03	1.101
emtc-5	80	115.69	1.03	0.88	117.60	1.102
emtc-6	100	118.45	0.97	0.87	120.29	1.100
emtc-7	120	120.08	0.84	0.15	121.07	1.097
emtc-8	140	127.50	0.72	0.87	129.08	1.094
emtc-9	160	127.11	0.62	0.21	127.94	1.092
emtc-10	180	130.45	0.58	0.87	131.91	1.092

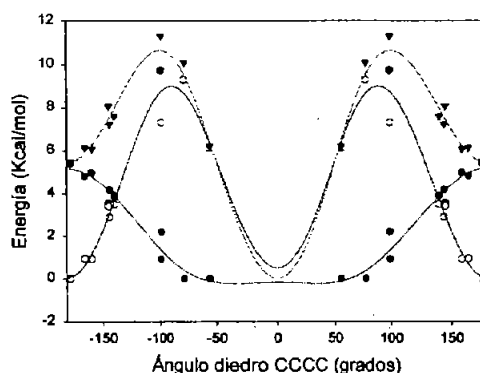


Figura 2.44. Análisis NBO de la etil-metil-tioacetona.

(●) $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$, (▼) $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ y (○) $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}} + \sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$.

Sin embargo, debe notarse que, de manera análoga a la etil-metil-cetona, hay una diferencia importante entre la constante de acoplamiento a 0° y a 180° . Los coeficientes de las ecuaciones derivadas de los ajustes indican que para estos sistemas, los efectos estereoelectrónicos son dominantes. Por esto el análisis NBO se complementa apropiadamente a la tendencia de la constante de acoplamiento con el ángulo diedro, y permite la explicación de dichos cambios en términos de deslocalización electrónica.

2-metil-buteno

El tercer sistema π estudiado fue el 2-metilbuteno (2-mebu). Como es de esperarse, la deslocalización $\sigma_{C-H} - \pi^*_{C=CH_2}$ es menor, debido a que el grupo $C=CH_2$ es un aceptor menos eficiente que el grupo $C=O$ y $C=S$. Sin embargo, es posible proponer dicha deslocalización, incluso se describió en el Capítulo 1 la existencia de efecto Perlin en los metilenos de la posición alfa al grupo $C=CH_2$. Los conformeros estudiados se muestran en la Figura 2.46. Las constantes de acoplamiento C-H calculadas en cada uno de estos conformeros produce los resultados mostrados en la Tabla 2.14 y Figura 2.45.

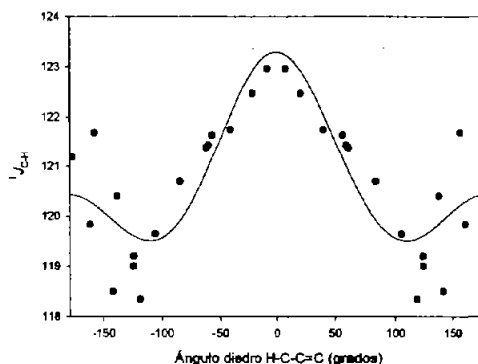


Figura 2.45. Constantes de acoplamiento respecto al ángulo diedro CCCC en el 2-metil-buteno

El ajuste con la expansión truncada de Fourier produce la ecuación 2.37:

$${}^1J_{C-H} = 3.308 \cos(2\tau) + 1.642 \cos(\tau) + 119.059 \quad r = 0.8646 \quad (2.37)$$

Las contribuciones a la constante de acoplamiento siguieron la misma tendencia que en los casos anteriores, donde el término FC contribuye mayoritariamente, mientras que los términos PSO y DSO tienen una contribución menor. La Figura 2.45 muestra que la variación de la constante de acoplamiento respecto al ángulo es similar a la observada en la etil-metil-cetona y en la tiocetona correspondiente.

Puede notarse que la diferencia entre la constante de acoplamiento más grande y la más pequeña es solamente de 5 Hz (mientras que para la emc es de 13 Hz y para la emtc es de 16 Hz). Es decir, la

variación de la constante de acoplamiento C-H respecto al ángulo es mucho menor en el 2-metilbuteno que en la emc y emtc. Además, a $\tau = 0$ y 180° son prácticamente iguales.

Confórmero	τ_{CCCC} ($^\circ$)	Energía (kcal/mol)		Confórmero	τ_{HCCC} ($^\circ$)	Energía (kcal/mol)	
2-mebu-min	-55.3	-196.5539		2-mebu-6	100	-196.5515	
2-mebu -1	0	-196.5511		2-mebu -7	120	-196.5512	
2-mebu -2	20	-196.5518		2-mebu -8	140	-196.5524	
2-mebu -3	40	-196.5535		2-mebu -9	160	-196.5536	
2-mebu -4	60	-196.5541		2-mebu -10	180	-196.5537	
2-mebu -5	80	-196.5530					

* Hidrógeno proR

Figura 2.46. Confórmeros del 2-metilbuteno restringida en el ángulo diedro C-C-C-C

En el ajuste que representa la tendencia de estos resultados (Ecuación 2.37) el término dependiente de (2τ) es mayor que el dependiente de (τ) , esto significa que, al igual que en los casos anteriores, los efectos estereoelectrónicos son dominantes.

En la Figura 2.47 se muestran graficadas las energías obtenidas después de la delesi3n $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \pi^*_{\text{C-CH}_2}$. La tendencia es prácticamente el complemento de la variaci3n de la constante de acoplamiento (Figura 2.45). Es importante mencionar c3mo el an3lisis NBO tiene una muy buena correspondencia con el an3lisis derivado de los ajustes a las ecuaciones de Fourier.

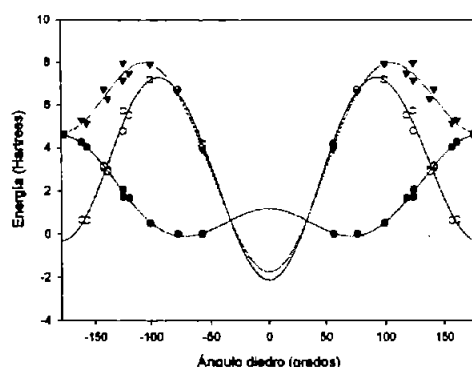


Figura 2.47. Análisis NBO del 2-metilbuteno.

(●) $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-CH_2}$, (▼) $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=CH_2}$ y (○) $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-CH_2} + \sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=CH_2}$.

La comparación de la variación de las constantes de acoplamiento con el ángulo diedro para estos tres últimos sistemas (**emc**, **emtc** y **2-mebu**) se muestra en la Figura 2.48. Tal como se describió en el texto, los cambios en la $^1J_{C-H}$ respecto al ángulo de torsión son más pronunciados cuando el grupo carbonilo corresponde a la tioacetona (C=S) seguido por el carbonilo (C=O) y finalmente con un cambio mucho menos importante se encuentra el **2-mebu** (C-CH₂). También puede verse que la dispersión es mayor en los ángulos comprendidos en el intervalo de aproximadamente 60 y 180°, y además no hay variación apreciable respecto al grupo aceptor, mientras que entre -60 y 60° la dispersión es muy pequeña y los cambios en las $^1J_{C-H}$ son mayores.

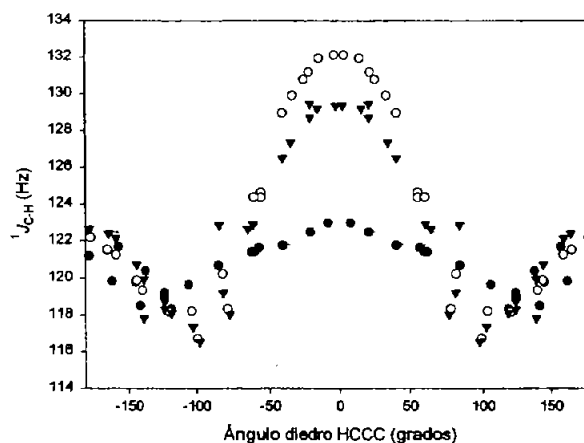


Figura 2.48. Comparación de las constantes de acoplamiento en: (●)2-metilbuteno, (▼) etil-metil-cetona y (○)etil-metil-tioacetona

Tabla 2.14 Variación de la constante de acoplamiento respecto al ángulo diedro HCCC en el 2-metilbuteno

Confórmero	$\tau_{\text{HCOc}}(^{\circ})$	FC	PSO	DSO	$^1J_{\text{C-H}}$	$d_{\text{C-H}}(\text{Å})$
2-mebu-min	-55.3	117.27	0.96	0.83	119.06	1.100
2-mebu-1	0	119.22	0.94	0.83	120.99	1.096
2-mebu-2	20	119.41	0.96	0.83	121.21	1.099
2-mebu-3	40	117.97	0.98	0.84	119.79	1.099
2-mebu-4	60	116.89	1.01	0.84	118.73	1.101
2-mebu-5	80	116.55	1.01	0.83	118.39	1.101
2-mebu-6	100	118.22	0.99	0.82	120.02	1.099
2-mebu-7	120	120.24	0.95	0.81	122.00	1.097
2-mebu-8	140	121.45	0.90	0.82	123.17	1.096
2-mebu-9	160	121.57	0.86	0.83	123.25	1.096
2-mebu-10	180	121.64	0.83	0.83	123.30	1.096
2-mebu-11	-20	119.41	0.96	0.83	121.21	1.099
2-mebu-12	-40	117.97	0.98	0.84	119.79	1.099
2-mebu-13	-60	116.89	1.01	0.84	118.73	1.101
2-mebu-14	-80	116.55	1.01	0.83	118.39	1.101
2-mebu-15	-100	118.22	0.99	0.82	120.02	1.099
2-mebu-16	-120	120.24	0.95	0.81	122.00	1.097
2-mebu-17	-140	121.45	0.90	0.82	123.17	1.096
2-mebu-18	-160	121.57	0.86	0.83	123.25	1.096
2-mebu-19	-180	121.64	0.83	0.83	123.30	1.096

Conclusiones

Se evaluaron las constantes de acoplamiento $^1J_{C-H}$ de los metilenos pseudoanoméricos en el oxano. Los sistemas de cadena abierta etil-metil-éter y dimetiléter permitieron realizar el análisis con mucho menor dispersión. Además, en ellos fue posible estudiar la región comprendida en el intervalo de -60° a 60° . Con el estudio en el dimetiléter se descartó la posibilidad de compresión estérica.

El análisis de las ecuaciones de la serie de Fourier permitió evaluar la participación de los efectos tanto de los efectos estereoelectrónicos como los dipolares participantes. En el caso del segmento O-C-H se encontró que los efectos dipolares son dominantes.

Dado que la participación de efectos dipolares no había sido considerada en los cambios en las constantes de acoplamiento, se presenta un modelo para explicar dicha participación en el que el dipolo generado por el enlace C-H es dependiente del ángulo diedro debido a su posición respecto al dipolo generado por el heteroátomo. Al ser diferente a 0 y 180° se puede explicar el hecho de que a 0° la $^1J_{C-H}$ sea considerablemente menor que a 180° .

La evaluación de las constantes de acoplamiento a un enlace C-H en el tiano y sus análogos de cadena abierta (etil-metil-tioéter y dimetiltioéter) condujeron a que la participación de efectos estereoelectrónicos es dominante en estos sistemas. La tendencia de las constantes de acoplamiento en el dimetiltioéter fue esencialmente la misma que en el tiano y etil-metil-tioéter esto permitió descartar la compresión estérica, dado que en el dimetiltioéter no es posible su existencia.

El análisis de las constantes de acoplamiento C-H en el azano y las (R)- y (S)-etil-metil-aminas fue muy interesante debido a que computacionalmente los hidrógenos diastereotópicos de los metilenos alfa al heteroátomo son distinguibles. El ajuste de las constantes de acoplamiento respecto al ángulo diedro, no obedecieron a una ecuación de la serie de Fourier del tipo $A \cos(2\tau) + B \cos(\tau) + C$. Sin embargo, el ajuste apropiado correspondió a la ecuación $A \cos(2\tau) + B \cos(\tau) + C \sin(2\tau) + D \sin(\tau) + E$, en el que los coeficientes de los términos $\cos(2\tau)$ y $\sin(2\tau)$ fueron dominantes. Este análisis mostró que la participación de efectos estereoelectrónicos es predominante en moléculas que contienen átomos de nitrógeno.

En el segmento $Y=C-C-H$ ($Y=O, S, CH_2$) los enlaces C-H están involucrados en procesos distintos a los evaluados en el segmento $X-C-H$ (O, S, NH_2) esto permitió observar cambios en las constantes de acoplamiento C-H debidos a diferentes procesos. La correlación de las constantes de acoplamiento y el ángulo diedro mostró una dependencia casi más importante para el término

dependiente del $\cos(2t)$ que para el $\cos(\tau)$. Esto conduce a que los efectos estereoelectrónicos son dominantes. Además, se puso de manifiesto, la importancia de la capacidad aceptora del grupo $C=X$ ($X = O, S, CH_2$).

Por lo tanto para describir los cambios de las constantes de acoplamiento a un enlace C-H es necesario considerar tanto el modelo de deslocalización electrónica como el dipolar.

Los efectos estereoelectrónicos y dipolares están presentes en todos los sistemas aquí evaluados. Sin embargo, la mayor o igual participación de ellos depende del heteroátomo involucrado y de la energía de sus orbitales. Mediante el análisis NBO, las constantes de acoplamiento C-H y las ecuaciones derivadas de los ajustes correspondientes, es posible evaluar cada uno de estos efectos.

Referencias bibliográficas

¹ Peters, T.; Pinto, B. M., *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 710-720.

² Folkers, G.; Klein, C. D. P. *Angew. Chemie, Int. Ed.* **2001**, *40*, 4175-4177. Filizola, Marta; Pérez, Juan J. *Int. J. Quantum Chem.*, **2002**, *88*, 201-210.

³ Para una explicación de los experimentos utilizados en la identificación de ligandos unidos a proteínas y de técnicas de *screening* mediante RMN ver: Jiménez-Barbero, J. *Anales de Química* **2003** y Meyer, B.; Peters, T., *Angewandte Chemie* **2003**, *42*, 864.

⁴ Kiguchi, T.; Kazumi, T.; Ninomiya, I.; Naito, T., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5819; Gruters, R. A.; Neefjes, J. J.; Tersmette, M.; De Goed, R. E. T.; Tulp, A.; Huisman, H. G.; Miedma, F.; Plpegu, H. L.; *Nature*, **1987**, *330*, 74-77; Jones, I. M.; Jacob, G. S., *Nature*, **1991**, *352*, 198; Liu, P. S.; Hoekstra, J.; Chi-Hsin R. K., *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 2829-2832; Winkler, D. A.; Holan, G., *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2084.

⁵ García-Herrero, A.; Montero, E.; Muñoz, J.L.; Espinosa, J.F.; Vián, A., García, J.L.; Asensio, J.L.; Cañada, J.; Jiménez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4804-4810; Martínez-Mayorga, K., Medina-Franco, José L., Mari, S.; Cañada, F. J.; Rodríguez-García, E.; Vogel, P.; Li, H.; Blériot, Y.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, *J. Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *20*, 4119-4129.

⁶ Fernández-Alonso, M. C.; Asensio, J. L.; Cañada, F. J.; Jimenez-Barbero, J.; Cuevas, G. *Chem. Phys. Chem.* **2003**, *4*, 754-757.

⁷ Cárdenas, J.; Colás M. F.; Cuevas, G. **2004**. En preparación.

Peters, T.; Pinto, B. M., *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 710-720.

- ⁸ Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1847-1850; Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796. Perlin, A.S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921-2924. Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 102. Wolfe, S.; Kim, C. K. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051-1062. Wolfe, S.; Rauk, A.; Tel, L.M. Csizmadia, I.G. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 136.
- ⁹ Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13088-13096. Martínez-Mayorga, K.; Juaristi, E.; Cuevas, G.; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7266-7276.
- ¹⁰ Wilkens, S.J.; Westler, W.M.; Markley, J.L.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12026-12036; Goodman, L.; Pophristic, V.; Weinhold, F. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 983-992; Pophristic, V.; Goodman, L. *Nature*, **2001**, *411*, 565-568. Alabuguin, I.V.; Zeidan, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3175-3185; Alabuguin, I.V.; Monaharan, M.; Peabody, S.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5973-5987; Alabuguin, I.V.; Monoharan, M.; Zeidan, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14014-14031.
- ¹¹ Eliel, E.L.; Rao, V.S.; Vierhapper, F. W.; Juaristi, G.Z. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4339-4342; Bailey, W.F.; Rivera, A.D.; Rossi, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5621-5624; Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019-5087.
- ¹² Perrin, C. L., Armstrong, K. B., Fabian, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 715
- ¹³ Edward, J. T.; Che. Ind (London) **1955**, 102.
- ¹⁴ (a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag, Berlin 1983. (b) Sinnott, M. L. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1988**, *24*, 113. (c) Juaristi, E.; Cuevas, G., *The Anomeric Effect*. CRC Boca Ratón FL. 1994
- ¹⁵ Radom, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2371.
- ¹⁶ Ewig, C. S.; Van Wazer, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4774.
- ¹⁷ Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*. Oxford University Press, Oxford, 1990.
- ¹⁸ a) Bader, R. W.; Steitweisser, A.; Neuhaus, A.; Laidig, K. E.; Speers, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4959-4965. b) Matta, C.; Hernández-Trujillo, J.; Bader, R. F.W., *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 7369-7375.
- ¹⁹ Ronald, S.; Carmichael, I.; Widmalm, G; Serianni, A. S., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 949-958.
- ²⁰ Cuevas, G.; Vela, A.; Juaristi, E. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 932-937
- ²¹ Ratajczyk, T.; Pecul, M.; Sadlej, J. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2758-2769.

CAPÍTULO 3

Evaluación experimental de las longitudes de enlace y de las constantes de acoplamiento C-C en la reacción de fragmentación de Grob

The life of a great scientist in his laboratory is not, as many think, a peaceful idyll. More often it is a bitter battle, with things, with one's surrounding, and above all with oneself. A great discovery does not leap completely achieved from the brain of the scientist, as Minerva sprang, all panoplied, from the head of Jupiter; it is the fruit of accumulated preliminary work. Between days of fecund productivity are inserted days of uncertainty when nothing seem to succeed, and when even matter itself seems hostile; and it is then that one must hold out against discouragement.

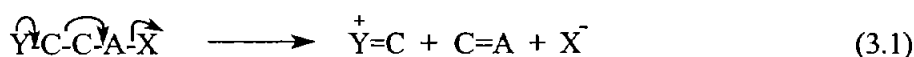
Marie Curie

(Marie Skłodowska)

Evaluación experimental de las longitudes de enlace y de las constantes de acoplamiento C-C en la reacción de fragmentación de Grob

Las reacciones de fragmentación así como las transposiciones son de suma importancia tanto en síntesis orgánica de anillos de tamaño mediano¹ como en biosíntesis.² Ambas están regidas por efectos estereoelectrónicos a dos o tres enlaces de distancia. Los sesquiterpenos, por ejemplo, son un grupo de compuestos con amplia actividad biológica. Dentro de ellos destacan como reguladores del crecimiento de plantas, agentes antitumorales, etc. Maldonado y colaboradores¹ reportaron la síntesis del sesquiterpeno parvifolina, basado en la fragmentación de Grob. El paso clave en la síntesis fue la expansión de Stork-Landesman,³ que consiste precisamente en una reacción de fragmentación.

Los requerimientos estereoelectrónicos de las reacciones de fragmentación son bien conocidos, y se ha establecido que el arreglo antiperiplanar es necesario en el mecanismo concertado. Se llevan a cabo cuando un buen orbital donador de alta energía interactúa con un orbital de antienlace de baja energía, situado a tres enlaces de distancia;⁴ es decir, ocurren rápidamente cuando existe un heteroátomo en posición γ (oxígeno, nitrógeno) respecto a un buen grupo saliente que tiene un par electrónico no compartido disponible; para estabilizar el centro electrofílico y cuando se ubica en la posición correcta. (Ecuación 3.1)



El mecanismo de fragmentación puede ser concertado o por pasos. En este último caso, es necesaria la formación inicial de un ión carbenio cuya demanda estereoquímica sea menor,⁵ pero la demanda energética sea mayor.

Las constantes de acoplamiento a un enlace C-H han mostrado ser índices eficientes de la participación de efectos estabilizantes como los estereoelectrónicos⁶ y dipolares;⁷ esto permite su estudio en el estado basal de las moléculas. En general, los enlaces débiles tienen constantes de acoplamiento pequeñas y al aumentar la fuerza del enlace la constante de acoplamiento también aumenta.

Las interacciones estereoelectrónicas ocasionan modificaciones en la fuerza de enlace de los átomos que participan en ellas. Generalmente, los enlaces más débiles tienen constantes de acoplamiento

pequeñas, cuando la fuerza del enlace aumenta, la constante de acoplamiento también aumenta. La mayoría de los estudios de constantes de acoplamiento como manifestaciones estereoelectrónicas se han realizado en acoplamientos C-H.⁸ Su extrapolación a acoplamientos C-C no ha sido muy utilizada, a pesar de la gran información que puede ser obtenida con su medición. La determinación experimental de las constantes de acoplamiento a un enlace $^1J_{C-C}$ puede ser realizada mediante el experimento de resonancia magnética nuclear llamado inadequate⁹ (por sus siglas en ingles: Incredible Natural Abundance Double QUantum Transfer Experiment)¹⁰ y con ello obtener información de los efectos estabilizantes operantes. Sin embargo, existen ciertas limitantes; la abundancia natural del carbono trece es de 1.1 %, y de estos carbonos solamente una molécula en 10,000 tiene dos carbonos trece unidos.¹¹ Además, los núcleos de carbono trece son poco sensibles a la resonancia, ya que tienen una constante giromagnética pequeña. Por otro lado, la multiplicidad de las señales no es la usual debido a la baja probabilidad de encontrar tres átomos ^{13}C - ^{13}C - ^{13}C directamente unidos, por ello las señales aparecen como señales dobles superpuestas.⁹ Además, el acoplamiento de un átomo de carbono unido a dos carbonos no corresponde con la multiplicidad observada en los espectros de protón de una dimensión.

En un conjunto de moléculas, el carbono central (C2 en la Figura 3.1) se acopla con uno de los carbonos vecinos (C1) y en otro grupo de moléculas C2 se acopla con el C3.

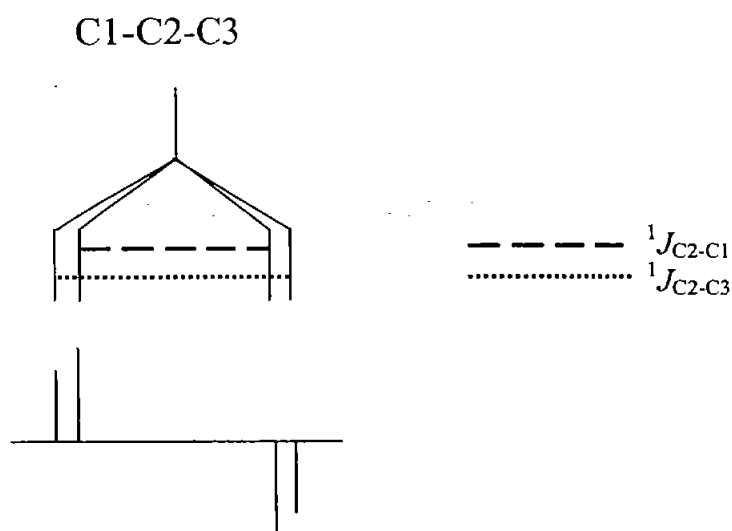


Figura 3.1. Forma de la señal del carbono central en inadequate-1D para un sistema C1-C2-C3.

Desde el punto de vista experimental, estos problemas pueden ser superados utilizando, por un lado, una cantidad muy grande de muestra, siempre y cuando sea suficientemente soluble para permitir

llevar a cabo el experimento en una concentración muy alta, y por otro lado, mediante la síntesis de los compuestos marcados isotópicamente con carbono-13.

La participación de efectos estereoelectrónicos y dipolares en las constantes de acoplamiento a un enlace C-H, se abordó ampliamente en los capítulos precedentes. En este apartado se evalúa la manifestación de efectos estereoelectrónicos en el estado basal de moléculas susceptibles a la fragmentación de Grob, mediante resonancia magnética nuclear y difracción de rayos-X.

Síntesis y caracterización de los isómeros *endo* y *exo* de la 7-*tert*-butil-2-hidroxi-biciclo-[3.3.1]-nonan-9-ona

La síntesis de las cetonas bicíclicas se realizó según la metodología reportada por Maldonado *et al.*¹ El crudo de reacción se purificó en una columna de sílica gel con una mezcla inicial de disolventes hexano / acetato de etilo, 80:20, en esta primera fracción se eluyeron las impurezas. La fracción que contenía el isómero ecuatorial fue la eluida con una mezcla hexano / acetato de etilo, 50:50; mientras que el isómero axial se obtuvo en la fracción de acetato de etilo. En ambos casos fue necesario recristalizar de hexano y unas gotas de acetato de etilo.

Los espectros de RMN ¹H, ¹³C, COSY, HECTOR y FLOC se realizaron en un espectrómetro de RMN Varian Modelo Unity-300 que opera a 300 MHz de frecuencia para ¹H y a 75 MHz para ¹³C y en un espectrómetro de RMN marca Jeol que opera a 270 MHz de frecuencia para ¹H. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl₃). Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano (TMS). Para la determinación de las constantes de acoplamiento ¹J_{C-C} se utilizó un espectrómetro modelo eclipse 300 que opera a 75 MHz para el núcleo de ¹³C, mediante la técnica INADEQUATE en una dimensión, para lo cual, se disolvieron 400 mg de muestra en 0.7 ml de CDCl₃. Para el parámetro de la constante de acoplamiento escalar promedio ¹³C-¹³C se estableció un valor de 45 Hz. El tiempo de adquisición fue de nueve horas. Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Nicolet Ft-55X mediante la técnica de pastilla. La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro Hewlett Packard 5986-B por el método de inducción directa y utilizando impacto electrónico a 70 eV como método de ionización. La determinación de los puntos de fusión se realizó en un aparato marca Fischer-Johnes.

Caracterización de endo-7-terbutil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona

Polvo blanco esponjoso con p.f. 62-63°C. **IR** ν máx (KBr/Pastilla): 3430 cm^{-1} (OH) 2867, 2957 cm^{-1} (C-H) 1709 cm^{-1} (C=O). **E.M.**: m/z (%): M+ 210 (63.7); 166 (70.4); 154 (30.3); 136 (32.4); 57 (100); 55 (33.4); 41 (44.9); 4 (26.1). **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl_3) δ (ppm) 4.10-4.02 (H_2); 2.59 (H_1); 2.47 (H_8); 2.37 (H_5); 2.17-2.13 (H_7); 2.09 (H_4); 2.07 (H_3); 2.01 (H_6); 1.81 (H_4); 1.75 (H_6); 1.68-1.57 (H_8). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3) δ (ppm) 220.09 (C_9); 72.68 (C_2); 53.81 (C_1); 44.74 (C_5); 40.50 (C_7); 35.49 (C_4); 32.73 (C_{10}); 30.00 (C_8); 28.37 (C_3); 27.53 (C_6); 26.80 (C_{11}).

Caracterización de exo-7-terbutil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona.

Cristales en forma de aguja con p.f. 110°C. **IR** ν máx (KBr/Pastilla): 34.28 cm^{-1} (OH) 2958, 2926, 2864 cm^{-1} (C-H) 1701 cm^{-1} (C=O). **E.M.** m/z (%): M+ 210 (58.9); 166 (45.8); 154 (37.3); 136 (29.6); 110 (58.5); 98 (28.9); 95 (26.8); 57 (100); 41 (31.7). **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl_3) δ (ppm) 4.38-4.37 (H_2); 2.5-2.41 (H_1); 2.42 (H_5); 2.34 (H_4); 2.10 (H_7); 2.07-2.06 (H_6); 2.04 (H_8); 1.96-1.92 (H_3); 1.85-1.82 (H_6); 1.8-1.78 (H_8); 1.74 (H_3). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3) δ (ppm) 220.2 (C_9); 77.18 (C_2); 54.59 (C_1); 45.80 (C_5); 39.91 (C_7); 36.24 (C_8); 32.92 (C_{10}); 32.26 (C_6); 29.53 (C_4); 29.21 (C_3); 27.31 (C_{11}).

Experimento Inadequate-1D y difracción de rayos X

El experimento INADEQUATE-1D consiste en la adquisición de un espectro de carbono-13 desacoplado de protón y permitiendo el acoplamiento C-C. Tal como se mencionó arriba esta técnica requiere de una gran cantidad de muestra, por lo que ésta debe de ser altamente soluble en el disolvente empleado para el experimento de RMN, donde además las señales debidas al disolvente no deben de interferir con las señales de interés. Debe considerarse también que cuando la concentración es muy alta, las señales en el espectro de RMN son más anchas, con una pérdida de resolución, por lo que, se requiere de un tiempo de adquisición muy grande. Esto permite, no sólo mejorar la relación señal / ruido, sino también, mejorar la resolución de las señales. Esta metodología implica entonces, un gran esfuerzo sintético y de tiempo de uso del equipo de RMN.

A manera de ejemplo y para validar la técnica se realizó el experimento inadequate-1D de la piperidina previamente reportada⁹ y se muestra en la Figura 3.2.

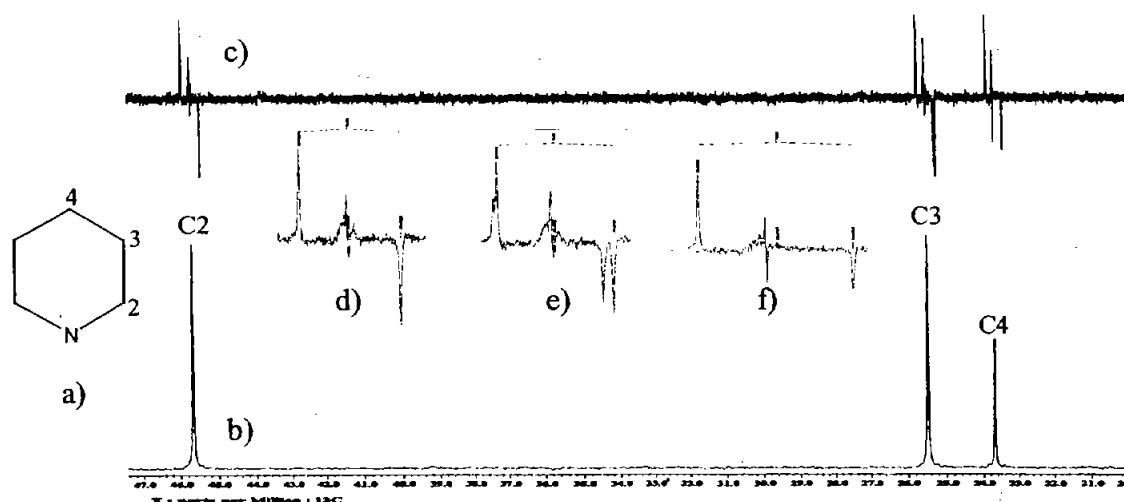


Figura 3.2. a) Piperidina, b) espectro de carbono-13, c) espectro inadequate-1D, d), e) y f) expansiones del espectro inadequate de las señales de los carbonos C2, C3 y C4 respectivamente.

Nótese que el carbono desplazado a campo bajo (C2) tiene un solo acoplamiento (C2-C3). En la señal del C3 se observan los acoplamientos C2-C3 y C3-C4. Una vez medida la primera constante de acoplamiento (C2-C3), se puede obtener el valor de la constante de acoplamiento C3-C4, en la señal del átomo de carbono-3.

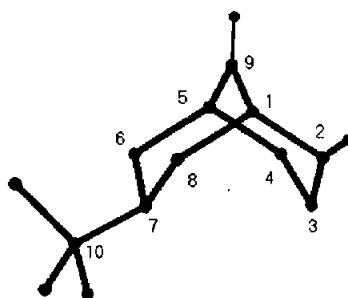


Figura 3.3. *exo*-7-*t*-butil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona

La molécula modelo que se eligió para este estudio fue la 7-*t*-butil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona, (Figura 3.3). Se evaluaron las constantes de acoplamiento C-C mediante el experimento inadequate-RMN y las distancias de enlace en la difracción de rayos-X.

Este sistema es susceptible de fragmentarse, experimentalmente, en medio básico. En esas condiciones el grupo hidroxilo ataca al grupo carbonilo, con la consecuente regeneración del grupo C=O. Esto lleva a la fragmentación del biciclo, con lo que el grupo -OH se elimina y se forma una doble ligadura endocíclica. La reacción de fragmentación ocurre rápidamente cuando los grupos C=O y OH tienen un arreglo antiperiplanar¹. Ésta es precisamente la geometría del isómero *endo*

aquí estudiado. La evaluación de las constantes de acoplamiento y longitudes de enlace, permitieron evaluar los efectos stereoelectrónicos relacionados con el proceso de fragmentación en el estado basal.

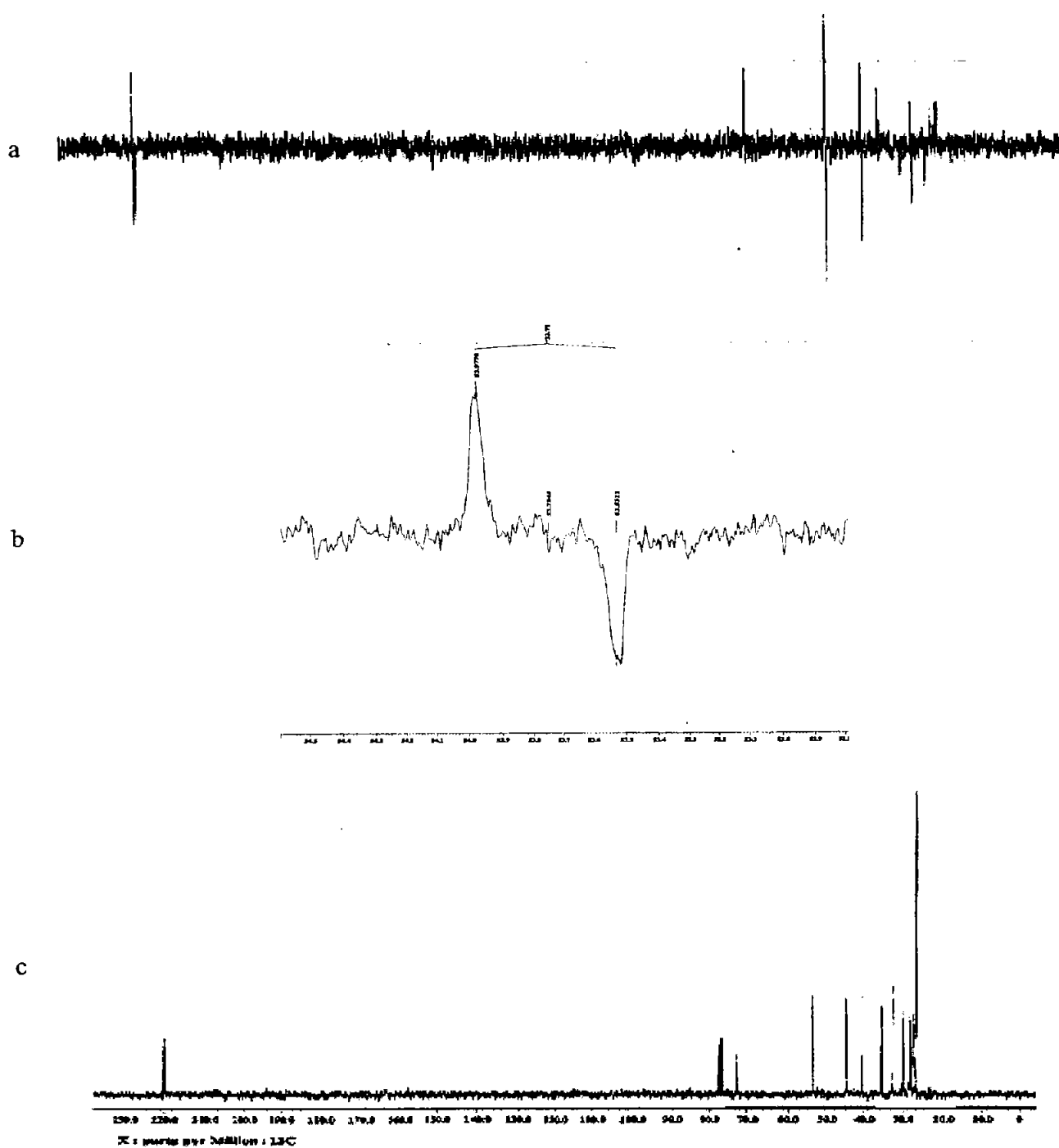


Figura 3.4. a) Espectro de RMN-INADEQUATE-1D, b) Ampliación de la señal del carbono-1 del isómero *endo* del espectro inadequate-1D y c) Espectro de ^{13}C .

