



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ESTUDIO CONFORMACIONAL DE LA PEREZONA

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. F. B. GUILLERMO ROURA PÉREZ



TUTOR: Dr. GABRIEL E. CUEVAS
GONZÁLEZ BRAVO

AÑO: 2006

Este trabajo se realizó en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por apoyo financiero a través del proyecto número 49921-Q, así como por la beca de posgrado otorgada para la realización de este trabajo; a la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM (DGEP) por la beca de posgrado otorgada a través del Programa de Becas para Estudios de Posgrado; a la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico, Universidad Nacional Autónoma de México DGSCA, UNAM; y a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por apoyo financiero a través del proyecto con número IN-209606.

Igualmente, agradezco a:

1. La Dra. Beatriz Quiróz, del Instituto de Química de la UNAM, por la realización de los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear.
2. La Dra. Martha Aguilar Martínez y al Dr. José Antonio Bautista Martínez de la Facultad de Química de la UNAM, por la realización de los experimentos de Electroquímica Orgánica.
3. Al Dr. Jesús Jiménez Barbero, del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) en Madrid, España, por la realización de los experimentos 1D-NOE de Resonancia Magnética Nuclear.
4. La Q. Eréndira García R., del Instituto de Química de la (UNAM), por la realización de los experimentos de Infrarrojo y Ultravioleta - Visible.
5. El IQ. Luis Velasco I. y al M. en C. Javier Pérez Flores, del Instituto de Química de la UNAM, por la realización de los experimentos de Espectrometría de Masas.
6. A los miembros del jurado, Dra. Martha Aguilar, Dr. Carlos M. Cerda, M. en C. Emma Maldonado, Dr. Jesús Hernández y Dr. José G. Ávila, por sus valiosas observaciones sobre el trabajo.
7. A Guadalupe Anaya Z. y a Jesús Martínez G., de la Biblioteca Jesús Romo Armería del Instituto de Química de la UNAM, por la facilidades otorgadas en la búsqueda y recopilación bibliográfica

quienes gracias a su labor, este trabajo alcanzó resultados de trascendencia

ÍNDICE

	Pág.
i. Tabla de Abreviaturas y Símbolos	4
ii. Resumen	5
iii. Abstract	6
1. Introducción	7
2. Antecedentes y Generalidades	8
2.1 Análisis conformacional.....	8
a. Surgimiento del análisis conformacional	9
b. Origen de las preferencias conformacionales	11
c. El efecto anomérico	12
d. El efecto Perlin	15
e. El efecto gauche	16
f. Teoría de los efectos estereoelectrónicos	17
2.2 Química Supramolecular e interacciones débiles	18
a. ¿Qué fuerzas participan en Química Supramolecular?	19
2.3 Teoría de la Perturbación Møller-Plesset	23
2.4 La perezona	25
2.5 ¿Cómo abordar el análisis conformacional de la perezona?	27
3. Objetivos.....	32
4. Metodología	33
5. Resultados	34
5.1 Estudio Teórico.....	34
5.2 Estudio ¹ H-RMN de perezona y dihidroperezona	52
6. Conclusiones	57
7. Parte Experimental	59
7.1 Espectroscopía: instrumentación, reactivos y preparación	59
7.2 Extracción, purificación y reducción de la perezona	59
7.3 Método computacional	60
8. Anexo tablas: geometrías optimizadas	62
9. Anexo de espectros	72
10. Referencias	92

i. TABLA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

^{13}C -RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
^1H -RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
AIM	Teoría de Átomos en Moléculas
au	unidades atómicas (1ua = 0.53 Å)
c	cuarteto
CDCl_3	cloroformo deuterado
d	doblete
EM	Espectrometría de masas
E _{pa}	potencial del pico anódico
E _{pc}	potencial del pico catódico
E _λ	potencial de cambio
HF	Hartree-Fock
IE	impacto electrónico
i _{pa}	corriente de pico anódico
i _{pc}	corriente de pico catódico
IR	Infrarrojo
m	multiplete
m/z	relación masa - carga
MHz	mega hertz
MP2	Møller-Plesset de segundo orden
nJ	constante de acoplamiento a <i>n</i> enlaces de distancia
nm	nanómetros
nOe	efecto nuclear de Overhauser
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	singulete
s ^a	singulete ancho
TFBTEA	tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et_4NBF_4)
TMS	tetrametilsilano
δ	desplazamiento químico

ii. RESUMEN

Los dobles enlaces, ricos en electrones, localizados en posición remota en relación al anillo de la quinona en compuestos como en la ubiquinona generan importantes efectos en su potencial de óxido – reducción. Este hecho fundamental fue descrito por Yu *et al.* en 1985, y a partir de entonces muchos estudios se han desarrollado en un intento por describir las propiedades del sitio de reconocimiento enzimático donde las ubiquinonas presentan actividad. Sin embargo el origen de este fenómeno fue atribuido al efecto que causan la flexibilidad y longitud de la cadena lateral en el reconocimiento con las proteínas asociadas a su función biológica. Por otro lado, un estudio experimental utilizando voltamperometría cíclica, reveló la importancia de la reactividad del doble enlace en la cadena lateral de la perezona.

En este trabajo, a través de cálculos teóricos con el método MP2/6-31G(*d,p*) y MP2/6-31++G(*d,p*)/MP2/6-31G(*d,p*) de la perezona (2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona), se establece que es una interacción de tipo π/π la que controla no sólo la conformación molecular de ésta sino también sus propiedades electroquímicas. De igual manera, el uso de resonancia magnética nuclear arrojó pruebas directas por primera vez, sobre la participación de diferentes conformeros de la perezona en solución, verificando la proximidad del grupo isopropilideno a la quinona, lo que permite explicar el proceso de cicloadición que experimenta la quinona durante la formación de los pipitzoles, sesquiterpenos con esqueleto tipo cedreno que se obtienen por tratamiento térmico de la perezona. Se demuestra entonces, que el efecto tiene su origen en la capacidad de la cadena lateral para doblarse, permitiendo que el doble enlace esté próximo al anillo de la quinona. Como resultado de la interacción tipo $\pi-\pi$ se incrementa la densidad electrónica de la quinona, protegiéndola así de la adición de electrones.

Una interacción parecida se puede sugerir como el origen de las propiedades similares de la ubiquinona. El hecho de que los sistemas biológicos puedan modular el potencial redox de este tipo de quinonas dependiendo del conformero que una enzima puede reconocer durante el proceso biológico, es de gran relevancia y debe ser considerado como importante en el diseño de fármacos que incluyan quinonas como parte del principio activo.

iii. ABSTRACT

Rich electron olefins localized in remote position in relation to the quinoid ring in molecules like the ubiquinone, have an important effect in its redox potential. This fundamental fact was described by Yu *et al.* in 1985 and many studies have been conducted in order to describe the enzymatic site where ubiquinones are active. However, the origin of this phenomenon was attributed to lateral chain flexibility and to the effect it could have in the recognition between the proteins associated to its biological function and their substrates. On the other hand, cyclic voltammetry experiments have shown the olefin relevance in the reactivity properties of perezone.

The theoretical study of perezone (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-1,4-benzoquinone) at MP2/6-31G(*d,p*) and MP2/6-31++G(*d,p*)/MP2/6-31G(*d,p*) level, establishes that it is a weak π - π interaction the one that controls not only the molecular conformation but also its electrochemical properties. In addition, the use of nuclear magnetic resonance rendered direct evidence, for the first time, of the participation of different perezone conformers in solution and explains the cycloaddition process in the formation of pipitzols, sesquiterpenes with a cedrene skeleton that are obtained through thermal treatment of perezone.

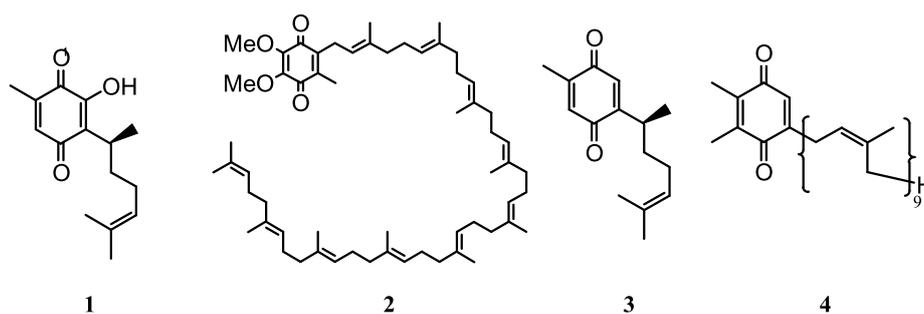
In this work it is shown that the effect is originated by the fact that the lateral chain can fold over to the ring, approaching the olefin to the quinoid ring, and increasing its electronic density protecting it from the addition of electrons.

This type of interaction may be the origin of similar properties in ubiquinones. The fact that biological systems can modulate the redox potential of this type of quinones depending on the conformer that an enzyme recognizes during biological transformation is of great relevance and should be considered important in the design of drugs that include quinones as part of their active principle.

1. INTRODUCCIÓN

Los procesos de transferencia electrónica son de importancia en muchas reacciones metabólicas de los seres vivos donde la conservación de la energía es esencial.¹ Un grupo de productos naturales conocidos como quinonas tiene un papel fundamental en este tipo de reacciones, particularmente en aquellas que involucran procesos de óxido – reducción como la respiración mitocondrial² y la fotosíntesis.³ Las quinonas participan en los procesos de transferencia electrónica, y por tanto, tiene relevancia el estudio de sus propiedades estructurales incluido su análisis conformacional. Es bien sabido que la modificación directa en el patrón de sustitución del anillo de la quinona ocasiona cambios en su capacidad de aceptar electrones,⁴ y por tanto, su capacidad de intermediar procesos biológicos.

Aun cuando existen numerosas quinonas de origen natural sustituidas con grupos alifáticos que contienen dobles enlaces localizados a larga distancia, como la perezona (**1**),⁵ las ubiquinonas que contienen grupos prenilo consecutivos con 30 (Q₆) hasta 50 (Q₁₀) átomos de carbono (**2**),⁶ la curcuquinona (**3**),⁷ y las poliprenil quinonas (**4**), poca atención se ha puesto a esta sustitución, la cual en principio, podría ayudar a regular la participación de las quinonas en los procesos biológicos (Esquema 1).



Esquema 1. Quinonas sustituidas por grupos insaturados.^{74b}

2. ANTECEDENTES Y GENERALIDADES

2.1 ANÁLISIS CONFORMACIONAL

Las quinonas, son constituyentes biológicos importantes y participan como aceptores de electrones en las cadenas de transporte electrónico como los de la fotosíntesis y la respiración aeróbica.^{1a}

Debido a que las propiedades fisicoquímicas de las moléculas dependen de las conformaciones o arreglos que adquieren sus átomos en el espacio, es fundamental entender cuales son los principios que controlan estas preferencias conformacionales.⁸

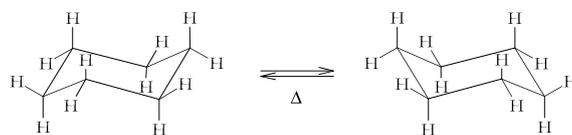
El análisis conformacional se puede definir como el estudio de las propiedades físicas y químicas de un compuesto en términos de los arreglos no idénticos de sus átomos generados por rotación alrededor de uno o más enlaces sencillos entre átomos. Esto no sólo quiere decir que los átomos se mueven de lugar, también sus electrones, así que se debe pensar en que para describir dichos arreglos diferentes, se deben considerar aspectos geométricos y aspectos electrónicos. Puesto que la rotación no es libre, cada arreglo requiere de cierta energía, por tanto conformaciones diferentes tendrán diferentes estabilidades. En este sentido, el análisis conformacional completa la descripción de la estructura de las moléculas: su constitución, conectividad, configuración y conformación.^{8a}

Se cuenta con un caudal de conocimiento sobre el análisis conformacional, disciplina cuyo desarrollo no se puede pensar como un proceso puntual y lineal en el tiempo, sino como una serie de eventos, descubrimientos y observaciones conjuntos, diversos e incluso coincidentes, al cual distintas personalidades han contribuido con conceptos y razonamientos como los efectos estereoelectrónicos y las interacciones débiles.

Por ello se hará una breve semblanza de cómo las contribuciones de Sachse, Barton y Karplus llevaron a comprender los requerimientos geométricos y electrónicos que determinan las distintas conformaciones, y cómo las observaciones de Freymann, Gueron y Lemieux por ejemplo, han permitido explicar el origen y preferencias de estos requerimientos. Finalmente cómo el análisis conformacional de moléculas pequeñas se desarrolla para dar paso a la química supramolecular.

A. SURGIMIENTO DEL ANÁLISIS CONFORMACIONAL

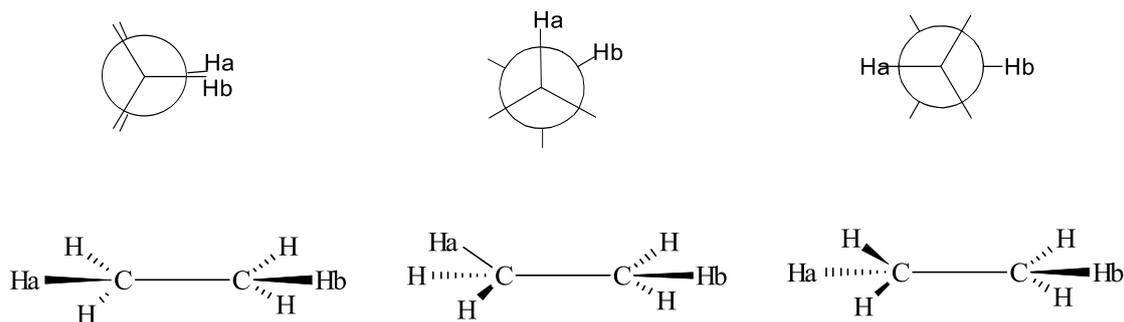
En 1869 surge la propuesta de la geometría tetraédrica del carbono por Paterno,⁹ comenzando así lo que sería el desarrollo del análisis conformacional. Algunos años transcurrieron para que van't Hoff y Le Bel en 1874 popularizaran las ideas de Paterno, a las que siguió la propuesta de Sachse (posible padre del análisis conformacional), quien propuso la interconversión de silla del ciclohexano por calentamiento (Esquema 2). Esta idea fue refutada por Mohr quien en 1918 demostró que la interconversión sucedía a temperatura ambiente.^{8b}



Esquema 2. Interconversión del ciclohexano por calentamiento.

El Premio Nóbel de Química en 1969, Barton,¹⁰ describió la importancia química de la sustitución axial y ecuatorial en productos naturales y su repercusión en los mecanismos de reacción, adquiriendo entonces valía el análisis conformacional y comenzando la carrera por explicar la relación entre los aspectos geométricos y electrónicos que gobiernan estos fenómenos.

Lemieux en 1958 publicó sus resultados sobre constantes de acoplamiento de distintos azúcares, y en 1959 Karplus¹¹ dio a conocer la ecuación que lleva su nombre, resultado de la coincidencia de las investigaciones de Lemieux con sus predicciones teóricas. El trabajo de Karplus se vuelve entonces indispensable para el análisis conformacional publicando en 1963 en el *Journal of the American Chemical Society* uno de los artículos más citados de la historia de esta revista.¹² La aplicación práctica de la ecuación de Karplus, como es conocida hoy en día, describe la relación entre las constantes de acoplamiento y el ángulo diedro entre hidrógenos vecinos (hidrógenos unidos a carbonos adyacentes, Esquema 3).

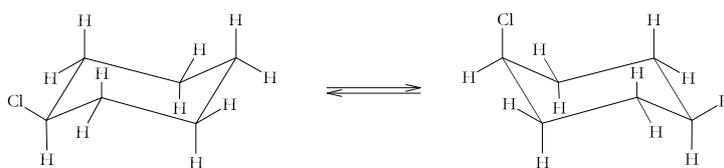


Esquema 3. Proyecciones de Newman y conectividad a tres enlaces Ha-C-C-Hb.¹³

La ecuación de Karplus (a) puede ser catalogada como un caso particular de la serie de Fourier, donde J_{H-H} es la constante de acoplamiento teórica a tres enlaces H-H, τ es el ángulo diedro que relaciona a los hidrógenos, y A, B, C son los coeficientes de ajuste de la ecuación:

$${}^3J_{H-H} = A \cos(2\tau) + B \cos(\tau) + C \quad (a)$$

Finalmente, las observaciones de Sachse y Mohr sobre la existencia de la conformación de silla de los anillos de seis miembros fueron confirmadas por Bushweller y Jensen¹⁴ de modo contundente al observar por RMN a diferentes temperaturas los conformeros axial y ecuatorial del clorociclohexano (Esquema 4).

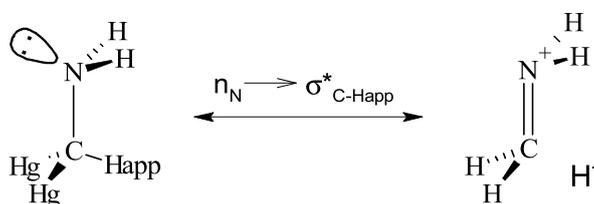


Esquema 4. Interconversión de silla del clorociclohexano.

B. ORIGEN DE LAS PREFERENCIAS CONFORMACIONALES

Desde tiempos anteriores a Karplus se trató de explorar el origen de los fenómenos electrónicos acotados por la geometría, qué los causan y cuándo actúan. Para ello surgieron distintas ideas y teorías.

La primera mención de la importancia de la geometría en la deslocalización electrónica fue hecha en 1937 por Freymann y Guéron.¹⁵ Ellos establecieron que los enlaces C-H del metanol que mantienen una relación antiperiplanar a los pares electrónicos no compartidos del oxígeno son más largos que el enlace C-H que está antiperiplanar al enlace O-H. Años más tarde, Bohlmann,¹⁶ observó que los enlaces C-H antiperiplanares (*app*) vecinos a un par de electrones no compartidos de un átomo de nitrógeno en aminas conformacionalmente fijas, presentan frecuencias de alargamiento características denominadas Bandas de Bohlmann. 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 enlace C-H_{*app*} dando como resultado que el enlace C-H_{*app*} sea más largo y débil que el enlace C-H_{*gauche*}. (Esquema 5).



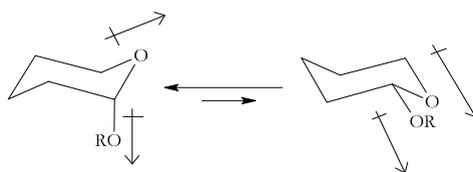
Esquema 5. Modelo simplificado de los efectos estereoelectrónicos en aminas conformacionalmente fijas.¹⁷

En el lenguaje de Cieplak,¹⁸ este tipo de hechos pueden describirse como una hiperconjugación del tipo $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-H_{app}}$ donde $X = O, N$.

C. EL EFECTO ANOMÉRICO

Se denomina efecto a este fenómeno porque su resultado confronta los conocimientos sobre análisis conformacional aceptados hasta su primera descripción.

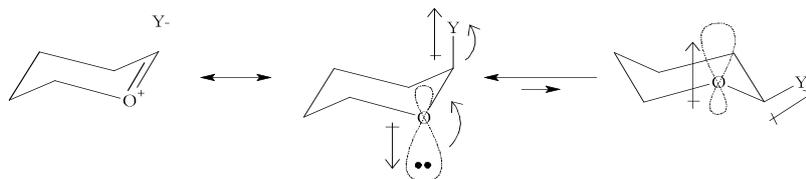
El surgimiento del efecto anomérico se da en 1955 cuando Edward¹⁹ observó que los grupos alcoxi sobre el carbono en posición α respecto al heteroátomo en anillos de piranosa eran más estables en la posición axial que en la ecuatorial en contraste con aquellas preferencias conformacionales encontradas en el ciclohexano. Edward propuso un modelo electrostático para explicar este fenómeno, bautizado por Lemieux en 1969 como efecto anomérico (Esquema 6).²⁰



Esquema 6. Efecto anomérico en anillos de piranosa.²¹

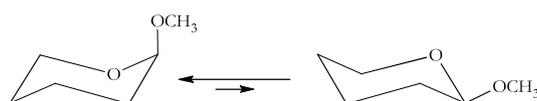
Es apropiado mencionar que estas observaciones pudieron haber sido las primeras referencias acerca de la importancia de la orientación de los pares electrónicos no compartidos en la estabilidad conformacional.³¹

El efecto anomérico se define como la tendencia que exhiben los sustituyentes electronegativos ubicados en el carbono anomérico en derivados de piranosa por adoptar la posición axial en lugar de la orientación ecuatorial (Esquema 7).²²



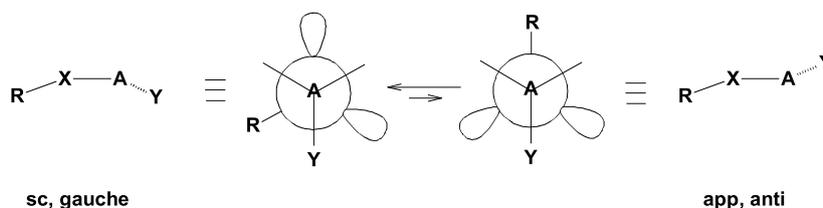
Esquema 7. Interacciones electrostáticas dipolo-dipolo e interacciones estereoelectrónicas que estabilizan el conformero axial, donde Y es el sustituyente.^{23,27a}

Pero el efecto anomérico no está restringido a carbohidratos y se ha estudiado en análogos más sencillos como el 2-metoxioxano²¹ y puede definirse como la preferencia por la conformación axial que exhiben los heterociclos de seis miembros, sustituidos en el carbono-2 por un átomo electronegativo (Esquema 8).²⁴



Esquema 8. Efecto anomérico en el 2-metoxioxano.²⁷

El efecto anomérico también se manifiesta en análogos de cadena abierta, de aquí, se da al efecto anomérico una definición generalizada que explica 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 átomo de H (Esquema 9).²⁵

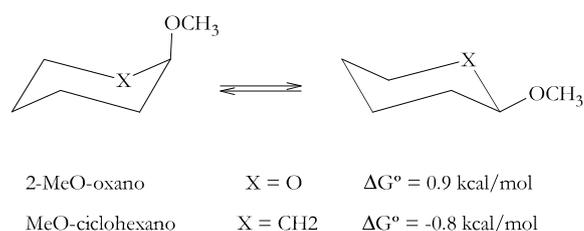


Esquema 9. Efecto anomérico en análogos de cadena abierta.²¹

Por otro lado, el efecto anomérico puede ser medido en términos de energía. El 2-metoxioxano, utilizado para el estudio del efecto anomérico en carbohidratos, es un excelente modelo para representar el problema. La relación cuantitativa dada por la ecuación (1) establece que la preferencia por la conformación axial debida al efecto anomérico (E_{An}), medida en kcal/mol, es igual a la diferencia de energía libre observada para el equilibrio en estudio ($\Delta G^{\circ}_{heterociclo}$) menos la energía conformacional del mismo sustituyente observada en el ciclohexano ($\Delta G^{\circ}_{ciclohexano}$).²⁶

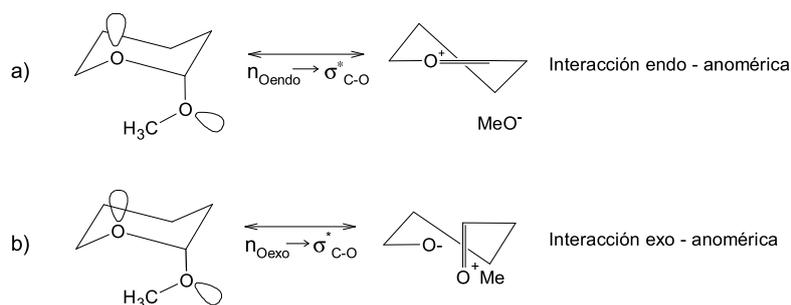
$$E_{An} = \Delta G_{ax \rightarrow ec} - \Delta G^{\circ}_{ciclohexano} \quad (1)$$

Para el equilibrio axial - ecuatorial del 2-metoxioxano el ΔG° es de 0.9 kcal/mol y el valor $\Delta G^{\circ}_{ciclohexano}$ para el grupo metoxi en el ciclohexano es de -0.8 kcal/mol, por tanto el efecto anomérico en el 2-metoxioxano es de 1.7 kcal/mol (Esquema 10).



Esquema 10. Valores de energía libre ΔG° , asociada a la preferencia por la conformación axial.²⁷

Más aún, la geometría también se ve alterada a consecuencia del efecto anomérico. El híbrido de doble enlace – no enlace, representa una interacción hiperconjugativa *endo* en la cual el arreglo *appp* del segmento $n_O-O_1-C_2-O_7$ permite la transferencia de los electrones del orbital n_{O1} al orbital $\sigma^*_{C_2-O_7}$, lo que provoca la elongación del enlace C_2-O_7 y el acortamiento del enlace O_1-C_2 además del incremento en el ángulo $O_1-C_2-O_7$. Por otro lado, una interacción hiperconjugativa *exo* deberá resultar en una elongación del enlace $O_{endo}-C_2$, y una contracción del enlace C_2-O_{exo} , por el incremento de su carácter de doble enlace – no enlace (Esquema 11).²⁷



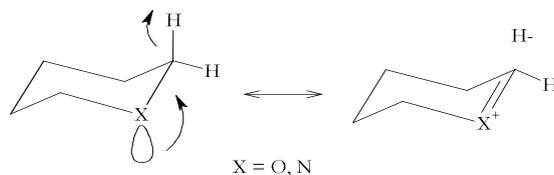
Esquema 11. Interacciones *endo* y *exo* - anoméricas en el 2-metoxioxano.²⁷

D. EL EFECTO PERLIN

Las observaciones de Bohlmann fueron extrapoladas a las constantes de acoplamiento C-H a un enlace ($^1J_{\text{C-H}}$) por Perlin y Casu.²⁸

Perlin,²⁸ describió experimentalmente que en anillos de seis miembros la constante de acoplamiento axial para un enlace C-H adyacente a nitrógeno u oxígeno es de 8 a 10 Hz menor en magnitud que la misma para un enlace C-H similar pero ecuatorial. Se deben entonces a Perlin y Casu las primeras contribuciones para el estudio de la relación entre la orientación del enlace C-H y la magnitud de sus correspondientes constantes de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$. Los efectos estereoelectrónicos asociados a las diferentes magnitudes de las constantes de acoplamiento del enlace C-H se denominan entonces efecto Perlin.²⁹

En este contexto, se ha utilizado la magnitud de la constante de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$ como índice de manifestaciones estereoelectrónicas, es decir, como un método exploratorio de los efectos de hiperconjugación estereoelectrónicos. Por ejemplo, los procesos de hiperconjugación como el efecto Perlin (Esquema 12), las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$ y el correspondiente alargamiento del enlace C-H,³⁰ se ha interpretado como producto de una interacción de tipo hiperconjugativo tipo $n_{\text{X}} \rightarrow \sigma_{\text{C-Happ}}^*$ donde X = N, O.



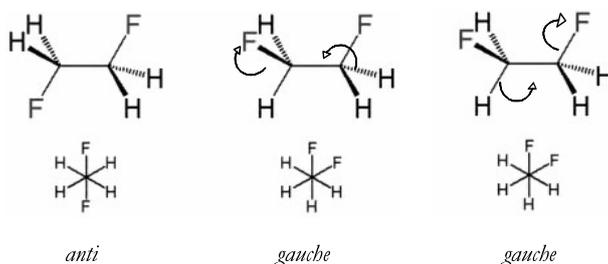
Esquema 12. Proceso de hiperconjugación en heterociclohexanos.¹⁷

Aunque el efecto Perlín se ha interpretado en términos de interacciones $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$ para casos como el oxano, se ha observado que los efectos dipolares pueden también estar involucrados en la magnitud de la $^1J_{\text{C-H}}$, el valor de esta última originado entonces por variaciones de la interacción $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{C-O}}^*$ y del dipolo inducido con respecto al ángulo diedro del segmento (HCOC).^{27a,31}

Una de las aplicaciones más importantes del efecto Perlín es que permite la adecuada asignación de la estereoquímica de azúcares empleando RMN.

E. EL EFECTO GAUCHE

Se entiende por el efecto gauche aquella preferencia por la conformación sinclinal (*gauche*) en sistemas que contienen átomos y/o grupos fuertemente electronegativos (F, O, CN) aún en condiciones estéricas y dipolares desfavorables.³² Un ejemplo clásico es el 1,2-difluoroetano (Esquema 13) en el cual la conformación gauche es más estable por más de 2.4 kJ mol⁻¹. Su origen radica en la presencia de dos interacciones $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$.³³



Esquema 13. Conformación *anti* y conformación *gauche* del 1,2-difluoroetano.^{33,34}

F. TEORÍA DE LOS EFECTOS ESTEREOELECTRÓNICOS

Se requirió del desarrollo de la química en aspectos conformaciones, para que en 1983 Kirby^{35a} presentara el estudio de los efectos estereoelectrónicos en éteres y Deslongchamps^{35b} estableciera su Teoría del Control Estereoelectrónico y se explicara el origen de la deslocalización electrónica y los requerimientos geométricos que produce esta deslocalización.

Los electrones de una molécula pueden sufrir deslocalización hacia distintos núcleos de la misma dependiendo de la geometría (distancias, torsión, etc). De esta forma, cada núcleo en la molécula puede sufrir los efectos de la electronegatividad de un átomo o grupo electronegativo, la aproximación de otra molécula, o el cambio en la densidad electrónica que sucede en la formación y ruptura de enlaces.

Deslongchamps,^{35b} define en su Teoría del Control Estereoelectrónico que los efectos estereoelectrónicos se producen por la interacción de pares electrónicos no compartidos en heteroátomos, o enlaces con alta capacidad donadora con orbitales vacíos que cumplen requerimientos estereoquímicos específicos, permitiendo entonces la deslocalización electrónica y con ello el abatimiento de la energía molecular.

La explicación del efecto anomérico^{23a,c; 36} en carbohidratos en términos de interacciones de tipo $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ y el efecto gauche³² con una de tipo $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ por ejemplo, fueron los primeros éxitos de esta teoría.

En resumen, los efectos estereoelectrónicos son interacciones estabilizantes que permiten relacionar estructura – conformación – energía y reactividad, porque describen interacciones entre orbitales dependientes de la geometría.³⁷ La suma de los efectos que pueden o no participar en la estabilización de una molécula llevará a su arreglo geométrico final, y la misma estará determinada por un mínimo energético.

2.2 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR E INTERACCIONES DÉBILES

A la par del desarrollo de los conceptos básicos de estereoquímica que eventualmente daría lugar a los fundamentos del análisis conformacional, se desarrollaron investigaciones en disciplinas preocupadas por entender las interacciones entre moléculas (sin importar su tamaño y composición química). Desde sus inicios se utilizaron términos como la “química más allá de la molécula”, “la química del enlace no covalente”, “química no molecular”, entre otros, para referirse entonces a la Química Supramolecular,³⁸ término introducido en 1978 por Jean-Marie Lehn como “...chemistry of molecular assemblies and of the intermolecular bond” (química de ensamblajes moleculares y el enlace intermolecular).³⁹

En el año 2002, Lehn contribuyó con una definición más amplia: “Supramolecular Chemistry aims at developing highly complex chemical systems from components interacting by non-covalent intermolecular forces”⁴⁰ que debe entenderse en un sentido amplio como aquellos agregados formados por la interacción favorecida de un cierto número de componentes (de uno o más tipos), incrementándose la complejidad y la funcionalidad del conjunto, y cuyas propiedades derivan de la información contenida en cada uno de los componentes moleculares.³⁸ Razón última que permite alcanzar la complejidad molecular.

Las propiedades de los compuestos orgánicos son consecuencia de distintos factores físicos (el enlace covalente, la polaridad, los efectos estereoelectrónicos, entre otros) que mantienen unidos a los átomos en una molécula o grupo. En la Química Supramolecular en especial, los enlaces son de tipo no covalente (interacciones débiles), tales como las interacciones π/π , el puente de hidrógeno, las interacciones dipolares, las interacciones CH/ π , las interacciones π /catión, entre otras, y que influirán en el arreglo conformacional final de una supramolécula.⁴¹ *Por ello, el análisis conformacional de las moléculas apropiadas puede proveer información sobre las fuerzas que gobiernan un determinado arreglo espacial.*

Entre las interacciones débiles el puente de hidrógeno (\sim 2-4 kcal/mol) es el que quizás más se ha estudiado. Sin embargo, se ha demostrado que otras interacciones, de naturaleza aún más débil (\sim 0.5 – 2 kcal/mol), tales como la π/π y la CH/ π pueden ser responsables de fenómenos como el reconocimiento molecular.^{42,43} La estabilidad de dichas interacciones no covalentes depende

esencialmente de las fuerzas de dispersión, la transferencia electrónica, la orientación y la distancia existente entre los grupos interactuantes.⁴² Por tal motivo, la sustitución puede ser un factor significativo que modifique la energía y la orientación de la interacción, por ejemplo, sustituyentes electrodonadores o electroattractores en posiciones específicas pueden modificar las características electrónicas de una molécula, lo que desde el punto de vista electroquímico se traduciría en potenciales de oxidación favorables para moléculas con propiedades donadoras y viceversa para moléculas con propiedades aceptoras.

El entendimiento de las interacciones tipo π/π intermoleculares se ha convertido en un tema de interés científico actual, ya que una variedad de procesos de reconocimiento molecular tienen su origen en estas interacciones, y con su avance se han logrado importantes progresos químicos y biológicos⁴⁴ al aplicarlas a la ingeniería de cristales, al diseño racional de supramoléculas y a los procesos de auto ensamblaje de moléculas sintéticas.^{45,46}

A pesar de su importancia, aún no se conocen los aspectos que controlan a estos enlaces de tipo no covalente. De hecho, hoy día no es posible predecir el arreglo que asumirá una molécula en el estado sólido. Es necesario determinar la energía asociada a la interacción y las condiciones en la que se presenta. Esto se puede hacer con precisión si se puede medir esta interacción cuando se manifiesta intramolecularmente y participa en el control conformacional, lo que es una motivación de esta tesis.

A. ¿QUÉ FUERZAS PUEDEN PARTICIPAN EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR?⁴⁷

Se pueden identificar un número de fenómenos físicos responsables de la atracción y la repulsión entre las moléculas. La mayoría de ellos tiene su origen en las interacciones electrostáticas entre las moléculas, y se pueden dividir en dos grupos importantes: aquellas fuerzas que actúan a larga distancia, y las que actúan a corta distancia.

De nuestro particular interés, es posible reconocer una serie de contribuciones que actúan a larga distancia, cómo lo son las fuerzas electrostáticas, las de inducción y las de dispersión.

- a) *Fuerzas electrostáticas: tienen su origen en la interacción clásica de la distribución de carga estática de dos moléculas, es decir, por la acción mutua de dos cargas permanentes en las moléculas, lo que genera, entre otros fenómenos, la interacción entre momentos dipolares.*

La interacción de dos moléculas, con momentos dipolares μ_1 y μ_2 , dependerá de la orientación de los dipolos de una con respecto a la otra. La energía de la moléculas variará desde la repulsión hasta la atracción donde polos iguales u opuestos se ubican uno frente al otro (Esquema 14a y 14b). Aunque en fase gaseosa ambas moléculas rotan cambiando la orientación del momento dipolar constantemente, de modo que la interacción dipolo-dipolo promedia a cero, la orientación de la interacción dipolar entre ambas moléculas presenta distintas energías, siendo favorecida energéticamente aquella en la que polos opuestos se orientan uno frente al otro.

- b) *Fuerzas de inducción: tiene su origen en el efecto de distorsión, producido por la interacción de un momento dipolar inducido de una molécula con el momento dipolar permanente de otra.*

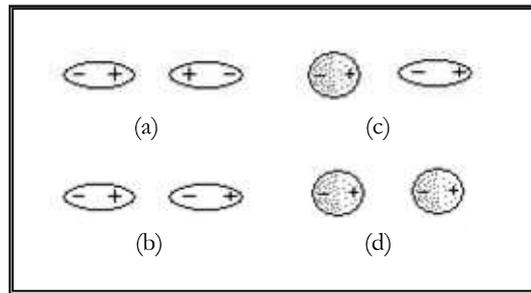
Aun cuando una molécula no presenta un momento dipolar permanente, puede mostrar un momento dipolar inducido por una molécula que si lo tiene. Esto es posible gracias a que los átomos y las moléculas son polarizables. Por ejemplo, cuando un átomo o molécula se encuentra bajo la influencia de un campo eléctrico, los electrones (negativos) se pueden desplazar en dirección contraria al núcleo (positivo) (Esquema 14c). La separación de carga junto a su momento dipolar asociado es proporcional a la fuerza del campo aplicado (ecuación a), donde μ_{ind} es el momento dipolar inducido y E el campo eléctrico.

$$\mu_{ind} \propto E \quad (a)$$

$$\mu_{ind} = \alpha E \quad (b)$$

La constante de proporcionalidad α (ecuación b), es la *polarizabilidad*, también denominada *volumen de polarizabilidad* debido a que presenta unidades de volumen; el término polarizabilidad de un

átomo o molécula es la capacidad que tiene un campo eléctrico de deformar la distribución de carga atómica o molecular, mientras más fácil sea, mayor es la polarizabilidad. Por tanto α , es proporcional al tamaño o número de electrones de un átomo o molécula.



Esquema 14. (a),(b) El efecto de orientación, producido por la acción mutua de los momentos dipolares permanentes de la moléculas. (c) El efecto de distorsión, producido por la interacción de un momento dipolar inducido de una molécula con el momento dipolar permanente de otra. (d) El efecto de dispersión, producido por la sincronización del movimiento electrónico en dos moléculas, lo que origina momentos dipolares momentáneos orientados en forma tal que causan atracción entre las mismas.^{47a}

c) *El efecto de dispersión, producido por la sincronización del movimiento electrónico en dos moléculas, lo que origina momentos dipolares momentáneos orientados en forma tal que causan atracción entre las mismas.*

En el análisis de las dos primeras contribuciones se presupone que las moléculas poseen un momento dipolar permanente. Pero ¿cómo es posible que dos moléculas, tales como H_2 ó CH_4 o Ar, que no tienen momento dipolar permanente, puedan atraerse mutuamente? El primero en considerar este problema fue Fritz London en 1930; las fuerzas que originan esta atracción se denominan entonces *Fuerzas de London* o *Fuerzas de Dispersión*.

Si se considera un átomo de un gas inerte tal como el He o el Ar, existe distribución electrónica alrededor del núcleo positivo, de manera que no hay momento dipolar neto. Sin embargo, la distribución electrónica es un promedio temporal, es decir, los electrones se mueven con respecto al núcleo en forma tal que el tiempo promedio de las posiciones del electrón conforma una nube de

densidad electrónica; no obstante, en cualquier momento el átomo tiene una separación de una carga positiva y una negativa lo que produce un momento dipolar, gracias a que el átomo es polarizable.

La orientación del vector del momento dipolar cambia constantemente a medida que el movimiento se produce, de manera que el momento dipolar promedio es cero. Si entonces dos de tales átomos se acercan, cada uno con un momento dipolar momentáneo, los movimientos electrónicos en los dos átomos se acoplan por la interacción eléctrica de los dipolos inducidos, de modo que los dipolos permanecen en una orientación de atracción, disminuyendo así la energía del sistema (Esquema 14d).

Cuando estas fuerzas se manifiestan en un proceso conformacional, se les puede caracterizar y en algunas circunstancias, hasta evaluar, por eso son fundamentales.

2.3 TEORÍA DE LA PERTURBACIÓN MØLLER-PLESSET⁴⁸

La Teoría de Estructura Electrónica abordada a través de métodos *ab initio* se enfoca a la predicción de las propiedades de los sistemas atómicos y moleculares. Para ello, se considera que los electrones son partículas cargadas negativamente que se repelen manteniéndose alejados unos de otros de acuerdo a la ley de Coulomb. Dentro de un átomo o molécula, los electrones presentan movimientos correlacionados, es decir, cada electrón se mueve de forma que evita las posiciones instantáneas de otros electrones, por ejemplo, en el helio, si un electrón se acerca al núcleo en un instante, es energéticamente más favorable para el otro electrón estar lejos del núcleo en ese mismo instante, por lo que se habla de un agujero coulombico alrededor de cada electrón en un átomo, que es una región cuya probabilidad de encontrar otro electrón es pequeña, por lo tanto los movimientos electrónicos están correlacionados unos a otros. A este fenómeno se le denomina correlación electrónica.

La mayoría de las investigaciones de la estructura electrónica comienzan con un cálculo Hartree-Fock (HF), el cual proporciona una descripción razonable de la energía, función de onda y distribución de la densidad electrónica. Sin embargo, debido a lo simplificado que hace el método HF de la descripción de las interacciones electrónicas, en la cual se considera que cada uno de los electrones mantiene una interacción con el promedio de todo el resto de los electrones del sistema, es necesario aplicar un método que corrija la correlación electrónica para así lograr obtener resultados que describan de un modo más exacto las propiedades atómicas y moleculares.

La energía asociada a la correlación electrónica se denomina energía de correlación y se define como la diferencia entre la energía real del sistema y la energía resultado de un cálculo HF:

$$E_{\text{exacta}} = E_{\text{Hartree-Fock}} + E_{\text{correlación}}$$

Desde mediados de los años 70, el método *ab initio* más utilizado que permite calcular la energía de correlación es el método perturbativo. Møller y Plesset⁴⁹ fueron los primeros en desarrollar una teoría de perturbación, que consiste en considerar a la función de onda y energía HF como una solución de orden cero a la función de onda y energía exactas de la ecuación de Schrödinger (Ec. 1).

$$\mathbf{H}_{\text{exacto}} \Psi = E\Psi \quad \text{Ec. 1}$$

$$\mathbf{H}_{\text{exacto}} = \mathbf{H}_0 + \lambda V \quad \text{Ec. 2}$$

en donde: \mathbf{H}_0 = hamiltoniano HF en orden cero
 V = una perturbación
 λ = constante.

La base de este método es la división del hamiltoniano exacto en dos, un hamiltoniano en orden cero \mathbf{H}_0 más una perturbación λV . Se puede expresar tanto a la energía como a la función de onda exacta como una serie de potencias del parámetro λ , tomando como punto de partido los valores Hartree-Fock, y considerando al resto de la serie como la perturbación. Así, la diferencia entre el hamiltoniano exacto y el hamiltoniano HF (Ec. 2), se considera como una perturbación al sistema, que corrige la aproximación de la densidad promedio de la teoría HF al considerar explícitamente el movimiento correlacionado de los electrones. Cuando el \mathbf{H}_0 es el de Fock, el método recibe el nombre de teoría de perturbaciones de Møller-Plesset (MPPT). Si el MPPT es una serie de potencias de segundo orden se le llama MP2 y se utiliza generalmente para la optimización de la geometría molecular.

Lo relevante del método MP2 es que incluye términos que representa correctamente las interacciones a larga distancia.

2.4 LA PEREZONA

La perezona 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona,⁵⁰ es una quinona sesquiterpénica. Las quinonas son dicetonas con la estructura $O=C(-C=C)_n-C=O$ derivadas de los compuestos aromáticos, con grupos carbonilos y dobles enlaces conjugados, por lo que se dice que la reactividad de estos grupos es análoga a la de las cetonas α,β -insaturadas. El comportamiento electrofílico y de óxido – reducción está determinado por los grupos carbonilo; mientras que la reactividad nucleofílica está dada por la polarización de los dobles enlaces.

La perezona fue aislada en 1852 por el Dr. Leopoldo Río de la Loza quien lo llamó ácido pipitzahóico al describir las propiedades ácidas de este compuesto,⁵¹ y es uno de los productos naturales mexicanos que han suscitado más interés químico ya que ha sido sujeta a investigación continua desde entonces. Es una quinona sesquiterpénica natural de origen mexicano, proveniente del extracto de las raíces de la planta conocida como Pipitzahuac; dicho compuesto se puede aislar con relativa facilidad de *Perezia cuernavacana* (*Compositae*),⁵ con propiedades medicinales como laxante, antiparasitaria⁵¹ y cardioprotector, ya que influye en el mecanismo de intercambio de iones Ca^{2+} en el músculo cardíaco, y regula los niveles de glucosa en la sangre.⁵²

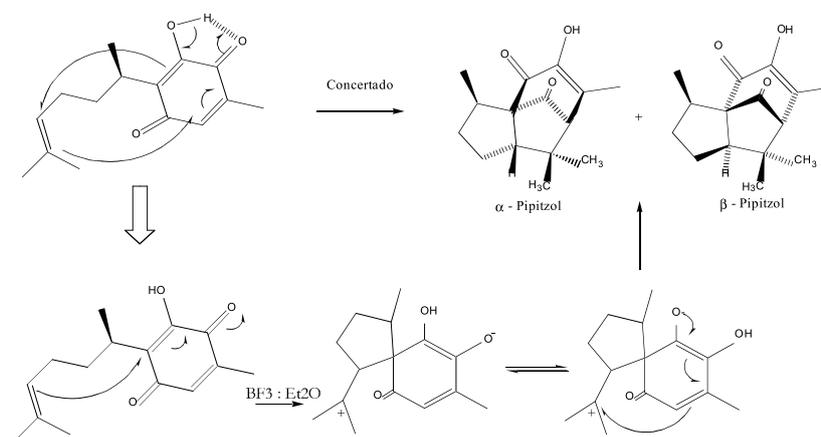
Tuvieron que transcurrir muchos años desde su descubrimiento para que la estructura de la perezona fuera determinada, lo que sucedió en 1965, aunque una estructura errónea fue propuesta en 1935.

En 1855 Weld,⁵³ estableció su fórmula condensada como $C_{15}H_{20}O_3$, lo cual fue confirmado posteriormente por Anschütz y Leather,⁵⁴ quienes además establecieron que se trataba de una hidroxibenzoquinona con una sola posición libre en el anillo quinoide, por lo que Mylius⁵⁵ tuvo el pretexto para cambiarle el nombre a perezona. Más tarde Remfry,⁵⁶ demostró que uno de los sustituyentes de la hidroxibenzoquinona era un grupo metilo. El conjunto de estos estudios permitió finalmente que en 1935 Kögl y Boer,⁵⁷ propusieran una estructura para la perezona.

Yamaguchi⁵⁸ sintetizó la (R,S)-dihidroperezona y la comparó con la dihidroperezona (**1-H₂**) obtenida por hidrogenación de la perezona natural. Aunque en la comparación de ambos productos hubo depresión en el punto de fusión, este hecho se atribuyó a que la dihidroperezona sintética era racémica y la obtenida por hidrogenar perezona era ópticamente pura. En 1954 Arigoni y Jeger⁵⁹

determinaron la configuración absoluta de la perezona asignando el descriptor R al centro estereogénico por medio de una correlación química. En 1965, se revisó la estructura de la perezona propuesta por Kögl y Boer, y esta nueva estructura se confirmó por síntesis.⁶⁰

En 1966 se establecieron las estructuras del α y β pipitzol,⁶¹ dos productos naturales obtenidos de la raíz de *Perezia cuernavacana* y se propuso su origen como producto de la ciclización de la perezona. El tratamiento térmico de la perezona también genera pipitzoles. Se han propuesto algunos mecanismos de reacción que explican la transformación de la perezona en pipitzoles (Esquema 15), tanto en condiciones térmicas como catalizadas en medio ácido. Bajo condiciones térmicas se propuso un mecanismo concertado,⁶² y en medio ácido un mecanismo por pasos.⁶³



Esquema 15. Mecanismos de reacción propuestos para la transformación de perezona en pipitzoles.^{63b}

Con base en investigaciones anteriores,⁶⁴ también se sabe que la perezona es susceptible de reaccionar con las anilinas y tiofenoles por medio de una adición nucleofílica 1,4 (reacción de Michael), generando una hidroquinona que al oxidarse forma anílicos y tioéteres fenólicos con características electrónicas muy importantes. Los productos generados son quinonas que muestran una coloración muy particular que va del rojo al púrpura (contrastando con el color naranja de la perezona).

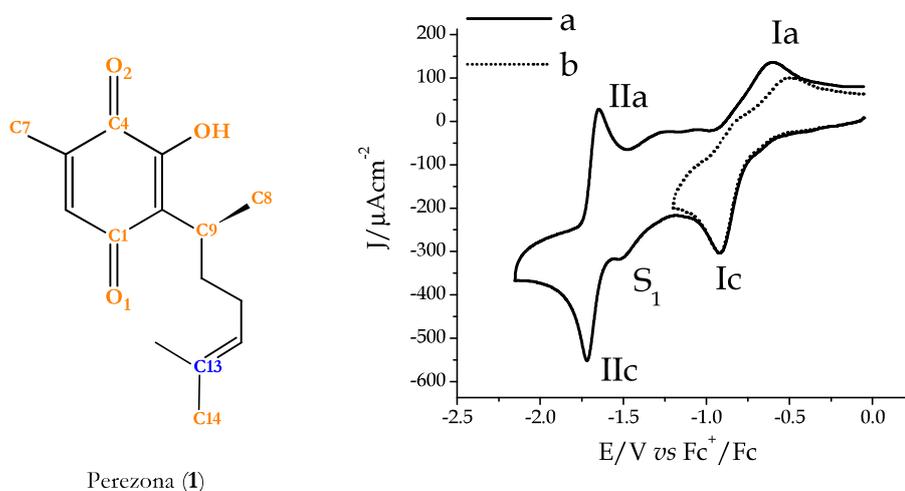
2.5 ¿CÓMO ABORDAR EL ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LA PEREZONA?

Los sistemas quinoides son el segundo tipo de compuestos utilizados como fármacos anticancerígenos además de intervenir en diferentes procesos metabólicos.⁶⁵ Su actividad biológica depende de su capacidad de experimentar reacciones de óxido reducción.⁶⁶

Yu, *et al.*⁶⁷ estudiaron el efecto que la cadena alifática de la ubiquinona y algunos de sus derivados, tienen en su capacidad de transferir electrones. Estos autores reportan que la capacidad aceptora de electrones es máxima cuando la cadena alifática tiene al menos 6 átomos de carbono, y decrece con el incremento de las insaturaciones. Más aún, describen que la flexibilidad de la cadena es importante tanto en la actividad electroquímica como en su reconocimiento con proteínas. Sin embargo, *no es claro que sólo la flexibilidad y longitud de la cadena lateral sean las responsables de la actividad redox observada.*

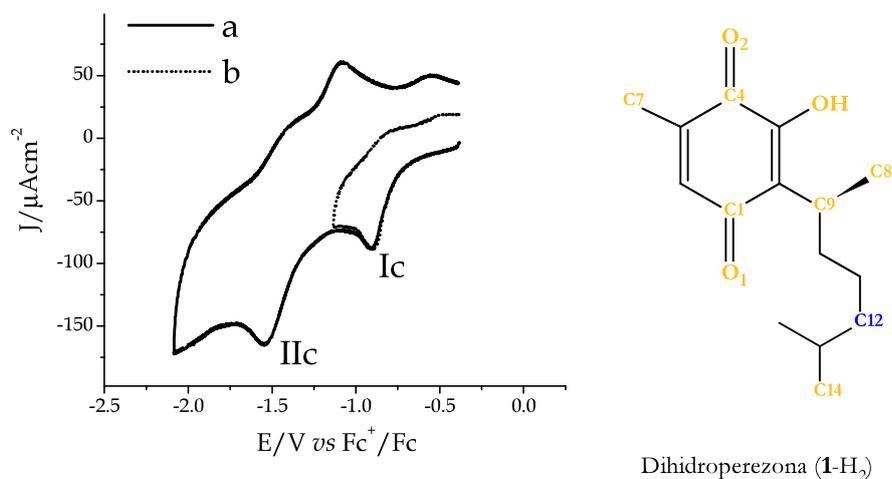
Se ha propuesto también que es la cadena ramificada, que contiene un grupo metilo y una unidad isopreno (que incluye el doble enlace carbono – carbono), la responsable del incremento en la afinidad de la ubiquinona Q₂ al sitio de unión de la proteína que la reconoce.⁶⁸ Esta información fue confirmada por Simkovic y Frerman al reportar que son aquellos substratos con una cadena de 10 átomos de carbono los que presentan una mayor afinidad por el receptor.⁶⁹ Al considerar el elevado coeficiente de difusión de la ubiquinona Q₁₀ así como cálculos computacionales de dinámica molecular⁷⁰ y métodos semiempíricos (PM3),⁷¹ se puede proponer que la molécula adopta una conformación doblada. El uso de técnicas como EPR, ENDOR y Resonancia TRIPLE, que permiten realizar el análisis de los radicales anión y catión de Q₀, Q₆ y Q₁₀, confirmaron las observaciones anteriores.⁷² Sin embargo, el estudio de las constantes de acoplamiento reportadas en la literatura^{71,72a} no es de ayuda para establecer *la proximidad entre la unidad isopropenilo separado por varios metilenos y la quinona*, como lo ha sido para profundizar en la determinación del sitio de reconocimiento molecular preciso de diversos citocromos y la síntesis de compuestos análogos con propiedades inhibitorias.⁷³

Por otro lado, se han realizado los voltamperogramas cíclicos de la reducción de la perezona (Esquema 16) y su derivado hidrogenado (Esquema 17) en acetonitrilo, con un barrido de potencial de 0.1 Vs⁻¹, de 0.25 a -2.5 V.⁷⁴



Esquema 16. Voltamperograma cíclico a diferentes potenciales de inversión (E_{λ}) en la dirección negativa de **1**: 1.0 mM en 0.1 M Et_4NBF_4 + acetonitrilo. Electrodo de Trabajo: carbón vítreo. a) $E_{\lambda} = -2.15$ V y b) $E_{\lambda} = -1.21$ V. Rapidez de barrido de potencial 0.1 Vs^{-1} .⁷⁴

Para la perezona (Esquema 16), se presentan dos ondas de reducción a un E_{pc} de -0.926 V (Ic) y -1.72 V (IIc). La señal IIc de transferencia electrónica exhibe características de un par redox reversible ($IIc - IIa$) con un ΔE_p cercano a 0.06 V y un $j_{pa}/j_{pc} \sim 1$. La corriente de respuesta para el pico IIc es más fina y prácticamente duplica la de la señal Ic , lo cual se puede interpretar en términos del aumento de la rapidez con la que se lleva a cabo la segunda reducción electroquímica del compuesto (**1**). Por su lado, el pico Ic a un E_{pc} de -0.926 V no forma parte de un sistema reversible con el pico Ia a -0.62 V , ya que el ΔE_p se encuentra alrededor de 0.3 V y un $j_{pa}/j_{pc} \sim 0.6$ de magnitud. Para determinar el origen del pico Ia se realizó un barrido de potencial hasta $E_{\lambda} = -1.21 \text{ V}$ (Esquema 18b), lográndose observar un E_{pa} desplazado anódicamente 110 mV respecto a Ia . El $\Delta E_p = 0.4 \text{ V}$ y la relación $j_{pa}/j_{pc} < 0.6$ de magnitud para este último (Esquema 16b) sugiere la presencia de reacciones acopladas o complicaciones cinéticas.⁷⁵



Esquema 17. Voltamperograma cíclico a diferentes potenciales de inversión (E_{λ}) en la dirección negativa de **1**-H₂: 1.0 mM en 0.1 M Et₄NBF₄+ acetonitrilo. Electrodo de Trabajo: carbón vítreo. a) $E_{\lambda} = -2.1\text{V}$ and b) $E_{\lambda} = -1.135\text{ V}$. Rapidez de barrido de potencial 0.1 Vs^{-1} .⁷⁴

La dihidroperezona (Esquema 17) muestra un comportamiento similar en medio aprótico, que el descrito para **(1)** en el potencial negativo, con dos picos de reducción. El primero que aparece como una onda de transferencia electrónica irreversible a un $E_{pc} = -0.903\text{ V}$ y una corriente de respuesta menor a $-100\mu\text{A cm}^{-2}$. El $\Delta E_p = E_{pa}(I_a) - E_{pc}(I_c) \sim 0.34\text{ V}$ y el j_{pa}/j_{pc} con un orden de 0.6 de magnitud. Estos resultados indican que el pico I_c del voltamperograma cíclico del compuesto dihidrogenado, se encuentra desplazado anódicamente por 23mV respecto al mismo pico en el compuesto **(1)**; además, también presenta una menor corriente. El segundo pico (IIc) de la dihidroperezona aparece a -1.58 V , en el cual se aprecia fácilmente que perdió el comportamiento reversible observado en **(1)**. Por otro lado, también presenta la característica de estar desplazado anódicamente 140mV y de tener una corriente de respuesta más baja en contraste con el pico IIc analizado en el voltamperograma cíclico de la perezona.