La presencia del grupo *ter*butilo en estos sistemas permite que sean conformacionalmente fijos, por lo tanto es posible atribuir las variaciones observadas en las constantes de acoplamiento y en las longitudes de enlace a los efectos estereoelectrónicos involucrados y no a cambios conformacionales.

De la misma manera en que se leyeron las constantes de acoplamiento C-C en la piperidina, se procedió a realizar las mediciones de los acoplamientos C-C en los sistemas bicíclicos. En la Figura 3.4 se presenta el espectro Inadequate-1D del isómero *endo*. La señal que aparece a campo bajo corresponde al carbono cuaternario del grupo carbonilo. Dado su desplazamiento químico, ésta señal permite realizar la medición de sus constantes de acoplamiento con claridad. Cabe destacar que, los carbonos cuaternarios, como el del grupo carbonilo, aparecen como señales pequeñas, debido a que no cuentan con átomos de hidrógeno directamente unidos, con los cuáles pueda relajarse. La señal en 77 ppm corresponde al disolvente. El átomo de carbono-13 base del átomo de oxígeno, produce la señal que aparece en 72.68 ppm. Ésta señal fue importante porque en ella se midió la constante de acoplamiento C2-C1. Con ésta primera constante de acoplamiento y el espectro asignado de carbono-13, se midieron el resto de las señales. Como puede verse en el espectro, aproximadamente en 30 ppm las señales aparecen más juntas, lo que dificulta su medición. En nuestro sistema, las señales de interés, se encontraron relativamente aisladas, debido a su proximidad con los grupos funcionales: OH y C=O.

En la Figura 3.5 se muestran las constantes de acoplamiento relevantes de ambos isómeros. La constante de acoplamiento entre los átomos C9-C1 en el isómero *endo* es 2.6 Hz más pequeña que en el isómero *exo*, es decir, este enlace es más débil en el compuesto *endo*. Además, el enlace C1-C2 es 1.37 Hz mayor para el isómero *endo*. Esto sugiere que el enlace C9-C1 se encuentra debilitado mientras que el enlace C1-C2 tiene un orden de enlace mayor en el isómero *endo*.

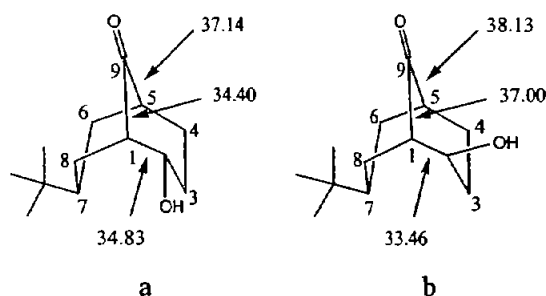


Figura 3.5. Constantes de acoplamiento a un enlace carbono-carbono. a) *exo*-7-*t*-butil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona. b) *endo*-7-*t*-butil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona.

Esta situación no ocurre en el compuesto *exo*. Utilizando el lenguaje de Cieplak¹² esto sugiere una interacción stereoelectrónica del tipo $\sigma_{C9-C1} \rightarrow \sigma^*_{C2-OH}$ en el isómero *endo* aún en el estado basal. Se ha reportado⁶ que las distancias de enlace y las constantes de acoplamiento no siguen una correlación lineal. Sin embargo, ambas mediciones han resultado ser índices eficientes de deslocalización electrónica.⁸ La difracción de rayos-X del isómero *exo* presenta las longitudes de enlace relevantes que se muestran en la Figura 3.6.

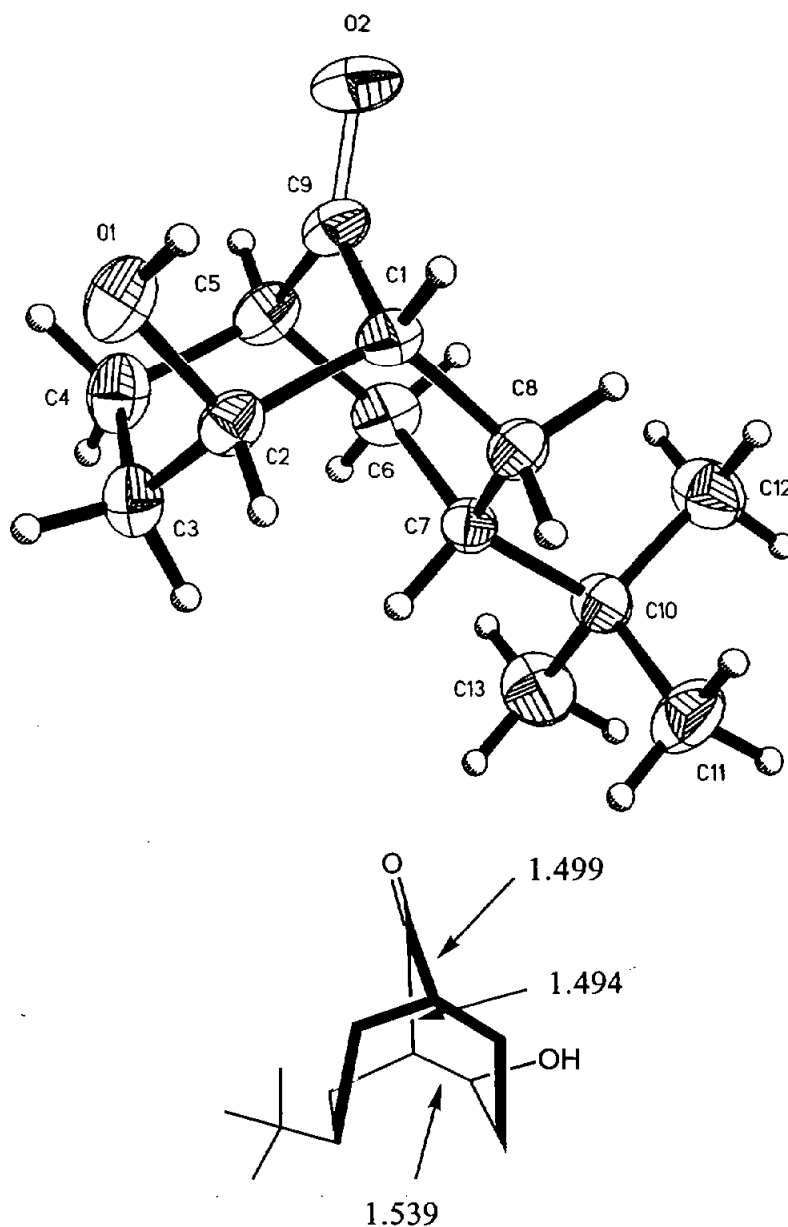


Figura 3.6. Difracción de rayos-X del isómero *exo* y distancias interatómicas carbono-carbono relevantes.

La fragmentación de estos sistemas puede llevarse a cabo mediante un proceso concertado (Figura 3.7a) o por pasos, a través de la formación del carbocation correspondiente (Figura 3.7b).

Los resultados presentados sugieren que el arreglo *endo*, promueve el estado de transición concertado, tal como se ha reportado. Esto muestra la participación de efectos estereoelectrónicos, aún en el estado basal. En el isómero *exo* los resultados de RMN, indican que la deslocalización electrónica $\sigma_{C9-C1} \rightarrow \sigma^*_{C2-OH}$ no es favorecida. Desafortunadamente, el isómero *exo* no formó cristales apropiados para poder obtener su difracción de rayos-X.

Tabla 3.1. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para la *exo*-7-*tert*-Butil-2-hidroxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona.

O(1) -C(2)	1.429(3)	O(2) -C(9)	1.221(3)
C(1) -C(9)	1.494(3)	C(1) -C(2)	1.539(3)
C(1) -C(8)	1.549(3)	C(2) -C(3)	1.513(3)
C(3) -C(4)	1.525(3)	C(4) -C(5)	1.537(4)
C(5) -C(9)	1.499(3)	C(5) -C(6)	1.540(3)
C(6) -C(7)	1.537(3)	C(7) -C(8)	1.528(3)
C(7) -C(10)	1.559(3)	C(10) -C(13)	1.521(3)
C(10) -C(12)	1.525(3)	C(10) -C(11)	1.530(3)
C(9) -C(1) -C(2)	107.69(16)	C(9) -C(1) -C(8)	107.81(15)
C(2) -C(1) -C(8)	115.89(16)	O(1) -C(2) -C(3)	107.22(17)
O(1) -C(2) -C(1)	108.70(17)	C(3) -C(2) -C(1)	114.26(17)
C(2) -C(3) -C(4)	113.3(2)	C(3) -C(4) -C(5)	113.91(18)
C(9) -C(5) -C(4)	108.64(18)	C(9) -C(5) -C(6)	107.96(18)
C(4) -C(5) -C(6)	115.2(2)	C(7) -C(6) -C(5)	115.92(17)
C(8) -C(7) -C(6)	111.12(17)	C(8) -C(7) -C(10)	112.84(17)
C(6) -C(7) -C(10)	113.22(17)	C(7) -C(8) -C(1)	116.19(16)
O(2) -C(9) -C(1)	123.7(2)	O(2) -C(9) -C(5)	123.93(19)
C(1) -C(9) -C(5)	112.31(18)	C(13) -C(10) -C(12)	108.6(2)
C(13) -C(10) -C(11)	107.2(2)	C(12) -C(10) -C(11)	108.5(2)
C(13) -C(10) -C(7)	109.55(19)	C(12) -C(10) -C(7)	113.25(19)
C(11) -C(10) -C(7)	109.58(18)		

Tabla 3.2. Datos cristalinos y refinamiento estructural de la *exo*-7-*tert*-butil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona.

Identification code	c0037 (Solved by: R. A. Toscano)
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₂ O ₂
Formula weight	210.31
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 6.4211(4) Å α = 90° b = 10.920(1) Å β = 91.70(1)° c = 17.391(1) Å γ = 90°
Volume	1218.87(13) Å ³
Z	4
Density	(calculated) 1.146 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.588 mm ⁻¹
F(000)	464
Crystal size	0.56 x 0.44 x 0.36 mm colorless-block
θ range for data collection	1.50 to 56.750
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -11 ≤ k ≤ 11, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	3560
Independent reflections	1620 (R _{int} = 0.0386)
Absorption correction	psi-scans
Max. and min transmission	0.817 and 0.615
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1620 / 0/140
Goodness-of-fit on F ²	1.073
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0479, wR ₂ = 0.1308
R indices (all data)	R ₁ = 0.0547, wR ₂ = 0.1371
Extinction coefficient	0.068(4)
Largest diff. Peak and hole	0.162 and -0.166 e

El siguiente paso consistió en la obtención de derivados de estos sistemas, en donde el grupo hidroxilo fue sustituido por el grupo 4-nitrobenzoílo, esto con el fin de modificar la deslocalización electrónica y observar los cambios correspondientes en las constantes de acoplamiento C-C. La obtención de este derivado se realizó mediante la metodología convencional.⁸ La gran dificultad

surgió cuando los derivados *endo* y *exo* de la 7-*tert*-butyl-2-(4-nitrobenzoiol)-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona, no fueron solubles en cantidades apropiadas en los disolventes empleados en RMN. Dado este inconveniente no fue posible realizar el experimento Inadequate-1D en éstos derivados.

La obtención de los compuestos marcados isotópicamente y el planteamiento de otros sistemas para el estudio de derivados 4-nitrobenzoilados y 4-aminobenzoilados permitirá en estudios posteriores indagar sobre los efectos estabilizantes involucrados.

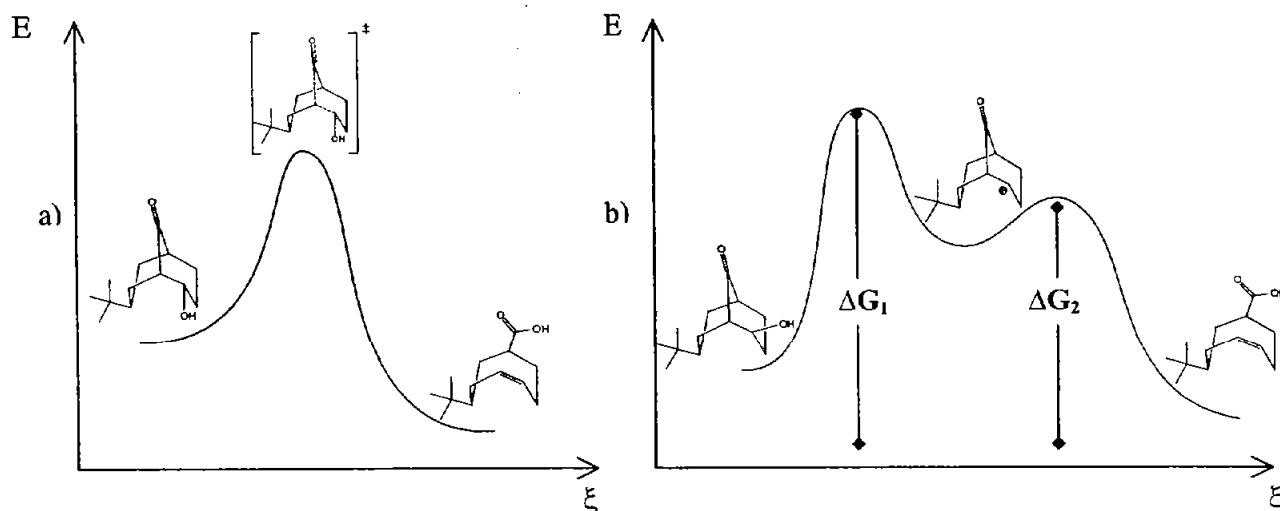


Figura 3.7. a) Mecanismo concertado en la reacción de expansión de Stork-Landesman.
b) Mecanismo de fragmentación en dos pasos, $\Delta G_1 > \Delta G_2$.

Conclusiones

Las determinaciones realizadas mediante RMN-INADEQUATE-1D permitieron evaluar la participación de los efectos stereoelectrónicos en los isómeros *endo* y *exo* de la 7-*t*-butil-2-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-9-ona.

La longitud de enlace más grande en el enlace C1-C2 es precisamente el que tiene una constante de acoplamiento menor. Incluso, las longitudes C5-C9 y C9-C1 son muy parecidas, al igual que sus correspondientes constantes de acoplamiento carbono-carbono. Esto muestra cómo en el compuesto *exo* los enlaces C9-C1 y C5-C9 no se diferencian, dado que no está presente la interacción hiperconjugativa antes mencionada.

Los resultados obtenidos muestran que los efectos estabilizantes involucrados en reacciones de fragmentación, pueden ser medidos experimentalmente en el estado basal, mediante los

acoplamientos C-C. Este estudio constituye un inicio en el estudio de este tipo de acoplamientos como muestra de efectos estereoelectrónicos.

Referencias bibliográficas

- ¹ Covarrubias, A.; Cantú, F., Maldonado, L. A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2918-2921
- ² Koch, Thomas; Bandemer, Katja; Boland, Wilhelm, *Helvetica Chimica Acta*, **1997**, *80*(3), 838-850
- ³ Stork, Gilbert; Landesman, Hans K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5129-30
- ⁴ Kirby, A. J., *Stereoelectronic Effects*, Oxford Chem. Primers, **1996**
- ⁵ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, Part B, 3rd Ed.; Plenum Press. New York, **1990** p. 509-511
- ⁶ a) Cuevas, G., Juaristi, E., Vela, A. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 932-937. b) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796-5804. c) Cuevas, G., Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13088-13096.
- ⁷ Martínez-Mayorga, K.; Fernández-Alonso, M. C.; López-Mora, N, F.; Perrin, C. L.; Jiménez-Barbero, J.; Juaristi, E.; Cuevas, G. *Angewandte Chemie* **2005** en prensa.
- ⁸ a) Madrid, G; Quiroz, B; Cuevas, G. *Revista de la Sociedad Química de México* **2000**, *44*(1), 53-61. b) Lambert, J. B.; Singer, R. A.; *J. Am. Chem. Soc* **1992**, *114*, 10246-10248
- ⁹ En, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4849-4851 puede verse como interpretar un espectro de Inadequate-1D.
- ¹⁰ Wubbels, G.G.; Halverson, A.M.; Oxman, J.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4849-4851
- ¹¹ Buddrus, J. ; Bauer Hans., *Angwe. Chem. In. Ed. Engl*, **1987**, *26*, 625-642
- ¹² a) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552. b) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447-8462.

CAPÍTULO 4

**Estudio de la preferencia conformacional del 2-metoxioxano
como un modelo útil del efecto anomérico**

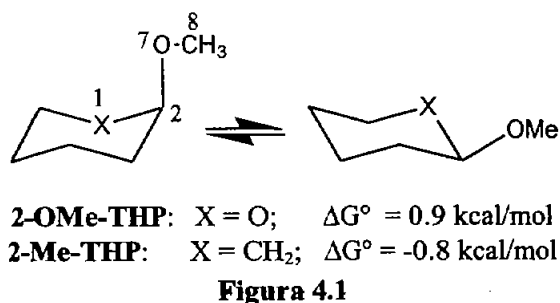
Estudio de la preferencia conformacional del 2-metoxioxano como un modelo útil del efecto anomérico.

El Efecto anomérico

El efecto anomérico es la preferencia por la conformación axial (ax) que exhiben los heterociclos de seis miembros, sustituidos en el carbono-2 por un átomo o grupo electronegativo.^{1,2} Esta preferencia debe ser corregida por efectos estéricos que favorecen el conformero ecuatorial (ec). La relación cuantitativa esta dada por la ecuación:³

$$E_{An} = \Delta G_{ax \rightarrow ec} - A_X$$

donde E_{An} es la preferencia por la posición axial debido al efecto anomérico; $\Delta G_{ax \rightarrow ec}$ es el cambio de energía libre observada, $-RT \ln([ec]/[ax])_{obs}$, y A_X es $RT \ln([ec]/[ax])_{modelo}$, la preferencia estérica por la posición ecuatorial X es medida en compuestos modelo como el ciclohexano. Para el equilibrio axial / ecuatorial del 2-OMe-THP, el ΔG° es de 0.9 kcal/mol y del valor A_X para el grupo metoxi en el ciclohexano es de -0.8 kcal/mol (Figura 4.1). Por lo tanto, el efecto anomérico en el 2-MeO-THP es de 1.7 kcal/mol, medido a partir de la ecuación anterior.



El efecto anomérico no está restringido a carbohidratos y se ha estudiado en análogos más sencillos.³ Desde el punto de vista histórico, las limitaciones computacionales llevaron inicialmente a utilizar al dimetoximetano como un primer modelo del segmento O-C-O. Gracias al desarrollo y accesibilidad del computo actual, es posible emplear métodos computacionales más completos en tiempos razonables. Ejemplo de ello es el 2-OMe-THP (Figura 4.1) donde los resultados computacionales y experimentales pueden ser directamente comparados.

Las pruebas experimentales muestran que la preferencia axial del grupo metoxi en el oxano es el resultado de efectos *entrópicos*. Booth y colaboradores⁴ estudiaron el equilibrio conformacional del

2-OMe-THP en el intervalo de temperaturas de 143 a 165 K y encontraron que el $\Delta H^\circ = 0.0$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = -2.7$ ue.

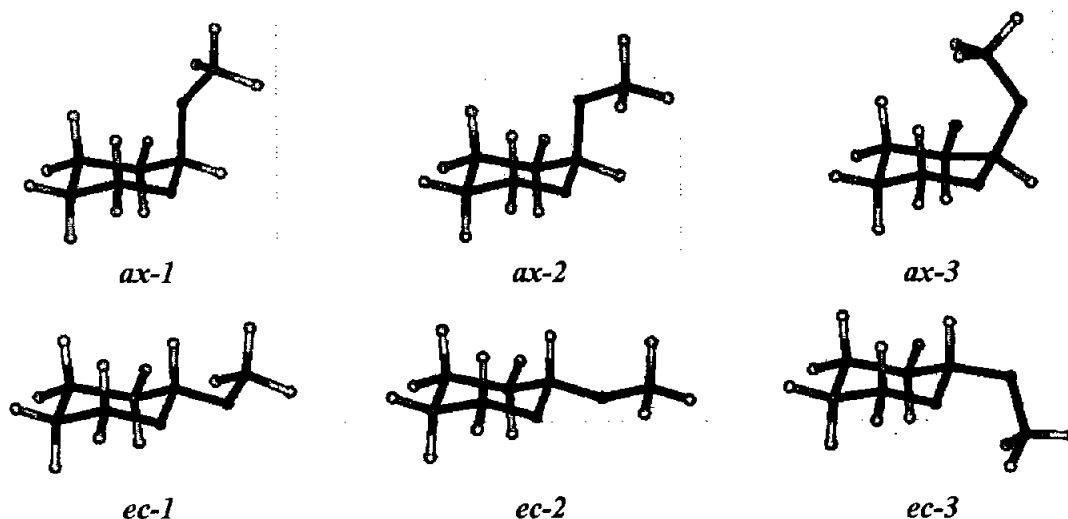


Figura 4.2. Rotámeros esperados del 2-metoxitetrahidropirano

Con el fin de tomar en cuenta el incremento de entropía en el conformero axial, Booth asumió que las poblaciones de los rotámeros *ax-3* y *ec-3* eran despreciables ya que en ambas el grupo metilo apunta hacia el anillo, lo cual, *intuitivamente*, es desfavorable (Figura 4.2), y también asumió que la población menos estable *ax-1* (en *ax-1* \rightarrow *ax-2*) es mucho mayor que la población del rotámero más estable *ec-1* (en *ec-1* \rightarrow *ec-2*). Sin embargo, en palabras de Booth “la diferencia de entropía conformacional excepcionalmente alta no puede ser congeñada con la entropía de mezcla, calculada con base a dos rotámeros de cada conformación, y sugiere que los rotámeros individuales pueden tener entropías apreciablemente diferentes”.

La conclusión de que hay un cambio predominante en la entropía, con un cambio pequeño en entalpía, fue cuestionado por Lemieux,⁵ quien consideró que los hallazgos de Booth podrían reflejar efectos de solvatación específica.⁶ El decremento entrópico en el conformero ecuatorial fue explicado por Lemieux⁵ en términos de la liberación de moléculas del disolvente cuando el conformero ecuatorial pasa al conformero axial. Las moléculas de disolvente podrían solvatar al conformero ecuatorial, disminuyendo grados de libertad, que son recuperados cuando se pasa al arreglo axial. De hecho, dado que el oxígeno endocíclico en el isómero ecuatorial no está

involucrado en ningún efecto estereoelectrónico, éste debe ser especialmente rico en electrones y propenso a interactuar con el disolvente.

Praly y Lemieux determinaron el efecto del disolvente en el equilibrio termodinámico para el **2-MeO-THP** y encontraron que el ΔH° era cercano a cero en disolventes polares o formadores de puentes de hidrógeno. En contraste, en mezclas que contienen CCl_4 , el término entálpico varió de $\Delta H^\circ = 0.6$ a 0.8 kcal/mol.⁵

El estudio calorimétrico de 4,6-dimetil-2-metoxitetrahidropirano permitió establecer un valor de $\Delta H^\circ = 1.21 \pm 0.07$ kcal/mol en fase gas.⁷ Este valor ha sido satisfactoriamente reproducido por métodos teóricos que incorporan correlación electrónica. A partir de un estudio estadístico⁸ utilizando datos experimentales de difracción de rayos-X en 111 compuestos incluyendo el segmento anomérico O-C-O, Fuchs y colaboradores concluyen que el conformero axial es dos veces más abundante que el ecuatorial. Concluyen también que los conformeros con un arreglo similar a *ax-1*, *ec-1* y *ax-3* no existen y que los arreglos equivalentes a *ec-2* y *ec-3* muestran una relación de 3:1. Este hecho es congruente con los resultados de energía mínima relativa previamente descritos.⁹ En una segunda contribución Fuchs y colaboradores¹⁰ estudiaron 259 compuestos que contienen el segmento O-C-O con el cual pudieron concluir que los conformeros con un arreglo como *ec-3* no contribuyen a la población rotacional.

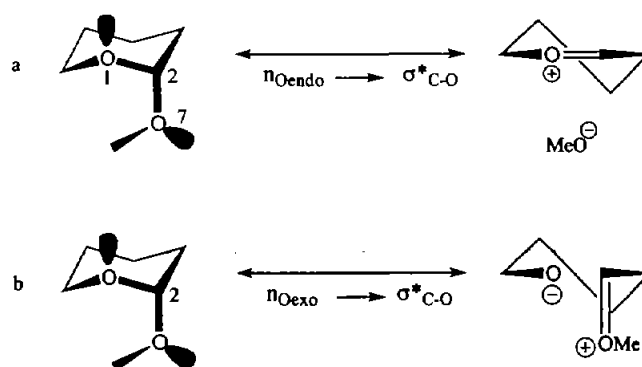


Figura 4.3. Híbrido de doble enlace-no enlace de: **a)** interacción estereoelectrónica *endo*-anomérica y **b)** interacción *exo*-anomérica.

Por otro lado, el origen estereoelectrónico del efecto anomérico puede ser medido por la energía y/o por la geometría molecular. En una interacción hiperconjugativa *endo* el arreglo antiperiplanar del segmento $n_{O1}-O1-C2-O7$ permite la transferencia de los electrones del orbital n_{O1} al orbital σ^*_{C2-O7} , esto provoca la elongación el enlace C2-O7 y el acortamiento de enlace O1-C2 además del incremento en el ángulo O1-C2-O7 (Figura 4.3a). Por otro lado, una interacción hiperconjugativa

exo deberá resultar en una elongación del enlace $O_{endo}-C2$, y una contracción del enlace $C2-O_{exo}$, por el incremento de su carácter de doble enlace-no enlace (Figura 4.3b).

El principal objetivo del estudio descrito en este capítulo es determinar la participación de los conformeros mostrados en la Figura 4.2 en el equilibrio conformacional del **2-OMe-THP** a través de la evaluación de la energía potencial. Se realizó la búsqueda uniforme de la energía con incrementos de 10° para el ángulo diedro $O1-C2-O7-C8$ (ver numeración en la Figura 4.1) permitiendo la relajación completa del resto de las coordenadas atómicas.

Consideraciones energéticas

La Tabla 4.1 muestra la energía resultante a nivel MP2 y HF/3-21G para cada arreglo conformacional relevante. La Tabla 4.2 muestra el cálculo de la energía de los conformeros de baja energía a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*). Todos los conformeros son mínimos sin frecuencias imaginarias. Es importante hacer notar que en el artículo de Salzner y Schleyer, fueron descritos solamente cuatro mínimos de los seis esperados por la rotación del grupo metoxi a nivel HF/6-31G(*d,p*); los conformeros *ax-1*, *ax-2*, *ec-2* y *ec-3*. Los conformeros *ax-3* y *ec-1* no los consideraron. Por otro lado, en ausencia de simetría en el **2-OMe-THP**, y con evidentes limitaciones computacionales, Wiberg y colaboradores⁹ consideraron que a nivel HF/3-21G era aceptable tomar en cuenta solamente un conformero de mínima energía para los rotámeros axiales, *ax-2* y dos para los ecuatoriales, *ec-2* y *ec-3*.

Tabla 4.1. Energía de los conformeros relevantes de **2-OMe-THP** de baja energía a nivel MP2/6-31G(*d,p*) y HF a 298 K.

	<i>ax-1</i>	<i>ax-2</i>	<i>ax-3</i>	<i>ec-1</i>	<i>ec-2</i>	<i>ec-3</i>
Energía total (MP2) ^a	-385.13328	-385.14056	-385.12405	-385.12943	-385.13685	-385.13251
Energía total (HF) ^a	-383.91916	-383.92542	-383.90857	-383.91615	-383.92350	-383.91874

a. En hartrees.

Éstos resultados muestran que para todos los métodos evaluados, el conformero más estable en términos de la energía total es *ax-2* (Tablas 4.1 y 4.2), seguido del rotámero *ec-2* solamente 1.2 a 2.5 kcal/mol arriba de *ax-2*. Aunque la energía de *ax-1* es más baja que *ec-3*, el primero no representa un mínimo como lo es *ec-3*.

En la Figura 4.4 se muestra la comparación de las energías del conformero axial y del ecuatorial restandoles la energía del rotámero *ax-2*, *el conformero de menor energía encontrado*, lo cuál esta

en desacuerdo con lo planteado originalmente por Booth⁴ que, basado en consideraciones estéricas, eliminaba *ec-3* como participante en la población rotamérica, pero está de acuerdo con Fuchs⁸ quien describió que en estudios de rayos-X, los conformeros análogos a *ec-2* son tres veces más abundantes que los análogos a *ec-3*. Por otro lado, a los tres niveles de teoría aquí estudiados, el conformero *ec-3* es más estable que *ec-1*.

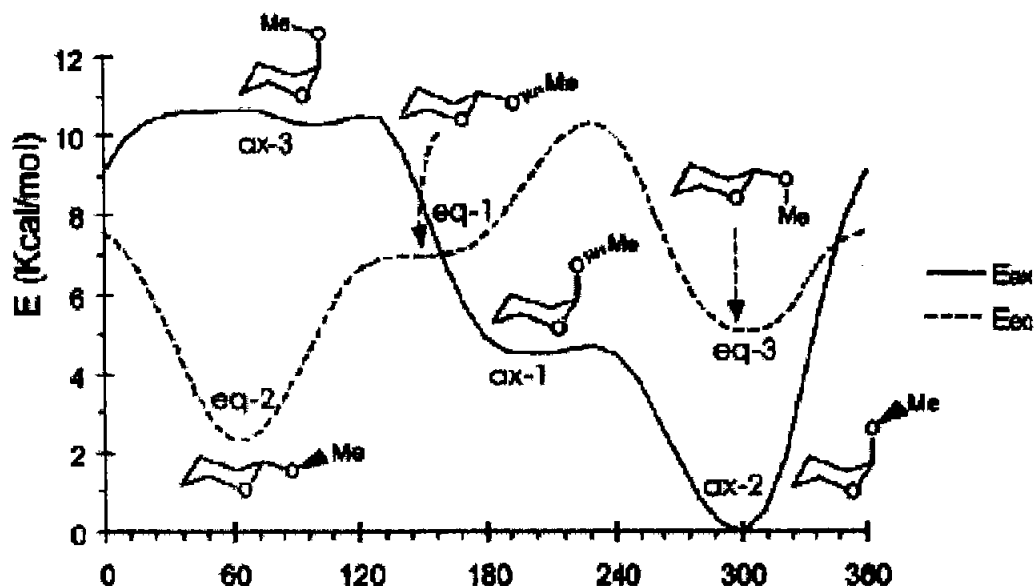


Figura 4.4. Perfil de energía para el 2-OMe-THP axial y ecuatorial calculado con MP2/6-31G(d,p).

Para el cálculo de la población molecular se contó con la colaboración de la Dra. Sandra Antúnez. La población molecular se obtuvo a partir de la energía de cada uno de los arreglos conformacionales debidos a la rotación del ángulo diedro O1-C2-O7-C8. Cada punto de las curvas de población, P_i , corresponde a la probabilidad de Boltzmann del estado conformacional i ésimo, de acuerdo a la ecuación 4.1.¹¹

$$P_i = \frac{e^{-E_i/RT}}{\sum_{j=1}^n e^{-E_j/RT}} \quad (4.1)$$

Las Figuras 4.5 y 4.6 muestran el efecto de la rotación del ángulo de torsión O1-C2-O7-C8 en la energía (líneas continuas) y en la población (líneas punteadas) del conformero axial y ecuatorial,

respectivamente. Todos los niveles de teoría evaluados muestran las mismas tendencias sin diferencias significativas de la energía, tanto en la posición de los mínimos como en la altura de las barreras rotacionales.

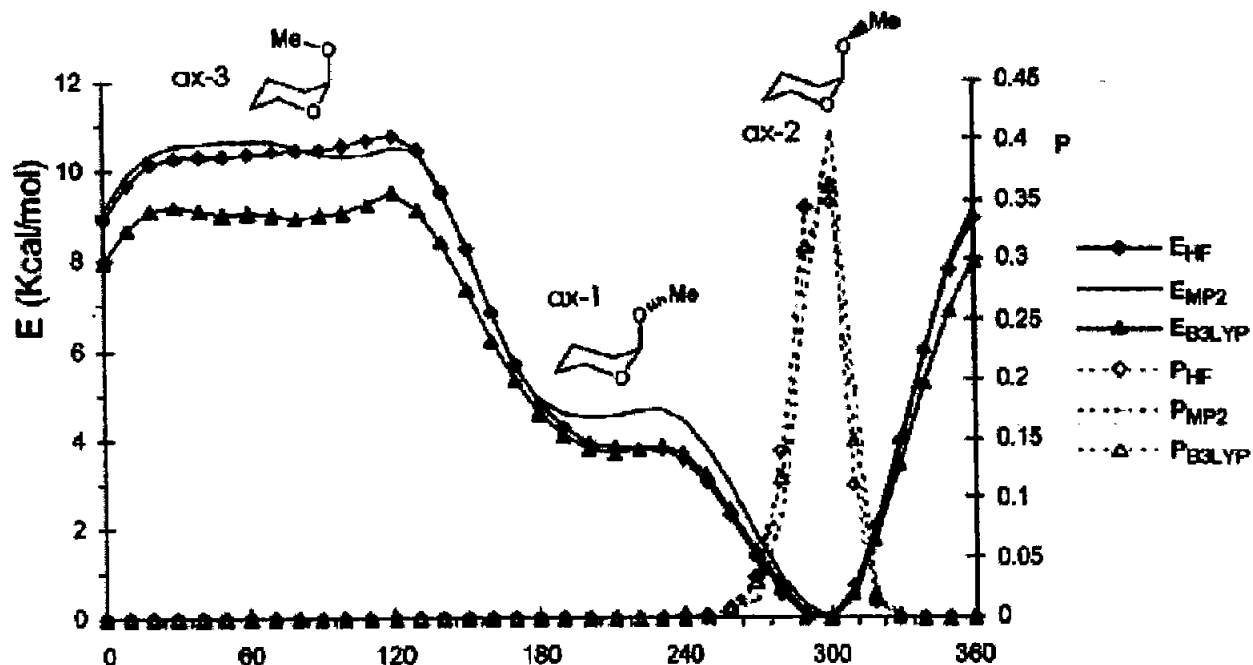


Figura 4.5. Perfiles de energía (E) y población (P) para 2-OMe-THP axial a nivel MP2/6-31G(d,p), B3LYP/6-31G(d,p) y HF.