Estos resultados dejan a la luz factores muy importantes:

1. Los potenciales de pico catódico del compuesto dihidrogenado, son menos negativos que aquellos necesarios para reducir a la perezona.
2. La corriente asociada a la reducción electroquímica, es menor para el compuesto dihidrogenado que para la perezona.
3. En ambos casos, el pico de reducción I_c puede estar involucrado en la reducción de la quinona (HQ) para formar el monoanión de la hidroquinona (ec. 1), mientras que el segundo pico de reducción (IIc) corresponde a la formación del radical dianión (ec. 2):



4. Considerando que ambos compuestos fueron expuestos a las mismas condiciones experimentales, y debido a que la corriente i_{pc} es directamente proporcional al coeficiente de difusión D , de acuerdo a la ecuación de Randles-Sevcik⁷⁶:

$$i_p = (2.69 \times 10^5) n^{3/2} \cdot A \cdot D_0^{1/2} \cdot v^{1/2} \cdot c_0$$

en donde i_p = corriente de pico (Amperes)
 n = número de electrones transferidos
 v = velocidad de barrido (voltios /segundo)
 c_0 = concentración de la quinona (moles / cm^3)

es muy posible que el coeficiente de difusión D pueda explicar la facilidad con la que sucede una u otra reducción electroquímica, y se esperaría que éste fuera mayor para la perezona (**1**) que para la dihidroperezona (**1-H₂**).

Lo anterior es indicio de que existe un cambio en el ambiente electroquímico de los compuestos y que puede surgir de una diferencia meramente estructural como la presencia o ausencia del doble enlace localizado en la cadena alifática, $C_{12}-C_{13}$, pero suficiente para modificar las

conformaciones de ambos. Más aún, la influencia de este doble enlace parece ser más significativo para el segundo proceso de transferencia electrónica que sufre la quinona. Estas observaciones sugieren que, de algún modo, la olefina de la perezona interactúa con la densidad electrónica del anillo, modulando la entrada y salida de electrones del grupo quinona.

Siendo la perezona (**1**, Esquema 1) una quinona que presenta una instauración a distancia como parte de la unidad isopreno de su cadena lateral, es un excelente modelo para estudiar las propiedades estructurales de estos sistemas quinoides, las cuales pueden ser consecuencia de una interacción π/π entre la olefina donadora rica en electrones y el grupo quinona de naturaleza aceptora, ya que la distancia entre estos grupos es lo suficientemente cercana para permitir la interacción de interés.

3. OBJETIVOS

Profundizar en el análisis conformacional de la perezona efectuando el cálculo de los estados estacionarios asociados a la interacción π/π entre un doble enlace rico en electrones en posición remota y el anillo de la quinona, y corroborar experimentalmente la existencia o no de estas interacciones; sus consecuencias químicas y la extrapolación de estos conceptos a sistemas supramoleculares en el supuesto que la interacción intramolecular pueda trasladarse al caso intermolecular.

4. METODOLOGÍA

El presente trabajo plantea inicialmente la extracción, separación y purificación de la perezona (**1**) a partir de las raíces de la planta *Perezia cuernavacana*, y la preparación de la dihidroperezona (**1-H₂**). Posteriormente, realizar cálculos computacionales para la optimización de la geometría y determinación de la energía de posibles conformeros de (**1**) a nivel MP2.

Por otro lado, aplicar la Teoría de Átomos en Moléculas, la cual permite esclarecer si existe o no interacción entre dos átomos cercanos en el espacio, y determinar por medio de las propiedades electrónicas, la presencia o no de las interacciones quinona - olefina.

Finalmente, dado que los parámetros obtenidos a partir de espectroscopía de RMN están directamente relacionados con la conformación molecular local y el entorno químico más próximo, llevar a cabo experimentos de RMN en CDCl₃ a 500MHz para investigar la existencia o no de poblaciones en equilibrio conformacional de la perezona (**1**) y la dihidroperezona (**1-H₂**). Estos resultados con los obtenidos de los cálculos computacionales permitirán determinar la presencia o no de una interacción débil tipo π - π .

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO TEÓRICO

En búsqueda de establecer el mecanismo por el cual la insaturación estabiliza y protege a la perezona contra corrientes de reducción, se realizó el estudio computacional de los posibles conformeros de la perezona, generados a partir del giro de los enlaces carbono – carbono para adoptar arreglos *gauche* consecutivos en la cadena lateral, que pueden tener un papel relevante en el proceso. Debido a que el proceso observado en la perezona corresponde a una interacción intramolecular, no existe error por superposición de bases.^{77,43} Por otro lado, como las fuerzas de dispersión tienen un papel relevante en las interacciones débiles, el método MP2 (el cual incluye el término que incorpora fuerzas de dispersión) fue seleccionado con un conjunto de base de valencia dividida con polarización en átomos pesados y ligeros: 6-31G(*d,p*); aunque el tamaño de la quinona sesquiterpénica hace imposible poder agregar funciones difusas en la base utilizada debido al espacio de disco requerido, en la optimización completa de la geometría, se efectuaron cálculos de un solo punto a nivel MP2/6-31++G(*d,p*)//MP2/6-31G(*d,p*).

Existen reportes^{70,71} de cálculos computacionales de ubiquinonas en conformación doblada, que intentan explicar sus coeficientes de difusión y su flexibilidad, pero emplean métodos que carecen de términos que representen la dispersión electrónica, lo que pone en duda la participación de este tipo de conformeros plegados en el equilibrio conformacional.

A partir de los datos de difracción de rayos-X de la perezona (**1**), donde el arreglo en estado sólido mantiene a los segmentos C₂-C₉-C₁₀-C₁₁ y C₉-C₁₀-C₁₁-C₁₂ de la cadena alifática en una conformación toda *anti*,⁷⁸ se calcularon los conformeros posibles de la misma. Aunque Yu *et al.* describieron una conformación similar para la cadena lateral de la ubiquinona,⁶⁷ a nivel MP2/6-31G(*d,p*) esta conformación no es un estado estacionario (**1-A** Esquema 18), y por tanto la geometría en el estado sólido puede estar modificada por las fuerzas de empaquetamiento cristalino. Un mínimo local a nivel MP2 (sin frecuencias imaginarias) corresponde al conformero **1-C** (Esquema 18), en el cual la cadena lateral adopta una serie de arreglos *gauche* consecutivos permitiendo que el doble enlace se encuentre en posición próxima al anillo de la quinona. El mínimo **1-B** es el

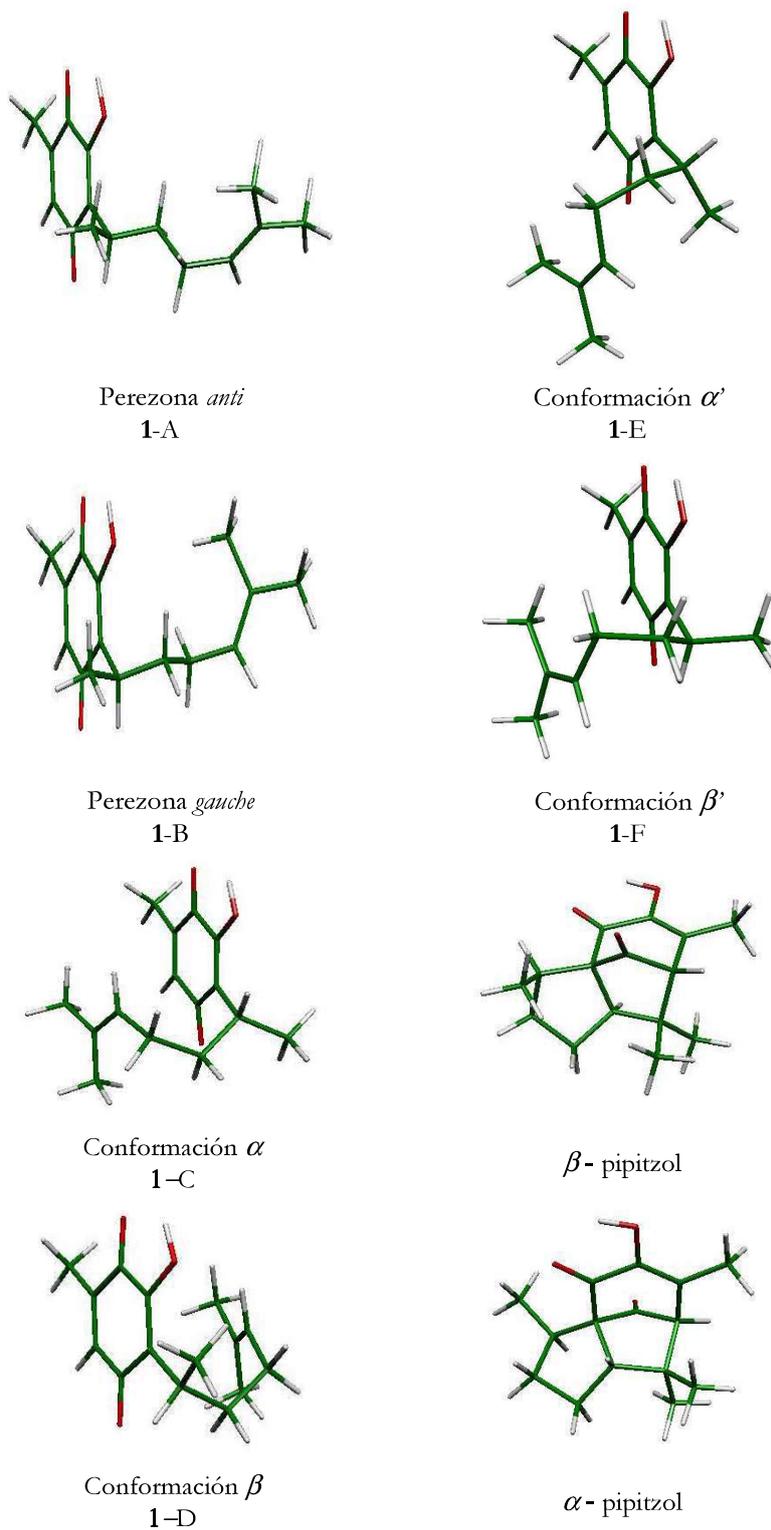
confórmero que le sigue en energía (Tabla 1). En este arreglo la olefina presente no interactúa con la quinona. Aunque es posible analizar un confórmero adicional (**1-D**, Esquema 18) donde de nuevo la olefina se localiza próxima a la otra cara del anillo, posición en la cual la interacción con la quinona es posible.

En resumen, de los cuatro confórmeros estudiados para la perezona, sólo aquellos que presentan giro de la cadena alifática hacia el anillo de la quinona son susceptibles de presentar una interacción tipo $\pi-\pi$ (conformación **1-C** y **1-D**). Por otro lado, mientras que la conformación **1-A** es la de mayor energía respecto de los confórmeros **1-B** a **1-D**, la conformación **1-B** aleja los grupos quinoide y olefina impidiéndose así la interacción. En cuanto a la geometría molecular, en el confórmero **1-C** la distancia C_6 y C_{13} es de 3.59 Å y la C_2 y C_{12} es de 2.91 Å, mientras que en el **1-D** las distancias son de 3.97 Å y 2.97 Å respectivamente (La numeración de los distintos confórmeros y los resultados de la geometría completa a nivel MP2 se encuentra en el Anexo tablas).

Tabla 1. Energía (Hartrees) a nivel MP2/6-31G(*d,p*) y MP2/6-31++G(*d,p*), y sus contribuciones HF, de los confórmeros y productos de cicloadición de la perezona (**1**).

	Energía a nivel MP2/6-31G(<i>d,p</i>)/MP2/6-31G(<i>d,p</i>)				Energía a nivel MP2/6-31++G(<i>d,p</i>)/MP2/6-31G(<i>d,p</i>)			
	E_{MP2}	E_{rel} [kcal/mol] ^a	E_{HF}	E_{rel} [kcal/mol] ^a	E_{MP2}	E_{rel} [kcal/mol] ^a	E_{HF}	E_{rel} [kcal/mol] ^a
1-A	-806.85271	0.00	-804.25571	0.00	-806.90129	0.00	-804.27361	0.00
1-B	-806.85569	-1.87	-804.25525	0.29	-806.90486	-2.24	-804.27280	0.51
1-C	-806.85863	-3.71	-804.24943	3.94	-806.90985	-5.37	-804.26586	4.86
1-D	-806.85368	-0.61	-804.24485	6.81	-806.90432	-1.90	-804.26116	7.81
1-E	-806.85041	1.44	-804.24630	5.90	-806.89916	1.34	-804.26297	6.68
1-F	-806.85927	-4.12	-804.25152	2.63	-806.91021	-5.60	-804.26796	3.55
α -Pipitzol	-806.90491	-32.76	-804.27749	-13.67	-806.95290	-32.39	-804.29222	-11.68
β -Pipitzol	-806.90461	-32.57	-804.27578	-12.59	-806.95295	-32.42	-804.29059	-10.66

^aEnergías relativas con respecto a la perezona en su conformación *anti* **1-A**.



Esquema 18. Conórmeros (1-A a 1-F) y productos de cicloadición de la perezona a nivel MP2/6-31G(*d,p*).⁷⁹

La pregunta que es necesario contestar ahora es: ¿es posible la existencia de otros conformémeros de la perezona en los cuales el metilo 15 se encuentre cercano al anillo de la quinona, en contraste con la disposición espacial del metilo 14 en los conformémeros **1-C** y **1-D** propuestos anteriormente?

Las conformaciones alfa (**1-C**) y beta (**1-D**) pueden adquirir una conformación tal que el hidrógeno del doble enlace y el metilo 14 inviertan su posición relativa respecto a los sustituyentes del anillo. La conformación β' (**1-F**) corresponde al conformémero más estable con una energía de $E_{\text{MP2}} = -806.85927$ Hartrees (Tabla 1) y en el cual la cadena lateral adopta una serie de arreglos *gauche* consecutivos permitiendo que el doble enlace se aproxime al anillo de la quinona. El mínimo **1-E**, que es 1.44 kcal/mol menos estable que la conformación de referencia **1-A**, es el conformémero que presenta la mayor energía y donde de nuevo el doble enlace se localiza próximo a la otra cara del anillo. La importancia de estos conformémeros (**1-F** y **1-E**) radica en que su geometría no permite producir los pipitzales; inclusive, aunque el conformémero **1-F** es 4.12 kcal/mol más estable que el resto de los conformémeros, las distancias de enlace son mayores que las calculadas para el conformémero **1-C**, el cual le sigue en energía y que sí es posible que genere uno de los estereoisómeros de los pipitzales (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las distancias de enlaces de dos conformémeros de la perezona (**1**) obtenidos del método MP2.

DISTANCIA ENLACE (Å)	CONFÓRMERO 1-C	CONFÓRMERO 1-F
	MP2/6-31G(d,p)	MP2/6-31G(d,p)
C ₂ -C ₁₂	2.91	3.28
C ₆ -C ₁₃	3.59	4.14

Estos resultados llevan a preguntarse sobre la importancia que tienen las fuerzas de dispersión en el proceso conformacional. Con el fin de poder determinar su importancia, se optimizaron los estados estacionarios **1-A** a **1-D** al nivel de teoría B3LYP/6-31G(*d,p*) (Tabla 3) ya que éste, aunque incluye una parte de la correlación, no incluye términos que incorporen

adecuadamente las fuerzas de dispersión en el cálculo. El conformero **1-D** se encuentra a 3.29 kcal/mol en relación al conformero de referencia **1-A**, mientras que el arreglo **1-C** está 1.43 kcal/mol por arriba de él. Por demás interesante son los valores de las distancias entre los carbonos de la posición 6 y 13 de 5.21 Å y C₂ - C₁₂ de 3.33 Å para la estructura **1-D** (Tabla 4), mientras que para el conformero **1-C** son de 4.29 Å y 3.15 Å respectivamente. (Los resultados de la geometría completa a nivel B3LYP se encuentran en el Anexo tablas).

Tabla 3. Energía (Hartrees) a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*) de los conformeros de la perezona (**1**).

	1-A	1-B	1-C	1-D
E _{B3LYP/6-31G(<i>d,p</i>)}	-809.32116	-809.32189	-809.31887	-809.31591
E _{rel} [kcal/mol] ^a	0	-0.46	1.43	3.29

^aEnergías relativas con respecto a la perezona en su conformación *anti* **1-A**

Tabla 4. Comparación de las distancias de enlaces de dos conformeros de la perezona (**1**) obtenidos de los métodos MP2 y B3LYP con la base 6-31G(*d,p*).

DISTANCIA ENLACE (Å)	CONFÓRMERO 1-C		CONFÓRMERO 1-D	
	MP2	B3LYP	MP2	B3LYP
C ₂ -C ₁₂	2.91	3.15	2.97	3.33
C ₆ -C ₁₃	3.59	4.29	3.97	5.21

Este método basado en la teoría de funcionales de la densidad predice que la interacción π/π sería repulsiva, debido a que describe a los conformeros **1-C** y **1-D** con energías mayores a la del conformero de referencia **1-A**, adicional a que las distancias entre el doble enlace y la quinona son mayores a las calculadas con el método MP2; por otro lado, cualquier arreglo supramolecular calculado con el funcional híbrido B3LYP tendrá serios problemas para describir la interacción,⁴³ y justamente, es el método MP2 el que predice los conformeros más estables y las distancias de interacción más cortas, como producto de la inclusión de la dispersión electrónica.

Por otro lado, aunque el método HF no describe adecuadamente la correlación electrónica, y motivo por el cual el método MP2 se prefiere para calcular propiedades moleculares y atómicas, también es posible adquirir una idea acerca de la importancia de las fuerzas de dispersión en el proceso conformacional a partir de la energía HF, obtenida directamente del cálculo de la optimización de los distintos conformeros de la perezona a nivel MP2/6-31G(*d,p*). En este sentido, el cálculo MP2 permite conocer la energía corregida por correlación (E_{MP2}) y la energía sin corrección por la perturbación (HF) a partir de la resolución de la ecuación de Schrödinger para un sistema en particular. Es necesario aclarar a este respecto, que los conformeros optimizados en este trabajo son un mínimo en la superficie de energía potencial a nivel MP2, y no a nivel HF, por lo que estrictamente hablando la obtención de la geometría de algún conformero con su correspondiente energía en el marco de la simplificación que hace el método HF a la correlación electrónica, deberá determinarse a partir de un cálculo con el método HF y no MP2, pero esto será motivo de trabajos posteriores.

En todos y cada uno de los resultados, es posible concluir la repulsión electrónica generada a partir de considerar únicamente la energía HF, provocando que sea el conformero de referencia **1-A** el de menor energía y más estable (Tabla 1). Si bien este resultado explica la geometría en el estado sólido de la perezona, no ayuda a explicar aquellos obtenidos por RMN (Resultados de la RMN en la página 54). Esto se debe a que el método MP2 incluye en forma adecuada los términos a larga distancia.

Por otro lado, aunque el método perturbativo (MP) lleva a significativas mejoras en el cálculo de las propiedades moleculares, el conjunto de bases utilizada para describir a los orbitales del sistema en estudio tiene un papel importante en el resultado obtenido. La adición de funciones difusas al conjunto de bases permite describir mejor la región que ocupan los orbitales, principalmente para aquellos sistemas en que sus electrones se encuentran relativamente alejados del núcleo (pares electrónicos no compartidos, aniones, estados excitados, sistemas con marcada densidad electrónica, entre otros). El conjunto de bases 6-31++G(*d,p*) adiciona funciones difusas en átomos pesado y ligeros al conjunto de bases 6-31G(*d,p*), lo que se traduce en una sustancial diferencia en la precisión del cálculo.

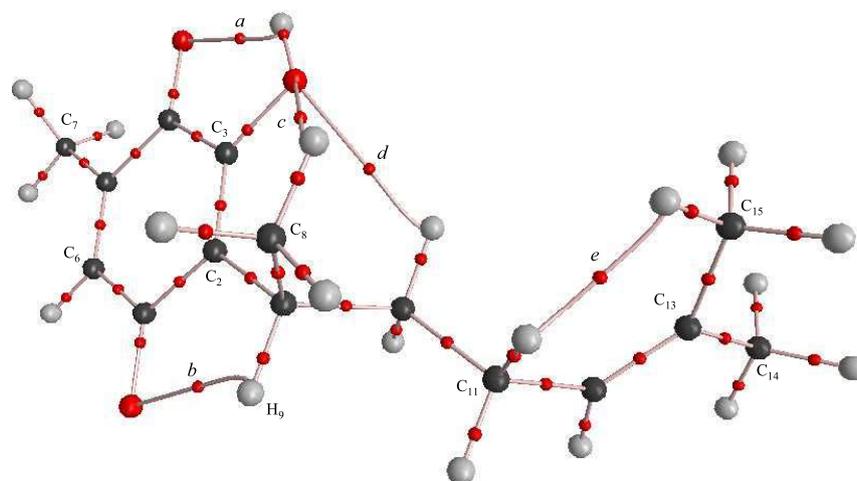
El espacio de disco y tiempo de cómputo requerido hace imposible poder llevar a cabo la optimización de la geometría de los conformeros estudiados con funciones difusas en la base utilizada; sin embargo, es posible realizar el cálculo de la energía con funciones difusas utilizando una geometría optimizada a un menor nivel de teoría (tabla 1). Los resultados describen diferencias de energía, de los distintos conformeros respecto de la perezona en su conformación **1-A**, que ponen de manifiesto el efecto de las fuerzas de dispersión electrónica en aquellos conformeros que presentan giro de la cadena alifática hacia el anillo de la quinona.

Desde el punto de vista de tiempo de cómputo, memoria y espacio de disco, el método MP2/6-31G(*d,p*) seleccionado inicialmente para el estudio de los posibles conformeros de la perezona, ofrece resultados confiables y de muy buena calidad para el estudio de las propiedades moleculares. Por otro lado, los resultados ponen en relieve la importancia que presentan las fuerzas de dispersión, en la descripción de las interacciones débiles como la π/π .

El hecho de que dos átomos de una molécula se encuentren cercanos en el espacio no es criterio suficiente para establecer que existe interacción entre ellos,⁸⁰ y debido a que las interacciones débiles son resultado de la dinámica electrónica entre las especies interactuantes, su descripción requiere el uso de densidades electrónicas obtenidas a partir de funciones de onda correlacionadas; el método MP2 es un modo preciso de poder determinarlas. En este sentido, el análisis de la densidad electrónica de los diferentes conformeros de la perezona (**1**) debe ayudar a establecer la existencia de una interacción entre la olefina, aparentemente en posición remota, y el anillo de la quinona. Más aún, el tratamiento térmico de **1** lleva al aislamiento de la mezcla de dos sesquiterpenos con esqueleto de tipo cedreno,^{81,61} y que fueron denominados α y β – pipitzol (Esquema 15 y 18); éstos pueden ser originados vía una transposición sigmatrópica de orden [1,9] o por una reacción de cicloadición [5+2]⁶² a partir de los intermediarios **1-C** y **1-D** (Esquema 18), descritos aquí por primera vez. La aplicación de la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM) a este problema, permite determinar si la distribución electrónica de los conformeros **1-A** a **1-D** tiene su origen en una interacción débil, y la posible participación de arreglos que conlleven a la cicloadición de **1**.

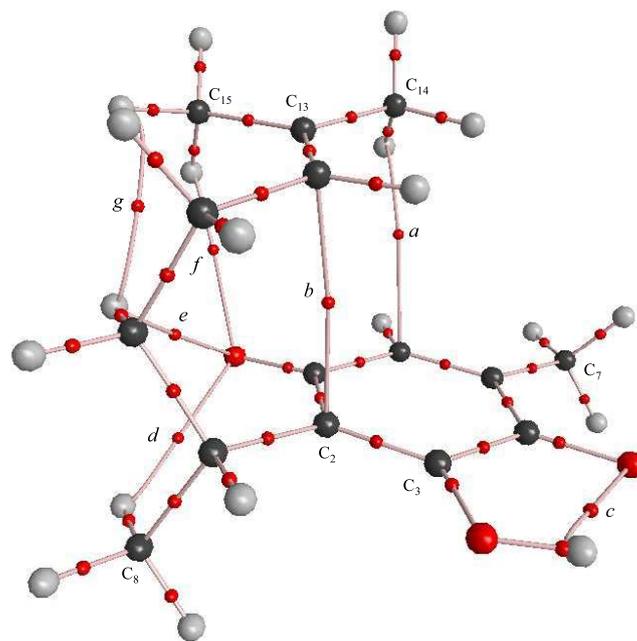
Los puntos críticos, así como la primera y segunda derivadas de la densidad electrónica se pueden determinar utilizando el programa PROAIM. De acuerdo con la teoría de AIM, la presencia de un punto crítico de enlace y su respectiva trayectoria de enlace son indicadores de la existencia de unión entre átomos asociados.⁸²

Los esquemas 19 a 21, muestran la distribución de los puntos críticos de enlace en la densidad electrónica de tres conforméromos clave de la perezona (**1**), mientras que la tabla 5 presenta sus propiedades electrónicas. En el conformero **1-A** (esquema 19), se puede observar el punto crítico de enlace (*a*) asociado al puente de hidrógeno. El grupo hidroxilo en la posición 3 participa en la formación de dos contactos adicionales con átomos de hidrógeno vecinos, de modo análogo a un puente de hidrógeno del tipo CH-O (*c* y *d*). El grupo carbonilo en la posición 1 por su parte, forma un puente de hidrógeno con el protón del centro estereogénico (punto *b*).



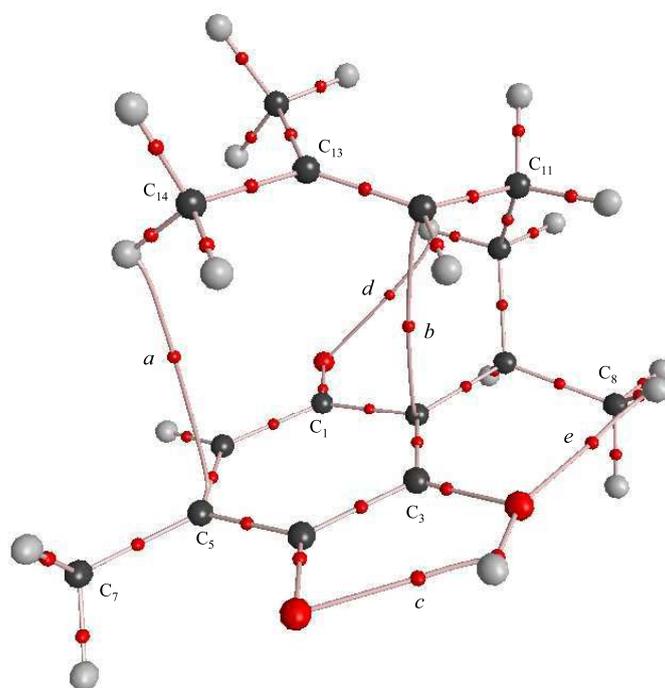
1-A

Esquema 19. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero *anti* (**1-A**) de la perezona.⁸³



1-C

Esquema 20. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero α (1-C) de la perezona.⁸³



1-D

Esquema 21. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero β (1-D) de la perezona (1).⁸³

El confórmero **1-C** (Esquema 20) muestra una trayectoria de enlace entre el C₂ y el C₁₂ (punto *b*), que corresponde a la formación inicial del enlace C-C que puede dar lugar al pipitzol durante el rearreglo térmico. Debido a la tensión angular provocada por la aproximación de la olefina a la quinona, lo que produciría un anillo de cinco miembros, el segundo átomo de carbono del doble enlace (C₁₃) no puede acercarse a una posición en la cual pueda ocurrir una segunda interacción C-C. Por tanto, es un átomo de hidrógeno del grupo metilo C₁₄, *trans* a la cadena, el que estabiliza la estructura (punto *a*). Interacciones similares ocurren para el confórmero **1-D** (Esquema 21). Un mecanismo no concertado en la formación de los pipitzoles podría justificarse a partir de este hecho, pues en los dos casos el carbono de la posición 13 es el que podría generar un catión (terciario) más estable.

La tabla 1 y el esquema 18 presentan la información referente a los pipitzoles antes mencionados. Sin duda, los confórmeros **1-C** y **1-D** corresponden a los intermediarios en el proceso de cicloadición que forma a los α y β -pipitzoles. Desde el punto de vista cinético, la formación de anillos de 5 y 6 miembros es favorecida en comparación con anillos más grandes. La aproximación de la cadena lateral sobre el anillo de la quinona origina estados estacionarios que recuerdan precisamente anillos de 5 y 6 miembros, de modo que la interacción con la primera o segunda unidad de isopreno en las ubiquinonas debe ser favorecida tal y como se ha demostrado.⁶⁸ La diferencia en energía entre los confórmeros **1-C** y **1-D** (Esquema 18) puede deberse al arreglo *gauche* del grupo metilo en el segmento C₈-C₉-C₁₀-C₁₁ que experimenta el confórmero menos estable.

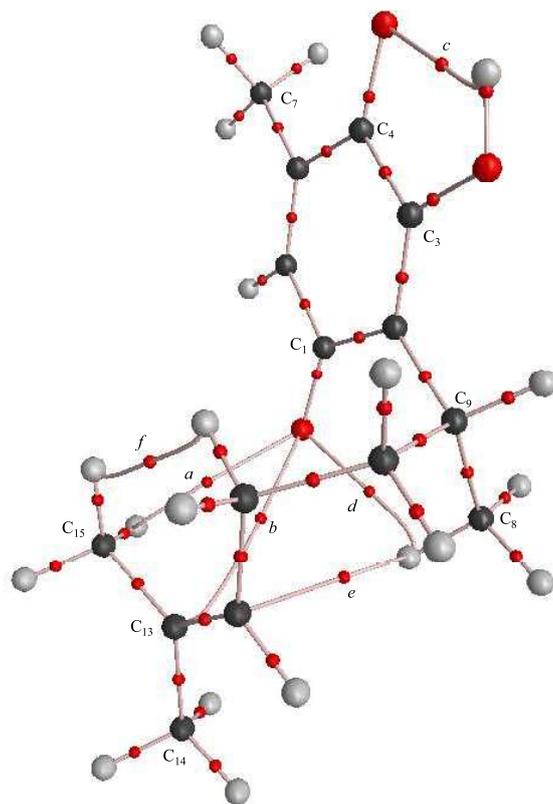
La densidad electrónica de un punto crítico de un enlace débil es 20 veces menor que la densidad electrónica en el punto crítico de un enlace C-H convencional. Los resultados presentados en la tabla 5 están de acuerdo con aquellos reportados por Cioslowski para enlaces débiles en complejos de transferencia de carga.⁸⁴ El valor positivo del laplaciano $\nabla^2\rho$ (que es igual a la suma de las tres curvaturas de la densidad) en el punto crítico de enlace está relacionado a la interacción de sistemas de capa cerrada, enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno e interacciones de tipo Van der Waals, y a los cuales se puede adjudicar un carácter iónico.⁸⁵

Tabla 5. Puntos críticos en la densidad electrónica de algunos conformeros relacionados a la perezona (**1**).

Punto ^a	$\rho(e/a_0^3)$	$\nabla^2\rho$	ϵ	x^b	y^b	z^b	TBP ^c	GD ^d
1C-a	0.005	0.017	0.979	-0.003	-0.002	0.022	5.988	5.621
1C-b	0.013	0.039	0.163	-0.008	-0.007	0.054	5.550	5.516
1C-c	0.026	0.105	0.463	-0.032	-0.022	0.159	4.059	3.780
1C-d	0.010	0.038	0.296	-0.009	-0.007	0.054	4.944	4.791
1C-e	0.013	0.047	0.175	-0.012	-0.010	0.070	4.676	4.552
1C-f	0.007	0.027	0.194	-0.006	-0.005	0.038	5.079	4.985
1C-g	0.007	0.029	1.279	-0.004	-0.002	0.034	5.089	4.514
1D-a	0.004	0.012	0.376	-0.003	-0.002	0.017	6.893	6.040
1D-b	0.013	0.038	0.570	-0.008	-0.005	0.051	5.904	5.617
1D-c	0.029	0.113	0.332	-0.036	-0.027	0.176	3.912	3.690
1D-d	0.010	0.039	0.473	-0.008	-0.005	0.052	4.993	4.811
1D-e	0.013	0.054	0.565	-0.012	-0.007	0.073	4.944	4.584
1A-a	0.027	0.107	0.408	-0.033	-0.024	0.164	4.016	3.752
1A-b	0.016	0.070	1.756	-0.016	-0.006	0.091	4.619	4.403
1A-c	0.011	0.041	0.168	-0.010	-0.008	0.059	4.788	4.670
1A-d	0.009	0.035	0.227	-0.008	-0.006	0.049	4.930	4.827
1A-e	0.012	0.047	0.577	-0.012	-0.007	0.066	4.228	3.905

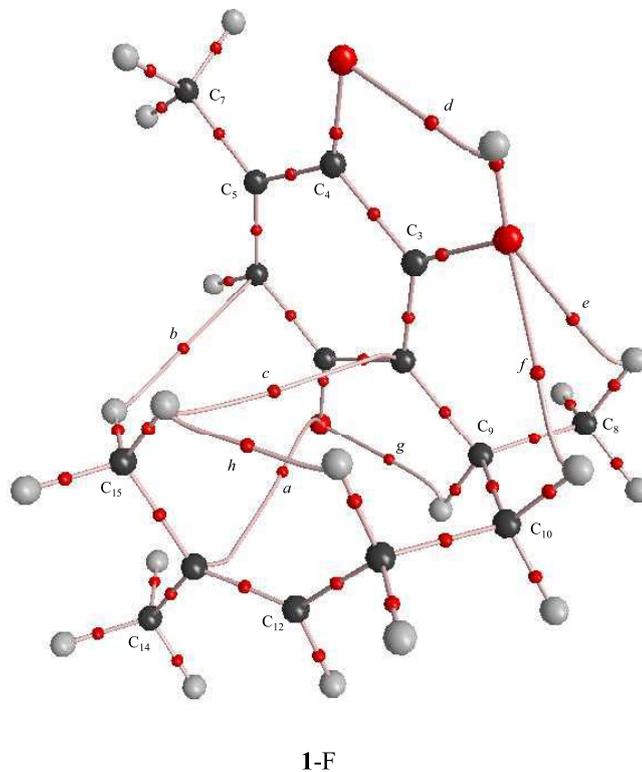
^a Ver figuras para numeración. ^b Eigenvalores del Hessiano en el punto crítico. ^c Trayectoria Total de Enlace (au). ^d Distancia Geométrica (au).

Por otro lado, los esquemas 22 y 23, muestran la distribución de los puntos críticos de enlace en la densidad electrónica de los conformeros **1-E** y **1-F**. El conformero α' (**1-E**) presenta un punto crítico de enlace asociado al puente de hidrógeno entre el hidrógeno y el oxígeno del carbonilo en posición 4 (punto *c*), mientras que el resto de los puntos críticos se asocia a la interacción de la cadena alifática con el oxígeno del carbonilo en la posición 1 (puntos *a*, *b*, *d*). El conformero β' (**1-F**) presenta un comportamiento similar, sin embargo existe una estabilización de la estructura a través de los puntos críticos entre los hidrógenos del metilo 15 y los carbonos 2 y 6 de la quinona (puntos *c* y *b*), junto a otros que semejan de modo análogo un puente de hidrógeno del tipo CH-O (puntos *e*, *f*, *g*).



1-E

Esquema 22. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero α (1-E) de la perezona.⁸³



Esquema 23. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero β (**1-F**) de la perezona.⁸³

La tabla 6, muestra las propiedades de los puntos críticos de los conformeros **1-E** y **1-F**. La densidad electrónica, el laplaciano y la elipticidad están de acuerdo con la existencia de interacciones de tipo no covalente, sin embargo, en contraste con los conformeros **1-C** y **1-D** estudiados en las secciones anteriores, los conformeros **1-E** y **1-F** no presentan ningún punto crítico de enlace C-C que permita pensar una interacción tipo π/π del doble enlace con la quinona, así como inferir la posibilidad de ser intermediarios en el proceso de cicloadición de la perezona.

Tabla 6. Puntos críticos en la densidad electrónica de los conformeros **1-E** y **1-F** de la perezona.

Punto ^a	$\rho(\text{e}/\text{a}_0^3)$	$\nabla^2\rho$	ϵ	x^b	y^b	z^b	TBP ^c	GD ^d
1E-a	0.008	0.032	0.763	-0.006	-0.003	0.041	5.501	5.021
1E-b	0.006	0.022	2.100	-0.004	-0.001	0.027	6.802	6.186
1E-c	0.026	0.106	0.451	-0.032	-0.022	0.160	4.053	3.774
1E-d	0.014	0.056	0.353	-0.014	-0.010	0.081	4.765	4.505
1E-e	0.010	0.033	0.239	-0.008	-0.007	0.048	4.983	4.876
1E-f	0.012	0.046	0.458	-0.012	-0.008	0.066	4.125	3.877
1F-a	0.006	0.019	2.147	-0.002	-0.001	0.022	7.038	6.397
1F-b	0.006	0.020	0.214	-0.004	-0.003	0.028	5.436	5.322
1F-c	0.005	0.015	1.041	-0.002	-0.001	0.018	6.322	6.004
1F-d	0.026	0.106	0.422	-0.033	-0.023	0.162	4.030	3.761
1F-e	0.007	0.029	1.072	-0.005	-0.002	0.036	5.293	5.103
1F-f	0.011	0.043	0.236	-0.010	-0.008	0.061	4.852	4.679
1F-g	0.016	0.071	4.224	-0.015	-0.003	0.089	4.692	4.424
1F-h	0.012	0.047	0.402	-0.013	-0.009	0.070	4.024	3.806

^a Ver figuras para numeración. ^b Eigenvalores del Hessiano en el punto crítico. ^c Trayectoria Total de Enlace (au). ^dDistancia Geométrica (au).

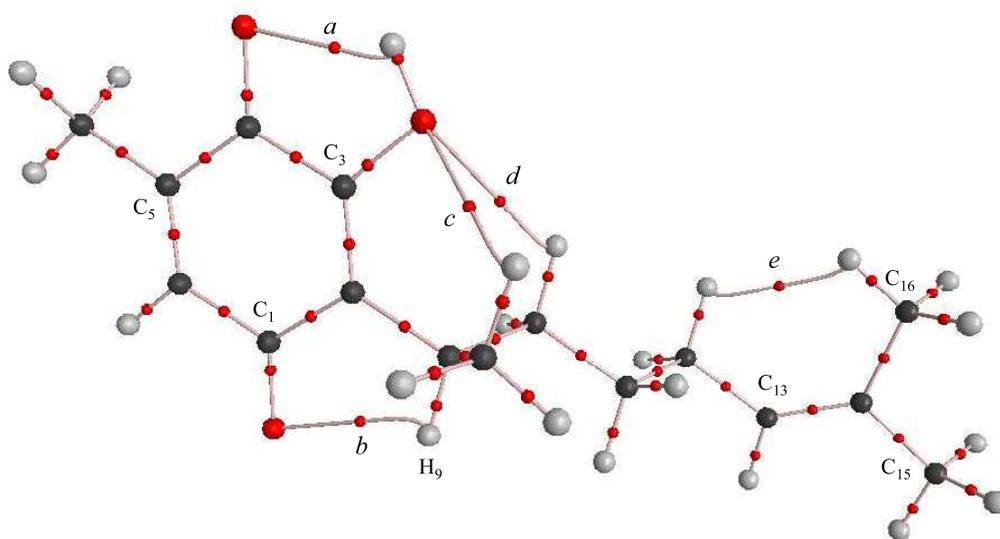
En principio, la adición de un grupo metileno extra a la cadena lateral permitiría alcanzar los requerimientos angulares, originalmente limitados por la aproximación de la cadena lateral al anillo de la quinona de la perezona (**1**). Así, cálculos al mismo nivel de teoría se realizaron para la homoperezona (**5**). Los resultados se muestran en los esquemas 24 a 26 y la tabla 7. El arreglo en conformación extendida (**5-A**) presenta una energía de $E_{\text{MP2}} = -846.03461$ Hartrees. El conformero **5-C** que genera el β -isómero del homopipitzol es 1.44 kcal/mol más estable que **5-A**, mientras que el **5-D** que podría generar al α -homopipitzol es 0.18 kcal/mol más estable que **5-A**.

Tabla 7. Energía (Hartrees) a nivel MP2/6-31G(*d,p*) y MP2/6-31++G(*d,p*), y su contribución HF de los conformeros de la homoperezona.

	Energía a nivel MP2/6-31G(<i>d,p</i>)/MP2/6-31G(<i>d,p</i>)				Energía a nivel MP2/6-31++G(<i>d,p</i>)/MP2/6-31G(<i>d,p</i>)			
	E_{MP2}	$E_{\text{rel}} [\text{kcal/mol}]^a$	E_{HF}	$E_{\text{rel}} [\text{kcal/mol}]^a$	E_{MP2}	$E_{\text{rel}} [\text{kcal/mol}]^a$	E_{HF}	$E_{\text{rel}} [\text{kcal/mol}]^a$
5-A	-846.03461	0.00	-843.29359	0.00	-846.08485	0.00	-843.31183	0.00
5-C	-846.03690	-1.44	-843.27703	10.39	-846.09043	-3.50	-843.29341	11.56
5-D	-846.03490	-0.18	-843.27503	11.65	-846.08815	-2.07	-843.29126	12.91

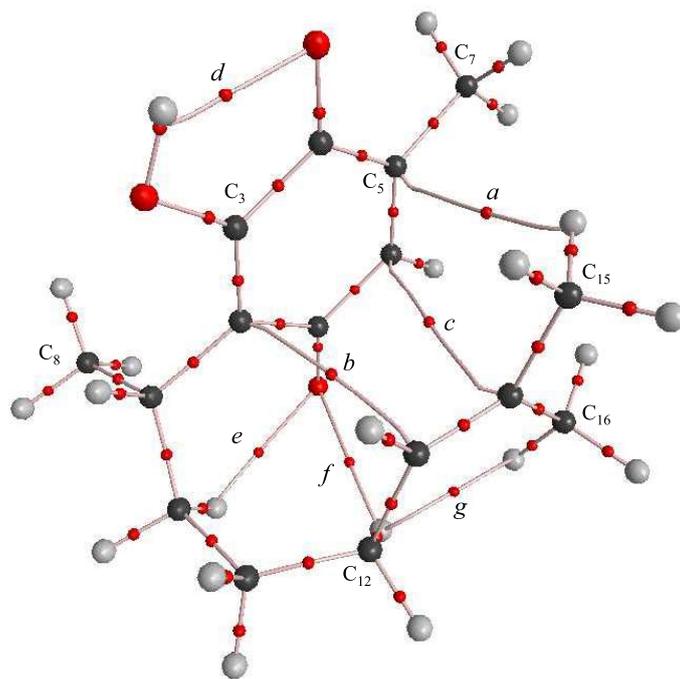
Del mismo modo que para los conformeros **1-A** a **1-F**, se estudió la importancia que tienen las fuerzas de dispersión en estos conformeros, analizando el resultado de la energía HF/6-31G(*d,p*)/MP2/6-31G(*d,p*) y la energía MP2/6-31++G(*d,p*)/MP2/6-31G(*d,p*), así como su contribución HF, que contiene funciones difusas. El comportamiento es equivalente al observado para los conformeros de la perezona. La energía HF predice conformaciones menos estables para los conformeros **5-C** y **5-D** de la homoperezona respecto al conformero **5-A**, mientras que el resultado del cálculo con un conjunto de bases con funciones difusas predice conformaciones más estables de menor energía.

Las propiedades de los puntos críticos y distribución de los conformeros **5-A** y **5-C** (esquemas 24 a 26 y tabla 8) son análogos a los conformeros evaluados de la perezona, sin embargo el **5-C** muestra una diferencia sustancial ya que existen un par de trayectorias de enlace C-C entre los carbonos de la olefina y la quinona, que resultan de la capacidad de la cadena lateral de posicionar al doble enlace a una distancia a la cual existe interacción con en anillo.



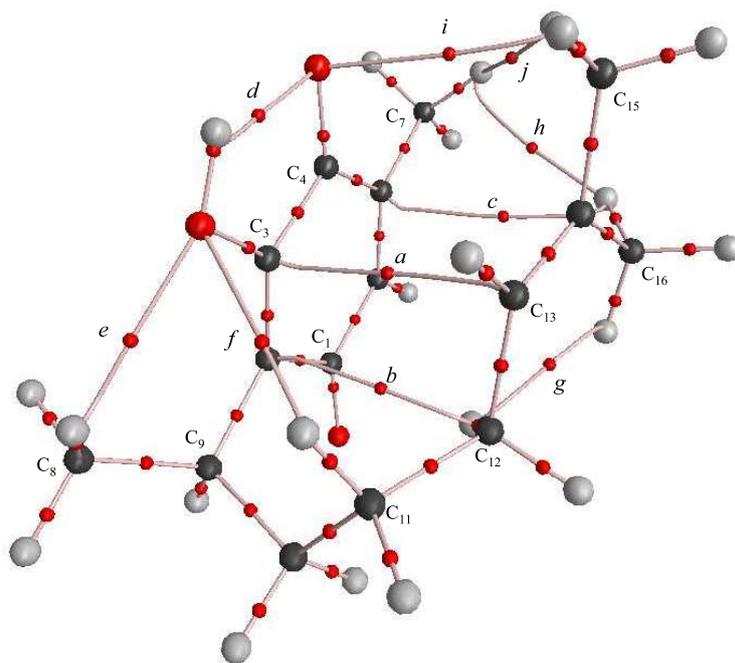
5-A

Esquema 24. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero *anti* (**5-A**) de la homoperezona.⁸³



5-C

Esquema 25. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero α (5-C) de la homoperezona.⁸³



5-D

Esquema 26. Puntos críticos en la densidad electrónica del conformero β (5-D) de la homoperezona.⁸³

Tabla 8. Puntos críticos en la densidad electrónica de algunos conformeros relacionados a la Homoperezona (5).

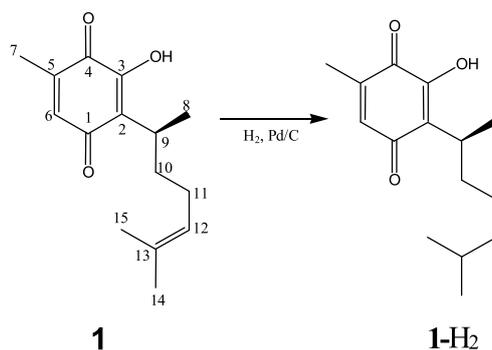
Punto ^a	$\rho(e/a_0^3)$	$\nabla^2\rho$	ϵ	x^b	y^b	z^b	TBP ^c	GD ^d
5C-a	0.008	0.025	0.464	-0.005	-0.004	0.034	5.459	5.204
5C-b	0.013	0.035	0.532	-0.008	-0.005	0.048	5.698	5.632
5C-c	0.009	0.025	2.423	-0.005	-0.002	0.032	6.255	6.024
5C-d	0.026	0.106	0.444	-0.032	-0.022	0.161	4.041	3.770
5C-e	0.014	0.052	0.193	-0.014	-0.012	0.078	4.625	4.489
5C-f	0.009	0.031	0.128	-0.007	-0.006	0.045	4.986	4.874
5C-g	0.010	0.044	1.045	-0.010	-0.005	0.058	4.439	4.011
5D-a	0.010	0.028	0.756	-0.006	-0.004	0.039	5.895	5.796
5D-b	0.011	0.039	1.135	-0.008	-0.004	0.050	5.366	4.978
5D-c	0.005	0.016	0.713	-0.003	-0.001	0.020	6.233	5.706
5D-d	0.028	0.112	0.333	-0.036	-0.027	0.174	3.910	3.693
5D-e	0.012	0.052	0.395	-0.011	-0.008	0.071	4.848	4.576
5D-f	0.009	0.035	0.110	-0.009	-0.008	0.051	4.805	4.762
5D-g	0.010	0.045	1.723	-0.008	-0.003	0.057	4.729	4.100
5D-h	0.005	0.017	0.930	-0.003	-0.002	0.022	5.105	4.727
5D-i	0.006	0.024	0.306	-0.005	-0.004	0.033	5.357	5.188
5D-j	0.004	0.013	0.046	-0.003	-0.003	0.019	4.795	4.732
5A-a	0.027	0.107	0.406	-0.033	-0.024	0.164	4.014	3.752
5A-b	0.016	0.069	1.703	-0.016	-0.006	0.091	4.614	4.401
5A-c	0.010	0.040	0.172	-0.010	-0.008	0.058	4.800	4.683
5A-d	0.009	0.035	0.203	-0.008	-0.007	0.050	4.896	4.800
5A-e	0.012	0.047	0.502	-0.012	-0.008	0.067	4.144	3.871

^a Ver figuras para numeración. ^b Eigenvalores del Hessiano en el punto crítico. ^c Trayectoria Total de Enlace (au). ^dDistancia Geométrica (au).

5.2 ESTUDIO ^1H -RMN DE PEREZONA Y DIHIDROPEREZONA

Por un lado, los resultados computacionales revelan el mecanismo por el cual la quinona interacciona con el isopropilideno de la cadena lateral, fenómeno a través del cual se explican los resultados experimentales observados en los potenciales redox de la perezona (**1**) y la dihidroperezona (**1-H₂**) en electroquímica y que pueden extenderse al grupo de las ubiquinonas y otras quinonas análogas. La pregunta que es necesario contestar ahora es: ¿es posible que los conformeros más estables propuestos sean reales o sean mero producto de un cálculo hecho en fase gaseosa a 0° K?

La perezona (**1**) fue aislada como un sólido cristalino de color naranja, que al hidrogenarse utilizando el procedimiento descrito por Kölg y Boer genera la dihidroperezona **1-H₂**, por reducción del doble enlace (Esquema 27).^{57,64a,86}



Esquema 27. Producto de hidrogenación de la perezona.

Por otro lado, se sabe que las perturbaciones en la magnetización longitudinal de un núcleo pueden producir cambios en el equilibrio de la magnetización de otro núcleo a través de la relajación mutua vía interacciones dipolo-dipolo. El efecto nuclear Overhauser es un ejemplo de este fenómeno de transferencia de magnetización. La interacción entre dipolos magnéticos de los protones se da predominantemente a través del espacio y no a través de los enlaces (acoplamiento spin-spin). Por ello, esta interacción espacial es sensible a la distancia existente entre los protones interactuantes. El efecto nuclear de Overhauser puede ser usado entonces como una medida de la proximidad de protones en una estructura molecular determinada.