El perfil de energía muestra un mínimo alrededor de 300° correspondiente a *ax-2*, un punto de inflexión no muy definido a 210° , *ax-1* y uno muy aplanado que va de 0° a 140° , rotámero *ax-3* en el cuál el grupo metilo apunta hacia adentro del anillo de THP. Todos los rotámeros alrededor de este intervalo "aplanado" de energía, en acuerdo con lo esperado por Booth, no están poblados. Las correspondientes curvas de población reflejan las curvas de energía, muestran solamente un conformero poblado que contribuye a la conformación axial y que es el conformero de mínima energía, *ax-2*. En este rotámero, el grupo metilo está dirigido hacia el oxígeno endocíclico previniendo con esto desestabilización por interacciones estéricas con el anillo. En desacuerdo con Booth,⁴ se encontró que el conformero *ax-1* no está poblado.

En la Figura 4.6, la curva de energía para el grupo de rotámeros ecuatoriales muestra dos mínimos bien definidos, el de mínima energía correspondiente a *ec-2* y se encuentra en 60° , mientras que a 300° con casi 3 kcal/mol arriba, se encuentra *ec-3*. Si bien ambos rotámeros contribuyen a la

conformación ecuatorial, *ec-2* es dominante. El conformero *ec-1* con el grupo metilo apunta hacia adentro del anillo no representa un mínimo y no contribuye al conformero ecuatorial.

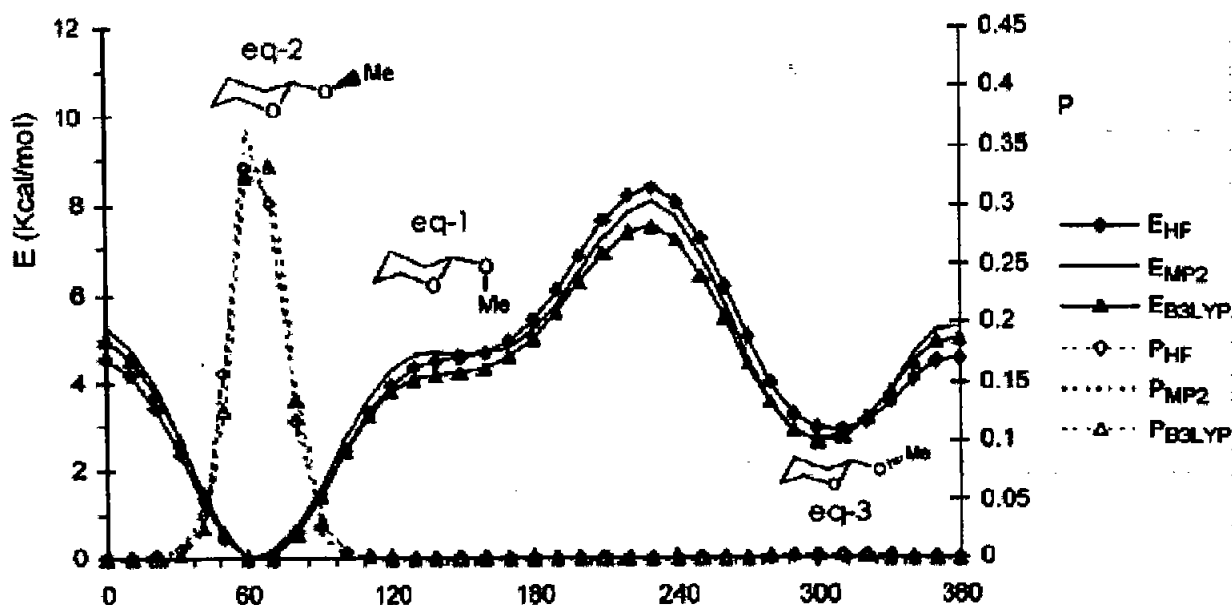


Figura 4.6. Perfiles de energía (E) y población (P) para 2-OMe-THP equatorial a nivel MP2/6-31G(*d,p*), B3LYP/6-31G(*d,p*) y HF/6-31G(*d,p*).

La Tabla 4.2 muestra la energía de Lewis (E_{Lew}), la cual corresponde a la molécula hipotética donde la hiperconjugación está ausente. Esta energía es obtenida haciendo cero todas las interacciones de orbitales por delección de todos los elementos de la diagonal de la matriz de densidad y dejando solamente las interacciones de naturaleza estérica o polar, tal como se ha discutido, en capítulos previos, en el análisis NBO. Esta información ayuda en la evaluación de la contribución de la deslocalización electrónica a las preferencias conformacionales.

Aunque los valores de E_{Lew} son diferentes a partir de los obtenidos incluyendo deslocalización electrónica, las tendencias se mantienen, donde *ax-3* es el rotámero de más alta energía, debido a la alta repulsión estérica encontrada entre el grupo OMe y el anillo.

Tabla 4.2. Energía de los conformeros de baja energía de 2-OMe-THP a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*) a 298 K.^a

	<i>ax-1</i>	<i>ax-2</i>	<i>ax-3</i>	<i>ec-2</i>	<i>ec-3</i>
Energía total ^a	-386.31002	-386.31607	-386.30172	-386.31414	-386.30989
Energía de Lewis ^a	-385.63062	-385.63456	-385.60059	-385.62818	-385.62747

Consideraciones Geométricas

La Figura 4.7 muestra las interacciones estereoelectrónicas *endo* y *exo*-anoméricas que en principio podrían estar presentes en los rotameros del **2-OMe-THP**. Todos los conformeros axiales permiten la interacción *endo*-anomérica $n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ sin importar qué valor de ángulo de torsión tome lugar debido a la naturaleza fija del fragmento O-C-O.

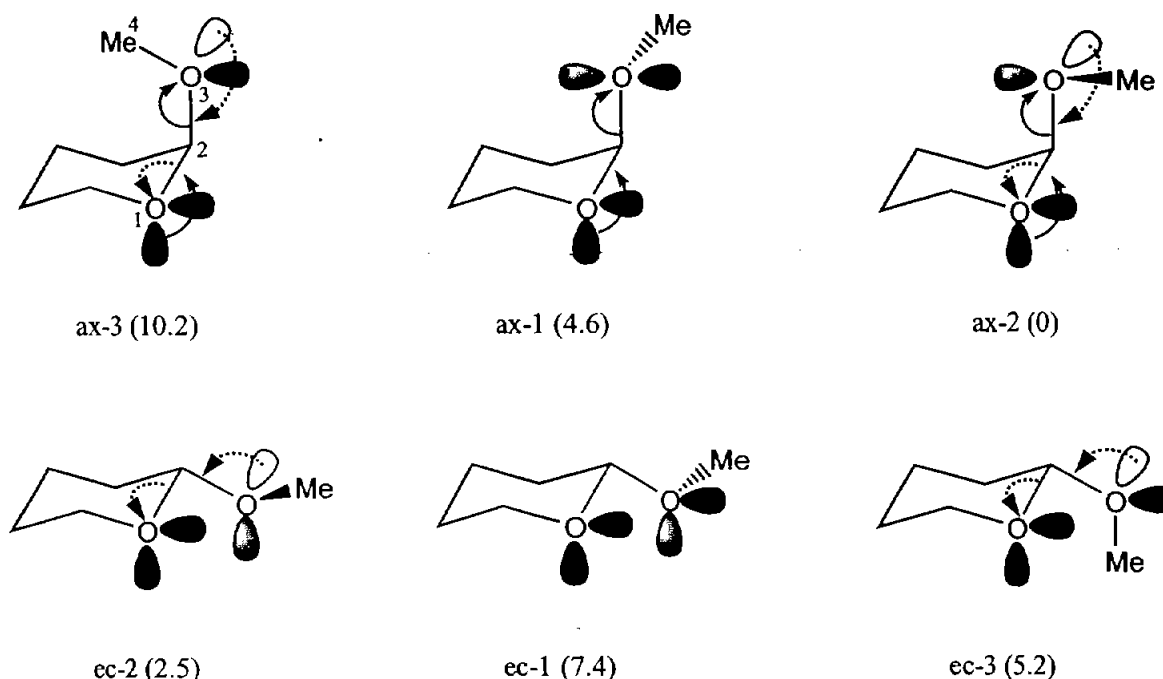


Figura 4.7. Interacciones *endo*-anoméricas (\rightarrow) y *exo*-anoméricas ($\cdots\rightarrow$). En paréntesis, la energía total corregida en kcal/mol calculada con MP2 después de sustraer E_{ax-2} a partir de cada valor de E.

En cambio la interacción *exo*-anomérica requiere que el ángulo de torsión entre O1-C2-O7-C8 sea de 60 o 180°. En el caso del arreglo axial, solamente *ax-2* y *ax-3* podrían permitir este tipo de interacción. Del análisis de los datos de geometría generados por los diferentes métodos es posible deducir la participación de estas interacciones en el equilibrio conformacional del **2-OMe-THP**. En particular, la distancia de enlace O1-C2 y C2-O7 y el ángulo de torsión O1-C2-O7-C8 dan información si alguna interacción *exo* o *endo* anomérica toma lugar.

El único rotámero que no muestra interacción ni *endo* ni *exo* anomérica es *ec-1* el cual no es un conformero particularmente de alta energía, por lo que es un modelo adecuado para comparar las distancias de enlace.

Tabla 4.3. Geometría de los conformeros del 2-OMe-THP a nivel MP2/6-31G(d,p).

	<i>ax-1</i>	<i>ax-2</i>	<i>ax-3</i>	<i>ec-1</i>	<i>ec-2</i>	<i>ec-3</i>
O1-C2	1.403	1.419	1.419	1.412	1.426	1.426
C2-C3	1.526	1.519	1.531	1.522	1.515	1.523
C3-C4	1.526	1.527	1.531	1.529	1.530	1.529
C4-C5	1.527	1.527	1.527	1.527	1.528	1.527
C5-C6	1.520	1.519	1.519	1.521	1.521	1.521
C6-O1	1.437	1.463	1.430	1.429	1.428	1.428
C2-O7	1.424	1.411	1.419	1.405	1.391	1.398
O7-C8	1.418	1.425	1.420	1.419	1.426	1.428
O1-C2-C3	111.4	112.1	111.3	110.7	110.8	110.1
C2-C3-C4	110.0	110.5	114.4	110.3	109.9	109.7
C3-C4-C5	109.4	109.5	110.0	109.7	110.3	109.8
C4-C5-C6	110.0	110.0	109.7	109.5	109.8	109.6
C5-C6-O1	111.2	111.3	111.0	111.4	110.7	111.3
C6-O1-C2	112.6	112.3	115.0	111.3	111.0	111.4
O1-C2-O7	107.7	112.0	112.4	104.2	108.4	108.4
C2-O7-C8	113.3	112.2	120.5	112.9	112.5	114.8
O1-C2-C3-C4	56.8	55.3	46.6	57.4	57.3	58.5
C2-C3-C4-C5	53.6	52.9	47.1	52.7	52.2	54.2
C3-C4-C5-C6	53.6	53.9	52.0	52.3	52.1	52.9
C4-C5-C6-C1	56.0	57.0	58.7	57.0	57.1	52.6
C5-C6-O1-C2	59.7	59.5	60.8	62.4	63.0	62.0
C6-O1-C2-C3	59.8	58.6	53.4	62.0	63.0	62.5
C6-O1-C2-O7	62.5	61.7	78.9	177.2	177.8	61.7
C4-C3-C2-O7	63.4	67.8	83.7	173.3	176.2	178.9
O1-C2-O7-C8	159.2	61.1	99.8	153.0	62.7	61.7
C3-C2-O7-C8	78.4	175.7	30.0	87.1	176.8	61.8

Distancias en Å, ángulos en grados

Si se comparan las distancias de enlace del rotámero *ec-1* con *ax-1*, éste último muestra un acortamiento del enlace O1-C2 y un alargamiento de la distancia C2-O7 de acuerdo con una interacción *endo*. Ésta no necesita una alineación específica, de tal manera que no importa que el ángulo de torsión O1-C2-O7-C8 esté desviado más de 20° del valor ideal para que ocurra la

interacción, mientras que *ax-2* puede tener tanto la interacción *endo* como *exo* y muestra un ligero incremento en ambas distancias de enlace.

Tabla 4.4. Geometría de los conformeros de baja energía del **2-OMe-THP** a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*).^a (Distancias en Å, ángulos en grados)

	<i>ax-1</i>	<i>ax-2</i>	<i>ax-3</i>	<i>ec-2</i>	<i>ec-3</i>
O1-C2	1.401	1.418	1.419	1.426	1.428
C2-C3	1.536	1.530	1.542	1.525	1.534
C3-C4	1.535	1.535	1.538	1.537	1.538
C4-C5	1.536	1.535	1.533	1.536	1.535
C5-C6	1.528	1.528	1.526	1.530	1.530
C6-O1	1.435	1.435	1.429	1.424	1.425
C2-O7	1.425	1.412	1.417	1.390	1.397
O7-C8	1.412	1.420	1.417	1.422	1.424
O1-C2-C3	111.6	111.3	115.0	110.4	110.1
C2-C3-C4	110.8	111.3	115.0	110.4	110.1
C3-C4-C5	109.8	109.8	109.9	110.6	110.1
C4-C5-C6	110.0	110.0	109.6	110.1	109.9
C5-C6-O1	111.6	111.8	112.1	111.2	111.8
C6-O1-C2	114.3	113.8	118.1	112.5	112.9
O1-C2-O7	108.3	112.3	113.3	108.6	108.6
C2-O7-C8	114.6	113.6	120.7	114.1	116.4
O1-C2-C3-C4	54.3	53.1	41.9	55.9	56.7
C2-C3-C4-C5	52.3	51.8	47.3	51.4	53.1
C3-C4-C5-C6	52.7	53.0	53.5	51.0	51.9
C4-C5-C6-C1	54.9	55.9	57.1	55.5	55.0
C5-C6-O1-C2	58.5	58.2	54.7	61.5	60.4
C6-O1-C2-C3	57.6	56.4	45.7	61.6	60.8
C6-O1-C2-O7	65.3	64.8	87.6	178.9	172.5
C4-C3-C2-O7	66.9	70.8	90.3	175.3	179.9
O1-C2-O7-C8	153.0	63.6	87.5	64.9	59.3
C3-C2-O7-C8	83.9	172.6	44.3	174.4	64.9

El confórmero *ax-3* puede, en principio, experimentar tanto la interacción *endo* como la *exo*. Sin embargo, se puede descartar la interacción *exo* ya que el ángulo de torsión está desviado 40° del valor ideal. Los ángulos de enlace O1-C2-O7 y C2-O7-C8 están también muy distorsionados, debido a las fuertes interacciones estéricas operantes en este arreglo. Aunque se observó un incremento en la longitud del enlace C2-O7, de acuerdo con la interacción *endo*, esto pudo ser una consecuencia de la gran distorsión a la que la molécula está sujeta.

El confórmero *ec-2* muestra valores geométricos de acuerdo con una interacción *exo*-anomérica, obsérvese el acortamiento del enlace C2-O7, el incremento del enlace C2-O1 y una alineación casi perfecta del ángulo de torsión en cuestión. El mismo análisis puede ser aplicado al rotámero *ec-3* el cual puede tener solamente una interacción estereoelectrónica, la *exo*-anomérica. Estas tendencias pueden también ser observadas a partir de los datos geométricos obtenidos a nivel B3LYP/6-31G(d,p) (Tabla 4.4).

Lo antes mencionado está de acuerdo con lo determinado por métodos calorimétricos en fase gas por Wiberg¹² y con cálculos reportados por Schleyer¹³ y Wiberg.¹⁴ Los resultados aquí descritos no contradicen la idea de que una interacción *exo*-anomérica puede ser más importante que una interacción *endo*-anomérica tal como previamente observó Booth.

Análisis de los modos normales de vibración. Contribuciones entálpicas y entrópicas al equilibrio conformacional

El cálculo de los modos normales de vibración a nivel MP2 permite el aislamiento de la energía térmica y con ello la determinación de la entalpía, la entropía y la energía libre de Gibbs a diferentes temperaturas para cada confórmero. Aunque el cálculo para estas propiedades puede incluir un error de importante magnitud, las tendencias permitieron obtener conclusiones interesantes. El ΔG° para el confórmero más estable se encontró de 2.02 y 0.36 kcal/mol a nivel MP2 y B3LYP respectivamente. El segundo valor está de acuerdo con los datos experimentales obtenidos por Booth.⁴ Las contribuciones estereoelectrónicas y la repulsión estérica afecta el término entálpico de acuerdo con los análisis previos de energía y geometría. La secuencia de estabilidad es análoga a la que describe la energía total y similar a la descrita a nivel MP2.

La entropía calculada con este método sólo describe los grados de libertad vibracionales asociados a cada mínimo. Es interesante hacer notar que el confórmero con menos libertad vibracional es *ax-2*. Esto puede ser entendido si se toma en cuenta que el arreglo estereoelectrónico más favorable

disminuye la libertad vibracional. El conformero *ec-2* tiene una entropía ligeramente más alta que la del conformero *ax-2*, lo cual está de acuerdo con el hecho de que ambos están sujetos a la misma interacción estereoelectrónica *exo-anomérica*.

Conclusiones

A partir de las curvas de energía potencial resultante de la rotación del enlace C2-O_{exo} del **2-OMe-THP**, se encontró un mínimo para el conformero axial a nivel MP2/6-31G(d,p); B3LYP/6-31G(d,p), y HF/6-31G(d,p) y dos mínimos para el conformero ecuatorial.

El mínimo *ec-1* no existe, en contraste con la representación usual del equilibrio conformacional. A partir de los datos de energía obtenidos, es posible concluir que la interacción *exo-anomérica* es al menos tan relevante como la *endo-anomérica*, tal como propuso Booth. La forma de las curvas obtenidas permiten explicar las observaciones hechas por Fuchs y colaboradores basados en estudios de rayos-X en una muestra de 111 moléculas que contienen el segmento O-C-O-C.

Por otro lado la no existencia del conformero *ec-1*, y el hecho de que el conformero anti-anti del dimetoximetano si exista en su correspondiente superficie de energía potencial, hace al dimetoximetano una molécula inapropiada como modelo para estudiar el efecto anomérico en el segmento O-C-O. Además, el ajuste de las observaciones realizadas por Fuchs y los resultados aquí mostrados permite establecer que el **2-OMe-THP** es un excelente modelo para el estudio del efecto anomérico en carbohidratos.

Referencias bibliográficas

- ¹ Eliel, e. L. "100 + Years of Conformational Analysis", *In Conformational Behaviour, and Six-Membered Rings: Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects*, Juaristi, Ed.; VCH Publishers: New York, 1995; Chapter 1.
- ² Perrin, C. L.; Armstrong, K.; Fabian, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 715-722.
- ³ Juaristi, E.; Cuevas, G., *The Anomeric Effect*, CRC Press Boca Ratón 1995.
- ⁴ Booth, H.; Grindley, T.B., Khedhair, K.A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1047.
- ⁵ Lemieux, R.U. *Exploration with Sugars – How Sweet It was, In Profiles, Pathways and Dreams*; Seeman, J.I., Ed.; American Chemical Society: Washington, D.C. 1990, y referencias citadas ahí.
- ⁶ Praly, J.-P.; Lemieux, R.U. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 213.
- ⁷ Wiberg, K.B.; Marquez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2197.
- ⁸ Fuchs, B.; Schleifer, L.; Tartakovsky, E. *New J. Chem.* **1984**, *8*, 275.
- ⁹ Salzner, U.; Schleyer, P.v.R. *J. Org. Chem.* **1994** *59*, 2138. Wiberg, K.B.; Murcko, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4821.
- ¹⁰ Schleifer, L.; Senderowitz, H. Aped, P.; Tartakovsky, E.; Fuchs, B. *Carbohydr. Res.* **1990**, *206*, 21.
- ¹¹ Flory, P.J. *Statistical Mechanics of Chain Molecules*; Wiley: New York, 1969.; Lopez de Compadre, R.L.; Pearlstein, R.A.; Hopfinger, A.J. Seydel, J.K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 900.
- ¹² Wiberg, K.B.; Marquez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2197.
- ¹³ Salzner, U.; Schleyer, P.v.R. *J. Org. Chem.* **1994** *59*, 2138
- ¹⁴ Wiberg, K. B.; Marcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4821.

ANEXOS

Subject: Decision on your Manuscript anie.200461583 for Angewandte Chemie

Manuscript number: anie.200461583

MS Type: Communication

Title: "One Bond CH Coupling Constants in OCH Fragments Are Not Due Primarily to nO-> sigma* CH Delocalization "

Correspondence Author: Gabriel Cuevas

PLEASE ANSWER BY: 29.12.2004

Dear Professor Cuevas,

Thank you for your submission of 09.08.2004 and for the above-mentioned manuscript. We are pleased to inform you that the revised version of the above-mentioned manuscript has now been accepted for publication in ANGEWANDTE CHEMIE.

However, we request that you revise your manuscript further taking into consideration the enclosed comments from one of our referees. It would be helpful if you were to prepare the revised version of the manuscript in accordance with the checklist in the attached file. Of particular importance is the graphical material, which can then be reproduced directly, reducing the possibility of errors and facilitating your correction of the author proofs.

Please send your revised manuscript from your author homepage (see <http://www.manuscriptXpress.org>). Please ignore the button "Manuscript Submission" (only for NEW MANUSCRIPTS) and enter directly your Login: gecgb and password. Click on "Author" and then "Manuscript for Production".

Either in a separate e-mail, or if short in the "Notes for Production" please describe the alterations made. If you are of the opinion that your manuscript does not require alteration in all points raised by the referees, please give your reasons.

We recommend you to collect your revision data in a single folder of your choice:

- 1) The text including all tables, captions, Table of Contents and keywords collected in one word document.
- 2) In addition to this file, easy-to-handle formats for your artwork like ChemDraw, ChemWindows, Corel Draw and/or Windows metafiles, pict, Photoshop, high-resolution JPEG, TIF or EPS files are welcome if available. Please note that low-resolution JPEG and GIF files are not suitable for high-quality print purposes. Please save each formula, figure and scheme in a separate file.
- 3) Add any Supporting Information data if applicable (single DOC or PDF file).

Combine ALL files in the above-mentioned folder into ONE single "archive" file (e.g. ZIP file, TAR file, SIT file). Upload the compressed data file (archive).

Alternatively you can send us hardcopies and electronic files (not archived) on a CD or (ZIP) disk by regular mail.

One Bond CH Coupling Constants in OCH Fragments Are Not Due Primarily to $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ Delocalization **

Karina Martínez-Mayorga, María del Carmen Fernández-Alonso, Néstor López-Mora, Charles L. Perrin,* Jesús Jiménez-Barbero, Eusebio Juaristi, and Gabriel Cuevas*

[*] Dr. G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, N. López-Mora.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, Apdo. Postal 70213, 04510, México, D.F., México.

Fax: (+52)55-56162217.

E-mail: gecgb@servidor.unam.mx

Dr. J. Jiménez-Barbero, M.C. Fernández-Alonso.

Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, c/Ramiro Maetzu 9, 28040, Madrid, Spain.

Dr. C. L. Perrin.

Department of Chemistry, University of California–San Diego, La Jolla, CA 92093-0358 USA. E-mail: cperrin@ucsd.edu

Dr. E. Juaristi.

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apdo. Postal 14-740, 07000 México, D.F., México.

[**] KMM acknowledges Conacyt for financial support. MCFA thanks MECD for a fellowship. This work was supported by Conacyt grant 40390-Q. Financial support by DGICYT is acknowledged (Grant BQU2000-1501-C01). We are grateful to DGSCA and CESGA for supercomputing time support. The cooperative program between CSIC and UNAM is also gratefully acknowledged. CLP acknowledges NSF Grant CHE03-53091.

One-bond coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ for axial bonds adjacent to oxygen or nitrogen in chair conformers are smaller than for equatorial. This is known as the Perlin effect,^[1] and it is useful for assigning sugar stereochemistry. It is generally interpreted in terms of $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}}$ delocalization.^[2] In oxane (**1**) this corresponds to a resonance form (Figure 1) that weakens the axial CH bond and reduces J . Through computation we now probe the conformational dependence of 1J . However, we find that delocalization is not the origin of this reduction, and we propose an alternative explanation.

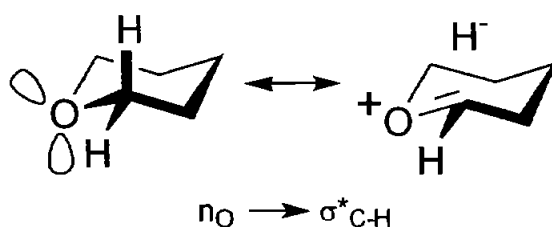


Figure 1. $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}}$ delocalization and double bond-no bond resonance in oxane.

Recently the conformational inversion of oxane has been followed through a series of stationary states with different orientations of H2 relative to the lone pairs.^[3] Figure 2 shows these structures, including transition states **1b** and **1d**, derived from the chair **1a**, plus transition states **1e** and **1g** for topomerization of skewed boats **1c** and **1f**. These permit calculation of CH coupling constants and CH bond lengths at C2 and of how these depend on the H2C2O1C6 dihedral angle τ . Calculations are also performed on ethyl methyl ether (**2**) and dimethyl ether (**3**).

Conformations were optimized and characterized at B3LYP/6-311++G(2d,2p) level using Gaussian 94,^[4] which includes NBO analyses.^[5] The density functional calculation of coupling constants was performed using the approach of Malkin, Malkina and Salahub^[6] at BP/IGLO-III//B3LYP/6-311++G(2d,2p) level.^[7]

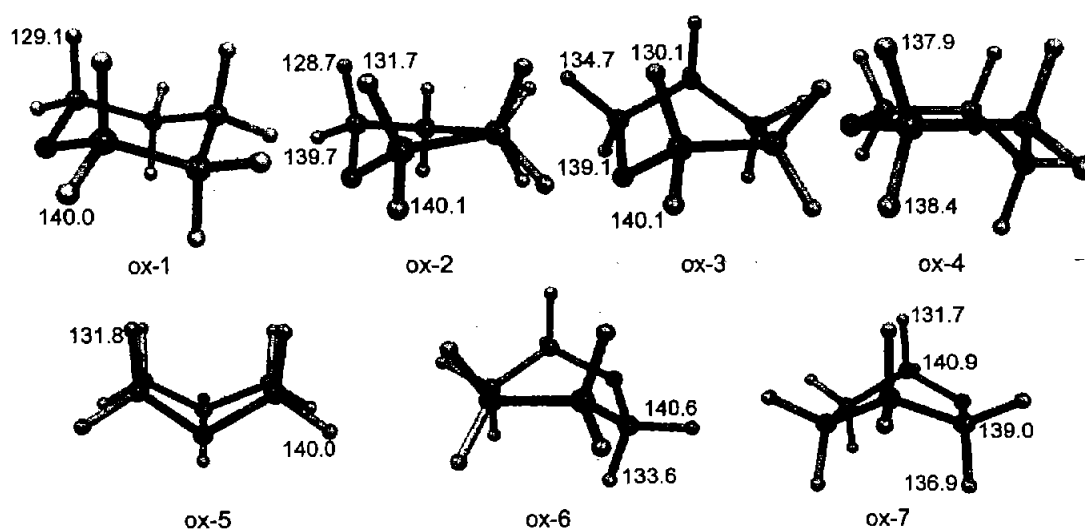


Figure 2. $^1J_{\text{CH}}$ in the conformations related by inversion of oxane.

We had fully expected that $^1J_{\text{CH}}$ would be minimum at $\tau = 60$ or 90° . Instead, we find that $^1J_{\text{CH}}$ decreases continually from its maximum near 180° and approaches a minimum near 0° . The variations with dihedral angle of coupling constants and CH bond lengths in **1** are reported in Table 1. Supporting Information (Table S1) shows that the dominant contribution to $^1J_{\text{CH}}$ is the Fermi contact term, and the spin-orbit contributions are not only negligible but hardly depend on τ . Figure 3a shows the variation of $^1J_{\text{CH}}$ with τ . Three-term Fourier analysis gives eq. 1 (correlation coefficient $r = 0.984$), which is superimposed on the figure.

$$^1J_{\text{CH}} = 133.63 - 7.321 \cos(\tau) - 0.880 \cos(2\tau) \quad (1)$$

The dependence of $^1J_{\text{CH}}$ for the pro-R and pro-S hydrogens of **2** is reported in Table 2 and shown in Figure 3b. Fitting gave eq. 2 ($r = 0.991$), which is superimposed on the figure. Table 3, Figure 3c, and eq 3 ($r = 0.998$) show $^1J_{\text{CH}}$ for **3**. All of these are very similar, but the last two sample τ near 0° .

$$^1J_{\text{CH}} = 134.48 - 4.969 \cos(\tau) - 0.459 \cos(2\tau) \quad (2)$$

$$^1J_{\text{CH}} = 134.41 - 5.657 \cos(\tau) - 1.070 \cos(2\tau) \quad (3)$$

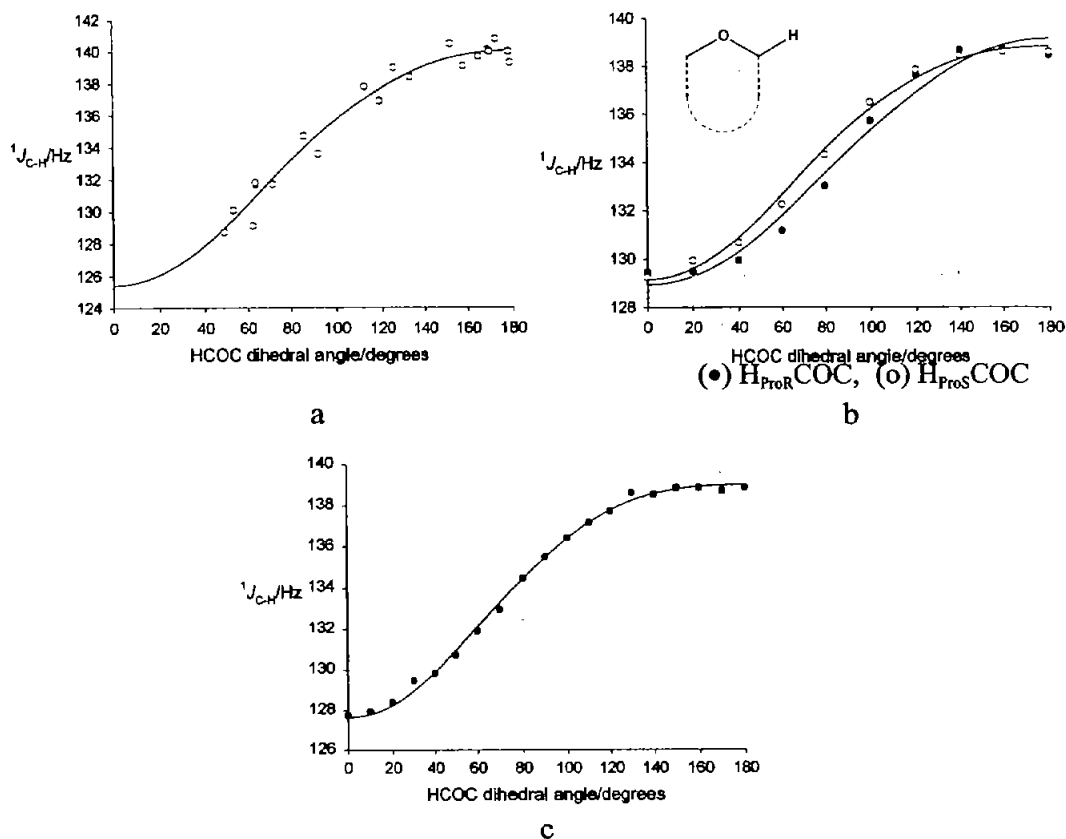


Figure 3. Variation of $^1J_{CH}$ (Hz) with dihedral angle for a) oxane. b) ethyl methyl ether. c) dimethyl ether conformations.

Deletion energies obtained by NBO analysis can identify stereoelectronic interactions.^[8] The oxygen lone pairs are not sp^3 hybrids but n_p and n_s . Figure 4 shows the separate and total dependences on τ of $n_p \rightarrow \sigma^*_{CH}$ and $n_s \rightarrow \sigma^*_{CH}$ delocalizations in **1** and **2**. Since n_s is held more tightly, $n_p \rightarrow \sigma^*_{CH}$ delocalization is stronger. Fourier analysis is given for **1** in eq 4-6 ($r = 0.997, 0.70, 0.996$, respectively). For **2** the coefficients are similar. The fittings are superimposed on the figures.

$$E_p = 4.28 + 0.22 \cos(\tau) - 4.18 \cos(2\tau) \quad (4)$$

$$E_s = 1.50 - 0.26 \cos(\tau) + 0.86 \cos(2\tau) \quad (5)$$

$$E_{total} = 6.12 + 0.70 \cos(\tau) - 2.54 \cos(2\tau) \quad (6)$$

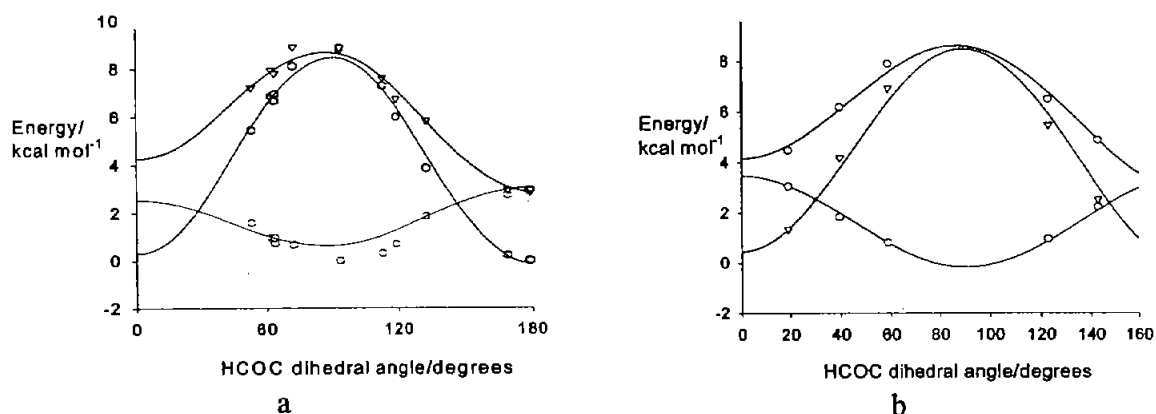


Figure 4. Dependence on dihedral angle of strength of $np \rightarrow \sigma^*CH$ (o), $ns \rightarrow \sigma^*CH$ (•) and $ns+np \rightarrow \sigma^*CH^*$ (∇) delocalizations in a) oxane, b) ethyl methyl ether.