En un experimento 1D-NOE homonuclear (Homonuclear Difference NOE, por sus siglas en inglés), en el cual se invierte selectivamente la magnetización de un núcleo por un pulso de 180°, seguido de la transferencia de magnetización a un segundo núcleo, es una prueba de la cercanía de los núcleos en el espacio. Así mismo, el tiempo durante el cual se lleva a cabo la transferencia de polarización, permite establecer la intensidad de la interacción existente. El espectro 1D-NOE obtenido mostrará picos negativos para las señales irradiadas o invertidas, y señales positivas para aquellos que experimenten incrementos nOe (nOe enhancements).^{13,87}

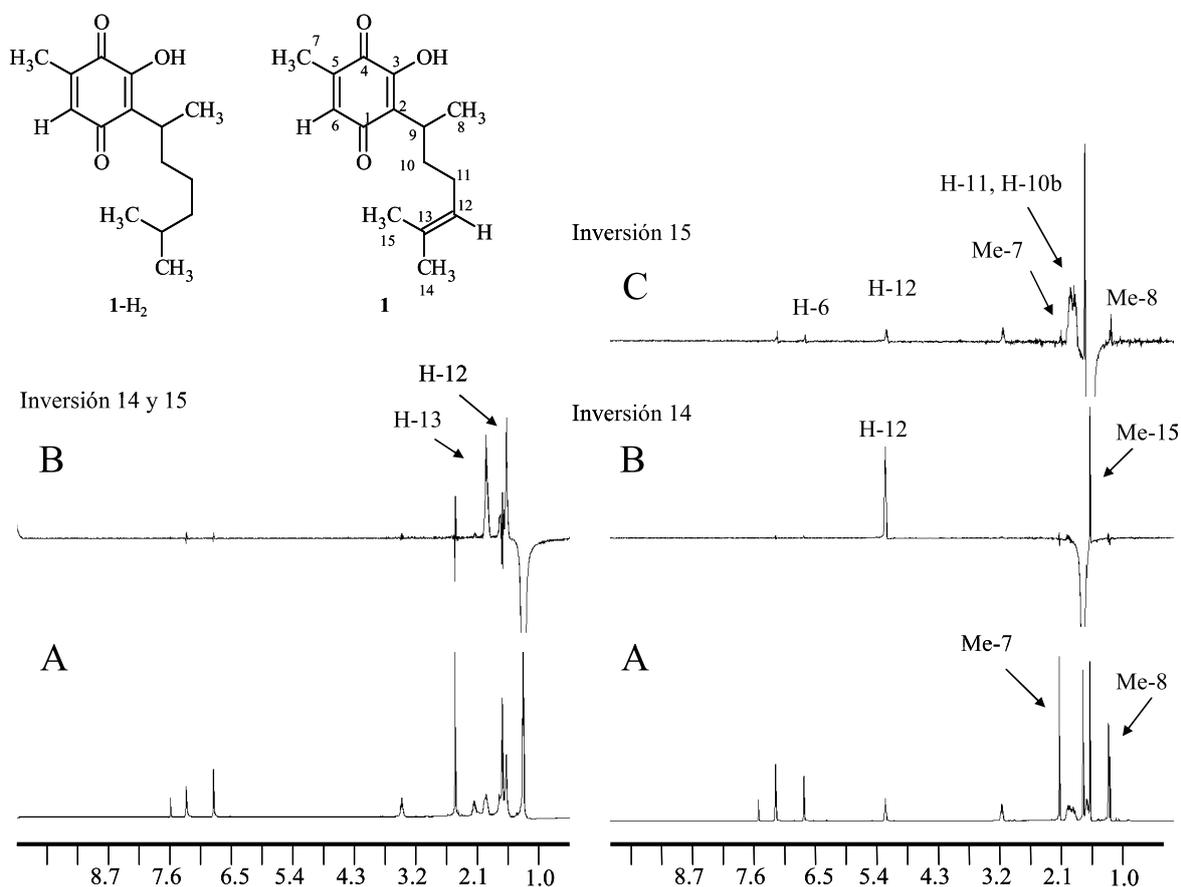
Este tipo de experimentos se utilizó inicialmente en el estudio de esteroides para detectar la proximidad espacial entre dos protones.⁸⁸ El método puede ser suficientemente sensible como para detectar incrementos nOe de hasta 0.5%.⁸⁹

Para investigar si los confórmeros evaluados (esquema 18 a 21) en realidad forman parte de la población conformacional de la perezona, se llevaron a cabo experimentos de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) en solución en cloroformo deuterado (Esquema 28).

Las señales características de **1** ya conocidas en la literatura fueron fácilmente asignadas.^{60,64b,90} Por otro lado, para detectar la posibilidad de proximidad entre el anillo de la quinona y la cadena lateral, se desarrollaron experimentos nOe de **1**. Para evitar caer en el error de que la proximidad se pueda deber simplemente a un proceso no específico generado por el libre giro de la cadena alifática de **1**, el derivado hidrogenado (**1**-H₂) también se estudió.

Para ambos compuestos (Esquema 28), los grupos metilo en las posiciones 14 y 15 se invirtieron con un pulso selectivo de 180° y se monitorearon los correspondientes nOe después de períodos de evolución de 600 y 900 ms. El comportamiento de ambos compuestos es notorio. En **1**, nOes pequeños pero detectables se pueden observar para el H-6 (0.6-0.8%) y el Me-7 (0.4-0.5%) en el anillo de la quinona, después de la inversión del Me-15, además de los nOes triviales de H-9, H-10 y H-11. En contraste, no fue posible detectar nOes para los mismos protones (H-6 y Me-7) incorporados al anillo de la quinona para el compuesto **1**-H₂. En este último caso, el traslape de las señales de los metilos 15 y 14 permitió su simultánea inversión, y sólo fue posible observar nOes correspondientes a los protones de la cadena alifática, indicando que el doble enlace C₁₂-C₁₃ es fundamental para que se establezca la interacción quinona – olefina en **1**; incluso, el tiempo de

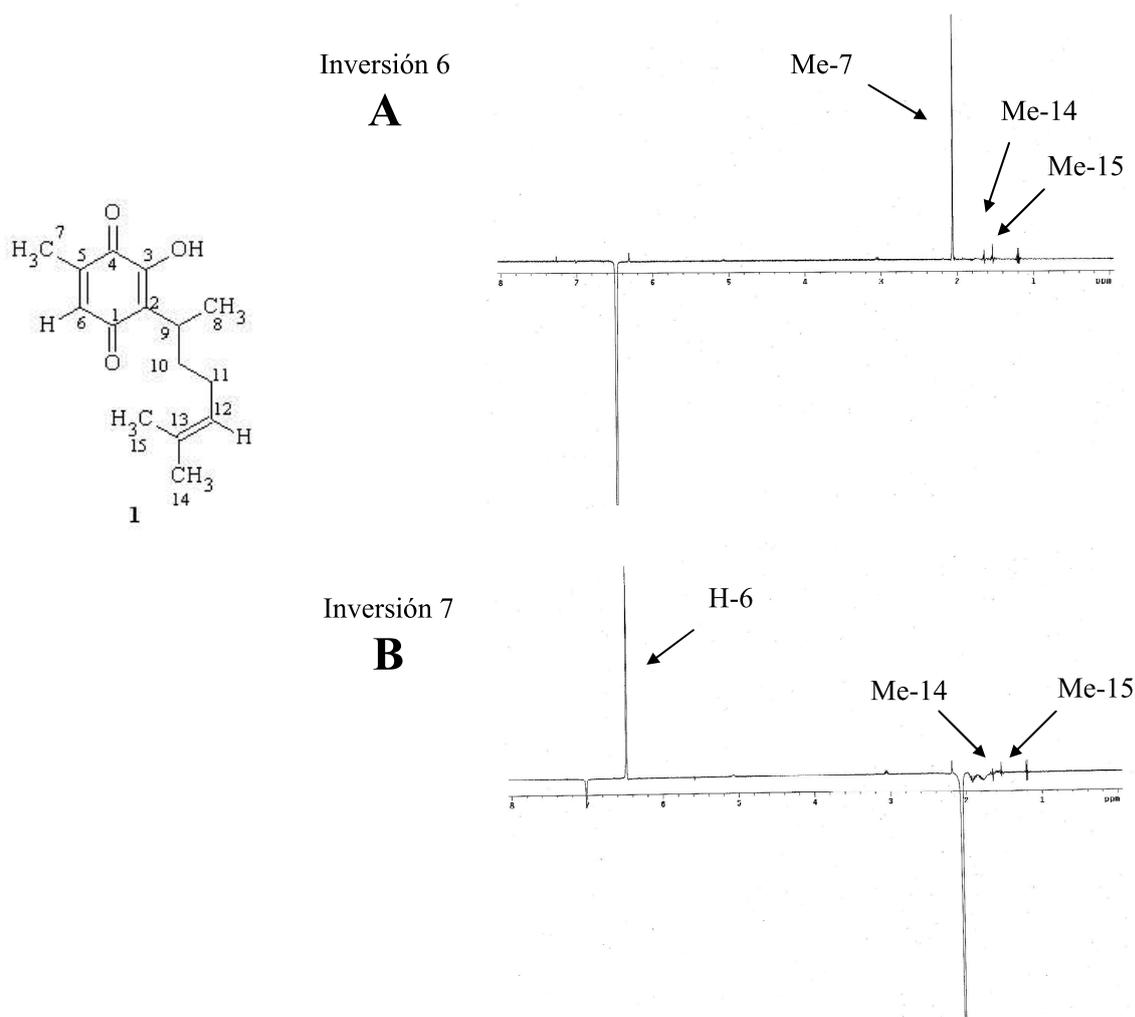
permanencia de la olefina sobre la quinona es suficientemente largo para permitir la transferencia de información entre los átomos cercanos.



Esquema 28. Comparación del efecto nuclear Overhauser de la **dihidroperezona** (1-H₂, izq.) y la **perezona** (1, der.) que manifiestan la proximidad del grupo isopropilideno y el grupo metilo en posición 7.

También es posible realizar un experimento nOe de **1** en el cual se inviertan las señales correspondientes al metilo en posición 7 y el hidrógeno en posición 6. Este último con la ventaja de que su desplazamiento químico está suficientemente alejado y separado de señales contiguas que puedan ser invertidas simultáneamente durante la irradiación del núcleo (Esquema 29).

Después de la inversión del H-6, se observan efectos nOes pequeños pero detectables para el Me-14 y Me-15 de la cadena adyacente al anillo de la quinona, además del nOe trivial del Me-7. Un comportamiento similar se verifica cuando se realiza la inversión del Me-7, observándose el efecto nOe en el Me-14, Me-15 y el H-6.



Esquema 29. Efectos nOe de la **perezona** (**1**) que manifiestan la proximidad del grupo isopropilideno y el anillo de la quinona.

No obstante, las magnitudes de las correlaciones nOe indican que es el conformero extendido **1-A** (Esquema 18) el que está favorecido. Esto no se puede interpretar de los cálculos computacionales debido a que no es posible deducir efectos por el disolvente. Por otro lado, los

resultados sugieren que es factible que la perezona pueda mantener ambos metilos del isopropilideno en posición próxima al anillo de la quinona, lo que demuestra la existencia de conforméromos de **1** en los cuales no sólo el metilo 15 se encuentra cercano al anillo de la quinona (**1-E** y **1-F**), también el metilo 14 en los conforméromos **1-C** y **1-D** propuestos. Aunque las señales de los efectos nOe son pequeñas en magnitud, sí son significativas para esperar que sea el conforméromo **1F** el que participe en mayor proporción dentro del equilibrio conformacional de **1**, con una contribución menor de los otros conforméromos. Es importante distinguir, que a pesar de que el espectro (esquema 28) muestra que es el metilo 15 y no el 14 el que está más próximo al anillo de la quinona, es también una conformación que sería incapaz de producir los pipitzaes por su calentamiento (esquema 18).

La interacción observada puede explicar las diferencias observadas con respecto al potencial y a la magnitud de la corriente de reducción del derivado hidrogenado, comparados con los de la perezona en los estudios electroquímicos de voltamperometría cíclica. Al presentarse la interacción del doble enlace $C_{12}-C_{13}$ con el anillo de la quinona, aumenta la densidad electrónica en este sistema haciendo más difícil su reducción, lo cual se refleja en valores de potencial E_{pc} más negativos que los correspondientes a la dihidroperezona (**1-H₂**) en donde tal interacción no existe. Por la misma razón, las corrientes de reducción $i_{pc}(Ic)$ e $i_{pc}(IIc)$ son mayores en la perezona debido a que ésta adopta una conformación más compacta dando como resultado un coeficiente de difusión mayor que el de la dihidroperezona que presenta una geometría extendida. Esto *demuestra la existencia de los conforméromos 1-C y 1-D, debidos a la interacción π/π .*

6. CONCLUSIONES

El tamaño molecular de la perezona permite realizar cálculos computacionales a un buen nivel de teoría, MP2/6-31G(*d,p*) y MP2/6-31++G(*d,p*)//MP2/6-31G(*d,p*), y que incorpora términos de dispersión electrónica, fundamentales para la correcta descripción de la interacción π/π , además de que al tratarse de una sola molécula, el error por superposición de bases se elimina. Por otro lado, la superficie de energía potencial se simplifica cuando son eliminados varios estados estacionarios que generan cadenas largas y flexibles.

Los experimentos nOe proporcionan datos experimentales para verificar la proximidad de la olefina al anillo de la quinona en conformeros estables, al comparar el comportamiento de la perezona y su derivado dihidrogenado, obtenido por la reducción cuantitativa del doble enlace en la perezona, utilizando Resonancia Magnética Nuclear. En conjunto con los resultados de los cálculos computacionales, confirman que el conformero **1-A** coexiste en solución con otros conformeros con al menos un arreglo *gauche* en la cadena lateral (**1-C**, **1-D** y **1-F**).

Estos resultados apoyan la presencia de una interacción π/π de baja energía entre el doble enlace C₁₂-C₁₃ y el anillo de la quinona. Las fuerzas de dispersión son probablemente las responsables de la formación de estos arreglos.

Acorde con resultados previos,^{67,74} la longitud y la flexibilidad de la cadena lateral es importante para las propiedades redox de la quinona en la perezona, ya que permite la aproximación del grupo donador isopropilideno al anillo de la quinona, lo que explica el alto coeficiente de difusión de coenzimas como la Q₁₀.⁷⁰

Este estudio muestra la importancia de las interacciones débiles de tipo quinona - olefina en el proceso de reducción de quinonas. Dentro de un medio biológico, estas interacciones pueden proteger a las moléculas o al menos modular su potencial electroquímico al modificar su conformación, de modo que sólo pueden ser activadas durante circunstancias metabólicas específicas. Desde el punto de vista biológico, la participación de quinonas de origen natural sustituidas con grupos alifáticos que contienen dobles enlaces, como la perezona, en procesos de

transferencia electrónica es de particular relevancia, debido a la importancia del reconocimiento molecular de un sistema enzimático determinado frente a un conformero particular, e invita a llevar a cabo más estudios en el área de la química supramolecular pues los resultados obtenidos con este modelo pueden ser extrapolados a sistemas análogos como las ubiquinonas Q_n.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 ESPECTROSCOPIA: INSTRUMENTACIÓN, REACTIVOS Y PREPARACIÓN

Los experimentos de RMN convencionales de ^1H , ^{13}C , así como los experimentos en 2D y 1D-NOESY (esquema 29) se realizaron en un equipo Varian Unity de 500 MHz. El experimento de RMN 1D-NOESY (esquema 28) se realizó en un espectrómetro Bruker Avance 500, utilizando una solución de 10 mg/ml aproximadamente de la perezona y la dihidroperezona a 303 K,⁹¹ con tiempos de evolución de 600 y 900 ms.

Los experimentos de UV-Vis se realizaron en un espectrofotómetro UV-Vis modelo UV160U Shimadzu empleando una solución de 0.008 mg/ml de la perezona y la dihidroperezona en metanol. Los experimentos de IR se realizaron en un espectrofotómetro IR modelo Bruker Tensor 27 empleando una pastilla de bromuro de potasio.

La espectrometría de masas por impacto electrónico se realizó en un espectrómetro de masas modelo JEOL JMS – AX505HA.

7.2 EXTRACCIÓN, PURIFICACIÓN Y REDUCCIÓN DE LA PEREZONA

La perezona (**1**, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$) fue aislada utilizando el procedimiento reportado por Walls, *et al.*^{60,64a} como cristales en forma de agujas color naranja con *p.f.* 101-103 °C sin corrección; *UV-vis* (MeOH, nm) 410, 266, 204, 331, 238; *IR* (KBr, cm^{-1}): 3305, 2976, 2929, 2882, 2728, 1650, 1609, 1466, 1433, 1389, 1368, 1305, 1282, 1236, 1199, 1117, 1094, 1073, 1034, 979, 950, 892, 816, 715, 656, 591, 551, 501, 470, 451, 420; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25° C, TMS), δ (ppm) = 1.20 (d, $^3J_{8,9}$ = 7.0 Hz, 3H; H_8), 1.53 (s^a, 3H; H_{15}), 1.58 (m, 1H; H_{10a}), 1.64 (s^a, 3H; H_{14}), 1.79 (m, 1H; H_{10b}), 1.90 (m, 2H; H_{11}), 2.05 (d, $^4J_{7,6}$ = 1.0 Hz, 3H; H_7), 3.05 (m, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, 1H; H_9), 5.06 (m, 1H; H_{12}), 6.48 (c, $^4J_{6,7}$ = 1.5 Hz, 1H; H_6), 6.98 (s, 1H; OH); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 25° C, TMS), δ (ppm) = 187.3 (C_1), 184.3 (C_4), 150.9 (C_3), 140.5 (C_5), 135.8 (C_6), 131.4 (C_{13}), 124.5 (C_2), 124.4 (C_{12}), 34.1 (C_{10}), 29.3 (C_9), 26.6 (C_{11}), 25.6 (C_{14}), 18.2 (C_8), 17.6 (C_{15}), 14.6 (C_7); *EM* [IE, m/z (%): 248 (26), 233 (4), 219 (5), 205

(7), 191 (11), 177 (6), 166 (100), 151 (4), 137 (4), 123 (3), 109 (5), 91 (5), 79 (4), 69 (9), 55 (10), 41 (16), 39 (5), 27 (2).

La reducción de la perezona (**1**) con hidrógeno sobre paladio adsorto en C, se llevó a cabo utilizando el método descrito por Kögl y Boer,⁵⁷ así como por Archer y Thomson.⁸⁶ En un matraz de bola se colocan de 50-100 mg / 50ml de metanol de Pd adsorto sobre C, y la mezcla en agitación se hidrogena durante 20-30min a presión atmosférica y sin calentamiento. Transcurrido este tiempo, se adiciona al matraz 1g de perezona pura, colocando nuevamente la mezcla conteniendo el catalizador y el compuesto a reducir en el hidrogenador, con agitación, a presión atmosférica y sin calentamiento durante 24 a 36 horas. Se filtra el contenido del matraz y el sólido se coloca en un dedo de sublimación a 75° C aplicando vacío para obtener el compuesto dihidrogenado (**1-H₂**, C₁₅H₂₂O₃) como cristales en forma de agujas color amarillo con *p.f.* 94-95 °C sin corrección; *UV-vis* (MeOH, nm) 408, 266, 205, 235, 316; *IR* (KBr, cm⁻¹): 3328, 2925, 2871, 2474, 1643, 1621, 1462, 1378, 1296, 1199, 1116, 1050, 982, 891, 816, 714, 645, 592, 498; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS), δ (ppm) = 0.82 (d, ⁴J = 5 Hz, 3H; H₁₅,H₁₄), 0.83 (d, ⁴J = 5 Hz, 3H; H₁₄,H₁₅), 1.13 (m, 3H; H_{11b},H₁₂), 1.20 (d, ³J_{8,9} = 7.0, 3H; H₈), 1.23 (m, 1H; H_{11a}), 1.49 (m, 1H; H₁₃), 1.51 (m, 1H; H_{10b}), 1.71 (m, 1H; H_{10a}), 2.06 (d, ⁴J_{7,6} = 1.5 Hz, 3H; H₇), 3.03 (m, 1H; H₉), 6.48 (c, ⁴J_{6,7} = 1.5 Hz, 1H; H₆), 6.98 (s, 1H; OH); ¹³C RMN (125 MHz,CDCl₃, 25°C, TMS), δ (ppm) = 187.4 (C₁), 184.4 (C₄), 150.9 (C₃), 140.5 (C₃), 135.8 (C₆), 124.8 (C₂), 38.9 (C₁₂), 34.3 (C₁₀), 29.5 (C₉), 27.8 (C₁₃), 25.8 (C₁₁), 22.6 (C₁₄,C₁₅), 22.5 (C₁₅,C₁₄), 18.1 (C₈), 14.6 (C₇); *EM* [IE, *m/z* (%)]: 250 (51), 235 (5), 167 (100), 166 (93), 153 (53), 137 (28), 109 (8), 43 (31).

7.3 MÉTODO COMPUTACIONAL

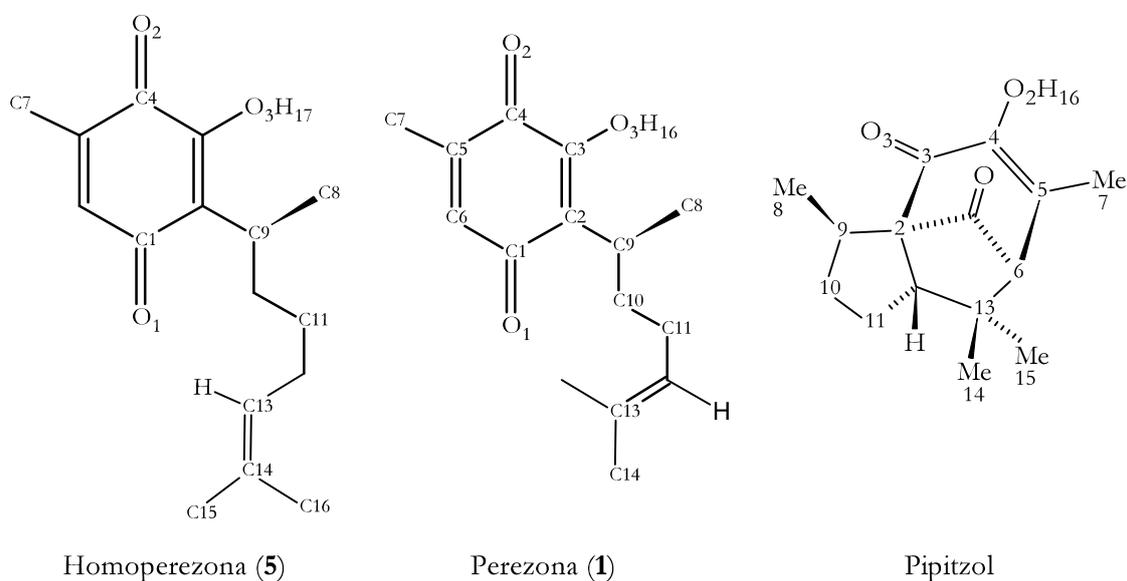
La optimización completa de la geometría sin restricciones por consideraciones simétricas de todos los compuestos se realizó a nivel MP2/6-31G(*d,p*) utilizando el programa Gaussian 03.⁹² La optimización completa de la geometría sin restricciones por consideraciones simétricas de los conformeros **1-B** (Pz *gauche*), **1-C** (Pz α) y **1-D** (Pz β) se realizó con el funcional híbrido B3LYP con la base 6-31G(*d,p*) utilizando el programa Gaussian 94.⁹³ En ambos niveles de teoría y para todos los compuestos se utilizaron las funciones de orbitales 6 *d* y 10 *f*.

El cálculo de la energía de un solo punto de todos los compuestos se realizó a nivel MP2/6-31++G(*d,p*) con la geometría optimizada a nivel MP2/6-31G(*d,p*) utilizando el programa Gaussian 03.⁹²

El análisis por la Teoría de Átomos en Moléculas se llevó a cabo con el programa PROAIM y AIM 2000.^{94,85}

8. ANEXO DE TABLAS

La numeración utilizada en el trabajo para la perezona (**1-A** a **1-F**), la Homoperezona (**5-A**, **5-C**, **5-D**) y los pipitzoles α y β , se describe en el esquema 30. Así mismo, se muestra la optimización total de las geometrías a nivel MP2/6-31G(*d,p*) y B3LYP/6-31G(*d,p*) en las tablas subsecuentes, presentándose primeramente los resultados obtenidos para las distancias de enlace de las distintas moléculas estudiadas, seguido de los resultados de los ángulos de enlace y finalmente los ángulos diedros.



Esquema 30. Numeración de las moléculas estudiadas.

Resultados Optimización de la Geometría - **Distancias de Enlace (Å)**

	$P_{\Sigma} anti (1-A)$	$P_{\Sigma} g (1-B)$	$P_{\Sigma} alfa (1-C)$	$P_{\Sigma} beta (1-D)$	$P_{\Sigma} alfa' (1-E)$	$P_{\Sigma} beta' (1-F)$	$Pipitzol \alpha$	$Pipitzol \beta$
	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2
C ₁ -C ₂	1.4761	1.4762	1.4724	1.4773	1.4718	1.4753	1.5291	1.5356
C ₂ -C ₃	1.3622	1.3618	1.3627	1.3622	1.3646	1.3620	1.5045	1.5110
C ₃ -C ₄	1.4867	1.4861	1.4835	1.4869	1.4859	1.4858	1.4801	1.4780
C ₄ -C ₅	1.4744	1.4741	1.4741	1.4732	1.4726	1.4739	1.3599	1.3601
C ₅ -C ₆	1.3510	1.3511	1.3515	1.3504	1.3510	1.3515	1.5093	1.5109
C ₆ -C ₁	1.4857	1.4856	1.4848	1.4834	1.4885	1.4859	1.5171	1.5216
C ₅ -C ₇	1.4954	1.4954	1.4953	1.4949	1.4953	1.4953	1.4970	1.4970
C ₁ -O ₁	1.2414	1.2413	1.2431	1.2426	1.2427	1.2417	1.2194	1.2190
C ₄ -O ₂	1.2435	1.2435	1.2441	1.2444	1.2434	1.2437	1.3604	1.3608
C ₅ -O ₃	1.3515	1.3527	1.3524	1.3525	1.3504	1.3517	1.2394	1.2379
C ₂ -O ₉	1.5041	1.5045	1.5041	1.5070	1.5104	1.5033	1.5342	1.5382
C ₉ -C ₈	1.5319	1.5323	1.5336	1.5281	1.5307	1.5321	1.5231	1.5282
C ₉ -C ₁₀	1.5374	1.5347	1.5339	1.5426	1.5433	1.5356	1.5319	1.5401
C ₁₀ -C ₁₁	1.5333	1.5316	1.5356	1.5364	1.5329	1.5337	1.5325	1.5317
C ₁₁ -C ₁₂	1.5008	1.5019	1.5083	1.5062	1.5007	1.4980	1.5369	1.5318
C ₁₂ -C ₁₃	1.3462	1.3462	1.3483	1.3470	1.3459	1.3466	1.5588	1.5530
C ₁₃ -C ₁₄	1.5038	1.5034	1.5034	1.5038	1.5038	1.5033	1.5242	1.5240
C ₁₃ -C ₁₅	1.5036	1.5046	1.5021	1.5033	1.5025	1.5034	1.5301	1.5298
H ₁₂ -C ₁₂	1.0870	1.0866	1.0859	1.0855	1.0881	1.0885	1.0949	1.0954
O ₃ -H ₁₆	0.9782	0.9788	0.9772	0.9790	0.9777	0.9783	2.0291	2.0544
H ₁₆ -O ₂	1.9857	1.9854	2.0004	1.9529	1.9970	1.9904	0.9760	0.9754
C ₁₃ -C ₆	8.0973	6.8512	3.5990	3.9709	5.2206	4.1384	1.5628	1.5568
C ₁₂ -C ₂	4.9844	4.4110	2.9190	2.9723	3.8979	3.2834	1.5815	1.5804
C ₈ -O ₃	3.0872	3.2522	3.8223	2.8460	4.2423	3.2937	2.9735	4.2466

cont. - Distancias de Enlace (Å)

	$P_{\tilde{\chi}}$ anti (1-A)	$P_{\tilde{\chi}}$ g (1-B)	$P_{\tilde{\chi}}$ alfa (1-C)	$P_{\tilde{\chi}}$ beta (1-D)
	B3LYP	B3LYP	B3LYP	B3LYP
C ₁ -C ₂	1.4821	1.4824	1.4791	1.4851
C ₂ -C ₃	1.3573	1.3574	1.3577	1.3574
C ₃ -C ₄	1.4955	1.4956	1.4935	1.4976
C ₄ -C ₅	1.4807	1.4806	1.4804	1.4795
C ₅ -C ₆	1.3450	1.3450	1.3450	1.3443
C ₆ -C ₁	1.4927	1.4928	1.4942	1.4916
C ₅ -C ₇	1.4994	1.4995	1.4995	1.4993
C ₁ -O ₁	1.2296	1.2295	1.2308	1.2299
C ₄ -O ₂	1.2319	1.2318	1.2322	1.2323
C ₃ -O ₃	1.3454	1.3453	1.3462	1.3463
C ₂ -C ₉	1.5158	1.5164	1.5176	1.5186
C ₉ -C ₈	1.5420	1.5421	1.5451	1.5367
C ₉ -C ₁₀	1.5492	1.5470	1.5472	1.5567
C ₁₀ -C ₁₁	1.5424	1.5414	1.5456	1.5473
C ₁₁ -C ₁₂	1.5052	1.5050	1.5125	1.5088
C ₁₂ -C ₁₃	1.3420	1.3419	1.3430	1.3427
C ₁₃ -C ₁₄	1.5104	1.5102	1.5095	1.5103
C ₁₃ -C ₁₅	1.5091	1.5091	1.5086	1.5089
H ₁₂ -C ₁₂	1.0916	1.0917	1.0891	1.0883
O ₃ -H ₁₆	0.9805	0.9805	0.9798	0.9813
H ₁₆ -O ₂	1.9667	1.9671	1.9726	1.9360
C ₁₃ -C ₆	8.3831	6.8446	4.2855	5.2092
C ₁₂ -C ₂	5.0315	4.5272	3.1525	3.3284
C ₈ -O ₃	3.1579	3.1796	3.8928	2.9240

cont. - **Distancias de Enlace (Å)**

	<i>HomoP_z anti (5-A)</i>	<i>HomoP_z alfa (5-C)</i>	<i>HomoP_z beta (5-D)</i>
	MP2	MP2	MP2
C ₁ -C ₂	1.4761	1.4708	1.4752
C ₂ -C ₃	1.3622	1.3645	1.3637
C ₃ -C ₄	1.4867	1.4824	1.4886
C ₄ -C ₅	1.4744	1.4717	1.4730
C ₅ -C ₆	1.3510	1.3520	1.3511
C ₆ -C ₁	1.4857	1.4855	1.4837
C ₅ -C ₇	1.4954	1.4956	1.4953
C ₂ -C ₉	1.5044	1.5072	1.5064
C ₈ -C ₉	1.5319	1.5364	1.5300
C ₉ -C ₁₀	1.5376	1.5340	1.5454
C ₁₀ -C ₁₁	1.5262	1.5305	1.5340
C ₁₁ -C ₁₂	1.5334	1.5347	1.5441
C ₁₂ -C ₁₃	1.4997	1.5029	1.5057
C ₁₃ -C ₁₄	1.3463	1.3486	1.3483
C ₁₄ -C ₁₅ _{cis}	1.5041	1.5025	1.5028
C ₁₄ -C ₁₆ _{trans}	1.5036	1.5041	1.5036
C ₁ -O ₁	1.2414	1.2434	1.2427
C ₄ -O ₂	1.2435	1.2449	1.2436
C ₃ -O ₃	1.3516	1.3523	1.3518
O ₃ -H ₁₇	0.9782	0.9777	0.9793
C ₆ -H ₆	1.0838	1.0842	1.0840
C ₉ -H ₉	1.0928	1.0943	1.0931
C ₁₃ -H ₁₃	1.0873	1.0878	1.0869
O ₂ -H ₁₇	1.9852	1.9948	1.9545
O ₁ -H ₉	2.3288	3.9725	2.4042
C ₁₃ -C ₂	6.3326	2.9804	3.5160
C ₁₄ -C ₆	9.6158	3.1878	4.0690

Resultados Optimización de la Geometría - Ángulos de Enlace (grados)¹

	$P_{\alpha}^{\text{anti}} (I-A)$	$P_{\alpha}^{\text{g}} (I-B)$	$P_{\alpha}^{\text{alfa}} (I-C)$	$P_{\alpha}^{\text{beta}} (I-D)$	$P_{\alpha}^{\text{alfa}'} (I-E)$	$P_{\alpha}^{\text{beta}'} (I-F)$	Pipitzol α	Pipitzol β
	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2
C ₁ -C ₂ -C ₃	116.8620	116.7361	116.8487	116.5169	116.2527	116.7256	106.5781	104.0563
C ₂ -C ₃ -C ₄	122.9116	123.0405	122.9480	122.5855	123.7678	123.0408	115.0578	115.4857
C ₃ -C ₄ -C ₅	119.7163	119.6536	119.5001	120.2742	119.307	119.6133	122.4117	122.0355
C ₄ -C ₅ -C ₆	117.4256	117.3944	117.3882	117.1334	117.0852	117.35	119.2131	119.1853
C ₅ -C ₆ -C ₁	122.9634	122.9793	123.0047	122.6921	123.5364	123.0138	106.4753	106.0673
C ₆ -C ₁ -C ₂	119.9257	119.9515	119.5242	120.5442	119.7014	119.8683	104.1921	103.5878
C ₇ -C ₅ -C ₆	125.1917	125.2007	125.1428	125.3282	125.3204	125.1954	118.6444	118.6517
C ₇ -C ₅ -C ₄	117.3677	117.3796	117.4122	117.4662	117.5647	117.4114	122.1342	122.1241
O ₁ -C ₁ -C ₆	118.3924	118.4214	118.0784	118.1140	117.5145	118.3075	129.0315	127.9192
O ₁ -C ₁ -C ₂	121.6802	121.6236	122.3971	121.3327	122.7819	121.8227	126.612	128.4922
O ₂ -C ₄ -C ₃	117.8336	117.8045	118.0454	117.6249	117.9371	117.8575	114.679	114.9458
O ₂ -C ₄ -C ₅	122.4452	122.5344	122.4529	122.1008	122.7535	122.5134	122.9091	123.0073
O ₃ -C ₃ -C ₂	123.4054	123.2098	122.8208	124.2260	122.2655	123.0703	126.1713	125.098
O ₃ -C ₃ -C ₄	113.6461	113.6506	114.0162	112.8431	113.8988	113.7883	118.6354	119.3728
H ₁₆ -O ₃ -C ₃ [§]	104.5980	104.5915	104.5975	104.2199	104.7547	104.6201	104.103	104.2724
C ₁ -C ₂ -C ₉	118.9880	119.0084	120.8903	116.1181	124.0385	118.8745	115.8347	121.8488
C ₂ -C ₉ -C ₈	111.5620	110.6504	110.9199	115.3200	114.8945	110.4607	117.5306	114.7882
C ₂ -C ₉ -C ₁₀	110.0024	112.5421	112.5220	111.2572	110.6049	113.4032	102.5407	101.9584
C ₈ -C ₉ -C ₁₀	112.9747	111.3343	111.1547	112.3972	114.0905	111.159	116.3552	111.6981
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	113.8487	113.5228	114.3415	116.4275	116.9237	113.3843	102.969	104.0848
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	111.2850	112.1386	115.2340	114.4268	113.9907	111.2545	103.445	102.6337
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	126.9725	125.9693	125.7609	126.1175	127.8871	128.1615	121.3581	121.4992
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	120.8818	121.1088	121.1841	120.8352	120.5508	120.6911	111.2296	111.3841
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	124.3764	123.8942	123.5480	123.8035	124.8944	124.979	112.6186	112.5493
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	117.4650	117.6952	117.4391	117.6003	117.3017	117.0171	107.9868	107.8235
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	115.4945	116.2856	116.7729	116.2745	114.7938	114.7524	107.6266	107.5256

¹ En los pipitzoles, el ángulo de enlace H₁₆-O₃-C₃ corresponde al ángulo H₁₆-O₂-C₄

cont. - Ángulos de Enlace (grados)

	P_{Σ}^{α} anti (1-A)	P_{Σ}^{β} g (1-B)	P_{Σ}^{α} alfa (1-C)	P_{Σ}^{β} beta (1-D)
	B3LYP	B3LYP	B3LYP	B3LYP
C ₁ -C ₂ -C ₃	116.7822	116.7311	116.7689	116.3361
C ₂ -C ₃ -C ₄	123.1617	123.1962	123.4020	123.0491
C ₃ -C ₄ -C ₅	119.6773	119.6749	119.5083	120.0851
C ₄ -C ₅ -C ₆	117.1404	117.1404	117.0651	116.9365
C ₅ -C ₆ -C ₁	123.4427	123.4399	123.6399	123.2798
C ₆ -C ₁ -C ₂	119.7935	119.8180	119.5665	120.3053
C ₇ -C ₅ -C ₆	125.3198	125.3324	125.3657	125.4403
C ₇ -C ₅ -C ₄	117.5398	117.5275	117.5695	117.6221
O ₁ -C ₁ -C ₆	118.1897	118.1880	117.8340	118.0455
O ₁ -C ₁ -C ₂	122.0168	121.9942	122.5970	121.6491
O ₂ -C ₄ -C ₃	117.5483	117.5319	117.7053	117.3591
O ₂ -C ₄ -C ₅	122.7744	122.7934	122.7864	122.5559
O ₃ -C ₃ -C ₂	123.8709	123.8288	123.4912	124.7533
O ₃ -C ₃ -C ₄	112.9673	112.9754	113.0996	112.1776
H ₁₆ -O ₃ -C ₃	105.0573	105.0854	105.0089	104.7653
C ₁ -C ₂ -C ₉	118.4630	118.5690	121.0605	116.1201
C ₂ -C ₉ -C ₈	111.6119	111.5153	110.4069	115.0690
C ₂ -C ₉ -C ₁₀	110.8782	112.8289	114.3283	113.2561
C ₈ -C ₉ -C ₁₀	113.0892	111.1696	110.4728	112.7763
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	114.0096	114.1663	116.0337	118.6991
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	112.0269	112.3222	116.1096	116.1431
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	128.7822	128.8241	127.0163	127.5449
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	120.6903	120.7649	121.1210	120.7940
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	124.9921	124.9284	124.0680	124.7060
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃	117.0077	116.9550	117.2207	117.2510
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁	114.2050	114.2159	115.7625	115.2031

cont. - Ángulos de Enlace (grados)

	<i>HomoP_σ anti (5-A)</i>	<i>HomoP_σ alfa (5-C)</i>	<i>HomoP_σ beta (5-D)</i>
	MP2	MP2	MP2
C ₁ -C ₂ -C ₃	116.8582	116.4241	116.5839
C ₂ -C ₃ -C ₄	122.9298	123.4811	122.6731
C ₃ -C ₄ -C ₅	119.7145	119.3292	119.9769
C ₄ -C ₅ -C ₆	117.4224	117.1762	117.2767
C ₅ -C ₆ -C ₁	122.9717	123.1394	122.7907
C ₆ -C ₁ -C ₂	119.9297	119.7141	120.3200
C ₄ -C ₅ -C ₇	117.3695	117.5392	117.5417
C ₆ -C ₅ -C ₇	125.1940	125.2256	125.0672
C ₁ -C ₂ -C ₉	119.0090	122.2148	116.6840
C ₃ -C ₂ -C ₉	124.0244	120.3076	126.4129
C ₂ -C ₉ -C ₈	111.4285	108.2880	114.1908
C ₂ -C ₉ -C ₁₀	110.1812	117.2127	111.1786
C ₈ -C ₉ -C ₁₀	113.0325	109.8378	111.6574
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	113.8959	117.5344	113.7337
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	112.3411	116.3399	113.2372
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	112.0492	114.7057	113.5496
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	127.5496	126.5343	126.5003
C ₁₃ -C ₁₄ -C _{15cis}	120.7598	120.6811	120.9655
C ₁₃ -C ₁₄ -C _{16trans}	124.6647	123.4576	123.4445
O ₁ -C ₁ -C ₂	121.6897	122.4266	121.3138
O ₁ -C ₁ -C ₆	118.3789	117.8543	118.3631
O ₂ -C ₄ -C ₃	117.8315	117.9987	117.8104
O ₂ -C ₄ -C ₅	122.4497	122.6443	122.2128
O ₃ -C ₃ -C ₂	123.4046	122.4889	124.4229
O ₃ -C ₃ -C ₄	113.6324	113.9652	112.8266
H ₁₇ -O ₃ -C ₃	104.5915	104.4925	104.1222
H ₆ -C ₆ -C ₁	115.1342	114.7649	115.1961
H ₆ -C ₆ -C ₅	121.8610	121.7686	121.9584
H ₉ -C ₉ -C ₂	105.8049	106.0156	105.1740
H ₉ -C ₉ -C ₈	108.3684	107.7597	107.6001
H ₉ -C ₉ -C ₁₀	107.6774	107.3080	106.4608
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂	115.1294	115.7104	115.9916
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄	117.2706	117.5068	117.5047

Resultados Optimización de la Geometría - **Ángulos Diedros (grados)**²

	P_{Σ}^{α} anti (1-A)	P_{Σ}^{β} g (1-B)	P_{Σ}^{α} alfa (1-C)	P_{Σ}^{β} beta (1-D)	P_{Σ}^{α} alfa' (1-E)	P_{Σ}^{β} beta' (1-F)	Pipitzol α	Pipitzol β
	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2	MP2
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	4.5141	-5.0999	8.2220	-4.5344	-5.7130	6.3253	-37.9946	41.7947
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-3.3368	4.3549	-4.9615	4.8094	3.9861	-5.4214	2.4294	-5.5276
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	1.9813	-2.8525	2.9524	-4.0497	-2.4968	3.6635	-0.2183	0.6861
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	-2.2491	2.6462	-4.9378	3.5527	3.3633	-3.4950	34.0598	-33.4369
C ₅ -C ₆ -C ₁ -C ₂	3.6116	-3.6047	8.5197	-3.5601	-5.3544	4.6643	-69.1866	70.4743
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-4.564	4.6346	-9.7363	3.8479	6.1881	-5.8203	71.9176	-74.7622
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₇	-179.3578	178.8828	-179.6454	178.8731	179.3791	-178.6007	178.7207	-177.0126
C ₁ -C ₆ -C ₅ -C ₇	179.206	-179.2397	177.8826	-179.6262	-178.6750	178.9648	-144.9165	144.3422
O ₁ -C ₁ -C ₂ -C ₃	175.9277	-176.0540	170.0842	-177.2689	-174.3548	174.6321	-112.4172	104.9168
O ₁ -C ₁ -C ₆ -C ₅	-176.864	177.0620	-171.3085	177.5215	175.1603	-175.7723	115.2929	-109.2072
O ₂ -C ₄ -C ₃ -C ₂	177.4508	-176.6139	175.4883	-175.2273	-176.5705	175.9867	-177.387	175.6674
O ₂ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-178.8441	178.1639	-177.5180	175.9888	178.0878	-177.8128	179.583	179.394
O ₂ -C ₄ -C ₅ -C ₇	-0.1831	-0.1008	-0.1158	-1.0885	-0.0362	-0.0771	-1.478	1.6953
O ₂ -C ₄ -C ₃ -O ₃	-0.4063	-0.1320	0.6843	-1.7154	0.4879	-0.4641	-1.3563	-2.0578
H ₁₆ -O ₃ -C ₃ -C ₂ **	-178.1441	177.6807	-176.4074	177.0737	176.8518	-177.0137	0.0861	1.3995
H ₁₆ -O ₃ -C ₃ -C ₄ **	-0.2991	1.2056	-1.5959	3.6860	-0.2563	-0.5640	-179.7293	-177.3925
C ₁ -C ₂ -C ₃ -O ₃	-177.8375	178.7523	-177.4272	-177.2991	177.4678	-177.5506	146.3216	-140.6283
O ₃ -C ₃ -C ₂ -C ₉	-2.0487	3.0915	-2.7254	2.5303	1.7846	-4.3971	13.0769	-5.8681
O ₁ -C ₁ -C ₂ -C ₉	-0.0822	-0.1613	-4.6828	2.8821	1.1132	1.1082	22.5342	-25.1483
C ₁ -C ₂ -C ₉ -C ₈	-124.3346	-107.3071	68.2849	-157.2278	35.4855	102.5196	-94.2874	-16.2509
C ₃ -C ₂ -C ₉ -C ₈	59.9605	68.2615	-106.2061	22.9422	-149.1873	-70.4964	34.846	-142.0686
C ₄ -C ₃ -C ₂ -C ₉	-179.6972	179.2394	-177.0762	175.2950	178.6038	179.4788	-171.2394	176.5549
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₉	179.426	-179.4728	175.4968	-176.0011	-178.3438	-179.3442	-153.1311	155.1727
C ₃ -C ₂ -C ₉ -C ₁₀	-66.2307	-57.0051	128.5706	-106.5778	79.8764	55.0441	-94.1161	96.9953
C ₁ -C ₂ -C ₉ -C ₁₀	109.4742	127.4263	-56.9384	73.2522	-95.4508	-131.9399	136.7506	-137.187
C ₂ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	-173.9425	-51.8516	-58.4101	64.7727	58.2596	47.4133	-42.002	39.5476
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	60.6687	-176.7445	176.4949	-66.2728	-73.0958	172.5798	-171.6932	-83.5128
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	172.3078	-176.8154	66.6355	-63.3261	71.5795	50.9714	44.4791	-45.1339
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	96.165	-87.8818	73.0210	-73.6158	-140.4715	-121.8340	-148.393	151.721
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-178.4434	179.2888	178.5946	177.9038	179.6110	175.5993	-101.007	98.4606
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	1.6954	-1.3819	-2.6405	-0.3270	0.1864	-4.5631	22.676	-25.3739
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	-80.7392	89.4767	-108.9286	105.3441	41.1022	55.0262	86.6433	-83.531
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-1.5927	1.9636	0.5558	-1.0438	-1.9968	-1.2000	23.7907	-26.1502
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	178.5461	-178.7071	179.3207	-179.2746	178.5786	178.6376	147.4738	-149.9847

² En los pipitzoles, el ángulo diedro H₁₆-O₃-C₃-C₂ corresponde al ángulo H₁₆-O₂-C₄-C₃ ; y el ángulo diedro H₁₆-O₃-C₃-C₄ corresponde al ángulo H₁₆-O₂-C₄-C₅

cont. - Ángulos Diedros (grados)

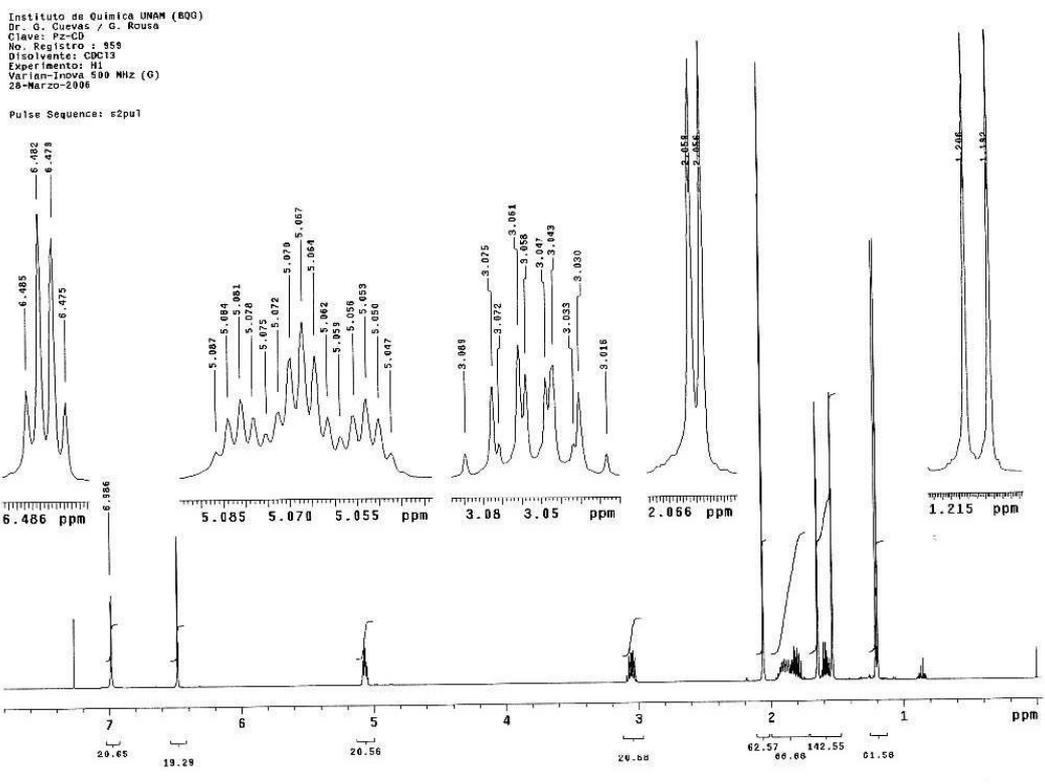
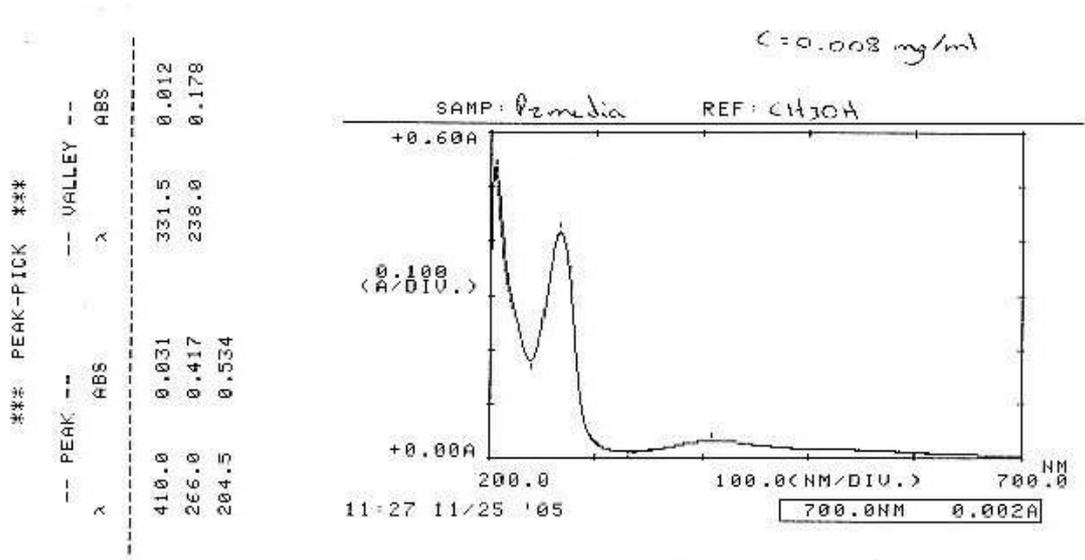
	P_{χ}^{∞} anti (1-A)	P_{χ}^{∞} g (1-B)	P_{χ}^{∞} alfa (1-C)	P_{χ}^{∞} beta (1-D)
	B3LYP	B3LYP	B3LYP	B3LYP
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0.5632	0.0559	-1.8031	-0.3800
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-0.3540	-0.0188	0.3857	0.3050
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	0.0599	0.0058	0.1893	-0.5804
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	-0.0309	-0.0346	0.7843	0.9751
C ₅ -C ₆ -C ₁ -C ₂	0.2577	0.0744	-2.2724	-1.0958
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-0.5131	-0.0814	2.6685	0.7302
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₇	-179.8752	-179.9538	-179.8246	179.8302
C ₁ -C ₆ -C ₅ -C ₇	179.8986	179.9214	-179.2010	-179.4717
O ₁ -C ₁ -C ₂ -C ₃	179.4897	179.8575	-176.7163	-179.0162
O ₁ -C ₁ -C ₆ -C ₅	-179.7450	-179.8668	177.1415	178.6595
O ₂ -C ₄ -C ₃ -C ₂	179.7303	180.0000	-179.4219	-179.5312
O ₂ -C ₄ -C ₅ -C ₆	179.9711	179.9902	179.9866	179.2469
O ₂ -C ₄ -C ₅ -C ₇	0.0359	0.0307	-0.0273	-0.3428
O ₂ -C ₄ -C ₃ -O ₃	-0.1875	-0.0236	-0.3856	-1.0985
H ₁₆ -O ₃ -C ₃ -C ₂	-179.8259	-179.9132	179.5450	179.9502
H ₁₆ -O ₃ -C ₃ -C ₄	0.0912	0.1067	0.5097	1.5492
C ₁ -C ₂ -C ₃ -O ₃	-179.5279	-179.9224	179.2602	-178.6134
O ₃ -C ₃ -C ₂ -C ₉	-0.3469	0.5805	2.2943	2.4364
O ₁ -C ₁ -C ₂ -C ₉	0.2552	-0.6133	0.2834	0.0570
C ₁ -C ₂ -C ₉ -C ₈	-119.6787	-117.2448	-66.8597	-149.4411
C ₃ -C ₂ -C ₉ -C ₈	61.1530	62.2441	109.9779	29.5113
C ₄ -C ₃ -C ₂ -C ₉	179.7442	-179.4415	-178.7690	-179.3305
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₉	-179.7476	179.4482	179.6681	179.8034
C ₃ -C ₂ -C ₉ -C ₁₀	-65.9012	-63.7085	-124.7300	-102.2648
C ₁ -C ₂ -C ₉ -C ₁₀	113.2671	116.8030	58.4328	78.7831
C ₂ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	-170.6562	-60.3540	66.3539	75.2361
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	63.1061	173.5081	-168.3887	-57.6566
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	171.2199	-173.5927	-67.7910	-68.5061
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	116.8515	-116.5566	-80.7531	-94.5379
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-179.5974	179.5513	-179.7527	-179.5600
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	0.5831	-0.6492	0.9421	0.4750
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	-62.2834	62.5674	99.5421	85.8951
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-0.4829	0.4476	-0.0515	0.0003
H ₁₂ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	179.6975	-179.7528	-179.3567	-179.9647

cont. - Ángulos Diedros (grados)