The largest angle-dependent coefficient is the 4.18 for n_p , consistent with the above assertion that n_p is more delocalized. Moreover, this is for the $\cos(2\tau)$ term. This is exactly the behavior expected from n_p since either lobe can overlap with σ^* .

The variation of CH bond lengths in **1**, **2** (pro-R and pro-S), and **3** with τ can be fit to eq 7-9 ($r = 0.982, 0.971, 0.986$, respectively) and plotted in Figure 5 (Supplementary material). As reported previously^[7] there is no correlation between d and J .

$$d_{CH} = 1.095 + 0.0044 \cos(\tau) - 0.0020 \cos(2\tau) \quad (7)$$

$$d_{CH} = 1.100 + 0.0029 \cos(\tau) - 0.0029 \cos(2\tau) \quad (8)$$

$$d_{CH} = 1.098 + 0.0032 \cos(\tau) - 0.0030 \cos(2\tau) \quad (9)$$

All the data show scatter because energy minimization is imperfect (as demonstrated by different results in Table 3 from identical structures) and because J and d do not depend only on dihedral angle (as demonstrated by different results in Table 2 from pro-R and pro-S hydrogens and by differences among **1-3** arising from steric or torsional effects on the COC angle).

In chair conformer **1a** the dihedral angles are 62.5° and 178.6°. The CH_{ax} bond is antiperiplanar to a lone pair, permitting $n_O \rightarrow \sigma^*_{CH}$ delocalization and reducing J . Indeed, the calculated $^1J_{CH_{ax}}$ is 129.1 Hz, lower than the $^1J_{CH_{eq}}$ of 140.0 Hz. Thus the Perlin effect can be reproduced computationally. Moreover, in transition state

1d τ increases to 112.5° or 133.3° , neither of which is favorable to delocalization, and J increases. In conformer **1c** the hydrogen that is antiperiplanar to a lone pair shows $J = 130.1$ Hz, while the hydrogens on the other methylene show higher J . Similar analyses would appear to explain the other coupling constants.

Although $^1J_{\text{CH}}$ in **1a** is lower at 60° than at 180° , consistent with delocalization of an antiperiplanar lone pair, that lone pair is an sp^3 hybrid, whereas the strongest $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization, according to eq 4, is with the p orbital. Figure 6 shows the overlap between that orbital and the CH at dihedral angles of 0° , 90° and 180° . It follows that delocalization should be maximum at 90° , and J should be minimum at this angle. Instead the data in Figure 3a are monotonic, with intermediate J at intermediate τ , including $J = 134.7$ Hz and 133.6 at $\tau = 86^\circ$ or 92° .

Tables 2-3 show further contradictions, apparent in acyclic ethers. Although the maximum $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization and minimum $^1J_{\text{CH}}$ ought to be at $\tau = 90^\circ$, again the data are monotonic. The minimum $^1J_{\text{CH}}$ is near 0° , when the CH is not antiperiplanar to any lone pair. (In agreement, $^1J_{\text{CC}}$ in ethanol was calculated to be minimum at $\tau_{\text{CCOH}} = 0^\circ$.^[9]) The minimum $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalizations are at $\tau = 0^\circ$ and 180° , where σ^* is orthogonal to the n_p lone pair, as in Figure 6. At these τ , $^1J_{\text{CH}}$ should be maximum and nearly the same at both. These expectations are very different from what is calculated!

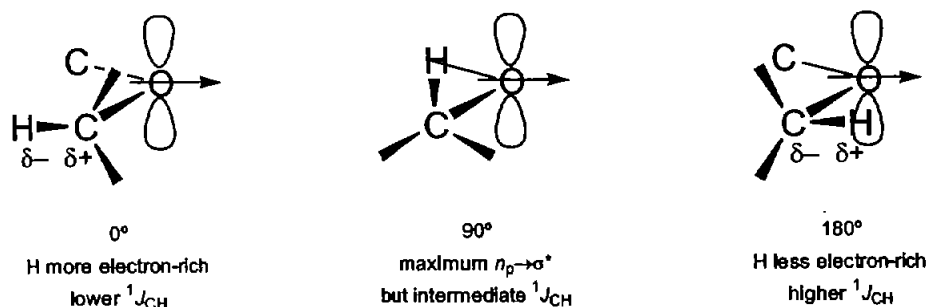


Figure 6. Variation with dihedral angle of the overlap between the np orbital and the CH bond and of the CH dipole induced by electrostatic interaction with the oxygen dipole.

The fittings of eq 1-3 are informative. If ${}^1J_{\text{CH}}$ were determined by $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization, it would have paralleled E_p (eq 4), with the $\cos(2\tau)$ term larger. Instead the coefficients of $\cos(\tau)$ are the larger ones. Therefore ${}^1J_{\text{CH}}$ is not determined predominantly by delocalization! *This is an astounding result.*

What then determines the value of ${}^1J_{\text{CH}}$? What parameter follows $\cos(\tau)$, rather than $\cos(2\tau)$? We suggest a dipolar interaction. If the CH bond interacts with the dipole moment of the lone pairs and C-O bonds (Figure 6), the interactions at $\tau = 0^\circ$ and 180° are opposite. This then accounts for why J at 0° and 180° are so different, and why J takes intermediate values between 60° and 120° , where delocalization would be maximum.

It would seem that a dipolar interaction cannot be significant, because the CH bond is nonpolar. Nevertheless, the electric field of the oxygen dipole might polarize the electron distribution in the CH bond. Indeed, the calculated electron density at H decreases from $\tau = 0^\circ$ to $\tau = 180^\circ$ (with a corresponding increase at O). For example charge at $H_{\text{pro-R}}$ of **2** can be fit to $q_{\text{H}} = 0.207 - 0.015 \cos(\tau) + 0.006 \cos(2\tau)$. Furthermore, this means that the charge at H is determined somewhat more by the dipolar interaction than by $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization.

We cannot specify how the electron-density changes affect 1J . It is not through the hybridization, according to our calculations. However, an electric field is known to affect both electron density and coupling constants.^[9]

The CH bond lengths are more complicated. The lengthening of a CH or CO bond antiperiplanar to lone pair is generally attributed to $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization.^[10] Yet eq 7-9 have nearly equal $\cos(2\tau)$ and $\cos(\tau)$ terms. Therefore, dipolar interactions also affect, as had been suggested.^[11] However, it may also be indirect, through the electron population.

In summary, ${}^1J_{\text{CH}}$ in HCOC fragments is definitely not a consequence of $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization, despite expectations, although a small contribution cannot be excluded. Instead, ${}^1J_{\text{CH}}$ is found to follow a $\cos(\tau)$ dependence, which is proposed

to arise from dipolar interactions. This conclusion is not necessarily general, and further computations are in progress on N and S analogs, along with experimental tests of $^1J_{CC}$ in ethers.

Supporting Information Available. Complete Tables 1-3 with separation of $^1J_{CH}$ into Fermi contact, paramagnetic spin-orbit, and diamagnetic spin-orbit contributions. Figure 5, showing variation of d_{CH} with HCOC dihedral angle. Coordinates of oxane conformers.

Keywords: Conformational Analysis, Density Functional Calculation, Stereoelectronic Effects, Dipolar interaction, Coupling constant.

References:

- [1] A.S. Perlin, B. Casu, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921-2924.
- [2] E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087; E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*. CRC Press. Boca Raton FL **1994**.
- [3] M.C. Fernández-Alonso, J.L. Asensio, F.J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, G. Cuevas, *Chem. Phys. Chem.* **2003**, *4*, 754-757.
- [4] Gaussian 94, Revision D.4, M. J. Frisch, *et al.*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- [5] E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold, *NBO 3.1*, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, **1994**.
- [6] G.G. Malkin, O.L. Malkina, L.A. Eriksson, D.R.Salahub, In *Modern Density Functional Theory. A Tool for Chemistry*; J.M. Seminario, P. Politzer, Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1995**.
- [7] G. Cuevas, A. Vela, E. Juaristi, *J. Phys. Chem. A.* **1999**, *103*, 932-937.
- [8] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899. U. Salzner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 986-995. I.V. Alabugin, M. Manoharan, S. Peabody, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5973-5987.

[9] R.J. Bartlett, J.E. Del Bene, S.A. Perera, ACS Symposium Series (2002) 827, pp. 150-164.

[10] A. J. Briggs, R. Glenn, P. G. Jones, A. J. Kirby, P. Ramaswamy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6200-6206.

[11] C. L. Perrin, K. B. Armstrong, M. A. Fabian, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 715-722.

Manifestation of Stereoelectronic Effects on the Calculated Carbon–Hydrogen Bond Lengths and One-Bond $^1J_{C-H}$ NMR Coupling Constants. Relative Acceptor Ability of the Carbonyl (C O), Thiocarbonyl (C S), and Methylidene (C CH₂) Groups toward C–H Donor Bonds

Karina Martínez-Mayorga,¹ Eusebio Juaristi,^{*2} and Gabriel Cuevas^{*1}

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Apartado Postal 70213, 04510 México, D. F., México, and Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, 07000 México, D. F., México

juaristi@relaq.mx; gecgb@servidor.unam.mx

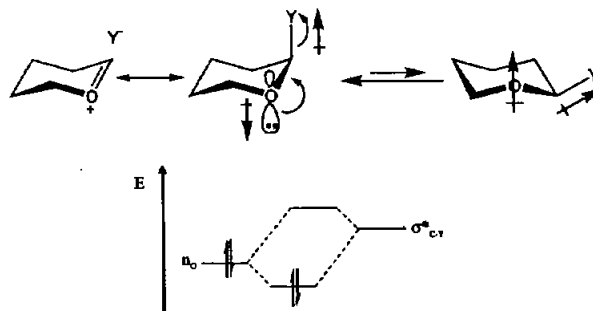
Received June 10, 2004

Theoretical examination [B3LYP/6-31G(*d,p*), PFP/GLO-III//B3LYP/6-31G(*d,p*), and NBO methods] of six-membered cyclohexane **1** and carbonyl-, thiocarbonyl-, or methylidene-containing derivatives **2–27** afforded precise structural (in particular, C–H bond distances) and spectroscopic (specifically, one-bond $^1J_{C-H}$ NMR coupling constants) data that show the consequences of stereoelectronic hyperconjugative effects in these systems. Major observations include the following. (1) $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$ and $\pi_{C=O}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ (Y = O, S, or CH₂) hyperconjugation leads to a shortening (strengthening) of the equatorial C–H bonds adjacent to the π group. This effect is reflected in smaller $^1J_{C-H_{ax}}$ coupling constants relative to $^1J_{C-H_{eq}}$. (2) Comparison of the structural and spectroscopic consequences of $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$ hyperconjugation in cyclohexanone **2**, thiocyclohexanone **3**, and methylenecyclohexane **4** suggests a relative order of acceptor orbital ability C S > C O > C CH₂, which is in line with available pK_a data. (3) Analysis of the structural and spectroscopic data gathered for heterocyclic derivatives **5–12** reveals some additivity of $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$, $\pi_{C=O}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$, π_X $\sigma^*_{C-H_{ax}}$, $\pi_{\beta O}$ $\sigma^*_{C-H_{eq}}$, and σ_{S-C} $\sigma^*_{C-H_{eq}}$ stereoelectronic effects that is, nevertheless, attenuated by saturation effects. (4) Modulation of the C Y acceptor character of the exocyclic π group by conjugation with α -heteroatoms O, N, and S in lactones, lactams, and methylidenic analogues **13–24** results in decreased $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$ and $\pi_{C=O}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation. (5) Additivity of $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$ and $\pi_{C=O}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugative effects is also apparent in 1,3-dicarbonyl derivative **25** (C Y equal to C O), 1,3-dithiocarbonyl derivative **26** (C Y equal to C S), and 1,3-dimethylidenic analogue **27** (C Y equal to C CH₂).

Introduction

The “anomeric effect” (the tendency exhibited by electronegative substituents at the anomeric carbon in pyranose derivatives to adopt the axial rather than the equatorial orientation) is probably, as suggested by E. L. Eliel,³ the most studied subject in physical organic chemistry since carbocations. The extraordinary interest attracted to the study of the anomeric effect is due to the fact that the fundamental interactions responsible for the unusual conformational behavior seems to be also responsible for the reactivity patterns and stereochemical outcome of many chemical and biochemical reactions.⁴

SCHEME 1



Indeed, as sketched in Scheme 1, both electrostatic dipole–dipole and stereoelectronic interactions (n_O σ^*_{C-Y} ; Y = the electronegative substituent) are involved in the stabilization of the axial conformers.^{5–7}

Two-electron/two-orbital hyperconjugative processes, such as the one depicted in Scheme 1, depend on the

* Authors to whom correspondence should be addressed.

(1) Universidad Nacional Autónoma de México.

(2) Instituto Politécnico Nacional.

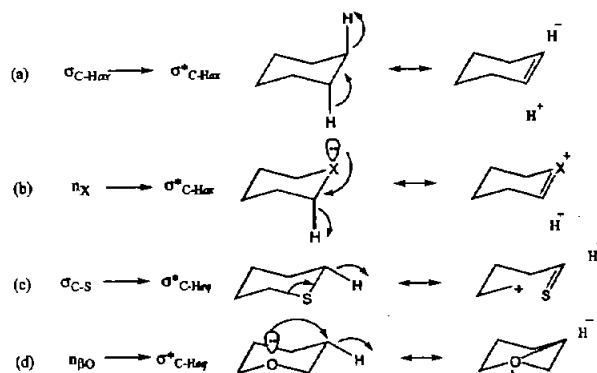
(3) Eliel, E. L. 100+ Years of Conformational Analysis. In *Conformational Behavior, and Six-Membered Rings: Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects*; Juaristi, E., Ed.; VCH Publishers: New York, 1995; Chapter 1.

relative orientation between bonds and lone pairs in a molecule and are also inversely proportional to the energy difference between the interacting orbitals. As a consequence, the strongest stabilizing interactions usually take place between the most effective donor (occupied) orbitals and the most effective acceptor (empty) orbitals. Furthermore, the orientation between bonds and lone pairs in a molecule may lead to stereospecific bond cleavage and/or bond formation, which is of fundamental importance in areas such as diastereo- and enantioselective synthesis.

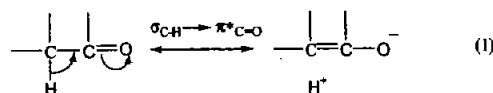
Particularly useful in this field are spectroscopic manifestations of stereoelectronic interactions. Empirical observations together with theoretical interpretations confirm the relevance of $\sigma_{C-H_{ax}}$, $\sigma_{C-H_{ax}}$, π_X , $\sigma_{C-H_{ax}}$ ($X = O$ or N),⁹ σ_{C-S} , $\sigma_{C-H_{ax}}$,¹⁰ and $n_{\beta O}$, $\sigma_{C-H_{ax}}$,^{11,12} two-electron/two-orbital stereoelectronic interactions that weaken the acceptor C–H bonds and attenuate the Fermi contribution to the one-bond $^{13}C/H$ coupling constants (Scheme 2).

Very recently,¹³ theoretical determination [B3LYP/6-31G(d,p) and PP/IGLO//B3LYP/6-31G(d,p) methods] of the structural (in particular, C–H bond distances) and spectroscopic (specifically, one-bond $^1J_{C-H}$ NMR coupling constants) consequences of stereoelectronic hyperconjugative effects in cyclohexanone derivatives confirmed the importance of a different form of hyperconjugation in

SCHEME 2



those π systems; in particular, σ C–H bonds can act as electron donors to the adjacent π double bonds of carbonyl groups, as depicted in eq 1.¹⁴



In this paper, we describe a computational study aimed at determining the relative importance of hyperconjugative interactions involving σ C–H donor bonds and the carbonyl (C=O), thiocarbonyl (C=S), and methylenecyclohexane (C=CH₂) π systems as the acceptor orbitals. Specifically, we sought the manifestation of σ_{C-H} π^*_{C-Y} ($Y = O, S,$ or CH_2) stereoelectronic interactions upon the magnitude of calculated $^1J_{C-H}$ coupling constants, which generally should also correlate with the corresponding C–H bond lengths (i.e., the longer the bond, the weaker the $^1J_{C-H}$ coupling constant). An additional stereoelectronic effect that was evaluated is the alternative π_{C-Y} $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ interaction, where the π orbital is the donor and the σ C–H orbital is the acceptor. This hyperconjugative interaction should also lead to C–H bond elongation and weakening. Also of interest is to confirm whether stereoelectronic effects are additive in systems with two π systems or molecules that include both an acceptor π system and a donor atom (e.g., oxygen or nitrogen) or bond, such as the C–S bond. Such additivity could be anticipated in light of previous observations.¹³ Finally, comparison is made of the relative acceptor strength of isolated π systems and those that are part of ester (lactone), amide (lactam), or vinylic ether segments.

Results and Discussion

A. General Remarks. Chart 1 presents the 27 molecular structures that were examined in this work. Cyclohexane **1** and cyclohexanone **2** serve as reference compounds, where the consequences of $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ and $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$ hyperconjugation on $^1J_{C-H}$ coupling constants have been thoroughly discussed.¹³

Thiocyclohexanone **3** and methylenecyclohexane **4** provide the required information on the relative acceptor ability of the carbonyl (C=O), thiocarbonyl (C=S), and

(4) For reviews on the anomeric effect, see: (a) *Anomeric Effect. Origin and Consequences*; Szarek, W. A.; Horton, D., Eds.; ACS Symposium Series 87; American Chemical Society: Washington, DC, 1979. (b) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer: New York, 1983. (c) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019. (d) *The Anomeric and Associated Stereoelectronic Effects*; Thatcher, G. R. J., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1993. (e) Graczyk, P. P.; Mikolajczyk, M. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 159. (f) Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1994. (g) Chattopadhyaya, J. *Stereoelectronic Effects in Nucleosides and Their Structural Implications*; Uppsala University Press: Uppsala, Sweden, 1999. (h) Perrin, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 28.

(5) The interaction between the oxygen lone pair and the adjacent antiperiplanar antibonding orbital of the C–Y bond was first considered in 1959 by Lucken.⁶ Later, Altona and co-workers⁷ suggested that the same orbital interaction could explain the peculiar bond lengths observed in anomeric segments.

(6) Lucken, E. A. C. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2954.

(7) (a) Altona, C. Ph.D. Thesis, University of Leiden, Leiden, The Netherlands, 1964. (b) Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 39.

(8) (a) Reed, A. E.; Weirhold, F. *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 277. (b) Goodman, L.; Pophristic, V. T. *Nature* **2001**, *411*, 565 and references therein.

(9) (a) Perlin, A. S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2921. (b) Bock, K.; Wiebe, L. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 2676. (c) Rao, V. S. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1067.

(10) (a) Bailey, W. F.; Rivera, A. D.; Rossi, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5621. (b) Wolfe, S.; Kim, C.-K. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1408. (c) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1847. (d) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Flores-Vela, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6927. (e) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796. (f) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1997**, *418*, 231. (g) Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 932. (h) Freeman, F.; Le, K. T. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2908.

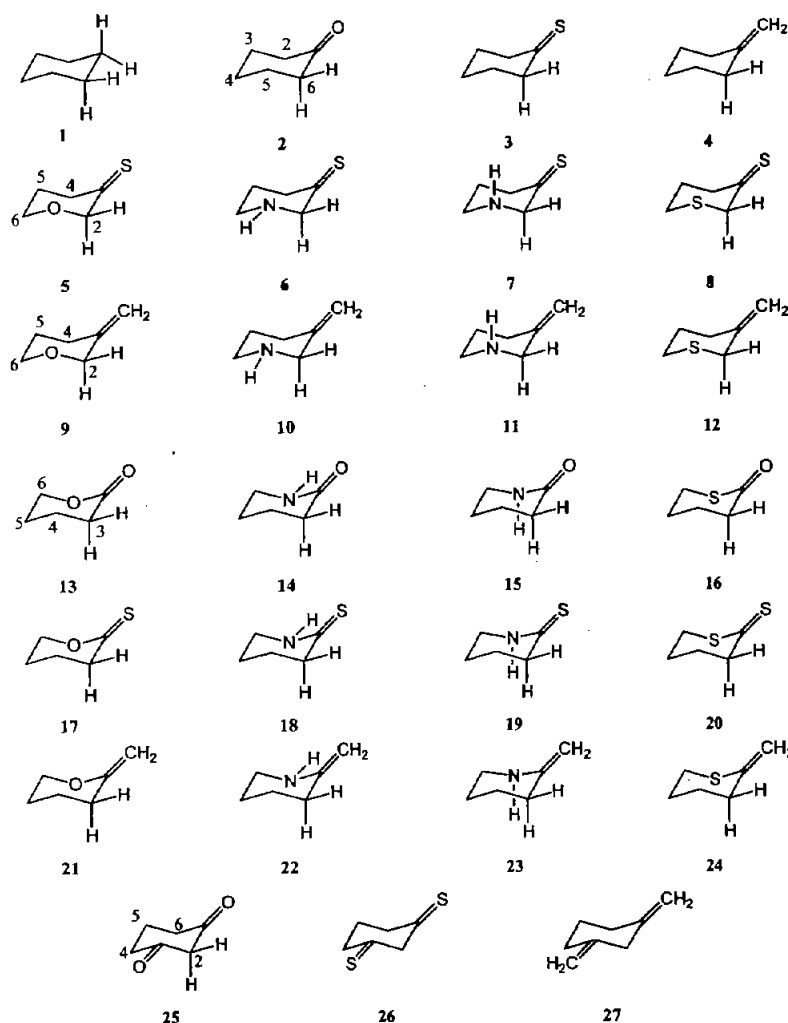
(11) (a) Anderson, J. E.; Bloodworth, A. J.; Cal, J.; Davies, A. G.; Tallant, N. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1689. (b) Anderson, J. E.; Bloodworth, A. T.; Cal, J.; Davies, A. G.; Schiesser, C. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 601. (c) Cal, J.; Davies, A. G.; Schiesser, C. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1151. (d) Anderson, J. E.; Cal, J.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2633.

(12) (a) Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910. (b) Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Zeidan, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14014. (c) See also: Lill, S. O. N.; Rauhut, G.; Anders, E. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3143.

(13) Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13088.

(14) (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed.; Plenum Press: New York, 1990; Part A, pp 54–59. (b) Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*; Oxford Science Publications: Oxford, 1996; pp 25–28.

CHART 1



methylidene (C-CH₂) π systems toward the σ_{C-H} donor orbital. Specifically, σ_{C-H} π^* hyperconjugation results in longer and weaker C-H bonds that are anticipated to exhibit smaller $^1J_{C-H}$ coupling constants.^{9-13,15}

Heterocyclic derivatives 5-12 present four distinct pairs of methylenic C-H bonds. Most interestingly, the axial C-H bond at C(2) can participate in three stereoelectronic interactions [as a donor in a $\sigma_{C-H_{ax}}$ π^*_{C-Y} interaction, as an acceptor in an n_X $\sigma^*_{C-H_{pp}}$ (app = antiperiplanar to the lone pair) "anomeric-type" interaction, and in a π_{C-Y} $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation]. None of these interactions should be relevant in C(2)-H_{eq}; so, the difference of $^1J_{C(2)-H_{eq}} - ^1J_{C(2)-H_{ax}}$ should be a measure of the degree of additivity of hyperconjugative mechanisms, which are best evaluated by the examination of C-H_{ax} and C-H_{eq} and C(4), where only the $\sigma_{C-H_{ax}}$ π^*_{C-Y} and π_{C-Y} $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ interactions are relevant, and at C(6), where n_X $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ must be the dominant stereoelectronic interaction relative to $\sigma_{C-H_{eq}}$ σ^*_{C-C} or $\sigma_{C-H_{eq}}$ σ^*_{X-C} alternative interactions that weaken the equatorial C(6)-H bond.¹⁶

The endocyclic heteroatoms (X = O, N, or S) in compounds 13-24 are capable, in principle, of conjugating with the exocyclic double bonds. Such X-C Y

X⁺ C-Y⁻ conjugation is anticipated to decrease the acceptor character of the π system and should be reflected in an attenuation of the $\sigma_{C-H_{ax}}$ π^*_{C-Y} stereoelectronic interaction.

Finally, compounds 25-27 can also provide useful data regarding the question of additivity of stereoelectronic effects on C-H bond length and $^1J_{C-H}$ coupling constants. Indeed, the methylenic axial and equatorial bonds at C(2) in 25-27 are adjacent to two π bonds so that two $\sigma_{C-H_{ax}}$ π^*_{C-Y} and π_{C-Y} $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ interactions are possible. In contrast, the methylenic C-H bonds at C(4,6) in compounds 25-27 are both adjacent to one double bond.

Although the rigid geometry of six-membered heterocycles can prevent true antiperiplanar arrangements of the donor and acceptor orbitals, there is ample precedent demonstrating the usefulness of six-membered frameworks in the study of stereoelectronic effects.^{3,4,10}

B. Computational Methods. Full geometry optimizations (no symmetry constraints) of all of the compounds

(15) Nevertheless, exceptions where longer C-H bonds are associated with larger one-bond coupling constants have been recorded.^{10a,12a}

(16) It has been established by Alabugin that σ^*_{C-C} and σ^*_{S-C} are rather poor acceptor orbitals.^{12a}

were performed using the hybrid functional B3LYP with a 6-31G(*d,p*) basis set. For all of the compounds, 6 *d* and 10 *f* orbital functions were used. These calculations were carried out with the Gaussian 94 program (G94).¹⁷ As reported in this protocol, electron exchange is taken into account by a combined local and gradient-corrected correlation functional, $C^*E_c^{LYP} + (1 - C)^*E_c^{VWN}$, where LYP is the correlation functional of Lee, Yang, and Parr,¹⁸ including both local and gradient-corrected terms, and VWN is the Vosco, Wilk, and Nusair 1980 correlation functional fitting the RPA solution to the uniform gas, often called the local spin density (LSD) correlation.¹⁹ VWN is used to provide the excess local correlation required since LYP contains a local term essentially equivalent to VWN.¹⁸

The density functional calculation of ¹H and ¹³C NMR coupling constants was done using the recently proposed approach of Malkin, Malkina, and Salahub.^{20–22} Within this methodology, three contributions to the NMR coupling constants are considered, namely, the Fermi contact (FC), the paramagnetic spin-orbit (PSO), and the diamagnetic spin-orbit (DSO). The spin-dipolar (SD) and cross terms such as FC–SD are neglected. The FC term is calculated by the finite perturbation theory (FPT); the PSO contribution is obtained using the sum-over-states density functional perturbation theory (SOS-DFPT),^{20a} and the DSO term is determined by numerical integration.^{21,22} These spin–spin coupling constant calculations were carried out with a modified version of the deMon KS program^{23,24} along with the deMon NMR program.^{21–23} Following the suggestions made by the authors of this latter code, we calculated the NMR spin–spin coupling constants using the semilocal exchange of Perdew and Wang²⁵ and the correlation functional of Perdew,²⁶ a combination that will be denoted as PP. A value of 0.001 was used for the perturbation parameter in the FPT calculation of the FC term, and the lighter nucleus is selected as the perturbation center. The PSO contribution was obtained with the local one approximation.²⁰ A fine grid (with 32 radial points) with an extra iteration was used, and the basis set employed in the coupling constant calculations was the IGLO-III of Kutzelnigg.²⁷ Thus, as

we follow the usual notation, the level of theory for the determination of coupling constants used in this work is PP/IGLO-III/B3LYP/6-31G(*d,p*).

NBO analyses were performed with version 3.1 (included in G94),²⁸ and this was used to evaluate changes in hyperconjugation. The interactions between filled and vacant orbitals represent the deviation of the molecule from the Lewis structure and can be used as a measurement of delocalization.²⁹

C. Cyclohexane 1, Cyclohexanone 2, Thiocyclohexanone 3, and Methylenecyclohexane 4. Table 1 of the Supporting Information collects the structural data for the title compounds 1–4. As discussed previously,^{10b,12a,13} the slightly longer (and thus weaker) axial C–H bond in cyclohexane ($r_{C-H_{ax}} = 1.100$ Å versus $r_{C-H_{eq}} = 1.098$ Å, Table 1 of the Supporting Information) is the result of $\sigma_{C-H_{ax}} - \sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation between antiperiplanar bonds.

A salient observation in Table 1 of the Supporting Information is the significant difference in Z–C(2) bond lengths. Indeed, the Z–C(2) bond length in cyclohexanone 2 is significantly longer than those of its congeners 3 and 4. These differences are important in describing the contrasting hyperconjugative effects in these systems, as discussed below.

Although the bond length difference between axial and equatorial C–H bonds in cyclohexane is small ($r_{C-H_{ax}} - r_{C-H_{eq}} = 0.002$ Å), it becomes quite large for methylenes adjacent to the carbonyl group in cyclohexanone 2 ($r_{C(2)-H_{ax}} - r_{C(2)-H_{eq}} = 1.100 - 1.093 = 0.007$ Å, Table 1 of the Supporting Information). Surprisingly, the bond length difference in methylenic C–H bonds that are adjacent to the thiocarbonyl group in thiocyclohexanone 3 is calculated to be even larger ($r_{C(2)-H_{ax}} - r_{C(2)-H_{eq}} = 1.101 - 1.092 = 0.009$ Å, Table 1 of the Supporting Information). By contrast, $\Delta r_{C-H_{ax,eq}}$ for the methylenes adjacent to the C–CH₂ methyldene group in 4 is smaller than that observed in cyclohexanone 2 (0.006 and 0.007 Å, respectively).

Interestingly, and contrary to our initial expectation, the larger differences between axial and equatorial C(2)–H bond lengths in compounds 2–4 relative to cyclohexane 1 cannot be ascribed solely to a lengthening of the axial C–H bonds as a result of the $\sigma_{C(2)-H_{ax}} - \pi^*_{C-\gamma}$ stereoelectronic interaction present in the unsaturated models¹³ since the data reported in Table 1 (Supporting Information) clearly show that the axial C(2)–H bond lengths do not change significantly and the differences actually result from the variations in the equatorial C(2)–H bonds. In particular, the C(2)–H_{eq} bond distance is shortest (1.092 Å) in thio ketone 3, followed by ketone 2 (1.093 Å) and methylenecyclohexane 4 (1.095 Å). By comparison, the calculated C(2)–H_{eq} bond length in the reference cyclohexane is a “normal” 1.098 Å.

What makes the C–H_{eq} bonds stronger in 2–4? A reasonable interpretation can be advanced in terms of

(17) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, revision D.4; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1995.

(18) (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785–789. (b) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200.

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

(20) (a) Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Casida, M. E.; Salahub, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5898. (b) Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Eriksson, L. A.; Salahub, D. R. In *Modern Density Functional Theory. A Tool for Chemistry*; Seminario, J. M., Politzer, P., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1995.

(21) Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Salahub, D. R. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 91.

(22) Malkina, O. L.; Salahub, D. R.; Malkin, V. G. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 8793.

(23) Salahub, D. R.; Fournier, R.; Mlynarski, P.; Papal, I.; St-Amant, A.; Usklo, J. In *Density Functional Methods in Chemistry*; Labanowski, J. K., Anzelm, J. W., Eds.; Springer: New York, 1991; p 77.

(24) St-Amant, A.; Salahub, D. R. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *169*, 387.

(25) Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8800.

(26) Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822; **1986**, *34*, 7406.

(27) Kutzelnigg, W.; Fleischer, U.; Schindler, M. In *NMR-Basic Principles and Progress*; Springer-Verlag: Heidelberg, Germany, 1990; Vol. 33, p 165.

(28) Glendening, E. D.; Reed, A. D.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *NBO 3.1*; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, WI, 1993.

(29) Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Peabody, S.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5973.

SCHEME 3

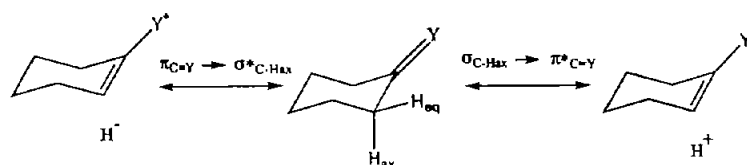
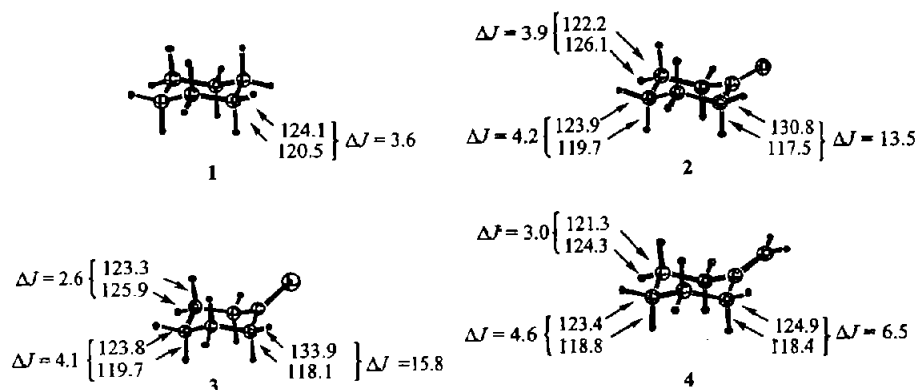


CHART 2



the double bond–no bond canonical structure that originates from $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=Y}$ and $\pi_{C=Y}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugative interactions (Scheme 3). Thus, the increased s character in the equatorial C_{sp^2} -H bonds renders those bonds stronger (and shorter).

The structural data presented in Table 1 of the Supporting Information and, in particular, the differences in bond lengths between axial and equatorial C(2)–H bonds suggest that $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=Y}$ and/or $\pi_{C=Y}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation (Scheme 3) is most effective with the thiocarbonyl group, followed by the carbonyl and, finally, the methylenide group.

The above conclusion is supported by the analysis of the corresponding one-bond coupling constants (in hertz, Chart 2). This chart also includes the difference $\Delta J_{ax/eq} = J_{C-H_{eq}} - J_{C-H_{ax}}$ for each distinct methylene in the molecule. Positive ΔJ values reflect typical situations (see Introduction) where $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ π_X $\sigma^*_{C-H_{pp}}$ and/or $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=Y}$ stereoelectronic interactions lead to weaker axial C–H bonds with smaller $^1J_{C-H_{ax}}$ coupling constants relative to $^1J_{C-H_{eq}}$.^{9,10,12,13,30}

Most relevant is that the calculated difference ($\Delta J_{ax/eq}$) for the methylenic C(2,6)–H bonds adjacent to the exocyclic C–Y bonds (Chart 2) decreases in the sequence thio ketone **3** ($\Delta J_{ax/eq} = 15.8$ Hz) > ketone **2** ($\Delta J_{ax/eq} = 13.5$ Hz) > methylenecyclohexane **4** ($\Delta J_{ax/eq} = 6.5$ Hz), which is, nevertheless, larger than $\Delta J_{ax/eq} = 3.6$ Hz that is found in the reference compound cyclohexane **1**. This trend is, of course, in line with the structural evidence reported in Table 1 (Supporting Information) and discussed above that indicates that the relative acceptor ability of the π bonds diminishes in the order C–S > C–O > C–CH₂. Thus, the better the π acceptor, the greater the contribution of the double bond–no bond delocalized form to the molecule and the weaker the σ C–H bond (eq 1).

Simultaneously, the potential role of $\pi_{C=Y}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation must be considered, as discussed in the Introduction.

As was recently shown by Alabugin,¹² the natural bond orbitals (NBO) method developed by Weinhold and co-workers is a very useful theoretical method for the study of hyperconjugative interactions.^{29,31} In particular, NBO analysis gives the energies of the delocalizing interactions that are weakening the C–H bonds of interest. These energies (E_{del}) are obtained by the deletion of the corresponding Fock elements and followed by the recalculation of the wave function.^{12a}

Table 1 summarizes the NBO-estimated energies of deletion (E_{del}) for the main hyperconjugative interactions in cyclohexanone **2**, thiocyclohexanone **3**, and methylenecyclohexane **4**. Table 1 includes the calculated difference in energy between the donor and acceptor orbitals of interest. As expected, the magnitude of the two-electron/two-orbital hyperconjugative interaction depends inversely on the energy gap between the donor and acceptor orbitals. Thus, as evidenced by the analysis of the C–H bond strength presented above, the smaller energy difference encountered in thio ketone **3** ($\Delta E = 0.45$ hartree) results in a stronger delocalizing interaction $\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=S}$ ($E_{del} = 7.32$ kcal/mol) relative to the corresponding stereoelectronic interaction in cyclohexanone **2** ($E_{del} = 5.47$ kcal/mol for $\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$). By the same token, the donor ($\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$) to acceptor ($\pi^*_{C-CH_2}$) energy gap in methylenecyclohexane **4** is largest ($\Delta E = 0.55$ hartree), and this is manifested in weaker $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=CH_2}$ hyperconjugation. Unexpectedly, the E_{del} value calculated for $\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=CH_2}$ hyperconjugation in **4** is slightly larger than the corresponding value in

(30) (a) Freeman, F.; Phornvoranunt, A.; Hehre, W. J. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 831. (b) Freeman, F.; Hehre, W. J. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2000**, *529*, 225.

(31) (a) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736. (b) Weinhold, F. Natural Bond Orbital Methods. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer, P. v. R., Allinger, N. L., Clark, T., Gastelger, J., Kollman, P. A., Schaefer, H. F., III, Schreiner, P. R., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1998; Vol. III, pp 1792–1811.

SCHEME 4

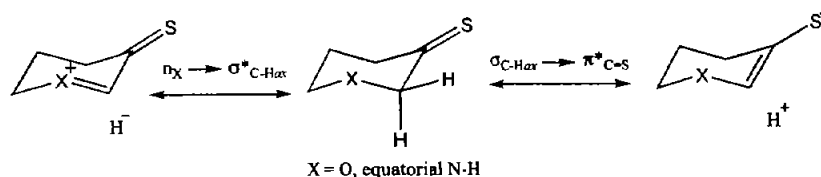


TABLE 1. Selected Hyperconjugative Interactions (E_{del}) for C(2,6)-H Bonds Adjacent to the C-Y Acceptor Group in Cyclohexanone 2, Thiocyclohexanone 3, and Methylene cyclohexane 4

	donor orbital	acceptor orbital	E_{del} (kcal/mol)	ΔE donor/acceptor (Hartrees)
<p style="text-align: center;">2</p>	$\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$	$\sigma^*_{C=O}$	1.195	1.11
	$\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$	$\pi^*_{C=O}$	5.474	0.53
	$\sigma_{C(2,6)-H_{eq}}$	$\sigma^*_{C=O}$	1.243	1.11
	$\sigma_{C(2,6)-H_{eq}}$	$\pi^*_{C=O}$	0.054	0.53
	$\sigma_{C=O}$	$\sigma^*_{C(2,6)-H_{ax}}$	-0.32	1.51
	$\pi_{C=O}$	$\sigma^*_{C(2,6)-H_{ax}}$	2.46	0.80
<p style="text-align: center;">3</p>	$\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$	$\sigma^*_{C=S}$	2.28	0.82
	$\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$	$\pi^*_{C=S}$	7.32	0.45
	$\sigma_{C(2,6)-H_{eq}}$	$\sigma^*_{C=S}$	0.05	--
	$\sigma_{C(2,6)-H_{eq}}$	$\pi^*_{C=S}$	0.00	--
	$\sigma_{C=S}$	$\sigma^*_{C(2,6)-H_{ax}}$	0.762	1.17
	$\pi_{C=S}$	$\sigma^*_{C(2,6)-H_{ax}}$	3.53	0.7
<p style="text-align: center;">4</p>	$\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$	σ^*_{C-C}	1.615	1.16
	$\sigma_{C(2,6)-H_{ax}}$	$\pi^*_{C=C}$	5.790	0.55
	$\sigma_{C(2,6)-H_{eq}}$	σ^*_{C-C}	0.119	--
	$\sigma_{C(2,6)-H_{eq}}$	$\pi^*_{C=C}$	0.015	--
	σ_{C-CH_2}	$\sigma^*_{C(2,6)-H_{ax}}$	0.44	1.17
	$\pi_{C=CH_2}$	$\sigma^*_{C(2,6)-H_{ax}}$	4.86	0.70

cyclohexanone 2 (5.790 versus 5.474 kcal/mol, respectively, Table 1), but this observation can probably be interpreted as a consequence of the substantially shorter C(2)-C-CH₂ bond length relative to the C(2)-C=O bond length (1.513 and 1.543 Å, respectively, Table 1 of the Supporting Information) that results in better donor/acceptor orbital overlap in 4.

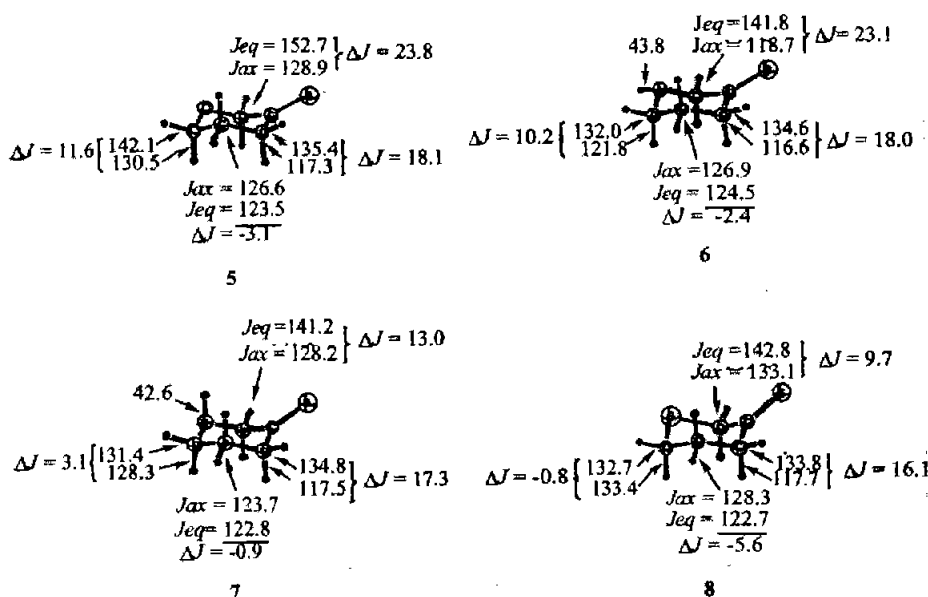
With regard the relative importance of $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=Y}$ and $\pi_{C=Y}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation, E_{del} values for the former are substantially larger, except in the case of the methylenic segment, where the lower electronegativity of Y = CH₂ renders the corresponding π orbital a relatively better donor.

One obvious consequence of the more relevant $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=S}$ hyperconjugation mechanism relative to that of

$\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$ is that thioketones must be more acidic than the corresponding ketones. Although the extensive acidity (pK_a) listings of Streitwieser et al.^{32a} and Bordwell^{32b} do not include values for thioketones, we note that thioacetamide is seven pK_a units more acidic than acetamide.^{32b} Another argument is that the enol/keto ratio is greater for thioketones, and the thioenoles are more acidic than enols;³³ therefore, the thioketones are also more acidic.

With regard to methylenic C-H_{ax} and C-H_{eq} at C(3,5) and C(4), the small differences in $^1J_{C-H_{ax}} - ^1J_{C-H_{eq}} = 2.6-4.6$ Hz are similar within the ± 1.0 Hz margin of error to $\Delta J_{ax/eq}$ values observed in cyclohexane 1 (Table 1 of the Supporting Information) and suggest that the main

CHART 3



stereoelectronic interaction taking place corresponds to $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ which results in weaker axial C-H bonds.

D. 1-Heterocyclohexane-3-thiones 5–8. Table 3 of the Supporting Information collects the calculated structural data for thioketones 5–8, where the axial and equatorial C(2)–H bonds provide convenient probes for potentially additive $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=S}$, $\pi_{C=S}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ and n_X $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugative interactions.

Most interesting is that a very large difference in bond lengths (Δr) is calculated for the axial vis-à-vis equatorial C–H bonds adjacent to both the thiocarbonyl group and oxygen in 5 or equatorial N–H in compound 6. Indeed, $\Delta r_{ax/eq}$ values at C(2) in heterocyclic thioketones 5 and 6 are estimated as 1.108 – 1.090 = 0.018 Å and 1.112 – 1.091 = 0.021 Å, respectively. This dramatic observation supports the additive effect of $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=S}$, $\pi_{C=S}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ and either n_O $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ in oxacyclohexane-thione 5 or n_N $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation in azacyclohexane-thione 6, as discussed in the Introduction (Scheme 4).

By comparison, $\Delta r_{ax/eq}$ values at C(2) in heterocycles 7 (X = axial N–H, $\Delta r_{ax/eq} = 1.101 - 1.092 = 0.009$ Å) and 8 (X = S, $\Delta r_{ax/eq} = 1.098 - 1.090 = 0.008$ Å) are about one-half of those encountered in 5 and 6 and are in line with those expected; in aza derivative 7, the axial orientation of the N–H bond prevents n_N $\sigma^*_{C(2)-H_{ax}}$ hyperconjugation, whereas in thioheterocycle thione 8, the lone pairs on sulfur (n_S) are not efficient in n_S $\sigma^*_{C(2)-H_{ax}}$ hyperconjugation.^{10,34} Under these circumstances, mainly one stereoelectronic interaction is operative, $\sigma_{C(2)-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=S}$, which is manifested in the increased length of the axial C(2)–H bonds.

According to the same argument, at C(4) in 5–8, the axial C–H bonds participate in $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\pi^*_{C=O}$ and $\pi_{C=O}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation, and this is reflected in their increased bond length relative to the equatorial C(4)–H_{eq} bonds. Indeed, $\Delta r_{ax/eq}$ is a nearly identical 0.010 Å in all four thiones 5–8 (Table 3 of the Supporting Information).

By contrast, $\Delta r_{ax/eq}$ for the methylenic C–H bonds at C(5) in derivatives 5 and 6 is equal to zero (Table 3 of the Supporting Information). This result suggests that the "cyclohexane-like" $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ stereoelectronic interaction that is expected to result in slightly longer C–H_{ax} bonds (see Introduction) is balanced by the through-space $n_{\beta O}$ $\sigma^*_{C-H_{eq}}$ stereoelectronic interaction that should lengthen the equatorial C–H bond (see Introduction). Furthermore, the equatorial C(5)–H bond in thione 8 is actually slightly longer than the corresponding axial C–H bond ($\Delta r_{ax/eq} = 1.095 - 1.097 = -0.002$ Å, Table 3 of the Supporting Information), and this observation is in line with a dominant σ_{S-C} $\sigma^*_{C(5)-H_{eq}}$ hyperconjugative interaction that results in a longer equatorial C–H bond. By comparison, an analogous σ_{N-C} $\sigma^*_{C(5)-H_{eq}}$ interaction in azathione 7 appears to be less efficient, $\Delta r_{ax/eq} = 1.098 - 1.097 = 0.001$ Å. (Table 3 of the Supporting Information).

With regard to the methylenic C–H bonds at C(6) in 5 and 6, n_X $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ (X = O, equatorial N–H) hyperconjugation makes the axial C(6)–H bonds longer than the corresponding equatorial C(6)–H bonds: $\Delta r_{ax/eq} = 0.011$ and 0.014 Å, respectively. By contrast, the slightly longer C(6)–H_{ax} bonds in 7 and 8 are explained in terms of exclusive $\sigma_{C-H_{ax}}$ $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ interactions.

The arguments presented above in terms of calculated bond lengths are supported by the analysis of the relative magnitude of $^1J_{C-H}$ coupling constants calculated for 1-heterocyclohexane-3-thiones 5–8, which are collected in Chart 3 and which are usually a direct consequence of the corresponding C–H bond lengths. Indeed, $\Delta J_{ax/eq}$ ($^1J_{C-H_{ax}} - ^1J_{C-H_{eq}}$) is largest for C(2) in thiones 5 and 6

(32) (a) Streitwieser, A., Jr.; Juaristi, E.; Nebenzahl, L. L. In *Comprehensive Carbocation Chemistry*; Buncl, E., Durst, T., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1980; Chapter 7. (b) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 456.

(33) (a) Apeloig, Y. In *The Chemistry of Enols*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley: New York, 1990; Chapter 1, p 45. (b) Zhang, X.-M.; Mallick, D.; Petersson, G. A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5314.

(34) Anet, F. A. L.; Kopelevich, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 595.

(23.8 and 23.1 Hz, respectively) and is mainly due to the combined $n_X \sigma^*_{C(2)-H_{ax}}$ and $\sigma_{C-H_{ax}} \pi^*_{C-S}$ hyperconjugative interactions that weaken the axial C–H bond relative to the equatorial C–H bond. By contrast, $\Delta J_{ax/eq}$ at C(4) in **5** and **6** is 18.1 and 18.0 Hz, respectively, which now reflects almost exclusively the effect of $\sigma_{C(4)-H_{ax}} \pi^*_{C-S}$ and $\pi_{C-S} \sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugation. By the same token, $\Delta J_{ax/eq}$ values at C(6) in these compounds (11.6 and 10.2 Hz, respectively) arise from a dominant stereoelectronic effect, namely, $n_X \sigma^*_{C(6)-H_{ax}}$. Interestingly, $\Delta J_{ax/eq}$ values at C(5) in **5** and **6** are negative (–3.1 and –2.4 Hz, respectively). The smaller one-bond coupling constants in these compounds originate from the through-space $n_{S0} \sigma^*_{C(5)-H_{eq}}$ hyperconjugative interaction that weakens the equatorial C–H bonds.

Also quite informative is the comparison of azacyclohexane-thiones **6** (equatorial N–H) and **7** (axial N–H). At C(2), the consequence of “turning off” the anomeric-type $n_N \sigma^*_{C(2)-H_{ax}}$ hyperconjugative interaction in **7** brings about a decrease in $\Delta J_{ax/eq}$ since now only the $\sigma_{C(2)-H_{ax}} \pi^*_{C-S}$ and $\pi_{C-S} \sigma^*_{C-H_{ax}}$ interactions are operative. No change is introduced at C(4) upon nitrogen inversion ($\Delta J_{ax/eq} = 18.0$ Hz in **6**, $\Delta J_{ax/eq} = 17.3$ Hz in **7**), but the negative $\Delta J_{ax/eq}$ at C(5) decreases in magnitude ($\Delta J_{ax/eq} = -2.4$ Hz in **6**, $\Delta J_{ax/eq} = -0.9$ Hz in **7**) since $n_{BN} \sigma^*_{C(5)-H_{eq}}$ is now less important.^{12b} Finally, at C(6), one observes that the sizable value of $\Delta J_{ax/eq} = 10.2$ Hz that is measured in **6** decreases to $\Delta J_{ax/eq} = 3.1$ Hz in **7** since the $n_N \sigma^*_{C(6)-H_{ax}}$ that operates in **6** becomes ineffective in **7**, where the nitrogen lone pair is no longer anti-periplanar to the axial C–H bond (Chart 3).

In the case of thiacyclohexane-thione **8**, where the ring sulfur is ineffective in the $n_S \sigma^*_{C-H_{ax}}$ anomeric-type hyperconjugation,^{10,34} one finds the anticipated (see the discussion for **7** above) decrease in $\Delta J_{ax/eq}$ values at C(2) and C(4), as compared to those with **5** and **6**. By contrast, the substantially negative $\Delta J_{ax/eq} \approx -5.6$ Hz encountered at C(5) can be explained in terms of the $\sigma_{S-C} \sigma^*_{C(5)-H_{eq}}$ stereoelectronic interaction that weakens the equatorial C–H bond.¹⁰ Interestingly, $\Delta J_{ax/eq}$ at C(6) is also negative but smaller in magnitude (–0.8 Hz), suggesting that electron transfer from an anti-periplanar S–C bond orbital is more efficient than that from a C–S donor orbital. That is, as suggested in refs 10c,e and 13, although the energy of the σ_{S-C} and σ_{C-S} orbitals is expected to be the same, bond polarities are actually opposite and this may result in a more efficient $\sigma_{S-C} \sigma^*_{C-H_{app}}$ interaction relative to $\sigma_{C-S} \sigma^*_{C-H_{app}}$. Different acceptor abilities of S–C versus C–S orbitals have also been observed by Alabugin and Zeidan,³⁵ who suggested that the difference in orbital overlap is responsible for the contrasting behavior. Of course, additional hyperconjugative effects weakening the axial and equatorial C(5)–H and C(6)–H bonds in thiacyclohexane-thione **8** should modulate the final values for $\Delta J_{ax/eq}$ that are collected in Chart 3.

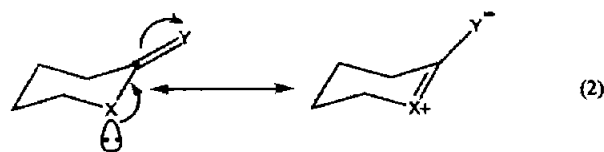
E. Methylidene Derivatives 9–12. Table 4 of the Supporting Information shows the calculated structural data for heterocyclic derivatives **9–12** that allow for the examination of the relative importance of stereoelectronic interactions involving the heteroatom (e.g., $n_X \sigma^*_{C-H_{ax}}$

$\sigma_{C-X} \sigma^*_{C-H_{eq}}$, $n_{\beta X} \sigma^*_{C-H_{eq}}$) and/or the π system (in particular, in $\sigma_{C-H_{ax}} \pi^*_{C-Y}$ and $\pi_{C-Y} \sigma^*_{C-H_{ax}}$ interactions).

The differences in C–H bond lengths calculated for all methylenes in compounds **9–12** follow the same trends observed in thiocarbonyl analogues **5–8**, which were discussed in full detail in the previous section. Of course, the corresponding $\Delta r_{ax/eq}$ values in **9–12** are attenuated by the fact that the methylenic C–CH₂ bond is a weaker acceptor than the thiocarbonyl C–S bond (see section C). For instance, $\Delta r_{ax/eq}$ for the C(2)–H bonds in oxacyclohexane derivative **9** is estimated to be $1.106 - 1.093 = 0.013$ Å (Table 4 of the Supporting Information), whereas the corresponding $\Delta r_{ax/eq}$ for the same C(2) methylene in the thio ketone analogue **5** is $1.108 - 1.090 = 0.018$ Å (Table 3 of the Supporting Information). In the latter compound, the larger difference in bond lengths arises from the more relevant $\sigma_{C(2)-H_{ax}} \pi^*_{C-S}$ hyperconjugative interaction, relative to the less-effective $\sigma_{C(2)-H_{ax}} \pi^*_{C=CH_2}$ interaction in **9**. Similarly, $\Delta r_{ax/eq}$ at C(4) in **9** is $1.101 - 1.095 = 0.006$ Å (Table 4 of the Supporting Information), mostly as the consequence of $\sigma_{C(4)-H_{ax}} \pi^*_{C=CH_2}$ hyperconjugation, to be compared with $\Delta r_{ax/eq}$ at C(4) in **5** [$1.102 - 1.092 = 0.010$ Å (Table 3 of the Supporting Information)], where the dominant stereoelectronic interaction corresponds to $\sigma_{C(4)-H_{ax}} \pi^*_{C-S}$.

The rest of the data reported in Table 4 of the Supporting Information is in full agreement with the operation of $\sigma_{C-H_{ax}} \sigma^*_{C-H_{ax}}$, $n_X \sigma^*_{C-H_{ax}}$, $\sigma_{C-X} \sigma^*_{C-H_{eq}}$ and $n_{\beta X} \sigma^*_{C-H_{eq}}$ stereoelectronic interactions that are responsible for C–H bond lengthening, as detailed in section D. Furthermore, the differences in methylenic C–H bond lengths are also reflected in the corresponding differences in one-bond C–H coupling constants collected in Chart 4.

F. α -Heterocyclohexanones 13–16, α -Heterocyclohexanethiones 17–20, and Methylidene Analogues 21–24. The title compounds were studied with the goal of examining the effect that electron donation from the α heteroatom to the π system would have on the $\sigma_{C-H_{ax}} \pi^*_{C-Y}$ stereoelectronic interaction that is operative in compounds **2–12**. Specifically, it is anticipated that classical conjugation in the X–C–Y segment will raise the energy of the LUMO π^* orbital, making it a less-efficient acceptor (eq 2).



Efficient conjugation, as depicted in eq 2, should then attenuate the $\sigma_{C-H_{ax}} \pi^*_{C-Y}$ hyperconjugative interaction already verified in **2–12** and should be manifested on the corresponding bond lengths and one-bond coupling constants in six-membered lactones, lactams, and methylidene analogues **13–24**. Tables 5–7 of the Supporting Information and Charts 5–7 collect the calculated structural and spectroscopic (¹J_{C–H}) data of interest.

There is a wealth of structural data collected in Tables 5–7 of the Supporting Information, but perhaps the most salient observation is the dramatic difference in X–C(2)

(35) Alabugin, I. V.; Zeidan, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3175.

CHART 4

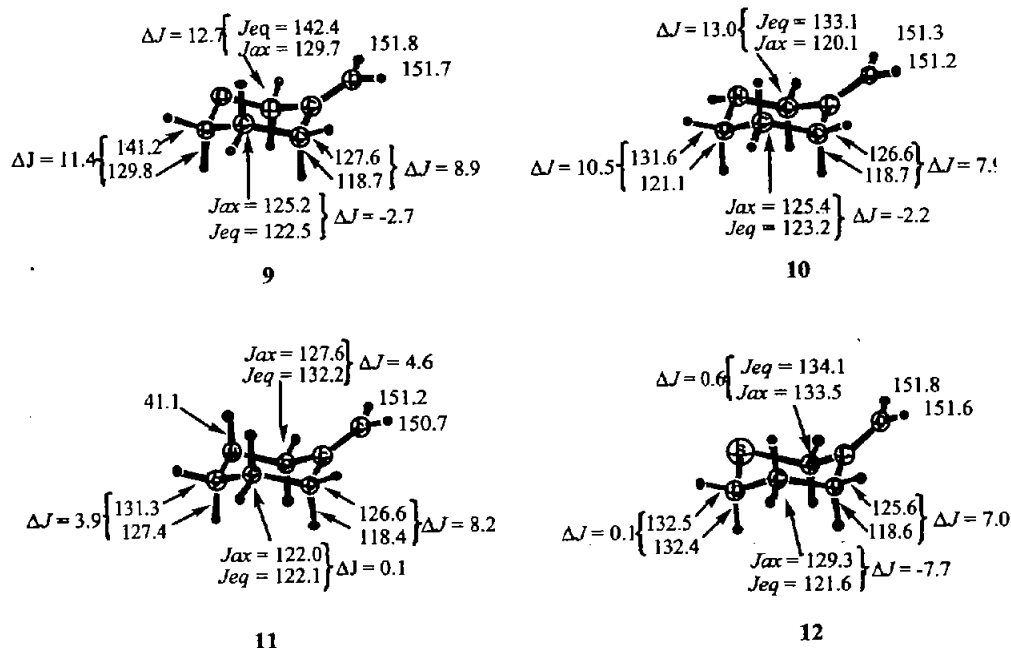
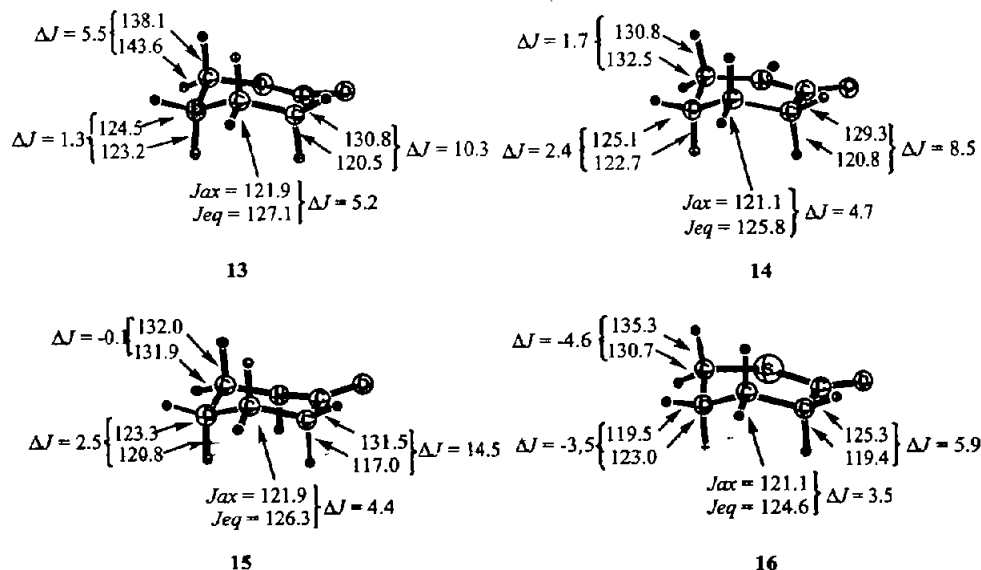


CHART 5



bond lengths in systems where $X-C(2)-Y$ $X^+ C(2)-Y^-$ conjugation is operative, relative to analogues where conjugation is prevented. Specifically, the $X-C(2)-O$ bond lengths in lactone **13** and lactam **14** (pseudoequatorial N-H) are rather short (1.361 and 1.372 Å, respectively, Table 5 of the Supporting Information) as a consequence of conjugation. By contrast, the $N-C(2)$ bond in lactam **15** (axial N-H) is 1.439 Å long, which is a normal length for an isolated N-C bond. Indeed, the nitrogen lone pair in lactam **15** is not suitably disposed for conjugation with the carbonyl group.

This same tendency [short $X-C(2)$ bonds in conjugated systems and normal $X-C(2)$ bonds in analogues where the axial orientation of the N-H bond prevents reso-

nance] is found in thiocarbonyl derivatives **17-20** (Table 6 of the Supporting Information) and methylene analogues **21-24** (Table 7 of the Supporting Information).

As anticipated, conjugation between the heteroatom ($X = O, N-H_{eq},$ or S) and the π bond ($C-Y, Y = O, S,$ or CH_2) places increased electron density in the π orbital and attenuates its acceptor orbital character. This effect is manifested as a diminished participation of the vicinal $C(3)-H_{ax}$ donor C-H orbital in $\sigma_{C-H}-\pi^*$ hyperconjugation [i.e., stronger $C(3)-H_{ax}$ bonds, larger $^1J_{C(3)-H_{ax}}$ coupling constants, and smaller $\Delta^1 J_{ax/eq}$ values at $C(3)$].

Indeed, Chart 5 shows $\Delta^1 J_{ax/eq}$ values for the methylenic C-H bonds at $C(3)$ in compounds **13**, **14**, and **16** (10.3, 8.5, and 5.9 Hz, respectively), which are signifi-

CHART 6

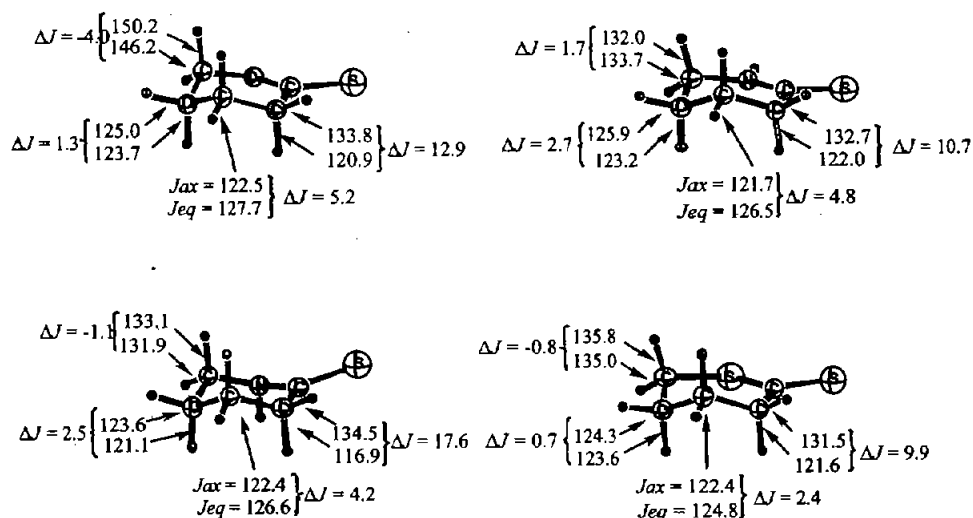
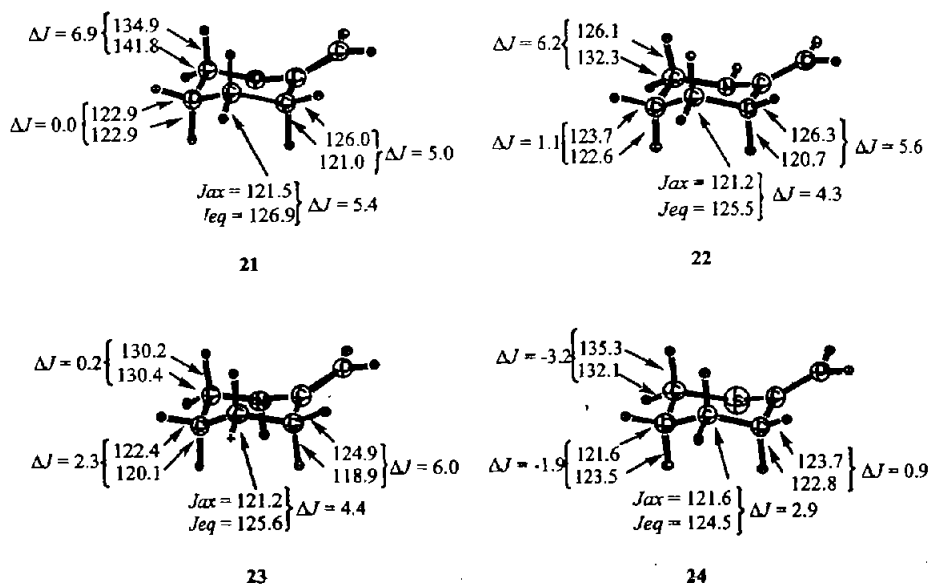


CHART 7



cantly smaller than the corresponding $\Delta^1 J_{ax/eq}$ value in the reference cyclohexanone **2** (13.5 Hz, Chart 2). By contrast, lactam **15** shows $\Delta^1 J_{ax/eq} = 14.5$ Hz for C(3), and this value is essentially similar to that encountered in **2**. It is then appreciated that the lack of N-C O conjugation in **15** renders a carbonyl acceptor orbital that is fully active as an acceptor orbital to the C(3)-H_{ax} donor orbital.

By the same token, $\Delta^1 J_{ax/eq}$ for the methylenic C(3)-H bonds in thiocarbonyl derivatives **17**, **18**, and **20** are smaller than the corresponding value difference in thio-cyclohexanone **3** (12.9, 10.7, and 9.9 Hz, respectively, versus 15.8 Hz, Charts 2 and 6), whereas $\Delta^1 J_{ax/eq} = 17.6$ Hz in thiolactam **19**, where no N-C S N⁺ C-S electron delocalization takes place.

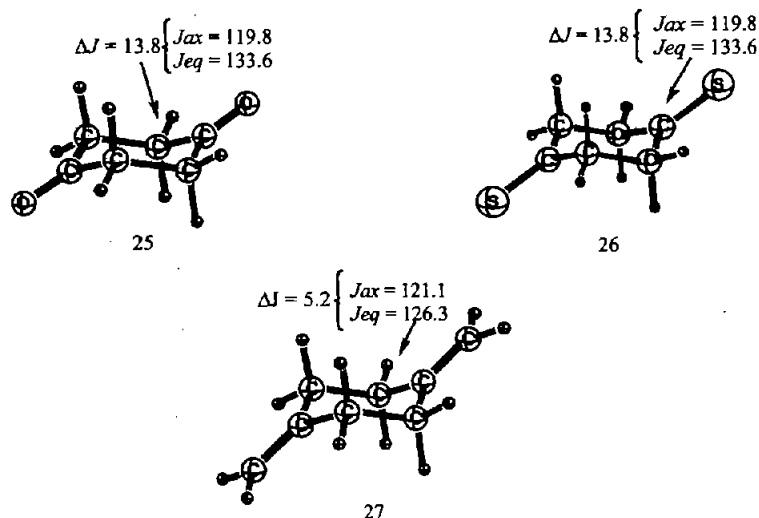
Finally, $\Delta^1 J_{ax/eq} = 6.5$ Hz for the methylenic C-H bonds adjacent to the C-CH₂ group in the reference methylenecyclohexane **4** (Chart 2). The lower acceptor character

of the π orbital in derivatives **21**, **22**, and **24** is reflected in smaller $\Delta^1 J_{ax/eq}$ values (5.0, 5.6, and 0.9 Hz, respectively, Chart 7). Again, $\Delta^1 J_{ax/eq}$ for C(3) in nonconjugated analogue **23** is larger (6.0 Hz), which is quite similar to the value exhibited by the reference compound **4**. Of course, because of the distorted geometries present in **21-24** (Chart 7), the above comparisons and conclusions must be considered with caution.

On the other hand, "anomalous" values for $\Delta^1 J_{ax/eq}$ are seen for the methylenic C-H bonds at C(6) (i.e., adjacent to the heteroatom X in **13-24**). The rather small (or actually negative) values probably arise from the particular structural arrangement in the CH₂-X-C Y segment that results in unusual orientations of the C(6)-H bonds (Charts 5-7).

G. Is There Additivity of the $\sigma_{C-H} \pi^*_{C-Y}$ Hyperconjugative Interaction? Table 8 of the Supporting Information and Chart 8 list the calculated structural

CHART 8



and spectroscopic (one-bond C–H coupling constants) data for the 1,3-dicarbonylic (**25**), 1,3-dithiocarbonylic (**26**), and 1,3-dimethylidenic (**27**) cyclohexane derivatives.