	<i>HomoP_Σ anti (5-A)</i>	<i>HomoP_Σ alfa (5-C)</i>	<i>HomoP_Σ beta (5-D)</i>
	MP2	MP2	MP2
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	4.2370	-6.5675	6.0360
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-3.1417	5.9769	-4.8474
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	1.8899	-5.9540	3.3153
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	-2.1540	7.3121	-3.5987
C ₅ -C ₆ -C ₁ -C ₂	3.4246	-8.2674	5.1029
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-4.2942	7.3778	-6.0630
C ₇ -C ₅ -C ₄ -C ₃	-179.4024	176.6931	179.6249
C ₇ -C ₅ -C ₆ -C ₁	179.2505	-175.5614	-179.6003
C ₇ -C ₅ -C ₄ -O ₂	-0.1708	-1.3507	-0.3810
C ₇ -C ₅ -C ₆ -H ₆	1.4489	-2.4754	3.2215
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₉	179.3364	175.6606	-179.9962
C ₄ -C ₃ -C ₂ -C ₉	-179.5943	-175.0880	179.2973
O ₁ -C ₁ -C ₂ -C ₉	-0.1953	-3.5037	0.6461
O ₃ -C ₃ -C ₂ -C ₉	-1.8269	8.0179	-4.1328
C ₁ -C ₂ -C ₉ -C ₈	-123.3398	-77.8529	-151.2441
C ₃ -C ₂ -C ₉ -C ₈	60.5687	89.9864	35.5005
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	61.2663	-174.8624	-79.6262
C ₁ -C ₂ -C ₉ -C ₁₀	110.3573	47.0253	81.3153
C ₃ -C ₂ -C ₉ -C ₁₀	-65.7342	-145.1353	-91.9400
C ₂ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	-173.3382	61.0389	49.1798
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	173.9207	-78.6142	-87.5389
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	-178.0119	87.5273	133.9320
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-102.1452	-162.4545	-164.3232
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -C _{15cis}	178.5050	-172.4532	-179.8624
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -C _{16trans}	-1.6304	3.2057	177.2433
O ₁ -C ₁ -C ₂ -C ₃	176.1740	-171.7865	174.5793
O ₁ -C ₁ -C ₆ -C ₅	-177.0283	170.9347	-175.5207
O ₁ -C ₁ -C ₆ -H ₆	0.9092	-2.5937	1.8336
O ₂ -C ₄ -C ₃ -C ₂	177.5916	-175.8885	175.1582
O ₂ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-178.8785	176.0022	-176.6906
O ₂ -C ₄ -C ₃ -O ₃	-0.3741	1.2447	-1.7723
O ₃ -C ₃ -C ₂ -C ₁	-177.9956	176.5384	-177.3941
O ₃ -C ₃ -C ₄ -C ₅	178.8926	-176.8898	178.2220
H ₁₇ -O ₃ -C ₃ -C ₂	-178.1713	176.8322	-176.9561
H ₁₇ -O ₃ -C ₃ -C ₄	-0.2166	-0.3331	-0.0884
H ₆ -C ₆ -C ₅ -C ₄	-179.9555	-179.6020	179.2231
H ₆ -C ₆ -C ₁ -C ₂	-178.6379	178.2042	-177.5428
H ₉ -C ₉ -C ₂ -C ₁	-5.7639	166.7375	-33.5153
H ₉ -C ₉ -C ₂ -C ₃	178.1445	-25.4232	153.2293
H ₉ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	-58.3962	-57.9858	163.2079
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₁	75.1788	23.4516	16.3724
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄ -C _{15cis}	1.2307	1.5469	-0.5673
H ₁₃ -C ₁₃ -C ₁₄ -C _{16trans}	-178.9047	177.2058	177.2433

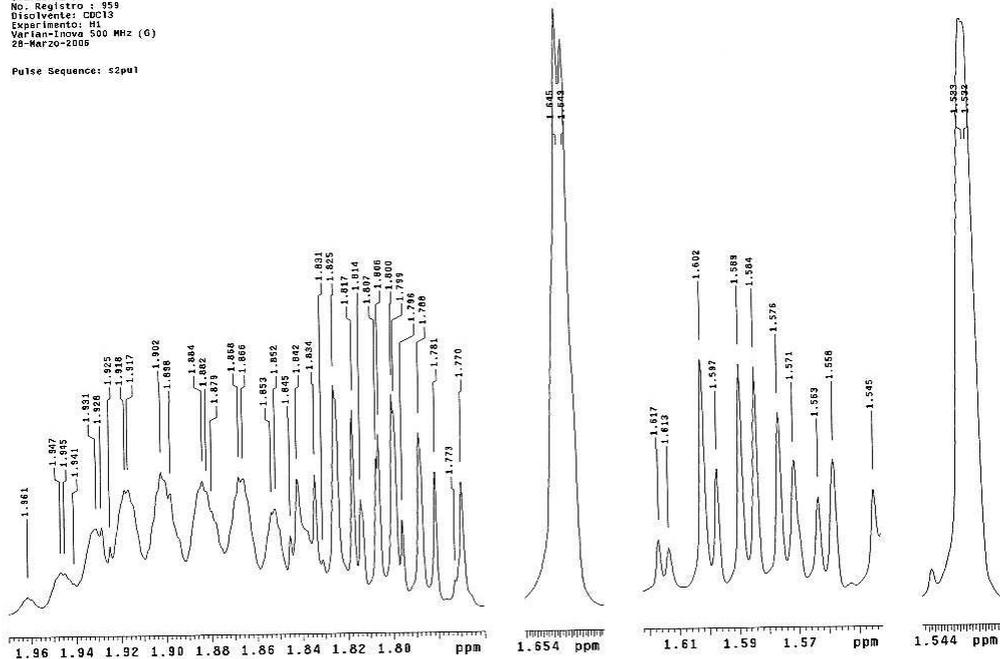
9. ANEXO DE ESPECTROS

9.1 PEREZONA



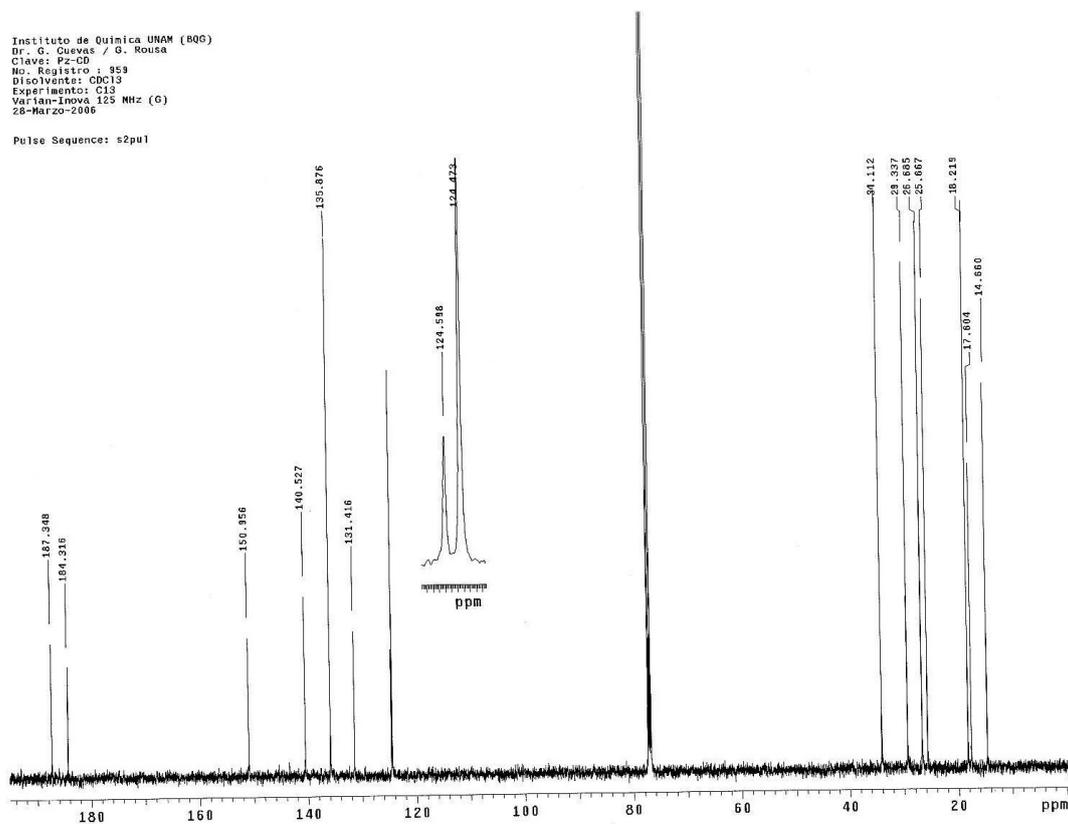
Instituto de Química UNAM (BQG)
 Dr. G. Cuevas / G. Rousa
 Clave: Pz-CD
 No. Registro: 959
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: H1
 Varian-Inova 500 MHz (G)
 28-Marzo-2008

Pulse Sequence: s2pu1



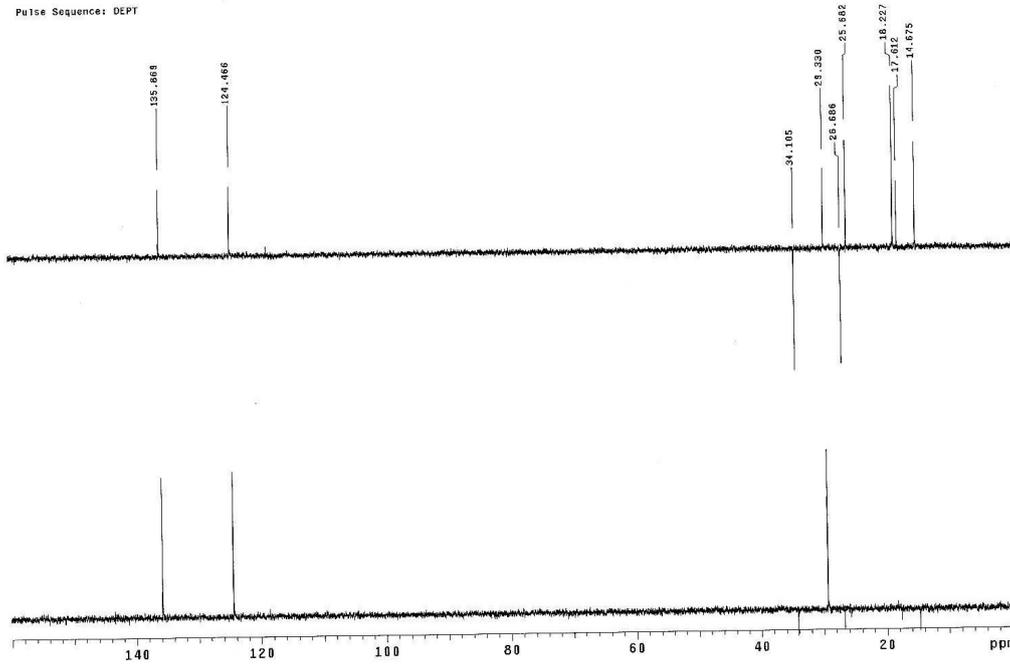
Instituto de Química UNAM (BQG)
 Dr. G. Cuevas / G. Rousa
 Clave: Pz-CD
 No. Registro: 959
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: C13
 Varian-Inova 125 MHz (G)
 28-Marzo-2008

Pulse Sequence: s2pu1



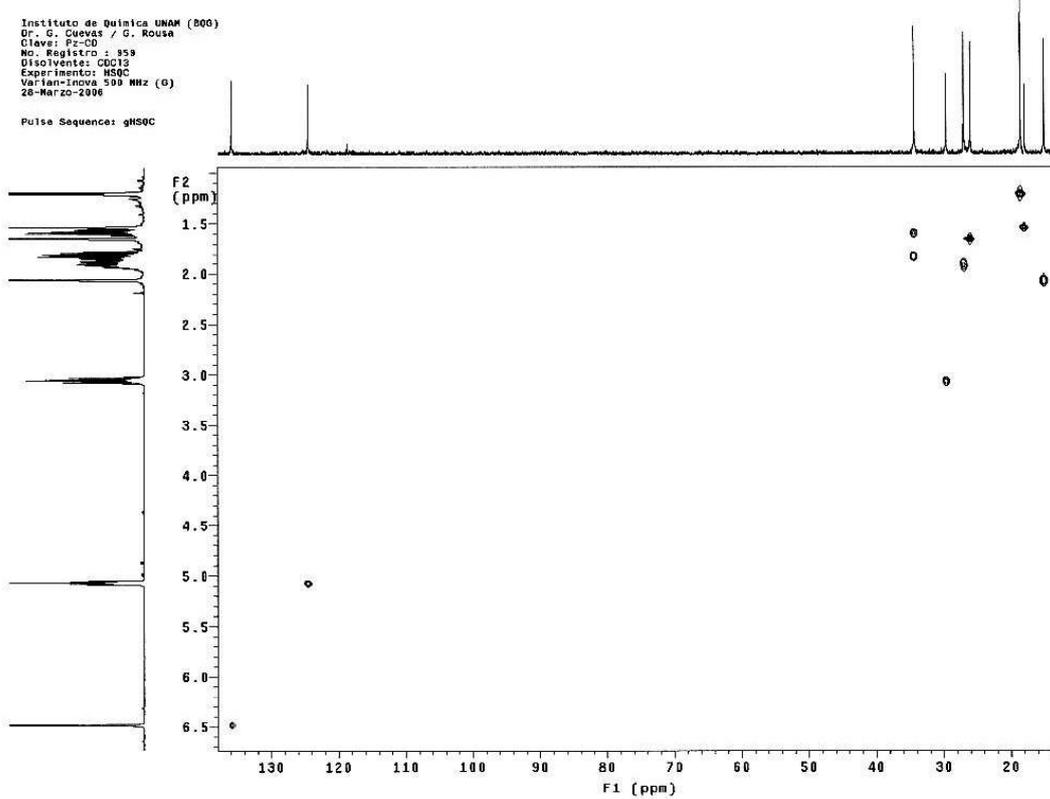
Instituto de Química UNAM (BQI)
 Dr. G. Cuevas / G. Rouse
 Clave: P2-26
 No. Registro: 959
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: DEPT
 Varian-Inova 125 MHz (G)
 28-Marzo-2006

Pulse Sequence: DEPT



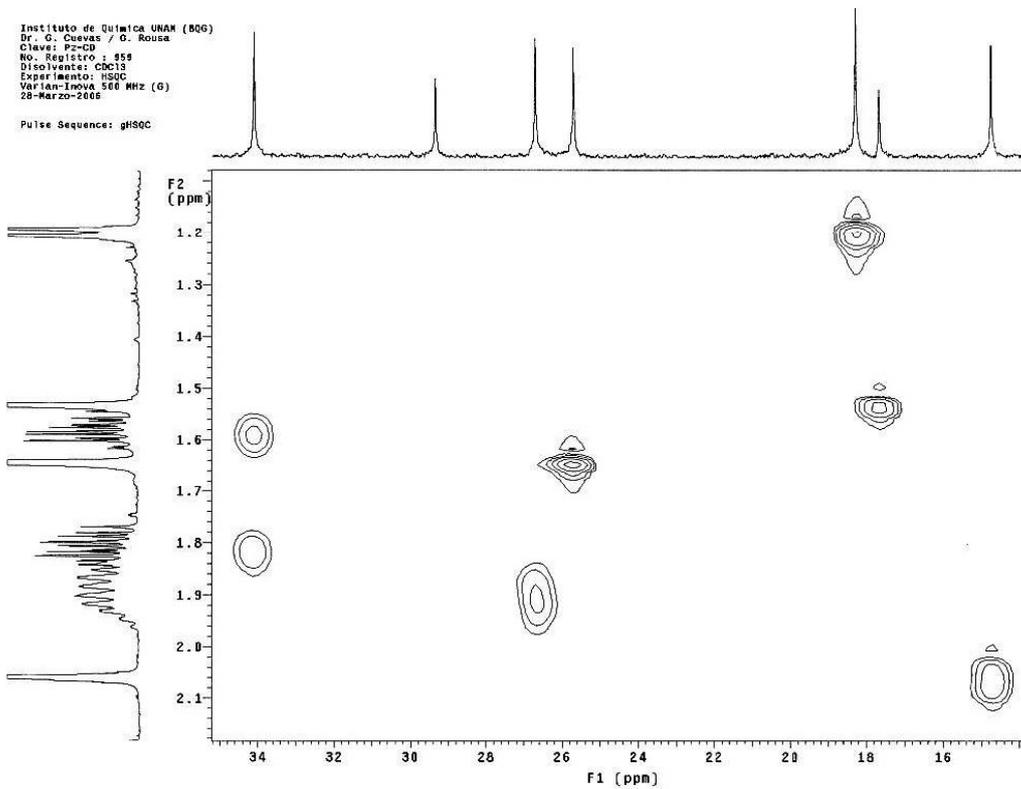
Instituto de Química UNAM (BQI)
 Dr. G. Cuevas / G. Rouse
 Clave: P2-00
 No. Registro: 959
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: HSQC
 Varian-Inova 500 MHz (G)
 28-Marzo-2006

Pulse Sequence: gHSQC



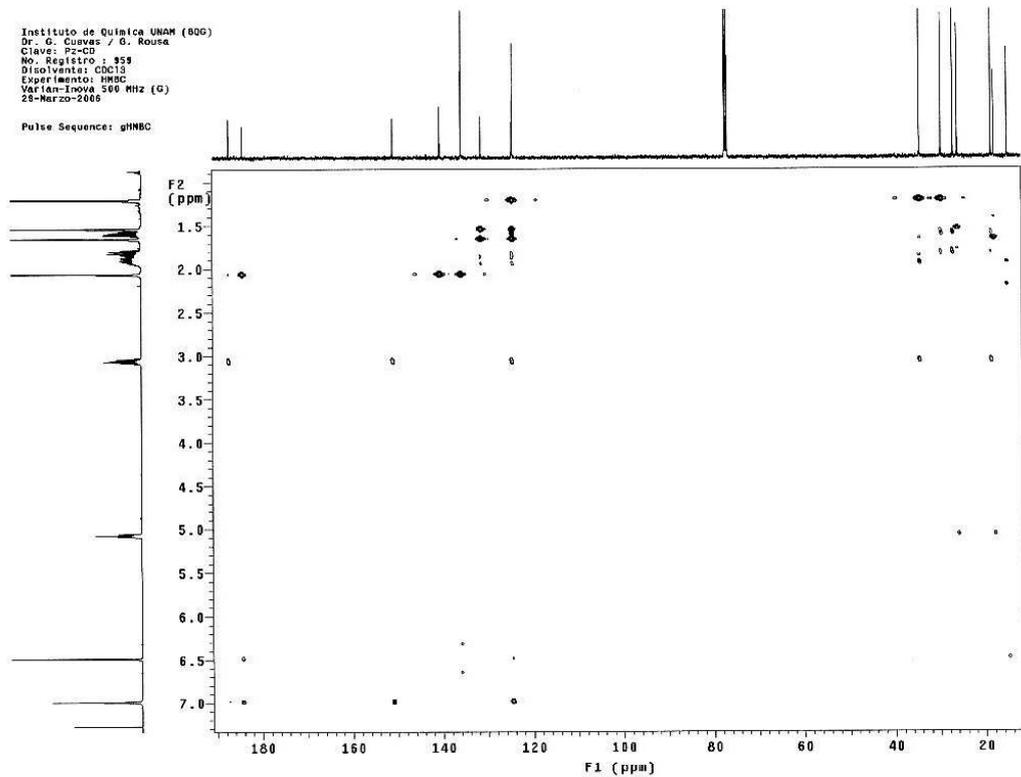
Instituto de Química UNAM (800)
Dr. G. Cuevas / O. Rouse
Clave: P2-CD
No. Registro : 559
Disolvente: CDCl3
Experimento: HSQC
Varian-Inova 500 MHz (G)
28-Marzo-2006

Pulse Sequence: gHSQC



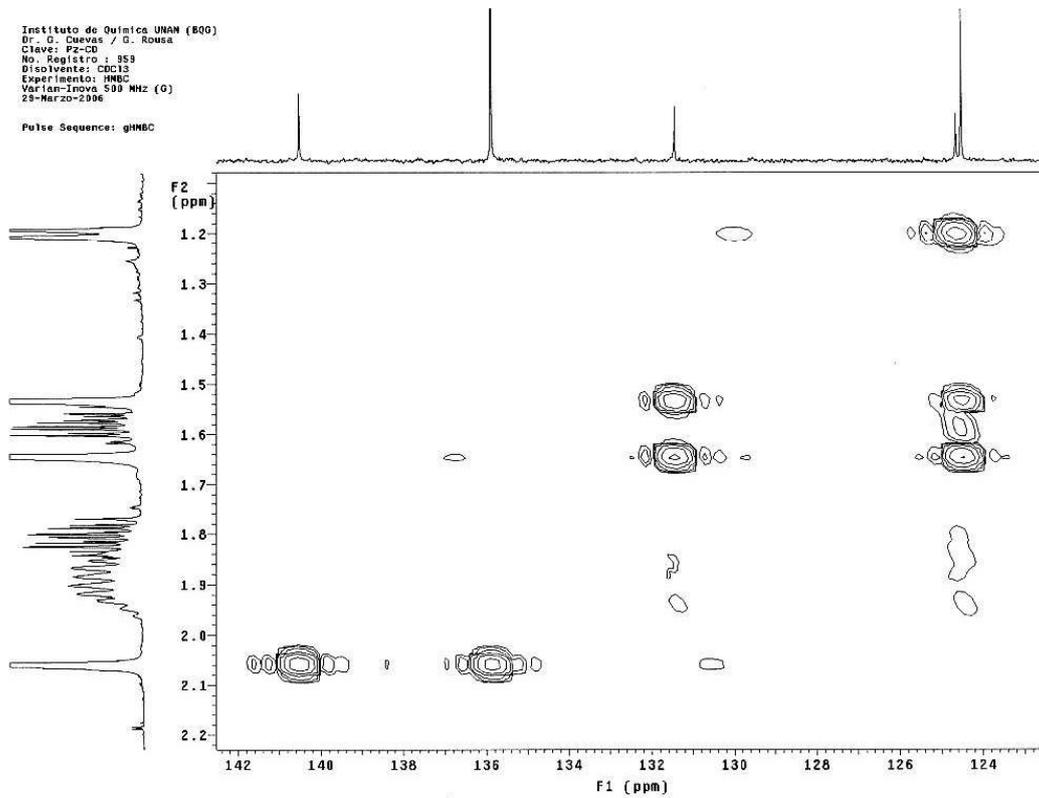
Instituto de Química UNAM (800)
Dr. G. Cuevas / O. Rouse
Clave: P2-CD
No. Registro : 559
Disolvente: CDCl3
Experimento: HMQC
Varian-Inova 500 MHz (G)
28-Marzo-2006

Pulse Sequence: gHMQC



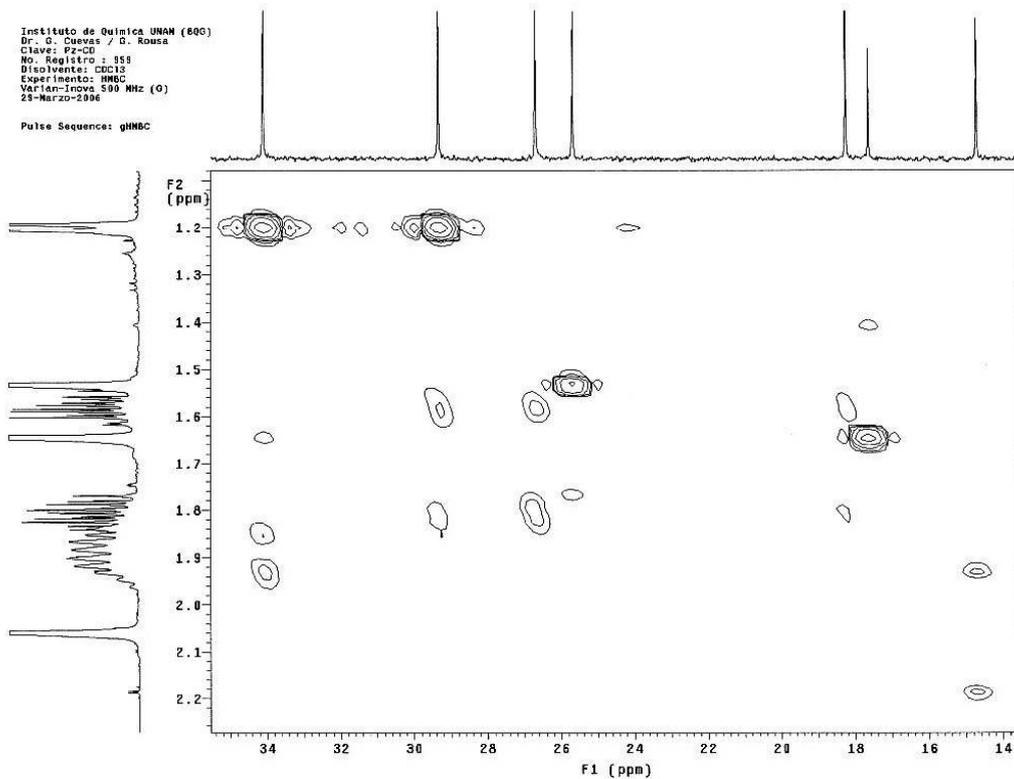
Instituto de Química UNAN (800)
Dr. G. Cuevas / G. Rousa
Clave: PZ-CD
No. Registro: 859
Disolvente: CDCl₃
Experimento: HMBC
Varian-Inova 500 MHz (G)
28-Marzo-2006

Pulse Sequence: gHMBC



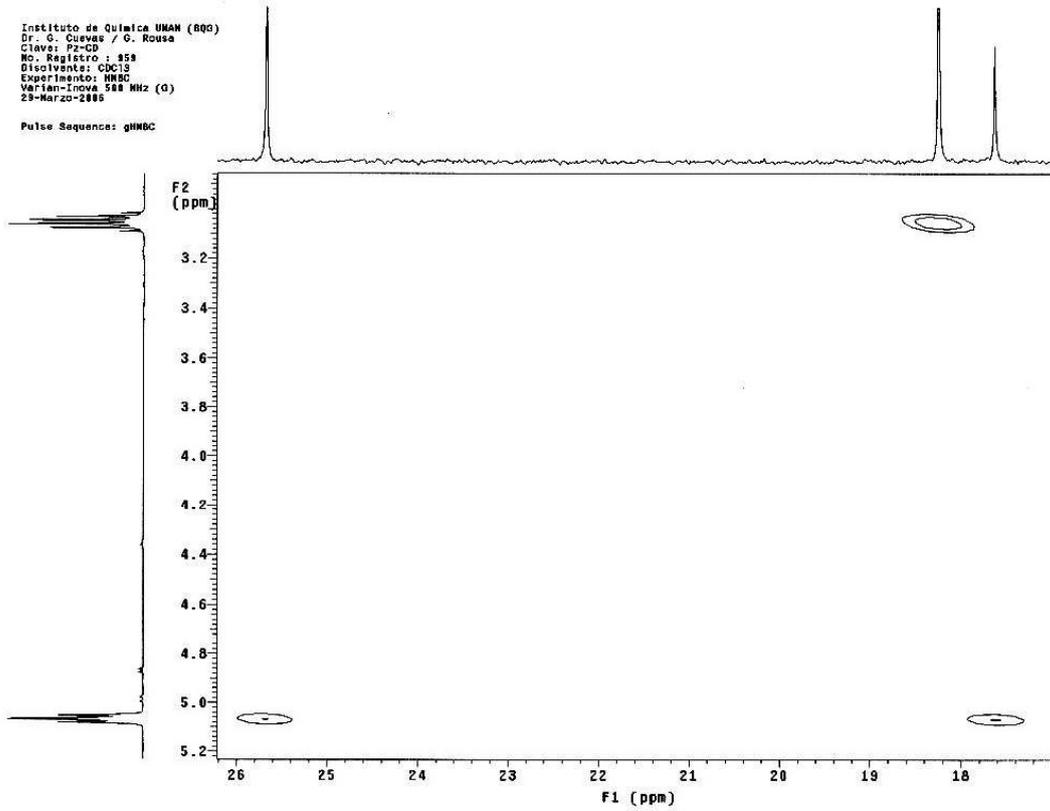
Instituto de Química UNAN (800)
Dr. G. Cuevas / G. Rousa
Clave: PZ-CD
No. Registro: 858
Disolvente: CDCl₃
Experimento: HMBC
Varian-Inova 500 MHz (G)
28-Marzo-2006