The structural ($\Delta r_{ax/eq}$) and spectroscopic ($\Delta^1 J_{ax/eq}$) data (Table 8 of the Supporting Information and Chart 8) provide some evidence for the additivity of $\sigma_{C-H_{ax}}$, π^*_{C-Y} and π_{C-Y} , $\sigma^*_{C-H_{ax}}$ hyperconjugative interactions. In particular, the C–H bond length differences and one-bond C–H coupling constant differences are always larger at C(2) than at C(4,6). As discussed in section C, these differences are due mainly to changes in the length of the C(2)–H_{eq} bond length, which seems to be particularly sensitive to the hybridization change operative in the hybrid structure (C_{sp3}–H_{eq} versus C_{sp2}–H_{eq}). Of course, the C(2) methylene is adjacent to both C–Y groups, whereas C(4) and C(6) methylenes are adjacent to only one C–Y group. Nevertheless, there is undoubt-

edly a "saturation" of the effect since $\Delta r_{ax/eq}$ and $\Delta^1 J_{ax/eq}$ at C(2) do not reach twice the values calculated at C(4,6).

Acknowledgment. We are grateful to the Dirección General de Servicios de Cómputo Académico, Universidad Nacional Autónoma de México DGSCA, UNAM, to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) for financial support via Grants 40390-Q and 33023-E, and to Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) via Grant IN-7200. K.M.-M. acknowledges CONACYT for financial support. We are also indebted to Professor Alberto Vela for access to the deMon program and to the referees for many important observations.

Supporting Information Available: Calculated geometries and energies for **1–27**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO0490200

The Conformational Behavior of Novel Glycosidase Inhibitors with Substituted Azepan Structures: An NMR and Modeling Study

Karina Martínez-Mayorga,^[a] José L. Medina-Franco,^[a] Silvia Mari,^[a] F. Javier Cañada,^[a] Eliazar Rodríguez-García,^[c] Pierre Vogel,^[c] Hongqing Li,^[b] Yves Blériot,^{*,[b]} Pierre Sinaÿ,^{*,[b]} and Jesús Jiménez-Barbero^{*,[a]}

Dedicated to Prof. Dr. Pedro Molina on the occasion of his 60th birthday

Keywords: Conformational analysis / Nuclear magnetic resonance / Polyhydroxyazepanes / Molecular modeling / Glycosidase inhibitors / Glycomimetics

The conformational analysis of a series of configurational isomers of 2-(hydroxymethyl)azepan-3,4,5,6-tetrols 1–4 has been carried out. ¹H NMR spectroscopic data, especially vicinal *J* couplings and nuclear Overhauser enhancements (NOE), assisted by molecular mechanics, molecular dynamics and Monte Carlo calculations, have been used. A fairly good agreement between experimental and calculated data has been found. The different isomers exist in a conformational equilibrium between two chair-like structures.

TR-NOE experiments have also allowed us to demonstrate that the bound conformation of compound 2 to the β -glucosidase from almonds is the major one of this compound present in solution. Finally, molecular docking of the different conformations of these compounds in the binding site of three different enzymes has been performed in order to try to rationalize the observed inhibition of these molecules.

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2004)

Introduction

The quest for glycosidase inhibitors has been the subject of extensive research in the past few years due to their potential use as therapeutic agents.^[1] Indeed, several molecules with this capacity have been shown to interact with receptors related to diabetes,^[2] Gaucher's disease,^[3] HIV infection,^[4] viral infections,^[5] and even cancer.^[6] Moreover, they have also been used as chemical probes, in combination with crystallography, modeling and other biochemical and biophysical methods, to provide new insights into the glycosidase mechanism^[7] and they are now expected to find an increasing number of applications as beneficial drugs.^[8]

We have recently reported the synthesis and biological evaluation of a variety of azepan derivatives with four hydroxy groups attached to the ring,^[9] as well as a hydroxymethyl moiety (Figure 1), which mimic monosaccharides

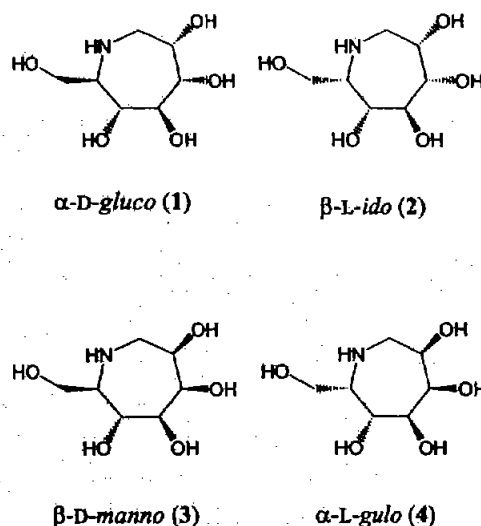


Figure 1. Schematic view of compounds 1–4

with different stereochemistries, that is, α -D-*gluco* (1), β -L-*ido* (2), β -D-*manno* (3), and α -L-*gulo* (4). These compounds were shown to behave as moderate to good glycosidase inhibitors with 1 and 3 inhibiting bovine liver β -galactosidase

^[a] Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Ramiro de Maeztu 9, 28040 Madrid, Spain
E-mail: jjbarbero@cib.csic.es

^[b] Ecole Normale Supérieure, Département de Chimie, UMR 8642, 24 rue Lhomond, 75231, Paris Cedex 05, France

^[c] Institute of Glycochemistry and Asymmetric Synthesis, Swiss Federal Institute of Technology (EPFL), BCH, 1015 Lausanne, Switzerland

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org> or from the author.

and coffee bean α -galactosidase in the low micromolar range, respectively, despite showing *gluco*- and *manno*-like configurations.^[9]

On this basis, and in order to try to clarify the structural basis for this behavior, we now report on the conformational study of these seven-membered ring compounds by using a NMR/modeling approach. These seven-membered ring systems, such as 1–4, are inherently flexible and may assume several conformations that can interconvert with relative low energy barriers.

Proton magnetic resonance (¹H NMR) spectra have been recorded at neutral and acidic pH, the corresponding coupling constants have been deduced, and nuclear Overhauser effect (NOE) experiments have been evaluated for 1–3. These data along with the results from molecular mechanics, molecular dynamics, and Monte Carlo calculations^[10] have permitted us to evaluate the conformational behavior of these iminoalditols. In a further step, STD^[11] (Saturation Transfer Difference) and TRNOE^[12] experiments have been carried out to deduce the conformation of 3 bound to β -glucosidase from almonds. Finally, molecular docking studies^[13] of these molecules have been carried out in order to characterize their binding mode to three different glycosidase enzymes^[14] and to try to rationalize the ability of 1–4 to behave as *gluco*- and *galactosidase* inhibitors.

Methods

Materials: The synthesis of these molecules has been published elsewhere.^[9]

NMR: Proton assignments were performed using standard 1D, 2D-COSY, NOESY, and HSQC experiments.^[15] The coupling constants for 1–3 were obtained from ¹H NMR spectra recorded in acidic media; additional experiments were carried out under neutral conditions for β -L-*ido* (2) and α -D-*gluco* (1). Proton–proton interatomic distances were estimated from the enhancements measured by selective 1D NOE experiments, with the DPFGE NOE sequence proposed by Shaka and co-workers.^[16]

Molecular Modeling: Molecular mechanics (MM), molecular dynamics (MD) and Monte Carlo (MC) studies^[17] were conducted with the MACROMODEL program, version 5.5.^[18] Both the AMBER*^[19] and MM3*^[20] force fields were used. The energies were minimized by using the PR conjugate gradient method. A bulk dielectric constant of 80 was used when calculations were performed "in vacuo". The GB/SA (Generalized Born Surface Area) solvation model^[21] was also used. The starting coordinates for dynamics calculations were those obtained after energy minimizations. Simulations were carried out over 2 ns at 300 K. Monte Carlo studies were conducted by using default parameters implemented in MACROMODEL; 300 trial structures were generated for each molecule. Coupling constants were calculated by using the empirical Karplus equation proposed by Haasnoot et al.^[22] Interatomic H–H distances and estimated NOEs were calculated by using the NOEPROM program, which is available from the authors upon request.^[23]

Docking simulations were conducted with AutoDock 3.0.^[24] X-ray coordinates for the enzymes were taken from the Protein Data Bank or other work.^[25–27] This program performs automated docking of the whole ligand with user-specified dihedral flexibility within a rigid protein binding site. Before docking, ligands as well as all water molecules were removed except for the putative catalytic water molecule of the glucoamylase. Docking studies with β -glucosidase were conducted with the B chain. Polar hydrogen atoms were added by using the auxiliary program Auto Dock Tools. Energies were evaluated from precalculated grids with molecular affinity potentials. Affinity grid files were generated using the auxiliary program Autogrid. The centers of the coordinates of the crystal ligands were taken as the centers of the grids, and the dimensions of the grids were 23 × 23 × 23 Å with points separated by 0.375 Å.

The possible conformations of the analogues (see below) were protonated at the nitrogen atom and minimized with the AMBER* force field and the PR conjugate gradient method. The dielectric constant was set to 80. Gasteiger charges were computed with the auxiliary program Auto Dock Tools and nonpolar hydrogens merged. AutoDock randomized the initial position.

With α -galactosidase and glucoamylase, the configurational and translational exploration was conducted with a Monte Carlo simulated annealing technique. With β -glucosidase, the Lamarckian Genetic Algorithm implemented in the program was used. For each starting structure a total of 100 independent Monte Carlo or genetic algorithm simulations were made. For each Monte Carlo simulation there were 50 constant temperature cycles with a maximum of 3000 steps accepted or rejected. The initial temperature was $RT = 1000 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}$ and was reduced by a factor of 0.95 each cycle. All the other values for the Monte Carlo simulations as well as Lamarckian genetic algorithm search parameters were taken from the default values of AutoDock.

After docking, the 100 solutions were clustered into groups with RMS deviations less than 1.0 Å. The clusters were ranked on the basis of the lowest energy representative of each cluster. Note that the AutoDock energies as reported here may not represent the true energies, rather they are just a measure of the scoring function used.

Results and Discussion

The conformational analysis of the different molecules was performed by using a combination of experimental NMR spectroscopic data, assisted by modeling methods. The analysis of the shapes of seven-membered rings is challenging and a variety of forms may occur. The substitution of different carbon atoms by hydroxy groups, with different stereochemistries, and, moreover, by a bulky hydroxymethyl moiety must obviously modify the set of conformations that are accessible. The conformation of the seven-membered ring as well as of that of the hydroxymethyl group were explored.^[28] In all cases, the NMR spectrum obtained under acidic conditions was of higher quality than the one

recorded under neutral conditions and allowed a more precise measure of the key J and NOE parameters.

α -D-*gluco*-Like Compound 1

The experimental vicinal proton–proton coupling constants and NOE enhancements (from which interatomic H–H distances may be estimated) are shown in Table 1 and 2, respectively. Molecular mechanics, dynamics and Monte Carlo calculations predicted the existence of two major conformations, dubbed **A1** and **B1** (Figure 2), although with some flexibility around the conformers depicted in the figures. Conformer **B1** is about 5.6 kJ·mol⁻¹ more stable than **A1** according to the AMBER* force field and the GB/SA solvent model. Similar results in terms of energies and geometries were obtained when either a bulk dielectric constant ($\epsilon = 80$) or when the MM3* force field was employed. The bulk hydroxymethyl group (C7) is attached to C6 in the more stable pseudoequatorial orientation in both conformers. For simplicity, and as sugar mimics, the chosen numbering is related to the sugar nomenclature, with the deoxy position of 1–4 being C-1. The hydroxy groups at positions 3, 4, and 5 of conformer **B1** are also equatorially oriented, while OH-2 has a pseudoaxial disposition. In contrast, the OH-3 of conformer **A1** is the only hydroxy group that assumes a relative pseudoaxial orientation. Table 1 also gives the AMBER*-computed proton–proton dihedral angles for **A1** and **B1**, along with the estimated couplings. Table 2 shows the AMBER*-MM/MD predicted average interatomic distances, along with the expected NOEs. It may

be observed that conformers **A1** and **B1** may be differentiated on the basis of the expected couplings for $J_{1,2}$ and $J_{3,4}$. Indeed, the experimental data seem to indicate that **B1** is predominant (Table 1) although with some contribution from **A1**-type conformers. The experimental couplings for the vicinal ring proton pairs can be explained using the same rationale. According to the data, similar conformational equilibria are seen at neutral and acidic pH.



Figure 2. Conformations **A1** (right) and **B1** (left) of α -D-*gluco*-like analogue 1 (AMBER*; $\epsilon = 80$)

Similar conclusions are reached from the interatomic distances. In this case, key differences between the two calculated conformations are found for the H1'–H3 and H2–H5 proton pairs. Again, the experimental NOEs suggest a major contribution from **B1**-type conformers, since the H1'–H3 cross-peak displays an appreciable intensity and the H2–H5 cross-peak intensity is just above the noise level, in contrast to what is expected for the **A1**-type geometry. The average distances and NOE values obtained from the MD calculations are in all cases in between those values predicted for the single **A1** and **B1** conformers and are also in agreement with the observed data. Thus, the MD trajectory seems to provide a reasonable estimate of the conformational distribution (Table 2). Indeed, several reversible transitions between the **A1** and **B1** forms (Supporting Information, see also the footnote on the first page of this article) take place during the simulation, which also indicates that the energy barrier for interconversion should be relatively low.

Table 1. Experimental and expected $^3J_{H,H}$ and estimated torsion angles (τ) for the α -D-*gluco*-like derivative 1

$^3J_{H,H}$	Experimental		Expected (MM/MD/MC)			
	$^3J_{H,H}$ (Hz)		Conformer B1		Conformer A1	
	Neutral pH	Acidic pH	τ (°)	J (Hz)	τ (°)	J (Hz)
$J_{1,2}$	< 1.5	< 1.5	69.5	1.0	86.3	1.6
$J_{1,2}$	6.0	6.0	48.8	5.0	154.3	9.7
$J_{2,3}$	4.4	4.4	52.6	3.1	41.8	4.5
$J_{3,4}$	8.0 ± 0.5	9.2	175.4	10.0	153.3	6.4
$J_{4,5}$	9.1	9.1	160.4	9.7	160.9	9.7
$J_{5,6}$	8.7	8.7	160.1	8.6	171.1	10.3

Table 2. Experimental and calculated NOEs and H–H distances for α -D-*gluco*-like derivative 1

Proton pair	Experimental NOE		Molecular modeling			
	Intensity [a]	Upper limit distance [b]	MM (τ)		MD	
			Conformer A1	Conformer B1	$\langle r^{-6} \rangle^{-1/6}$	NOE intensity [c]
1'-2	ms	2.8	2.6	2.5	2.6	6.6
1-2	m	2.9	3.0	2.4	2.8	3.7
1'-3	mw	3.1	4.2	2.6	3.2	1.3
1'-5	w	3.5	4.2	2.4	3.2	1.5
2-3	s	2.6	2.3	2.4	2.4	9.7
2-5	vw	4.0	2.4	3.9	2.7	4.2
3-4	m	2.9	3.0	3.1	3.1	2.1
3-5	ms	2.8	2.8	2.3	2.7	4.8
4-5	m	2.9	3.0	3.0	3.1	2.0
4-6	s	2.6	2.3	2.7	2.5	8.3
5-6	mw	3.1	3.0	3.0	3.1	1.9

[a] Average of those obtained at different mixing times. s: strong; ms: medium strong; m: medium; mw: medium weak; w: weak; vw: very weak. [b] Upper limits of distances (Å) are provided, according to the observed intensities, as 2.6, 2.8, 2.9, 3.1, 3.3, 3.5 Å. [c] NOE intensities calculated with NOEPROM (%).

Regarding the rotamer distribution around the C6–C7 linkage of the hydroxymethyl group, Table 3 gives the expected coupling values for the three possible staggered rotamers and also the experimental data for comparison. The conformers were dubbed *gg*, *gt*, and *tg*, following the currently used nomenclature for sugars. The GB/SA AMBER* calculations predicted small energy differences between the three rotamers (less than 3 kJ·mol⁻¹), *gt* being the most populated one. However, the observed results, with one small and one medium coupling constant value, indicate that a rotational equilibrium between the *gg* and the *gt* rotamers occurs, with a similar population of both forms. Similar behavior has been described for Glc/Man pyranose rings, since in these cases, the equatorially oriented O4 in the six-membered chair of Glc/Man precludes the existence of the *tg* rotamer displaying destabilizing O1–O3 interactions. The results obtained at neutral and acidic pH are very similar, which indicates the same type of equilibrium exist under both experimental conditions. Thus, the state of protonation of the nitrogen atom does not seem to influence the conformational distribution at the C6–C7 torsion, as also observed for the seven-membered ring itself (see also Table 1).

Table 3. Experimental and expected coupling constants (Hz) [from the proton–proton torsion angles, in brackets (°)] for the three staggered rotamers of the hydroxymethyl group of α -D-*gluco*-like compound 1; the geometry of the B1 conformer was employed

	Exp. NMR			
		<i>gt</i>	<i>tg</i>	<i>gg</i>
ΔE (kJ/mol) ^[a]		0.0	1.8	2.8
$^3J_{\text{H-H}}$ (τ)	6–7	2.0	3.7 (60.5)	10.9 (177.4)
	6–7	6.5	10.9 (179.3)	4.1 (62.8)
				1.6 (59.6)

[a] Calculated with AMBER*; GB/SA.

β -L-*ido*-Like Compound 2

Compound 2 differs from 1 by the stereochemistry at position C6, to which the C7 hydroxymethyl group is attached. The experimental and calculated coupling constants are given in Table 4, while the corresponding NOE-based information is gathered in Table 5. Again, only the results obtained by using AMBER* and GB/SA are shown, since those with MM3* and a bulk dielectric constant of 80 are very similar.

Table 4. Experimental and expected $^3J_{\text{H,H}}$ and estimated torsion angles (τ) for the β -L-*ido*-like derivative 2

$^3J_{\text{H,H}}$	Experimental		Expected (MM/MD/MC)			
	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)		Conformation A2		Conformation C2	
	Neutral pH	Acidic pH	τ (°)	J (Hz)	τ (°)	J (Hz)
$J_{1,2}$	<1.5	2.5	83.6	1.8	65.0	1.2
$J_{1,2}$	6.0	6.5	160.3	10.3	53.1	4.4
$J_{2,3}$	<1.5	1.5	42.4	4.3	78.0	1.0
$J_{3,4}$	7.0	6.3	147.3	5.4	161.6	7.7
$J_{4,5}$	3.0	2.8	165.4	10.0	91.0	0.7
$J_{5,6}$	<1.5	<1.0	63.5	3.2	80.0	0.4

The Monte Carlo search followed by minimization produced two stable conformations of the β -L-*ido*-like compound 2. One of them, named A2 had a very similar geometry to that described above as A1 for the α -D-*gluco*-like derivative 1. The second one was not exactly like B1, but somehow distorted, probably due to the different stereochemistry at C6, and was dubbed C2 (Figure 3). This was the global minimum, stabilized with respect to A2 by 12.5 kJ·mol⁻¹. The conformational equilibrium was evaluated as above. From the coupling values, key differences between the conformers are expected for $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ and $J_{4,5}$ (Table 4). It is evident that the observed values are between those expected for A2 and C2. From the NOE data, the major proton–proton interatomic distance differences occur for the H1'–H3, H1'–H6 and H3–H6 proton pairs (Table 5). Therefore, a conformational equilibrium between A2 and C2 is evident, C2 being predominant. By comparing the major conformers of α -D-*gluco* (1) and β -L-*ido* (2), B1 and C2, respectively, we can assume that the difference is due to the necessity of the hydroxymethyl group to adopt a pseudoequatorial orientation, which cannot be accommodated by the B1-type geometry. Distortion of the ring B seen in C can be attributed to the different conformation at C6. Despite the relatively high predicted energy difference, which would preclude the existence of A2-type conformers, their presence is acknowledged due to the experimental observations. Moreover, MD simulations starting from either A2 or C2 gave rather stable trajectories with no interconversions, somehow proving the conformational stability of these geometries.

The conformation of the lateral C6–C7 chain was also analyzed. The highest relative energy of the three possible rotamers is ca. 4 kJ·mol⁻¹ (from *gg* to *gt*, see Table 6). The coupling constants for the hydroxymethyl group of the three main rotamers are shown in Table 6. Following the reasoning used above for compound 1, the two intermediate values obtained at neutral pH are in agreement with an almost 50:50 conformational distribution of the *gt* and *tg* rotamers, as expected for L-*ido*-type sugars, with essentially no contribution from the *gg* form. However, in this case, lowering the pH towards acidic conditions (pH = 4.5) influences the conformational distribution of the lateral chain. Indeed, the increase in one of the $J_{6,7}$ couplings (from 7 to 9 Hz) is in agreement with a change in the conformational distribution to a 75:25 ratio in favor of the *gt* rotamer.

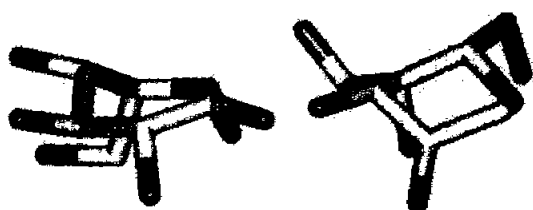
β -D-*manno*-Like Compound 3

The experimental (at acidic pH) and calculated coupling constants of β -D-*manno*-like compound 3 are compared in Table 7. The difference between compounds 1 and 3 lies in the stereochemical differences at positions 2 and 3 (sugar-related nomenclature). In this case, again two conformers A3 and B3 were found by the MC protocol with very similar geometries to those found for 1. The main difference lies in the relative disposition of the substituents at C2 and C3 and in this case these groups are orientated differently. Thus, the OH-3 and OH-2 groups of conformer B3 are axially and equatorially oriented, respectively, while in con-

Table 5. Experimental and calculated NOEs and H–H interatomic distances for the β -L-ido-like derivative 2

Proton pair	Experimental NOE		Molecular modeling MM (τ)		MD \leftarrow -6 \rightarrow -1/6
	Intensity [a]	Upper limit distance	Conformer A2	Conformer C2	
1'-2	ms	2.8	2.6	2.5	2.5
1-2	ms	2.8	3.1	2.4	2.6
1'-3	m	2.9	4.2	2.4	3.1
1'-4	vw	4.0	4.1	4.5	4.4
1'-6	mw	3.1	4.1	2.4	3.0
2-3	s	2.6	2.3	2.6	2.5
2-4	vw	4.0	3.7	3.8	3.8
2-6	vw	4.0	3.8	4.0	3.9
3-4	mw	3.1	3.0	3.0	3.0
3-6	ms	2.8	4.9	2.3	3.1
4-5	ms	2.8	3.1	2.6	2.8
5-6	ms	2.8	2.5	2.6	2.6

[a] s: strong; ms: medium strong; m: medium; mw: medium weak; w: weak; vw: very weak.

Figure 3. Conformations A2 (left) and C2 (right) of β -L-ido-like analogue 2 (AMBER*; GB/SA)Table 6. Experimental and expected coupling constants (Hz) [from the proton–proton torsion angles (τ), in brackets] for the three staggered rotamers of the hydroxymethyl group of the β -L-ido-like compound 2; the geometry of the major C2 conformer was employed

	Experimental (neutral / acidic pH)			
		gg	gt	tg
ΔE (kJ/mol) ^[a]		0.0	4.2	2.7
$^3J_{\text{H,H}}$ (τ)	6-7	7.0 / 5.5	2.4 (59.2)	3.7 (65.9)
	6-7	7.0 / 9.0	1.6 (59.8)	10.9 (179.5)
			10.7 (174.5)	3.7 (60.2)

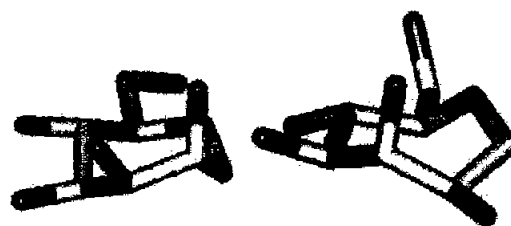
[a] Calculated with AMBER*; GB/SA.

Table 7. Experimental and expected $^3J_{\text{H,H}}$ and estimated torsion angles (τ) for the β -D-manno-like derivative 3

$^3J_{\text{H,H}}$	Experimental $^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)	Expected (MM/MD/MC)			
		Conformer A3		Conformer B3	
		τ ($^\circ$)	J (Hz)	τ ($^\circ$)	J (Hz)
$J_{1',2}$	7.0	38.5	6.4	134.5	8.9
$J_{1,2}$	5.5	79.9	0.9	35.8	7.9
$J_{2,3}$	<1.5	32.2	5.5	81.7	0.8
$J_{3,4}$	<1.5	41.7	4.6	66.5	1.6
$J_{4,5}$	8.5	158.2	9.8	172.2	8.9
$J_{5,6}$	9.0	173.2	10.3	166.4	10.1
$J_{6,7a}$	2.8	56.7	4.2	54.3	2.1
$J_{6,7b}$	7.0	11.1	11.1	65.1	1.9

former A3 the OH-3 and OH-2 groups are equatorially and axially oriented, respectively, with the hydroxymethyl group always adopting a pseudoequatorial orientation. The exper-

imental data indicate the existence of a conformational equilibrium between A3 and B3 with the B form prevalent, as observed for 1 (Figure 4). Actually, the application of the MM/MD/MC protocols to β -D-manno (3) produced results remarkably similar to those for α -D-gluco (1).

Figure 4. Conformations A3 (left) and B3 (right) for the β -D-manno-like analogue 3 (AMBER*; GB/SA)

The couplings for the hydroxymethyl group of 3 are shown in Table 7, while the reasoning can be followed with the Newman projections and the expected values for *gg*, *gt*, and *tg* rotamers given in Table 7. The observed values (2.8, 7.0 Hz) are in agreement with a *gg*–*gt* equilibrium similar to those predicted for Glc/Man pyranose analogues (see above for 1), but with a higher predominance of *gt* rotamers than was the case with 1.

α -L-gulo-Like Compound 4

The peaks in the ^1H NMR spectrum of 4 showed extensive overlapping at any pH, and it was not possible to unambiguously deduce the relevant *J* couplings and/or NOEs to account for the conformational distribution. However, the

Figure 5. Conformations A4 (right) and B4 (left) for the α -L-gulo-like analogue 4 (AMBER*; GB/SA)

application of the modeling protocol also led to a participation of two chair-like forms, dubbed **A4** and **B4** (Figure 5), similar to those reported for **2**, with the **B4** conformer being the preferred one from the molecular mechanics calculations. Indeed two axial substituents may be observed for **A4**, namely the hydroxymethyl group and OH-2, while only OH-3 adopts an axial disposition in conformer **B4**.

Therefore, the conformational behavior of the four compounds can be described as a conformational equilibrium between two calculated chair-like conformations, with one being predominant. The hydroxymethyl substituent group can also adopt two conformations, with one predominating in some cases.

The Bound State

In a further step, we investigated the mode of binding of these molecules to glycosidase enzymes. NMR experiments

have been shown to be useful for deducing the conformation of carbohydrate analogues bound to lectins, and in some cases, to enzymes. Thus, we performed TRNOE and STD experiments in order to study the complexes of **3** with bovine liver β -galactosidase and with the β -glucosidase from almonds. Unfortunately, it was not possible to obtain any NMR spectroscopic data for **3** bound to the former enzyme. Very probably, given the good inhibition ability of **3**, the kinetic features of the molecular recognition phenomenon are not suitable for the strict requirements of STD and TRNOE experiments. Fortunately, both STD and TRNOE experiments (Figure 6) permitted us to deduce some information as regards the binding of **3** to the β -glucosidase from almonds. The STD experiment shows that the major transfer of magnetization from the enzymic protons to the ligand involves H2, H3, H4, and to some extent H5 atoms, that is, one of the sides of the molecule.

Figure 6 allows the NOESY spectrum (mixing time 300 ms) of free **3** to be compared with the TRNOESY spectrum

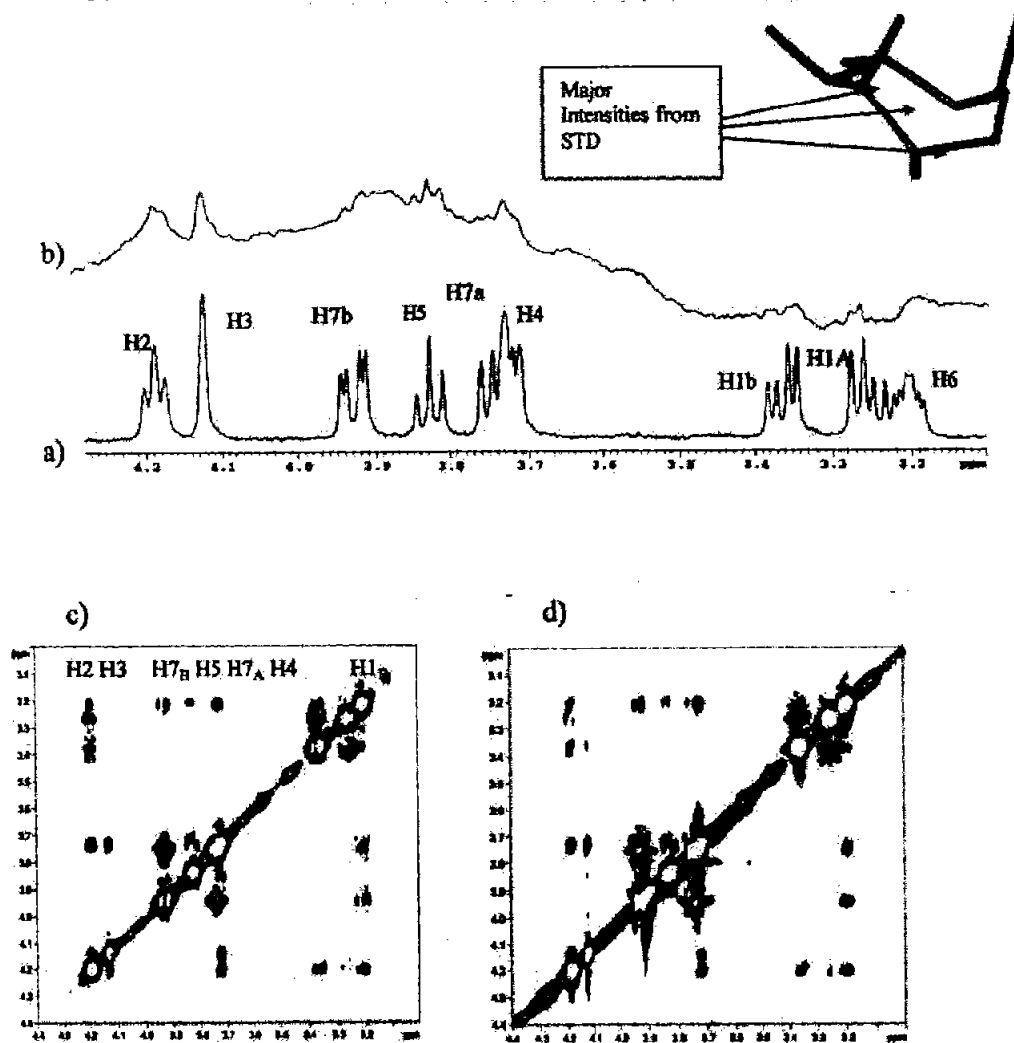


Figure 6. (a) ^1H NMR spectrum of the free ligand (1.5 mM) (50 mM in phosphate buffer, pH 5.8, and 25 °C); (b) ^1H NMR STD spectrum of the ligand (1.5 mM) bound to almond glucosidase (50 μM) (50 mM in phosphate buffer, pH 5.9, and 25 °C); NOE data for **3** in the free and enzyme-bound states: (c) NOESY (300 ms) of free **3**; (d) TRNOESY (150 ms) of **3** (1.5 mM) with almond glucosidase (50 μM)

of 3 (mixing time 150 ms) in the presence of the glucosidase (30:1 molar ratio). It is observed that despite some anti-phase character in the cross peaks of the spectrum of the free molecule, as expected for a small molecule and a relatively short NOE mixing time, the set and pattern of the observed cross peaks are basically identical. This seems to indicate that very probably, the β -glucosidase from almonds recognizes 3 in its major conformation present in solution, that is 3B.

Inhibition Experiments

The inhibition ability of these molecules towards several glycosidases has been demonstrated previously.^[9] As shown below, docking experiments enabled us to predict the relative inhibitory ability of these compounds. In order to test whether this protocol (NMR, molecular mechanics + docking) could be extended to other glycosidases, the inhibition abilities of 1–4 towards two additional glycosidases were evaluated and the percentages of inhibition at a concentration of 1 mM of the inhibitor were determined at optimal pH, and at 35 °C. For G1 glucoamylase,^[27] the percentages of inhibition observed for compounds 1, 3, and 4 were 23%, 39%, and 52%, respectively, while compound 2 showed no inhibition. Curiously, the fagomine homologue, with only three substituents,^[9] displayed a 61% inhibition at a 1 mM concentration. For the A385T mutant of β -glucosidase from *Paenibacillus polymyxa*,^[26] only the β -D-manno-like analogue (3) was able to inhibit this enzyme (72% inhibition at a 1 mM concentration, which corresponds to an IC_{50} of 350 μ M). As will be shown in the following section, the predictions of the docking experiments perfectly match the observed inhibitions. We wish to emphasize the fact that the docking experiments were carried out before performing the inhibition assays.

Molecular Docking of Compounds 1–4 Towards Glycosidases

With all this information available, we decided to explore the atomic features of the interaction process. Therefore, molecular docking experiments of the two major conformations of each of the four compounds 1–4 in the binding site of three different glycosidases were performed to find the most favored conformation of these analogues in their binding state and to try to rationalize the observed inhibitory capacity of these molecules. They are indeed able to interact with different enzymes, even when they show different relative stereochemistries to those of the compounds targeted by the enzymes.

Thus, the two main low energy conformers of the four monosaccharide analogues 1–4 in solution were docked in the binding site of α -galactosidase from rice^[25] (family GH27, with a β/α_8 fold, and two Asp catalytic residues, Asp185 and Asp130) as an analogue of *A. niger* α -galactosidase, glucoamylase from *A. awamori* var. X-100^[26] (family GH15, with a α/α_6 fold, and two Glu catalytic residues, Glu179 and Glu400), and β -glucosidase A from *B. polymyxa*^[27] (family GH1, with a β/α_8 fold, and two Glu cata-

lytic residues Glu166, Glu352) using AutoDock 3.0. These enzymes were chosen since their crystallographic structures (see Table 8) with some inhibitors have been published. Furthermore, they belong to the same families and therefore may resemble the features of some of the enzymes whose inhibition features by 1–4 have been studied.

Table 8. Details of the enzyme X-ray crystal structures

Enzyme	PDB Code	EC Number	Resolution (Å)	Reference
α -Galactosidase from rice	1UAS	3.2.1.22	1.50	[25]
Glucoamylase from <i>A. awamori</i> var. X100	1DOG	3.2.1.3	2.40	[26]
β -Glucosidase A from <i>B. polymyxa</i>	1BOG	3.2.1.21	2.30	[27]

Validation of the Docking Method

To ensure that the ligand orientations and positions obtained from the docking studies were likely to represent valid and reasonable potential binding modes of the inhibitors, the docking parameters were first validated for each crystal structure used.^[25–27] Each ligand found in the crystal structure of the enzyme–inhibitor complexes was docked into its corresponding enzyme and the AutoDock results were compared with the X-ray ones. The results for the validation method are given in Table 9. The low number of structures found for each cluster suggests that several independent docking runs can be conducted with ease, as performed here, to allow the minimization protocol to find a true energy minimum. Thus, the root mean square deviations (RMSD) for the lowest energy member indicate that the docking parameters can successfully predict the positions of the natural ligands, especially of D-galactose.

Table 9. Docking details of the natural ligands

Protein	Ligand	Cluster (structures)	RMSD
α -Galactosidase, rice	D-Galactose ^[25]	1 (1)	0.75
Glucoamylase, <i>A. awamori</i> var. X100	1-Deoxyneojirinydin ^[26]	1 (2)	1.45
β -Glucosidase A, <i>B. polymyxa</i>	Gluconic acid ^[27]	1 (7) 2 (5)	1.12 1.08

Docking of Compounds 1–4 in α -Galactosidase from Rice, as a Model of Coffee Bean α -Galactosidase

After energy minimizations with the AMBER* force field, all protonated structures maintained the initial geometry, referred to as A, B or C. The results of docked monosaccharide analogues in the binding site of α -galactosidase from rice are listed in Table 10. The type of conformation (A, B or C) is given next to the compound code. The results of the inhibition studies of α -galactosidase from coffee beans are also included.^[9] All the compounds 1–4 were found to occupy the same binding site as D-galactose within α -galactosidase. The different conformers can bind in approximately the same region of the enzyme, with conformer 1A having the most favorable interaction energy with the enzyme (see Table 10), being more favorable than

Table 10. Docking of monosaccharide analogues in the binding site of α -galactosidase from rice^[25]

Comp. conformer	Cluster (structures)	Docked energy [a]	$\Delta G_{\text{binding}}$	Intermolec. energy	Internal energy of ligand	% Inhibition ^[b] (coffee beans)
1A	1 (1)	-8.10	-7.77	-8.08	-0.02	98
1B	1 (1)	-7.98	-7.64	-7.95	-0.03	
2A	1 (4)	-7.77	-7.53	-7.84	+0.07	88
2C	1 (3)	-6.47	-6.19	-6.51	+0.03	
4A	1 (2)	-7.28	-7.38	-7.69	+0.41	74
4B	1 (2)	-7.29	-6.81	-7.12	-0.17	
3A	1 (1)	-7.42	-7.04	-7.35	-0.06	52
3B	1 (1)	-7.29	-7.12	-7.43	+0.15	

^[a] All energies are in kcal·mol⁻¹. ^[b] At a concentration of 1 mM of inhibitor, optimal pH, see ref.^[9]

conformer 1B by about 0.5 kJ·mol⁻¹, which also binds to the enzyme better than any other conformer of the other compounds. As a key example, the conformation 1A of the D-glucose analogue in the protein's binding site is shown in Figure 7.

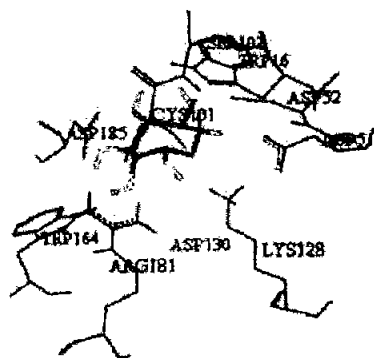


Figure 7. Docked structure of conformer 1A of the D-glucose analogue in the binding site of α -galactosidase from rice^[25]

The same amino acid residues involved in the binding of galactose are also involved in the proposed complexes of the different monosaccharide mimics. In the crystal,^[25] Arg181, Trp164, as well as Asp185 formed hydrogen bonds with the O2 oxygen atom of galactose. Lys128 is hydrogen bonded to the two hydroxy oxygen atoms O3 and O4. Asp51 and Asp52 are hydrogen bonded to O4 and O6 atoms, respectively. In addition, a hydrophobic contact is observed for residue Trp16. The activity of 1A as a galactose analogue can be explained by the replacement of the axial O4 of galactose by an axially oriented O3 in the 1A conformer (Figure 7). Asp185 provides a bifurcated hydrogen bond to both O4 and O5, which adopt a pseudoequatorial orientation. Lys128, Arg181, Asp 51, and Asp52 are also involved in hydrogen bonding. Additionally, in this binding mode for 3, the seven-membered ring of 1A is surrounded by Trp16 and Trp164, a type of sugar–aromatic interaction seen in a variety of complexes between proteins and carbohydrates,^[29] which is also present in the other two docking models (see below). Also, the additional stabilization found in this conformer is probably due to hydrogen bonding between one of the protons attached to the nitrogen and Asp51, a feature that only occurs for the 1A conformer.

Most strikingly, a fairly good quantitative relationship is observed between the experimental percentage of enzyme inhibition and the estimated free energy of binding for all compounds (Figure 8). This good agreement indicates that the binding modes proposed are reasonable. Although these results should be taken with caution due to the different nature of the enzymes tested for inhibition and used for docking, it is tempting to try to rationalize the interaction on the basis of the 3D structure of the complex.

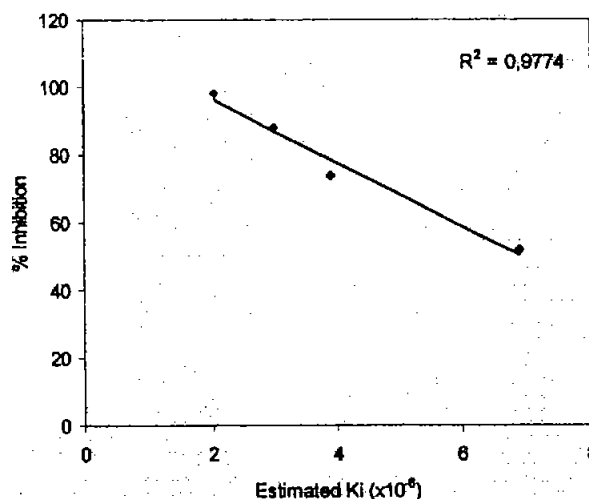


Figure 8. Relationship between the inhibition measured^[9] for *A. niger* α -galactosidase and the estimated K_i (inhibition constant) (from the interaction binding energies) of 1–4 for α -galactosidase of rice; the measured inhibition versus the free energy of binding also showed a fairly good correlation ($r^2 = 0.985$)

Glucoamylase from *A. awamori*

The results of the docking protocol for the binding of 1–4 to the glucoamylase from *A. Awamori* are summarized in Table 11. The X-ray structure of this enzyme presents its complex with 1-deoxynojirimycin.^[26] Residues that provide hydrogen bonding to 1-deoxynojirimycin are Asp55, Arg305, and Arg54. Besides, Glu179 is the catalytic acid and Glu400 is the catalytic base. The available biological data concerning inhibition^[9] with *A. Niger* and G1 glucoamylase (this work) are also included in the same table. It can be observed that the inhibition profile for both enzymes is similar.

Table 11. Docking of monosaccharide analogues in the binding site^[26] of glucoamylase from *A. awamori*

Conformer	Cluster (structures)	Docked energy ^[a]	$\Delta G_{\text{binding}}$	% Inhibition ^[b] (G1 glucoamylase)	% Inhibition ^[b] (<i>A. niger</i>)
1A	1 (8)	-9.33	-9.12	24	NI
1B	1 (3)	-9.73	-9.32		
2A	1 (1)	-9.35	-8.98		NI
	3 (10)	-9.14	-8.88		
2C	1 (7)	-9.62	-9.28	NI	
	2 (14)	-9.43	-8.95		
4A	1 (2)	-9.21	-9.02		45
4B	1 (9)	-9.83	-9.61	52	
3A	1 (6)	-9.64	-9.19		34
3B	1 (7)	-9.49	-9.36	39	

In all cases, the docking protocol again leads to a binding mode fairly similar to that present in the crystal structure, with a perfect superimposition between 1-deoxynojirimycin and the glycomimetics. The residues mentioned above are interact similarly with the different glycomimetics. However, in this case, the best binding energy is provided by the α -L-gulo-like compound 4 in the 4B conformation. The structure of 4B docked in the enzyme's binding site is depicted in Figure 9 (a). Apart from hydrogen bonding involving Asp55, Arg305, Arg54, Glu179, and Glu400, there are also interactions with several aromatic residues (Tyr48, Trp52, Trp178, Trp317, and Trp417) that further stabilize 4B. There is a fairly good superimposition with 1-deoxynojirimycin in the X-ray complex,^[26] and since only O3 of 4B adopts a pseudoaxial orientation, the rest of the hydroxy groups may resemble the D-gluco-type configuration. Again, there is a very good correlation between docked energies, binding energies, and the inhibition data (Table 11).^[9] The compounds that provided no inhibition or weak inhibition to both enzymes are those that have the worst binding energies. The data suggest that compound 4 will be bound in a B-type conformation. The relative docked energies of α -L-gulo, 4B, and β -D-manno, 3A, analogues agree with the experimental relative inhibition of the two glucoamylases.^[9]

β -Glucosidase A from *B. polymyxa*

The results of these docking experiments and the inhibition data (for β -glucosidases from almonds^[9] and *B. Polymyxa*, this work) are summarized in Table 12. The best docking and binding affinity is provided by conformation 3B of the β -D-manno-like analogue, as depicted in Figure 9 (b).

Again, the docking results predict that the monosaccharide analogues occupy the same binding site as the natural acyclic gluconic acid, as observed for the perfect superimposition for 3B and the ligand in the crystallographic dataset^[27] [Figure 9 (b)]. In the crystal structure, hydrogen bonding to the ligand is provided by Gln20, His121, Glu405, and the two catalytic residues, Glu166 and Glu352. For all compounds, the conformation with the lowest docking energy is the one that predominates in free solution, with the exception of compound 2. Strikingly, only the compound with the best docking energy (compound 3) is able to inhibit *B. polymyxa*, while the best docking energies (*manno* 3 and *gulo* 4) correlate well with the inhibition of

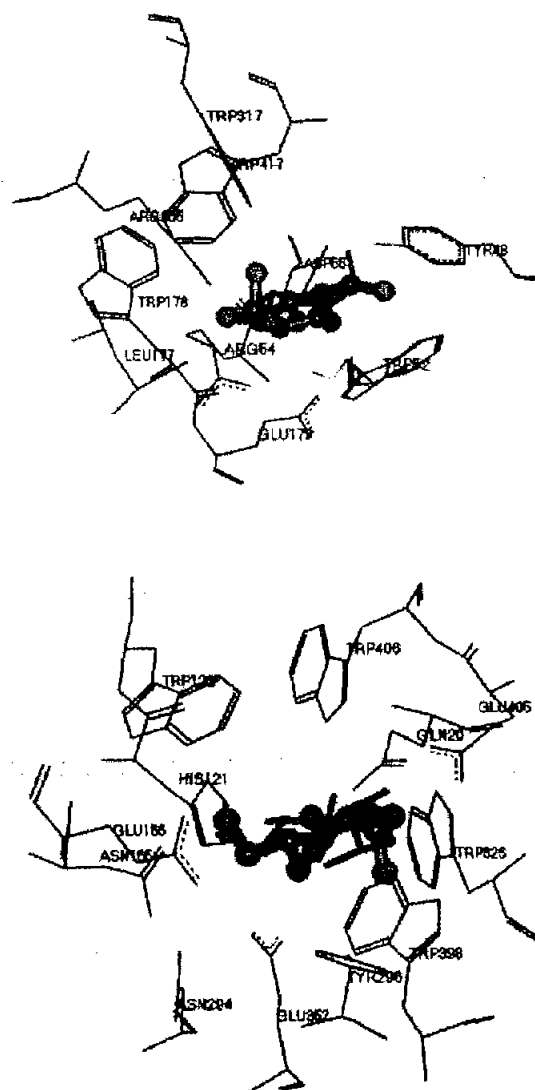


Figure 9. (a) The 4B conformation of the α -L-gulo-like compound in the binding pocket of the glucoamylase from *A. awamori*;^[26] only O3 adopts a pseudoaxial orientation; (b) the 3B conformation of the β -D-manno-like compound in the binding pocket of the β -glucosidase A from *B. polymyxa*;^[27] only O3 adopts a pseudoaxial orientation; monosaccharide analogues are represented as ball and stick models, and the ligands in the X-ray structure [deoxynojirimycin^[26] in (a) and gluconic acid^[27] in (b)] as stick models; hydrogen atoms have been removed for clarity

Table 12. Docking of monosaccharide glycomimetics in the binding site of β -glucosidase A from *B. polymyxa* [27]

Conformer	Cluster (structures)	Docked energy [a]	$\Delta G_{\text{binding}}$ [a]	% Inhibition [b] (<i>B. polymyxa</i>)	% Inhibition [b] (almonds)
1A	1 (15)	-10.09	-10.05	NI	
1B	1 (57)	-10.87	-10.55		NI
	1 (13)	-10.32	-9.94	NI	
2A	2 (45)	-10.24			NI
	1 (7)	-9.83	-9.46		
2C	2(35)	-9.68	-9.42		
4A	1 (22)	-10.22	-9.95	NI	39
4B	1 (58)	-10.74	-10.28		
3A	1 (16)	-10.23	-9.99	72	62
3B	1 (44)	-11.39	-11.11		

[a] All energies are in kcal·mol⁻¹. [b] At a concentration of 1 mM of inhibitor, optimal pH, see ref.[9] NI: unmeasurable inhibition.

β -glucosidase from almonds. Therefore, the binding mode shown in Figure 9 (b) may be taken as an indication of the binding of these monosaccharide analogues. In the docking complex, all the residues involved in hydrogen bonding to gluconic acid in the crystal, Asn165 and Asn294 interact with the ligand, which is in turn surrounded by Tyr296, and four Trp residues, Trp122, Trp326, Trp398, and Trp406. The almost equatorial orientation of the substituents of 3B (except for O3) provides a good match for the required glucose shape that this glucosidase is able to hydrolyse.

Conclusions

These polyhydroxyazepan glycomimetics 1–4 may adopt two conformations in solution which display some selectivity towards different glycosidases. On this basis, they have been docked in the binding sites of three selected enzymes whose X-ray coordinates are available. These enzymes, which belong to the same family as those used in the inhibition assays, served as models to predict the actual conformation of the analogues in the binding state. In all cases a strikingly good correlation was observed between the docked energies of the models and the percentages of inhibition of the tested enzymes. Although with the α -galactosidase from rice, the preferred conformation of the best analogue in the bound state is the less favored one in solution (although there is still selectivity with respect to the other analogues), for the other two chosen enzymes, glucoamylase from *A. awamori* and β -glucosidase A from *B. polymyxa*, the preferred conformer for binding is the one which is more populated in solution. According to our results, this protocol may be used to understand the inhibition ability of glycomimetics. Further studies in our laboratories are aimed at the design of novel analogues with enhanced inhibitory potency.

Acknowledgments

We would like to thank the European Community's Human Potential Programme (under contract HPRN-CT-2002-00173), the DGICYT of Spain (Grant BQU2003-03550-C03-01) and the Swiss National Science Foundation for financial support. We also

thank the Ecole Normale Supérieure for the short stay of J.J.-B. in Paris. K.M.-M. and J.L.M.-F. thank CONACYT and the Universidad Nacional Autónoma (México) for a travel grant. We are indebted to Dr. Z. Fujimoto (Tsukuba, Japan) for providing the X-ray coordinates of rice α -galactosidase prior to availability and to Dr. A. Olson (Scripps Research Institute, USA) for providing AutoDock and auxiliary programs. We also thank Dr. J. Sanz-Aparicio (Madrid, Spain) and Dr. B. Svensson (Carlsberg Laboratory, Denmark) for samples of *B. polymyxa* glucosidase and G1 glucoamylase, respectively.

- [1] [1a] V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515–553. [1b] O. R. Martin, P. Compain, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, i–iv.
- [2] A. Mitrakou, N. Tountas, A. E. Raptis, R. J. Bauer, H. Schulz, S. A. Raptis, *Diab. Med.* **1998**, *15*, 657.
- [3] T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 561–574.
- [4] [4a] J. E. Groopman, *Rev. Infect. Dis.* **1990**, *12*, 908–911. [4b] G. S. Jacob, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1995**, *5*, 605–611 and references cited therein. [4c] M.-J. Papandreou, R. Barbouche, R. Guieu, M. P. Kieny, E. Fenouillet, *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 186–193.
- [5] [5a] S.-F. Wu, C.-J. Li, C.-L. Liao, R. A. Dwek, N. Zitzmann, Y.-L. Lin, *J. Virology* **2002**, *76*, 3596–3604 and references cited therein. [5b] A. Mehta, S. Ouzounov, R. Jordan, E. Simsek, X. Y. Lu, R. M. Moriarty, G. Jacob, R. A. Dwek, T. M. Block, *Antiviral Res.* **2003**, *57*, 56. [5c] P. Greimel, J. Spreitz, A. E. Stütz, T. M. Wrodnigg, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513–523.
- [6] [6a] S. L. White, T. Nagai, S. K. Akiyama, E. J. Reeves, K. Grzegorzewski, K. Olden, *Cancer Commun.* **1991**, *3*, 83–91. [6b] P. E. Goss, J. Baptiste, B. Fernandes, M. Baker, J. W. Dennis, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1450–1457. [6c] P. D. Rye, N. V. Bovin, E. Vaslova, R. A. Walker, *Glycobiology* **1995**, *5*, 385–389. [6d] A. D. Elbein, R. D. Molyneux, in *Imino Sugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond* (Ed.: A. E. Stütz), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, chapter 11, pp. 216–251. [6e] N. Zitzmann, A. S. Mehta, S. Carrouée, T. D. Butters, F. M. Platt, J. McCauley, B. S. Blumberg, R. A. Dwek, T. M. Block, *PNAS* **1999**, *96*, 11878–11882. [6f] N. Asano, *J. Enzyme Inhibition* **2000**, *15*, 215–234.
- [7] [7a] T. D. Heightman, A. T. Vasella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750–770. [7b] A. Vasella, G. J. Davies, M. Böhm, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 619–629.
- [8] J. Alper, *Science* **2001**, *291*, 2338–2343.
- [9] H. Li, Y. Blériot, C. Chantereau, J.-M. Mallet, M. Sollogoub, Y. Zhang, E. Rodríguez-García, P. Vogel, J. Jiménez-Barbero, P. Sinaÿ, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1492–1499.

- [10] T. Weimar, R. Woods, in *NMR spectroscopy of glycoconjugates* (Eds.: J. Jiménez-Barbero, T. Peters). Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [11] M. Meyer, B. Meyer, *Angew. Chem.* 1999, 111, 1902–1906; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1784–1788.
- [12] For the first applications of TRNOE in sugar–protein interactions, see: [12a] V. L. Bevilacqua, D. S. Thomson, J. H. Prestegard, *Biochemistry* 1990, 29, 5529–5537. [12b] V. L. Bevilacqua, Y. Kim, J. H. Prestegard, *Biochemistry* 1992, 31, 9339–9349. For a detailed rigorous analysis of TRNOE cross peaks, see: [12c] P. L. Jackson, H. N. Moseley, N. R. Krishna, *J. Magn. Reson., Ser. B* 1995, 107, 289–292. For recent applications, see also ref. [15].
- [13] For applications of molecular docking protocols to glycosidase enzymes, see, for example: [13a] A. Laederach, M. K. Dowd, P. M. Coutinho, P. J. Reilly, *Proteins* 1999, 37, 166–175. [13b] J. K. Choi, B. H. Lee, C. H. Chae, W. Shin, *Proteins* 2004, 55, 22–33.
- [14] For information on families of glycosidases, see: P. M. Coutinho, B. Henrissat, *Carbohydrate-Active Enzymes*, 1999; on the internet see <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/index.html>
- [15] For applications of NMR to glycostructures, see: *NMR spectroscopy of glycoconjugates* (Eds.: J. Jiménez-Barbero, T. Peters), Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [16] K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T.-L. Hwang, A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4199–4200.
- [17] For a discussion on the application of molecular mechanics force fields to sugar molecules, see: S. Pérez, A. Imberty, S. B. Engelsen, J. Gruz, K. Mazeau, J. Jiménez-Barbero, A. Poveda, J. F. Espinosa, B. P. van Eijck, G. Johnson, A. D. French, M. L. C. E. Kouwijzer, P. D. J. Grootenhuys, A. Bernardi, L. Raimondi, H. Senderowitz, V. Durier, G. Vergoten, K. Rasmussen, *Carbohydr. Res.* 1998, 314, 141–155.
- [18] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* 1990, 11, 440–467.
- [19] S. W. Homans, *Biochemistry* 1990, 29, 9110–9118.
- [20] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8551–8559.
- [21] W. C. Still, A. Tempzyk, R. Hawley, T. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6127–6129.
- [22] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* 1980, 36, 2783–2793.
- [23] A. Poveda, J. L. Asensio, M. Martín-Pastor, J. Jiménez-Barbero, *J. Biomol. NMR* 1997, 10, 29–43.
- [24] G. M. Morris, D. S. Goodsell, R. S. Halliday, R. Huey, W. E. Hart, R. K. Belew, A. J. Olson, *J. Comput. Chem.* 1998, 19, 1639.
- [25] Z. Fujimoto, S. Kaneko, M. Momma, H. Kobayashi, H. Mizuno, *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 313.
- [26] E. M. Harris, A. E. Aleshin, L. M. Firsov, R. B. Honzatko, *Biochemistry* 1993, 32, 1618.
- [27] J. Sanz-Aparicio, J. A. Hermoso, M. Martínez-Ripoll, J. L. Lequerica, J. Polaina, *J. Mol. Biol.* 1998, 275, 491.
- [28] K. Bock, J. O. Duus, *J. Carbohydr. Chem.* 1994, 13, 513–543.
- [29] See, for example: [29a] M. Muraki, *Protein Pept. Lett.* 2002, 9, 195–209. [29b] H. Kogelberg, D. Solis, J. Jiménez-Barbero, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2003, 13, 646–653, and references cited therein.

Received May 7, 2004

Toward the origin of the conformational preference of 2-methoxyoxane, a model useful to study the anomeric effect

Karina Martínez,^a Fernando Cortes,^a Ingrid Leal,^b Vanessa Reyna,^b Delia Quintana,^c Sandra Antúnez,^d and Gabriel Cuevas^{*a}

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F., México. ^b Escuela de Ciencias Químicas, Universidad La Salle, Benjamín Franklin 47, Hipódromo Condesa, 06140 México, D.F., México.

^c Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología avanzada. Instituto Politécnico Nacional. Unidad Legaria. Av. Legaria 694. Col. Irrigación 01500, México, D.F. México.

^d College of San Mateo, 1700 W. Hillsdale Blvd., San Mateo, CA 94402, USA

E-mail: gecgb@servidor.unam.mx

Abstract

The potential energy curves resulting from the C₂-O_{exo} bond rotation of 2-OMeOxane were calculated. One minimum was found for the axial conformer at MP2/6-31G(d,p); B3LYP/6-31G(d,p); and HF/6-31G(d,p) levels, and two minima in the equatorial conformer. The difference in the entropy of mixing between both conformers has a positive value, close to zero, which means that the entropy is higher for the equatorial conformer. The Scheme of rotation of the methoxy group at position 2 of oxane with six conformers, usually employed to describe this conformational process, is inadequate.

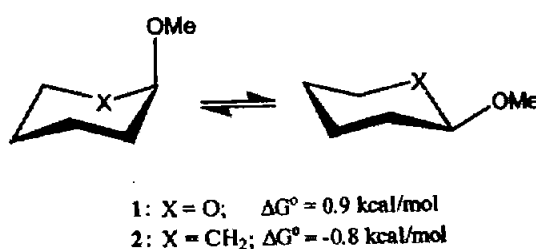
Keywords: Anomeric effect, conformational analysis, 2-methoxyoxane.

Introduction

Carbohydrates are widely distributed in Nature and are very important compounds for biological functions of living organisms.¹ Because physicochemical properties of molecules depend on their conformations or arrangements their atoms adopt in space,² it is fundamental to understand what are the principles that control these conformational preferences. Amongst the conformational phenomena involved in the control of the molecular arrangements observed in carbohydrates, the anomeric³ and the gauche effects⁴ are the most prominent.

The term *anomeric effect* was introduced in 1958 by Lemieux⁵ and refers to the tendency of an electronegative substituent at C₂ of a pyranoid ring (see Scheme 1) to adopt the axial rather than the equatorial orientation, in contrast with expectations based exclusively on steric

considerations. The phenomenon is not restricted to carbohydrates, and the anomeric effect was subsequently studied in simpler analogues for isolation from other conformational effects such as tetrahydropyran derivatives where the 2-methoxy derivative has been widely studied.



Scheme 1.

Computational limitations led first to the use of dimethoxymethane as a simplified model of the anomeric segment O-C-O,⁷ but with stronger computational power, models such as 2-methoxyoxane (2-OMe-oxane or 2-methoxytetrahydropyran, 2-OMe-THP **1**, Scheme 1), where computational and experimental results can be directly compared, more thorough computational methods can be applied in reasonable time. The conformational preference of 2-MeO-oxane is a good model for the study of the anomeric effect, because it not only allows its isolation from other conformational effects, but also is easy to synthesize, and to analyze by both, spectroscopic⁶ and computational methods.⁸⁻¹⁰

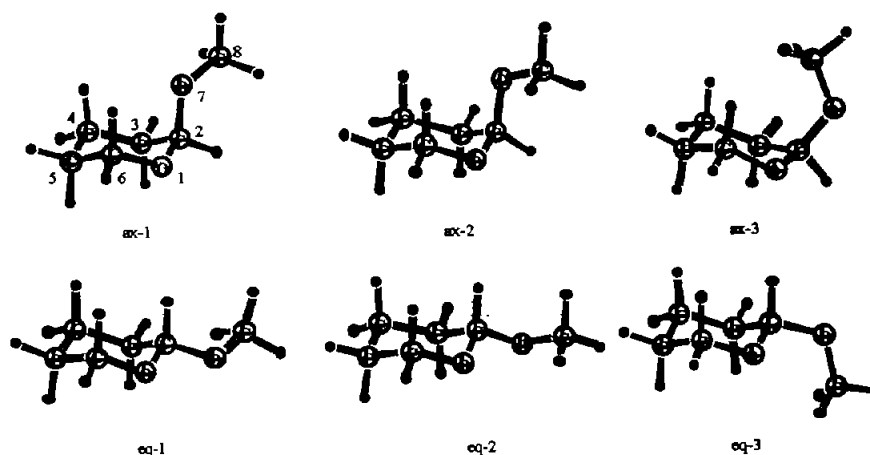
Recently, the study of the contributions of the electronic delocalization to the anomeric effect showed that the observed axial/equatorial conformational preference is not solely of stereoelectronic origin¹¹ since the stereoelectronic interactions present in the axial conformer are as important as the ones in the equatorial arrangement.

The anomeric effect in 2-MeO-oxane was found to be 1.7 kcal/mol, from the difference of ΔG° for the axial/equatorial equilibrium of **1**, 0.9 kcal/mol, and the A Value for the methoxy group, -0.8 kcal/mol (**2**, Scheme 1).

Experimental data support the view that the axial preference of the methoxy group in oxane is a result of entropic effects as opposed to the one where the free conformational energy would be driven by the enthalpic term of the equation, itself a function of steric, electrostatic, or stereoelectronic effects. Booth *et al.*¹², for instance, studied the conformational equilibrium for 2-OMe-THP (**1**) in the temperature range of 143 and 165 K, and found $\Delta H^\circ \approx 0.0$ kcal/mol and $\Delta S^\circ = -2.7$ ue. Also, the equilibrium of a mixture of the conformationally homogeneous *cis*- and *trans*-2-methoxy-4-methyltetrahydropyran in the presence of 4-methylbenzenesulphonic acid at 273 K and 245 K gave a *cis/trans* ratio of 0.268.

In order to account for the increased entropy in the axial isomer, Booth assumed that the populations of both rotamers ax-3 and eq-3 are negligible (Scheme 2), and that the population of the less stable rotamer ax-1 (in ax-1 \rightleftharpoons ax-2) is much greater than the population of the less stable rotamer eq-1 (in eq-1 \rightleftharpoons eq-2). However, in Booth's words "the unusually high

conformational entropy difference cannot be reconciled with the entropy of mixing, calculated on the basis of only two rotamers for each conformation, and suggests that the individual rotamers may have appreciably different entropies."



Scheme 2. Expected Rotamers of 2-Methoxytetrahydropyran

The conclusion that there is a dominant change in entropy with a small change in enthalpy, has been questioned by Lemieux¹, who suspected Booth's findings reflected specific solvation effects. The anomeric effect is indeed very sensitive to the solvent dielectric constant.¹³ It has been observed that the axial conformational preference is increased in polar solvents under a variety of experimental conditions.

Praly and Lemieux determined the solvent effect on the thermodynamic equilibria for 2-Me-THP and found ΔH° close to zero only in polar or hydrogen bonding solvents. In contrast, in CCl_4 containing mixtures, the enthalpy term was found in the range of $\Delta H^\circ = 0.6$ to 0.8 kcal/mol.¹

A calorimetric study of 4,6-dimethyl-2-methoxytetrahydropyran allowed to establish a value of $\Delta H^\circ = 1.21 \pm 0.07$ kcal/mol in gas phase.¹⁴ This value has been satisfactorily reproduced by theoretical methods incorporating electronic correlation.

The decreased entropy in the equatorial conformer was explained by Lemieux¹ in terms of a release of solvent when the equatorial conformer passes into the axial form. Solvent molecules would "trap" the equatorial conformer, losing degrees of freedom that are regained when passing to the axial arrangement. Indeed, since the endo-cyclic oxygen in the equatorial isomer is not engaged in any stereoelectronic effect it should be especially electron rich and prone to solvation.

The main goals of this paper is to determine the real participation of conformers shown in Scheme 2 in the conformational equilibrium of 1 by the evaluation of the energy potential and population curves around the C-OMe rotation, to contrast Booth's conclusion and to get the best

description possible of the gas phase potential energy, which is a necessary preliminary step to a full description of the ensemble in solution (either using a continuum model or a molecular dynamics treatment, based on, e.g. a change of parameters using the highly accurate properties obtained here). Likewise, that these gas phase results should not be directly compared with experimental data obtained in solution.

Results and Discussion

A. Energetic considerations

Complete geometry optimizations (without symmetry constraints) of axial and equatorial conformers of minimum energy (with no imaginary frequencies) were carried out at MP2/6-31G(*d,p*) and within the frame of DFT at B3LYP/6-31G(*d,p*) level with Gaussian 94 program (G94).¹⁵ In all cases, low energy isomers have a chair conformation.

Additionally, rotation of the methoxy group was carried out and energy and population curves were obtained with uniform scanning at 10° increments for dihedral angles O₁-C₂-O₇-C₈ (see numbering system in Scheme 2) in both axial and equatorial 2-MeO-oxane, allowing for complete relaxation of the rest of the atomic coordinates. Each point of the population curves, P_{*i*}, corresponds to the Boltzmann probability of the *i*th conformational state, according to equation 1.²²

$$P = \frac{e^{-E_i/RT}}{\sum_{i=1}^n e^{-E_i/RT}} \quad (1)$$

Table 1 shows the energy results at MP2 and HF/3-21G levels of theory for each relevant conformational arrangement. Table 2 shows the B3LYP/6-31G(*d,p*) energy calculations. All conformers are minima with no imaginary frequencies. It is worth noticing at this point that in Salzner and Schleyer's paper,⁹ only four minima, conformers ax-1, ax-2, eq-2, and eq-3, of the six expected for the rotation of the methoxy group were described excluding from their calculations, at HF/6-31G(*d*) level, conformers ax-3 and eq-1. On the other hand, in the absence of symmetry in **1**, and with evident computational limitations, Wiberg et al.¹⁰ considered that at HF/3-21G level it was acceptable to take into account only one minimum energy conformer for the axial configuration, ax-2, and two for the equatorial configuration, eq-2 and eq-3.

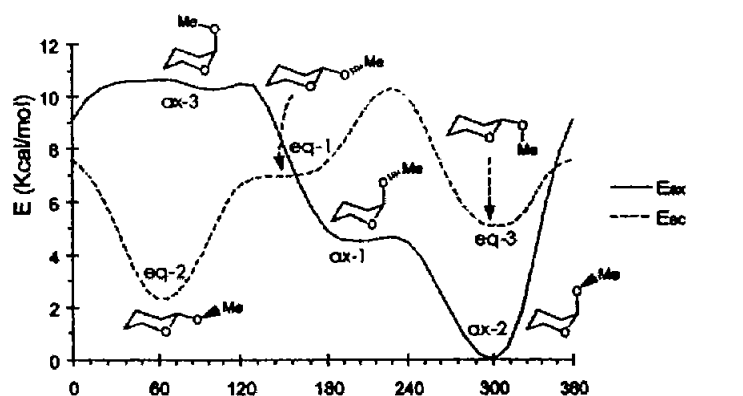
Our results show that, for all methods, the most stable conformer in terms of total energy, is ax-2 (Tables 1 and 2), followed by rotamer eq-2, only 1.2 to 2.5 kcal/mol above ax-2. Although ax-1 is of lower energy than eq-3, the former does not represent a minimum, as eq-3 does. It is lying in a well defined well from which it requires to pass energy barriers of ~2.5 and ~5 kcal/mol to become either the most stable 2-eq, and the least stable eq-1, respectively (Scheme 3).

Table 1. Energy terms of Relevant Conformers of 2-OMeTHP of lower energy at MP2/6-31G(*d,p*) and HF Level of theory at 298 K.^a

	<i>ax</i> -1	<i>ax</i> -2	<i>ax</i> -3	<i>eq</i> -1	<i>eq</i> -2	<i>eq</i> -3
Total Energy (MP2) ^a	-385.13328	-385.14045	-385.12405	-385.12943	-385.13685	-385.13251
Total Energy (HF) ^a	-383.91916	-383.92542	-383.90857	-383.91615	-383.92350	-383.91874
Enthalpy ^a	-384.94007	-384.94712	-384.93065	-384.93666	-384.94390	-384.93943
Entropy ^b	87.527	85.926	86.088	87.91	86.176	86.544
Free Energy ^{a,d}	-384.98166	-384.98795	-384.97155	-384.97843	-384.98484	-384.98055
ZPC ^a	0.18438	0.18459	0.18469	0.18385	0.18417	0.18427
Total Energy + ZPC	-385.31766	-385.32504	-385.30874	-385.31328	-385.32102	-385.31678
Rel(Total) at MP2 ^c	4.50	0.0	10.29	6.92	2.26	4.98
Rel(Correct.) MP2 ^c	4.63	0.0	10.23	7.38	2.52	5.18
Rel(Total) ^c at HF ^c	3.93	0.0	10.57	5.82	1.20	4.19
Rel(Enthalpy) ^c	4.42	0.0	10.34	6.56	2.02	4.83
Rel(Entropy) ^c	1.60	0.0	0.16	1.98	0.25	0.62
Rel(Free Energy) ^{c,d}	3.95	0.0	10.29	5.97	1.95	4.64

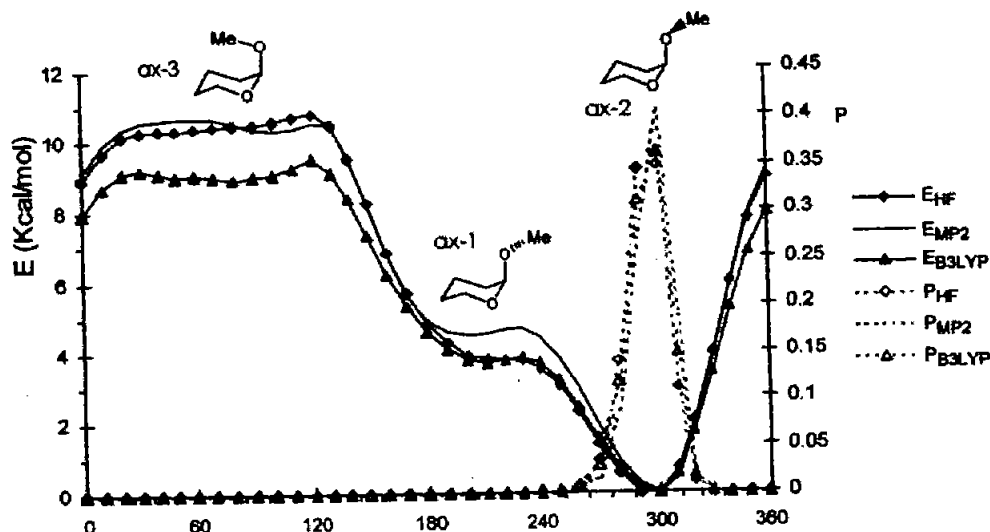
a. In hartrees. b. In eu (cal/Kmol). c. In kcal/mol. d. At 298 K.

In Scheme 3, we compare axial and equatorial energies, subtracting rotamer *ax*-2's energy, the absolute minimum. At the three levels of theory studied here, conformer *eq*-3 is more stable than *eq*-1 in disagreement with Booth's¹² original statement that discounted *eq*-3, based in steric considerations, as a participant in the rotameric population, but in agreement with Fuchs,¹⁹ who described that conformers analogous to *eq*-2 are three times more abundant than those analogous to *eq*-3.



Scheme 3. Energy profiles for axial and equatorial 2-OMeTHP as calculated with MP2/6-31G(*d,p*).

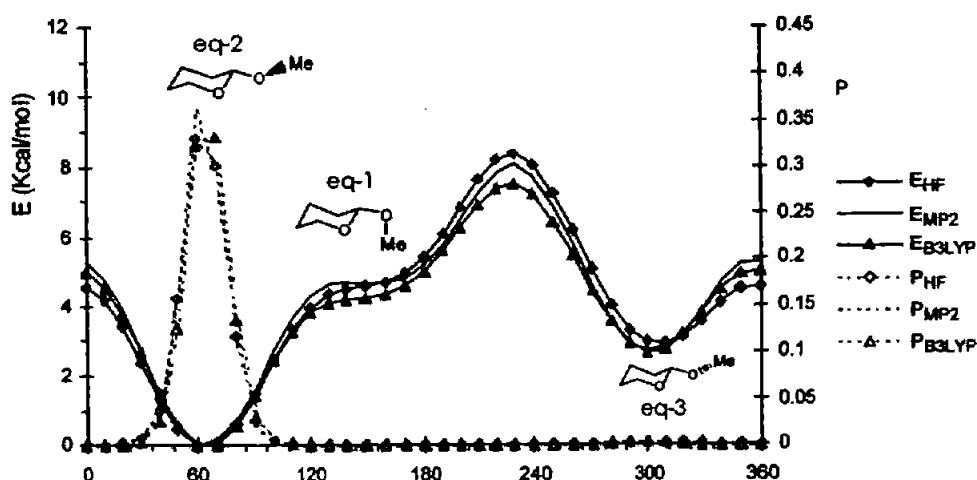
Schemes 4 and 5 show the effect of the $O_1-C_2-O_7-C_8$ torsion angle rotation on the energy (solid lines) and population (dashed lines) of the axial and equatorial conformers, respectively. All levels of theory evaluated show the same tendencies with no significant difference in energy trends, both in the minima positions and the heights of the rotational barriers.



Scheme 4. Energy (E) and population (P) profiles for axial 2-OMeTHP at MP2/6-31G(*d,p*), B3LYP/6-31G(*d,p*), and HF level of theory.

The axial energy profiles (Scheme 4) show a steep well around 300° , corresponding to ax-2; a quasi minimum well, not quite defined, at 210° , ax-1; and a high energy plateau, ranging from around 0° to 140° , rotamer ax-3, corresponding to the methyl group pointing inside any part of the THF ring. All rotamers along this energy plateau, in agreement with Booth's expectations, are not populated. The corresponding population curves reflect the energy curves, showing only one populated conformer contributing to the axial conformation, the minimum energy conformer ax-2. In this rotamer, the methyl group points toward the intramolecular oxygen, thereby preventing destabilizing steric interactions with the ring. In disagreement with Booth,¹² we find that conformer ax-1 is not populated.

In Scheme 5, the equatorial energy curves show two well defined minima, at 60° , the lowest energy minimum, corresponding to eq-2; and at 300° , almost 3 kcal/mol above, eq-3. While both rotamers contribute to the equatorial conformation, eq-2 is largely dominant. Conformer eq-1, with the methyl group pointing inside the ring, does not represent a real minimum and neither does it contribute to the equatorial conformation. The relative energies studied here agree with the experimental observations of Fuchs, *et al.*¹⁹



Scheme 5. Energy (E) and population (P) profiles for equatorial 2-OMeTHP at MP2/6-31G(*d,p*), B3LYP/6-31G(*d,p*), and HF level of theory.

From the statistical study of experimental data using X-ray-diffraction in 111 compounds including the anomeric segment of our interest, they concluded that the axial conformers are twice more common than the equatorial ones; that conformers with an arrangement similar to ax-1, eq-1 and ax-3 do not exist; that arrangements equivalent to eq-2 and eq-3 show a distribution of 3:1. These facts are congruent with our results of relative energy minima and with those previously described.^{9,10} In a second contribution, Fuchs *et al.*²⁰ studied 259 compounds containing the O-C-O moiety, which led them to conclude that conformers with an arrangement like eq-3 do not contribute to the rotational population, this time in agreement with our population results.

Table 2 displays the energies of the hypothetical Lewis molecules. The E_{Lew} corresponds to the hypothetical molecule where hyperconjugation is absent. All conformers are minima with no imaginary frequencies. This energy is obtained by zeroing all orbital interactions by deletion of all off-diagonal elements of the density matrix, and leaving then only interactions of steric and polar nature to dictate the molecule's behavior. This information should assist in evaluating the contribution of electronic delocalization to the conformational preferences.¹¹

At B3PLY/6-31G (*d,p*), in absence of electronic delocalization, our calculations predict that ax-2 is still the most stable conformer. If only steric effects are taken into account, the equatorial conformer should predominate, as has been shown by way of the delocalization energy contribution to the anomeric effect in similar segments.¹¹ Although the absolute energy values are different from the ones obtained including electronic delocalization, the tendencies remain the same, with ax-3 still being the highest rotamer in energy, due, of course to the high steric repulsions found between the OMe and the ring. This might be just another case showing the weakness in this analysis of population, due to its high sensibility as a calculation tool.

Table 2. Energy Terms of Lower Energy Conformers of 2-OMeTHP at B3LYP/6-31G(*d,p*) Level, at 298 K.^a

	<i>ax-1</i>	<i>ax-2</i>	<i>ax-3</i>	<i>eq-2</i>	<i>eq-3</i>
Total Energy ^a	-386.31002	-386.31607	-386.30172	-386.31414	-386.30989
Lewis Energy ^a	-385.63062	-385.63456	-385.60059	-385.62818	-385.62747
Enthalpy ^a	-386.12173	-386.12759	-356.11330	-386.12701	-386.12163
Entropy ^b	87.54	86.72	88.62	86.86	87.31
Free Energy ^{a,d}	-386.16333	-386.16879	-386.15540	-386.16733	-386.16311
ZPC ^a	0.17932	0.17957	0.17941	0.17913	0.17928
Total + ZPC	-386.48934	-386.49564	-386.48113	-386.49327	-386.48917
Rel (Total) ^c	3.80	0.0	9.00	1.21	3.88
Rel (Correct.)	3.95	0.0	9.11	1.49	4.06
Rel (Lewis) ^c	2.47	0.0	21.3	4.00	4.45
Rel (Enthalpy) ^c	3.68	0.0	8.97	0.36	3.74
Rel (Entropy) ^c	0.82	0.0	1.9	0.14	0.59
Rel (Free energy) ^{c,d}	3.43	0.0	8.40	0.92	3.56

a. In hartrees. b. In eu (cal/Kmol). c. In kcal/mol. d. At 298K.

B. Geometrical Considerations

The anomeric effect of stereoelectronic origin can be measured by energy and/or by molecular geometry. In an endo hyperconjugative interaction the antiperiplanar arrangement of the $n_{O_1}-O_1-C_2-O_7$ moiety allows the transfer of O_n electrons to the σ^* orbital, thus lengthening the C_2-O_7 bond; shortening the O_2-C_2 bond length; and increasing the $O_2-C_2-O_7$ angle (Figure 1). On the other hand, an exo hyperconjugative interaction should result in a lengthening of the $O_{endo}-C_2$ bond, and a contraction of the C_2-O_{exo} bond, by increasing its double bond character (Figure 1).

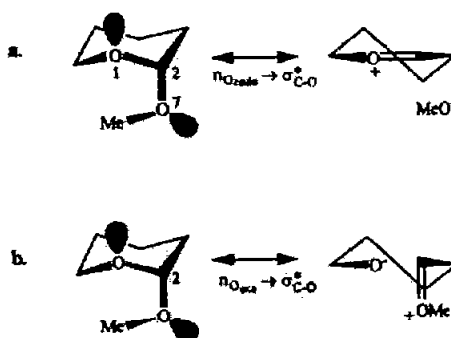


Figure 1. Double bond-no bond hybrid of (a) *endo*-anomeric stereoelectronic interaction, and of (b) *exo*-anomeric interaction

Figure 2 shows *endo* and *exo*-anomeric stereoelectronic interactions that could, at least *a priori*, be active in rotamers of 2-OMeTHP. In this molecule all axial conformers allow for endo-anomeric interactions, $n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma_{C-O}^*$, no matter what value the torsional angle takes, due to the fixed nature of the O-C-O fragment. The *exo*-anomeric interaction, instead, requires the torsional angle $O_1-C_2-O_7-C_8$ to adopt a value of either 60 or 180° in order for the stereoelectronic interaction to take place. In the case of the axial arrangements only ax-2 and ax-3 would allow for this kind of interaction. By analyzing the geometrical data generated by the different methods studied in this paper it should be possible to assess the participation of these interactions in the conformational equilibria of 2-OMeTHP. In particular, bond distances O_1-C_2 and C_2-O_7 , and $O_1-C_2-O_7-C_8$ torsion angle should shed some light into whether any *exo* or an *endo* anomeric interaction is taking place in a rotamer.

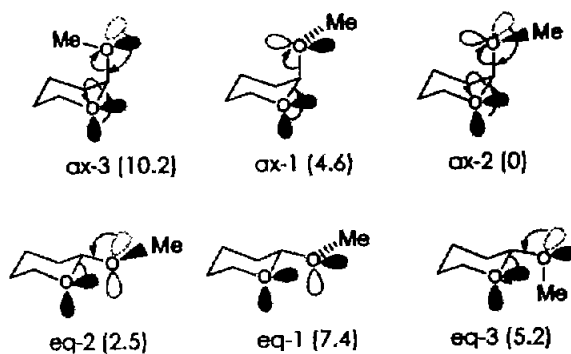


Figure 2. *Endo*-anomeric (\longrightarrow) and *exo*-anomeric (\dashrightarrow) stereoelectronic interactions. In parenthesis, the corrected total energy in kcal/mol calculated by MP2 after subtracting E_{ax-2} from each E value.

The only rotamer that shows neither *endo* nor *exo* anomeric interaction is eq-1, which is not a particularly high energy conformer, thus an adequate model to compare bond distance. Relevant geometric data at MP2 and B3LYP levels are in Table 3 and 4.

Compared with eq-1 bond distance values, ax-1 shows a shortened O_1-C_2 and a larger C_2-O_7 bond distance, in agreement with an *endo* interaction. It does not need a specific alignment, so it does not matter that the torsion angle is deviated more than 20° from its ideal value for the interaction to occur. Ax-2, which could bear both *endo* and *exo* interactions, shows a slight increase in both bond distances. Torsion angle $O_1-C_2-O_7-C_8$ is practically not deviated from its ideal value, so we could expect an *exo* anomeric interaction to be taking place although we cannot discount an *endo* anomeric interaction to be active in this conformer. For conformer ax-3, which could in principle be experiencing both *endo* and *exo* interactions, we can discount the *exo* interaction since, the torsion angle is deviated 40° from its ideal value. Bending angles $O_1-C_2-O_7$ and $C_2-O_7-C_8$ are pretty distorted too, overwhelmed by the strong steric interactions operating in this arrangement. Although we see an increase in bond distance C_2-O_7 , in agreement with the

endo interaction, it could just as well be an artifact from the great distortion the molecule is subjected to.

Conformer eq-2 shows geometrical values in accordance with the exo-anomeric interaction that in principle could be taking place, namely a shortened C₁-O₇ bond, an increased O₂-C₁ bond, and an almost perfect alignment of the torsion angle in question. The same holds true for rotamer eq-3 which can have only one stereoelectronic interaction, the endo-anomeric.

Table 3. Geometry of Lower Energy Conformers of 2-OMeOxane at MP2/6-31G(*d,p*) Level.^a (Distances in Å, Angles in degrees).

	<i>α</i> -1	<i>α</i> -2	<i>α</i> -3	<i>eq</i> -1	<i>eq</i> -2	<i>eq</i> -3
O ₁ -C ₂	1.403	1.419	1.418	1.412	1.426	1.426
C ₂ -C ₃	1.526	1.519	1.531	1.522	1.515	1.523
C ₃ -C ₄	1.526	1.527	1.531	1.529	1.530	1.529
C ₄ -C ₅	1.527	1.527	1.527	1.527	1.528	1.527
C ₅ -C ₆	1.520	1.519	1.519	1.521	1.521	1.521
C ₆ -O ₁	1.437	1.463	1.430	1.429	1.428	1.428
C ₂ -O ₇	1.424	1.411	1.419	1.405	1.391	1.398
O ₇ -C ₈	1.418	1.425	1.420	1.419	1.426	1.428
O ₁ -C ₂ -C ₃	111.4	112.1	111.3	110.7	110.8	110.1
C ₂ -C ₃ -C ₄	110.0	110.5	114.4	110.3	109.9	109.7
C ₃ -C ₄ -C ₅	109.4	109.5	110.0	109.7	110.3	109.8
C ₄ -C ₅ -C ₆	110.0	110.0	109.7	109.5	109.8	109.6
C ₅ -C ₆ -O ₁	111.2	111.3	111.0	111.4	110.7	111.3
C ₆ -O ₁ -C ₂	112.6	112.3	115.0	111.3	111.0	111.4
O ₁ -C ₂ -O ₇	107.7	112.0	112.4	104.2	108.4	108.4
C ₂ -O ₇ -C ₈	113.3	112.2	120.5	112.9	112.5	114.8
O ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	56.8	55.3	46.6	57.4	57.3	58.5
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	53.6	52.9	47.1	52.7	52.2	54.2
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	53.6	53.9	52.0	52.3	52.1	52.9
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	56.0	57.0	58.7	57.0	57.1	526.5
C ₅ -C ₆ -O ₁ -C ₂	59.7	59.5	60.8	62.4	63.0	62.0
C ₆ -O ₁ -C ₂ -C ₃	59.8	58.6	53.4	62.0	63.0	62.5
C ₆ -O ₁ -C ₂ -O ₇	62.5	61.7	78.9	177.2	177.8	61.7
C ₄ -C ₃ -C ₂ -O ₇	63.4	67.8	83.7	173.3	176.2	178.9
O ₁ -C ₂ -O ₇ -C ₈	159.2	61.1	99.8	153.0	62.7	61.7
C ₃ -C ₂ -O ₇ -C ₈	78.4	175.7	30.0	87.1	176.8	61.8

^a See Scheme 1 for system numbering.

Table 4. Geometry of Lower Energy Conformers of 2-OMeOxane at B3LYP/6-31G(*d,p*) Level.^a (Distances in Å, Angles in degrees).

	<i>ax-1</i>	<i>ax-2</i>	<i>ax-3</i>	<i>eq-2</i>	<i>eq-3</i>
O1-C2	1.401	1.418	1.419	1.426	1.428
C2-C3	1.536	1.530	1.542	1.525	1.534
C3-C4	1.535	1.535	1.538	1.537	1.538
C4-C5	1.536	1.535	1.533	1.536	1.535
C5-C6	1.528	1.528	1.526	1.530	1.530
C6-O1	1.435	1.435	1.429	1.424	1.425
C2-O7	1.425	1.412	1.417	1.390	1.397
O7-C8	1.412	1.420	1.417	1.422	1.424
O1-C2-C3	111.6	112.1	112.4	110.8	110.4
C2-C3-C4	110.8	111.3	115.0	110.4	110.1
C3-C4-C5	109.8	109.8	109.9	110.6	110.1
C4-C5-C6	110.0	110.0	109.6	110.1	109.9
C5-C6-O1	111.6	111.8	112.1	111.2	111.8
C6-O1-C2	114.3	113.8	118.1	112.5	112.9
O1-C2-O7	108.3	112.3	113.3	108.6	108.6
C2-O7-C8	114.6	113.6	120.7	114.1	116.4
O1-C2-C3-C4	54.3	53.1	41.9	55.9	56.7
C2-C3-C4-C5	52.3	51.8	47.3	51.4	53.1
C3-C4-C5-C6	52.7	53.0	53.5	51.0	51.9
C4-C5-C6-C1	54.9	55.9	57.1	55.5	55.0
C5-C6-O1-C2	58.5	58.2	54.7	61.5	60.4
C6-O1-C2-C3	57.6	56.4	45.7	61.6	60.8
C6-O1-C2-O7	65.3	64.8	87.6	178.9	172.5
C4-C3-C2-O7	66.9	70.8	90.3	175.3	179.9
C1-C2-O7-C8	153.0	63.6	87.5	64.9	59.3
C3-C2-O7-C8	83.9	172.6	44.3	174.4	64.9

a. See Scheme 1 for system numbering.

These results are in good agreement with those determined by calorimetric methods in gas phase by Wiberg¹⁴ and with calculations reported by Schleyer⁸ and Wiberg⁹. Our results do not contradict the idea that, as previously noted by Booth,¹² an *exo*-anomeric interaction could be more important than an *endo*-anomeric interaction. Just for comparative purposes the relative energy of conformers *ax-2*, *eq-2*, *ax-1*, and *eq-3* reported by Salzner and Schleyer are 0.0, 1.5, 4.0, and 4.4 kcal/mol, respectively.⁹

These tendencies can also be observed from the geometrical data obtained at B3LYP/6-31G(d,p) level (Table 4). Geometric considerations of the ab initio results point to an evident exo-anomeric effect for eq-2 and eq-3. Since the efficiency of orbital overlap is a function of the antiperiplanar alignment and in these two rotamers there are no important steric constraints, they can adapt to the geometry necessary to the stereoelectronic interactions to occur. It is not as clear for conformer ax-2, which is also undergoing an endo-anomeric interaction with opposite consequences in terms of geometry. Conformer ax-3 can be disregarded as any stereoelectronic interaction would be overwhelmed by the strong steric interactions. Conformer eq-1 is not supposed to be subject of any stereoelectronic interaction so its geometry is dictated only by steric and polar forces.

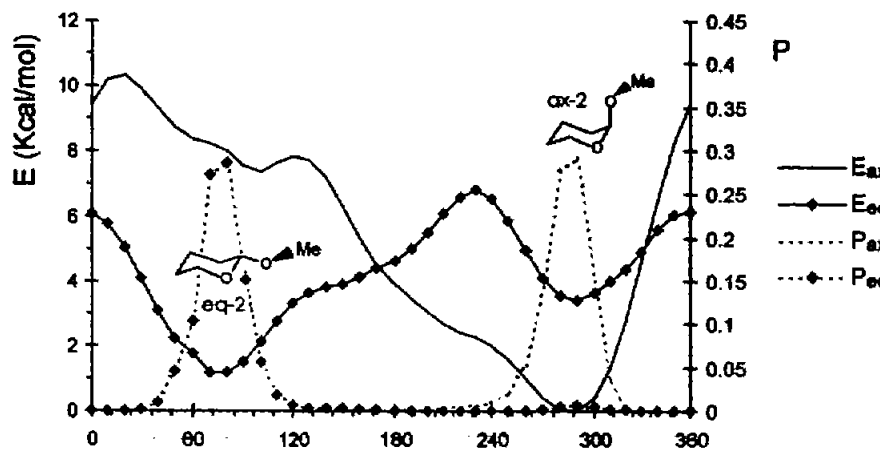
C. Normal vibration mode analysis. Enthalpic and Entropic contributions.

The calculation of the normal vibration mode at MP2 level, allows the isolation of the thermal energy, and with it, the determination of the enthalpy, the entropy, and the Gibbs free energy, at different temperatures (Table 1 of supporting information) for each conformer. Even though the calculation process for these properties can include large error, the tendencies for these results allow us to reach interesting conclusions. The ΔH° for the most stable conformers is found between 2.02 and 0.36 kcal/mol, at MP2 and B3LYP levels, respectively (without including neither the corrections of zero-level energy nor the escalating factors of the frequency values). The second value agrees with the experimental data obtained by Booth.¹² The stereoelectronic contributions and the steric repulsion affect the enthalpic term in accordance with our previous analysis of energies and geometries. The stability sequence is analogous to the one that describes the total energy, and similar to the one described at MP2 level. Table 1S shows the results obtained with the evaluation of the temperature on the relevant thermodynamic properties, calculated at MP2/6-31G(d,p).

Entropy calculated with this method only describes the degrees of vibrational freedom associated to each minimum. It is interesting to note that the conformer with less vibrational freedom is ax-2. It could be argued that keeping the most favorable stereoelectronic arrangement decreases the vibrational freedom. Conformer eq-2 has an entropy barely higher than that of conformer ax-2, in accordance with the fact that both are subject to the same stereoelectronic exo-anomeric interaction.

D. Molecular Mechanics (MM2) Calculations

Considering the populated rotameric configurations in the axial and equatorial conformers around C₂-O₇ bond rotation is fundamental from the mixing entropy's point of view. The free space intramolecular entropy²² was determined according to Juaristi *et al.*¹⁸ ΔS° determined at MP2 level is 0.34 eu; at B3LYP ΔS° is only 0.20 eu, and at HF level it is 0.30 eu. $\Delta S^\circ = 0.30$ with MM2 calculations. Thus the entropy of mixing in this study points to a higher entropy for the equatorial conformer, both with ab initio and with molecular mechanics.

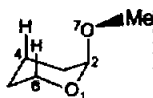


Scheme 6. Energy and population profiles for axial and equatorial 2-OMeTHP as calculated with MM2.

Molecular mechanics calculations might assist, as did calculations with the E_{Lewis} , in the elucidation of the forces that are acting in this system. Scheme 6 presents the energy profile of axial and equatorial 2-OMe-oxane. Energy and population profiles calculated with MM2 more or less reproduce results with *ab initio* and DFT methods, displaying the same patterns with respect to the energy minima relations, although the minima locations are offset by about 10° and their energy barriers are about 1 to 2 kcal/mol lower.

Table 5 displays energies as calculated and analyzed with this method. Energies for conformer ax-2 are set to zeroes, as it is the global minimum. All other values are subtracted from the corresponding value of ax-2, so positive values represent values that contribute to the increase of the final steric energy, while negative values, being of less energy than their axial equivalent, have an opposite effect in the energy value.

The patterns are the same as those found in *ab initio* and DFT calculations. The axial conformer of minimum energy, ax-2, is 1.16 kcal/mol more stable than the minimum energy equatorial conformer, eq-2. In the axial profile, there is only one populated minimum. Ax-1 does not exist as a minimum energy conformer, and the high energy flattened area associated to the methoxy interaction with the ring, now looks like a broad asymmetric barrier. MM2 finds the steric interactions between the methoxy and axial H_6 more intense than with H_4 .



Conformer ax-2 suffers from some bending angle deformations involving $C_6-O_1-C_2-O_1-C_2-O_7-C_8$. Bond lengths also suffer in this moiety of the molecule.

Table 5. MM2 Energy Terms of Minimum Energy Conformers of 2-OMeTHP.

Energies (kcal/mol)	ax-1	ax-2	ax-3	eq-1	eq-2	eq-3
Final Steric Energy	3.88	0.00	7.36	4.65	1.16	3.41
Compression	0.08	0.00	0.05	0.14	0.05	0.05
Bending	0.63	0.00	4.94	-1.48	-1.51	0.02
Stretch-Bend	0.050	0.00	0.18	-0.04	-0.08	-0.02
Vdw 1,4	-0.01	0.00	-0.02	0.34	0.52	0.15
Vdw Other	-0.07	0.00	0.21	-0.07	-0.33	0.26
Torsional	2.34	0.00	0.57	4.07	1.50	2.10
Dipole	0.87	0.00	1.43	1.69	1.01	0.86
Dipole Moment	1.94	0.14	2.31	2.54	2.01	1.80

The increased energy in ax-1 is due mainly to the torsional term (around 60% of the energy increase, Table 5); dipole energy, around 22%; bending energy, with about 16%. The carbon and oxygen backbone presents angle bending deformation and bond stretching.

The bigger contributor to the energy increase in ax-3 is the bending term, with 67% of the total increase from that of ax-2, which is not surprising since bending angles in the vicinity of O₁-C₂-C₇ in ax-3 are deviated from their ideal values with a high energy cost. Dipolar energy also raises the energy by about 20%. Interactions are more intense with H₆ than with H₄, due to the shorter O-C bond lengths. Bond lengths around bond O₁-C₂ are stretched out from their ideal values too.

The energy curve of the equatorial conformer (Scheme 6) shows two energy minima, though only one is populated, eq-2. In this conformer the bending deformations along C₆-O₁-C₂-O₇-C₈ are smaller, which means that in terms of bending eq-2 is the most stable for about 1.5 kcal/mol. van der Waals interactions other than 1,4 interactions also stabilize the molecule in a significant way (0.33 kcal/mol).

For rotamer eq-3 torsional energy is the principal cause of energy increase (62%). Bending energy is bigger than for eq-2 or ax-2, for about 1.5 kcal/mol. This is expected since angles associated with O₁-C₂-C₃-O₇-C₈ are more or less deviated from their ideal values. Bond lengths along all the C and O backbone are stretched, more intensely in the methoxy side of the ring, but still intense on the opposite side around C5.

Finally, eq-1 has a large torsional term that accounts for most of its final steric energy; and although the angle bending term is as low as eq-2, the dipole energy adds up to a total of 4.65 kcal/mol above ax-2. Bending angles are not strongly deformed and bond stretching is present only partially in the C and O-backbone.

As an overview, angle bending energy is pretty high for ax-3 because this rotamer is very stressed due to the methoxy pointing inside the ring. The lowest angle bending values are held by eq-1 and eq-2, evidence of a relaxed geometry for these two conformers in relation to ax-2 and eq-3. Except for eq-1 and eq-2, where van der Waals 1,4 interactions are about 0.4 kcal/mol higher, the rest displays about the van der Waals same energy. Rotamers ax-3 and eq-3 display a slightly high other than 1,4 van der Waals energies.

Conclusions

The potential energy curves resulting from the C₂-O_{exo} bond rotation of 2-OMeOxane were calculated. One minimum was found for the axial conformer at MP2/6-31G(d,p); B3LYP/6-31G(d,p); and HF/6-31G(d,p) levels, and two minima in the equatorial conformer. The difference in the entropy of mixing between both conformers has a positive value, close to zero, which means that the entropy is higher for the equatorial conformer.

At all the levels of theory studied here, the conclusion is that the incorporation of zero point energy correction (ZPE) should lead to the observation of only one axial and two equatorial rotamers. The minimum eq-1 does not exist in contrast with the usual representation of this conformational equilibrium. The usual schemes like Scheme 2, usually described in book reviews must be changed according with the results here presented.

Finally, from the energy data obtained, it is possible to conclude that the exo-anomeric interaction is at least as relevant as the endo-anomeric, as proposed by Booth.¹³ The form of this potential allowed us to explain the observations made by Fuchs *et al*¹⁹ based on the statistic study of 111 samples containing the O-C-O-C segment. Due to the non-existence of the eq-1 conformer, and the fact that the anti-anti conformer of dimetoxymethane exists in its corresponding potential energy surface; makes this molecule inappropriate as a model to study the anomeric effect in the O-C-O segment. On the other hand, the fit between the results shown here, and the observations by Fuchs *et al*.^{19,20} allows us to settle that 2-MeOTHP is an excellent model for the study of the anomeric effect in carbohydrates.

Computational Methods

Full geometry optimization of all conformers of minimum energy studied here were performed at MP2/G-31G(d,p) and B3LYP/6-31G(d,p) levels with the G94 program.¹⁵ Uniform scanning at 10° increments was carried out for the O-C-O-C segment determining at each point the total energy with only this dihedral angle restriction in a partial geometry optimization. Natural Bond Orbital (NBO) analysis¹⁶ was carried out with the Gaussian NBO version 3.1 included in G94. To determine the energy of the hypothetical Lewis molecule that corresponds to each rotamer, the keyword NOSTAR was used in the NBO input.¹⁷

The determination of the molecular entropy was done as described by Juaristi *et al.*¹⁸ This methodology has been useful to study the entropy of mixing contribution to the conformational free energy of several cyclohexanes and heterosubstituted cyclohexane derivatives upon the rotation of substituent groups. It must be considered that the entropy evaluated in such a way takes into account the isolated molecule, and neglects solvent interactions as well as vibrational entropy.

Acknowledgements

The authors deeply express their gratitude to CONACYT, grant 40390-Q, and DGAPA IN107597. KM and FC is grateful to CONACyT for financial support.

References

1. Lemieux, R.U. Exploration with Sugars – How Sweet It was, In Profiles, Pathways and Dreams; Seeman, J.I., Ed.; American Chemical Society: Washington, D.C., 1990, and references cited there in.
2. Juaristi, E. Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis. Wiley; New York, 1991. Eliel, E.L.; Allinger, N.L.; Angyal, S.J.; Morrison, G.A.; *Conformational Analysis* Wiley, New York, 1967, p. 377.
3. a. Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer Verlag: Berlin, 1983 p. 100-102. b. Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: New York, 1983. c. Szarek, W.A.; Horton, D., Eds. *Anomeric Effect: Origin and Consequences*; ACS Symposium Series No. 87; 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 in Topics in Stereochem.* 1994, 21, 159.
4. Wolfe, S.; Rauk, A.; Tel, L.M. Csizmadia, I.G. *J. Chem. Soc. (B)* 1971, 136. Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* 1972, 5, 102. Juaristi, E. *J. Chem. Educ.* 1979, 56, 438.
5. Lemieux, R.U.; Pavia, A.A.; Martin, J.C.; Watanabe, K.A. *Can. J. Chem.* 1969, 47, 4427.
6. Booth, H.; Khedhair, K.A.; Readshaw, S.A. *Tetrahedron* 1987, 43, 4699. Booth, H.; Readshaw, S.A. *Tetrahedron* 1990, 45, 2097. Booth, H.; Dixon, J.M.; Readshaw, S.A. *Tetrahedron* 1992, 48, 6151. Booth, H.; Dixon, J.M.; Readshaw, S.A. *Tetrahedron* 1992, 48, 6161. Lemieux, R.U.; Pavia, A.A.; Martin, J.-C.; Watanabe, K.A. *Can. J. Chem.* 1969, 47, 4427. Zefirov, N.S.; Shekhatman, N.M.; *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 1967, 177, 842. Anderson, C.B.; Sepp, D.T. *Chem. Ind. (London)* 1964, 2054. Anderson, C.B.; Sepp, D.T. *Tetrahedron*, 1968, 24, 1707.

7. Salzner, U.; Schleyer, P.v.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10231 and references cited there in Anderson, J.E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 748. Eisenstein, O.; Anh, N.T.; Jean, Y.; DerAcquet, a.; Cantacuzene, S.; Salem, S. *Tetrahedron* **1974**, 1717. Allinger, N.L.; Rahman, M.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8293.
8. Tvaroska, I.; Kozar, T. *Theor. Chim. Acta* **1979**, *53*, 9; Tvaroska, I.; Kozar, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6929. Tvaroska, I.; Kozar, T. *Carbohydr. Res.* **1981**, *90*, 173. Allinger, N.L. Chung, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6978. Box, V.G.S. *J. Molec. Struct.* **2000**, *522*, 145.
9. Salzner, U.; Schleyer, P.v.R. *J. Org. Chem.* **1994** *59*, 2138.
10. Wiberg, K.B.; Murcko, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4821.
11. Cortés, F.; Tenorio, J.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2918.
12. Booth, H.; Grindley, T.B.; Khedhair, K.A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1047.
13. Praly, J.-P.; Lemieux, R.U. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 213.
14. Wiberg, K.B.; Marquez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2197.
15. Gaussian 94, Revision D.4, Frisch, M. J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Keith, T.; Petersson, G.A.; Montgomery, J.A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M.A.; Zakrzewski, V.G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B.B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C.Y.; Ayala, P.Y.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Replogle, E.S.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Binkley, J.S.; Defrees, D.J.; Baker, J.; Stewart, J.P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J.A. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
16. NBO 3.0. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 1994.
17. Keyword NOSTAR: Weinhold, F.A. in Encyclopedia of Computational Chemistry; Schleyer, P.v.R., Ed. John Wiley and Sons, Ltd. Publishers: New York, 1998, Vol 3. p. 1805.
18. Juaristi, E.; Labastida, V.; Antunez, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 969. Antunez, S.; Juaristi, E.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6465. Juaristi, E.; Labastida, V.; Antunez, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4802.
19. Fuchs, B.; Schleifer, L.; Tartakovsky, E. *New J. Chem.* **1984**, *8*, 275.
20. Schleifer, L.; Senderowitz, H. Aped, P.; Tartakovsky, E.; Fuchs, B. *Carbohydr. Res.* **1990**, *206*, 21.
21. Eliel, E.L.; Wilen, S.A. Stereochemistry of Organic Compounds. Wiley: New York, 1994. p. 601.
22. Flory, P.J. Statistical Mechanics of Chain Molecules; Wiley: New York, 1969. See also: Lopez de Compadre, R.L.; Pearlstein, R.A.; Hopfinger, A.J. Seydel, J.K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 900.