Pulse Sequence: gHMBC



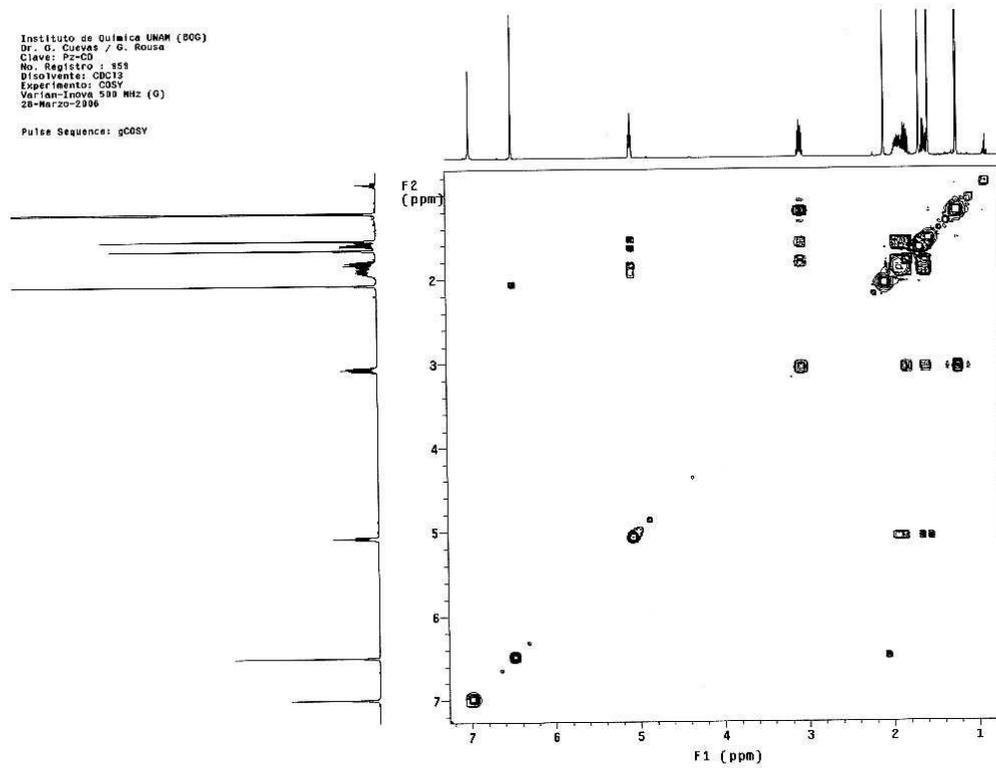
Instituto de Química UNAM (BQ)
Dr. G. Cuevas / G. Rouse
Clave: P2-CD
No. Registro : 459
Disolvente: CDCl3
Experimento: HNBC
Varian-Inova 500 MHz (G)
29-Marzo-2006

Pulse Sequence: gHNBC

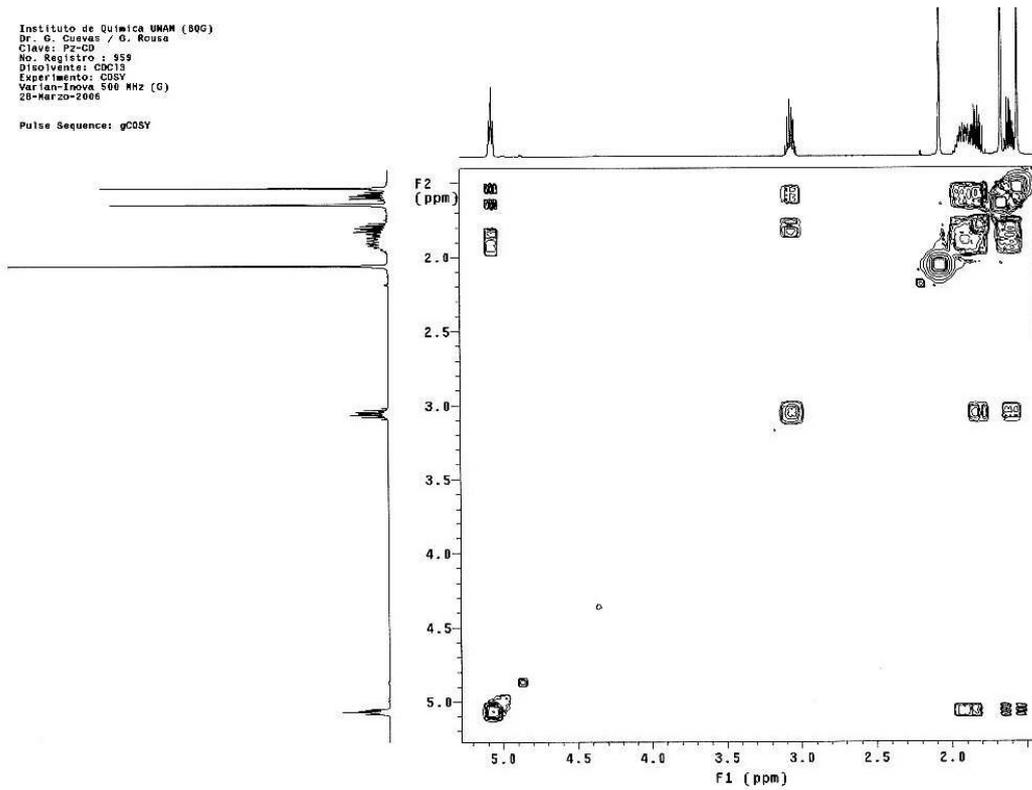


Instituto de Química UNAM (BQ)
Dr. G. Cuevas / G. Rouse
Clave: P2-CD
No. Registro : 459
Disolvente: CDCl3
Experimento: gCOSY
Varian-Inova 500 MHz (G)
29-Marzo-2006

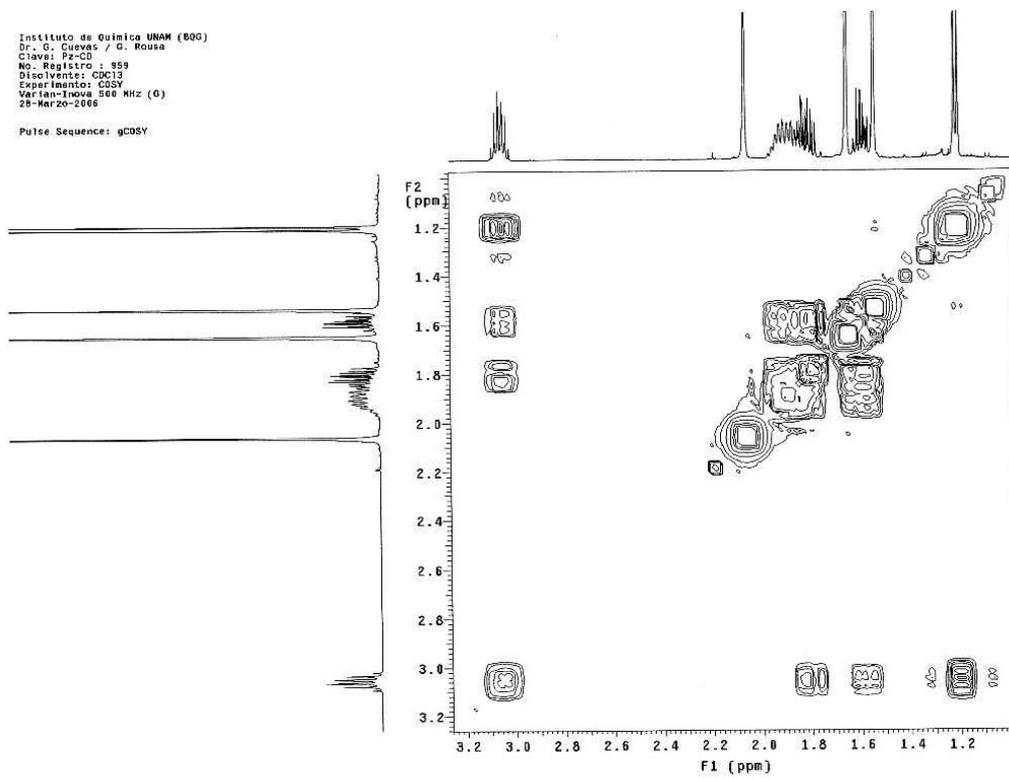
Pulse Sequence: gCOSY



Instituto de Química UNAM (80G)
 Dr. G. Cuevas / G. Rousa
 Clave: P2-03
 No. Registro : 959
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: COSY
 Varian-Inova 500 MHz (G)
 28-Marzo-2008
 Pulse Sequence: gCOSY

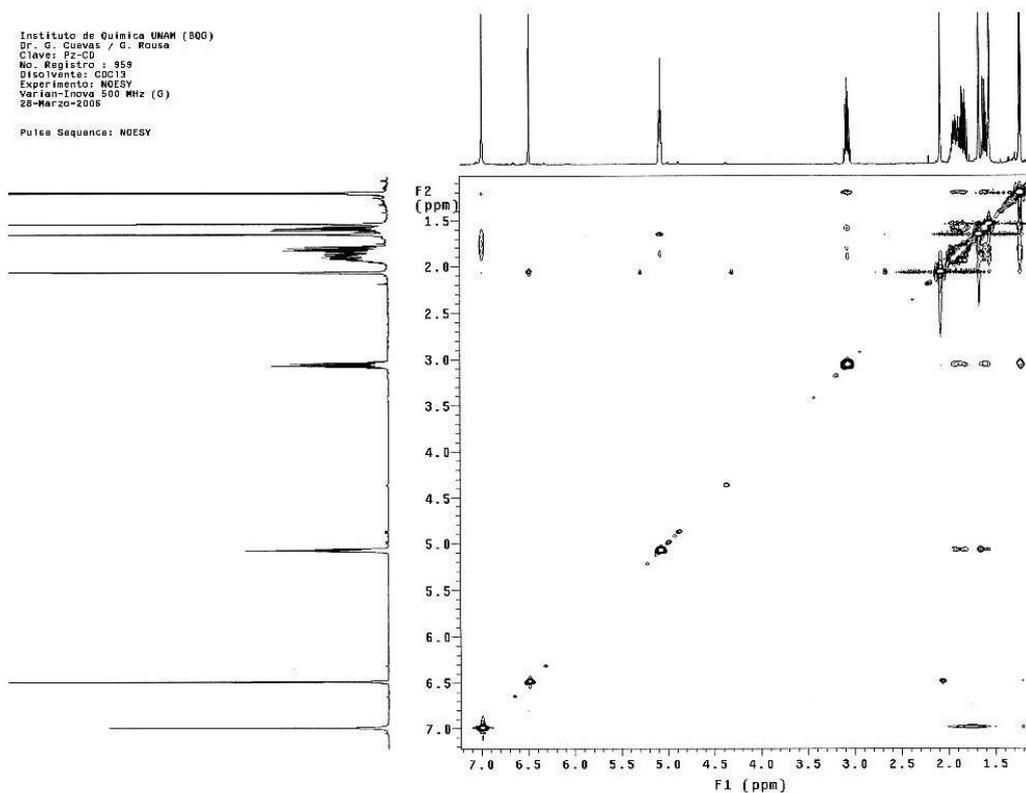


Instituto de Química UNAM (80G)
 Dr. G. Cuevas / G. Rousa
 Clave: P2-03
 No. Registro : 959
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: COSY
 Varian-Inova 500 MHz (G)
 28-Marzo-2008
 Pulse Sequence: gCOSY



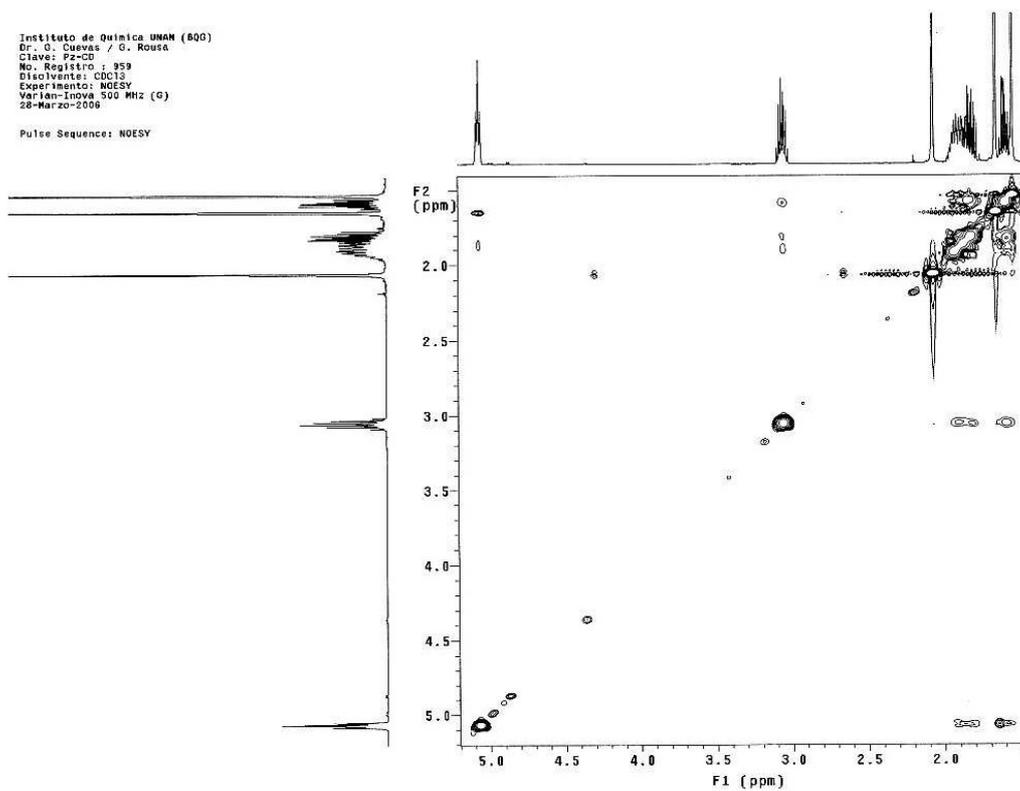
Instituto de Química UNAM (800)
Dr. G. Cuevas / G. Rousa
Clave: PZ-CD
No. Registro: 959
Disolvente: CDCl₃
Experimento: NOESY
Varian-Inova 500 MHz (G)
28-Marzo-2008

Pulse Sequence: NOESY



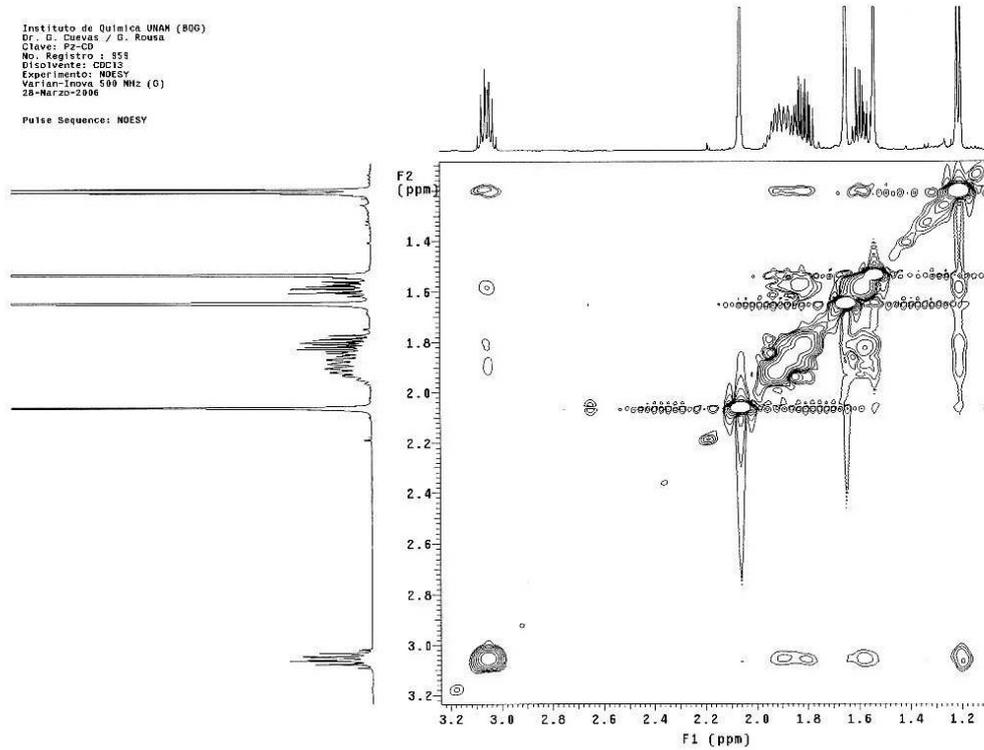
Instituto de Química UNAM (800)
Dr. G. Cuevas / G. Rousa
Clave: PZ-CD
No. Registro: 959
Disolvente: CDCl₃
Experimento: NOESY
Varian-Inova 500 MHz (G)
28-Marzo-2008

Pulse Sequence: NOESY

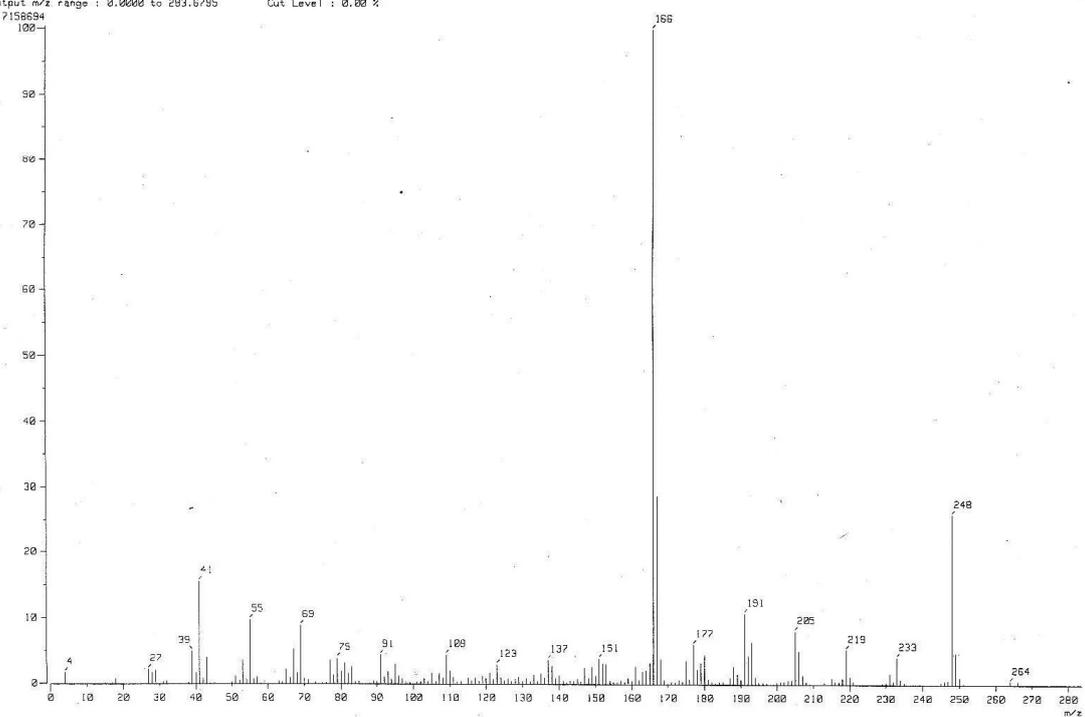


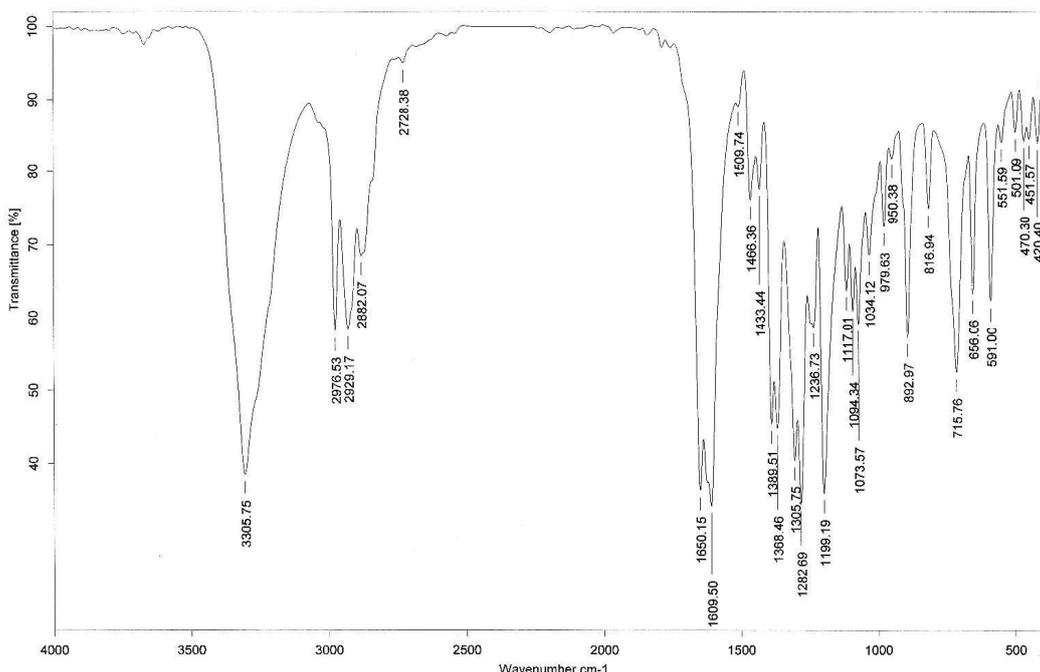
Instituto de Química UNAN (800)
 Dr. G. Cuevas / G. Rousa
 Clave: PZ-CD
 No. Registro: 858
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: NOESY
 Varian-Inova 500 MHz (G)
 28-Marzo-2006

Pulse Sequence: NOESY



[Mass Spectrum]
 Data : D-Cuevas-Gabriel-017 Date : 15-Apr-102 11:03
 Sample: P34
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 0.33 min Scan# : 14,201-(1,7) Temp : 57.4 deg.C
 DP : m/z 166.0000 Int. : 886.74
 Output m/z range : 0.0000 to 283.6755 Cut Level : 0.80 %
 7158594



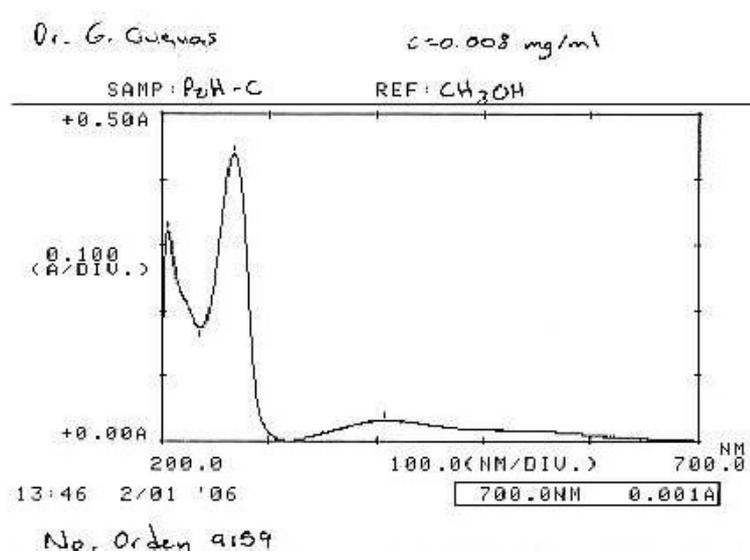


C:\Infrarojo\AIR-2006\10371.1 Dr. G. Cuevas PzIR Pastilla-KBr EGR

07/08/2006

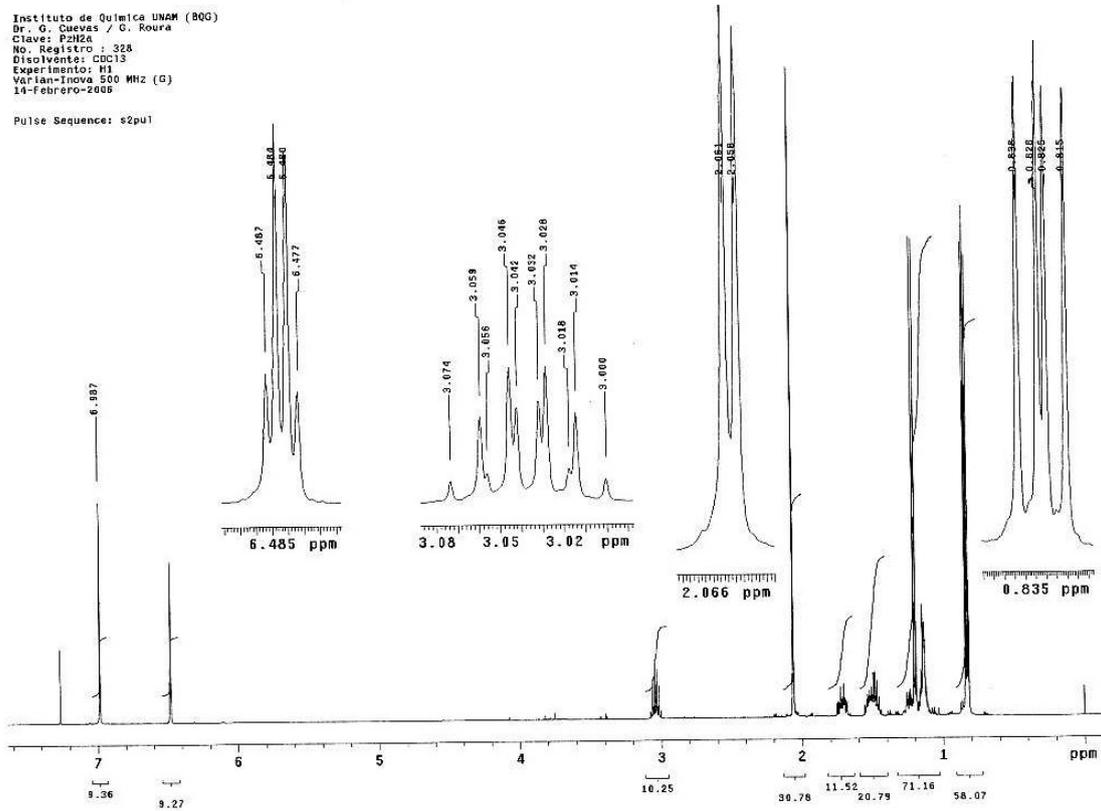
9.2 DIHIDROPEREZONA

*** PEAK-PICK ***	---	PEAK	---	VALLEY	---	ABS
λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ
408.0	0.032	316.0	0.000			0.000
266.5	0.439	235.5	0.173			
205.0	0.324					



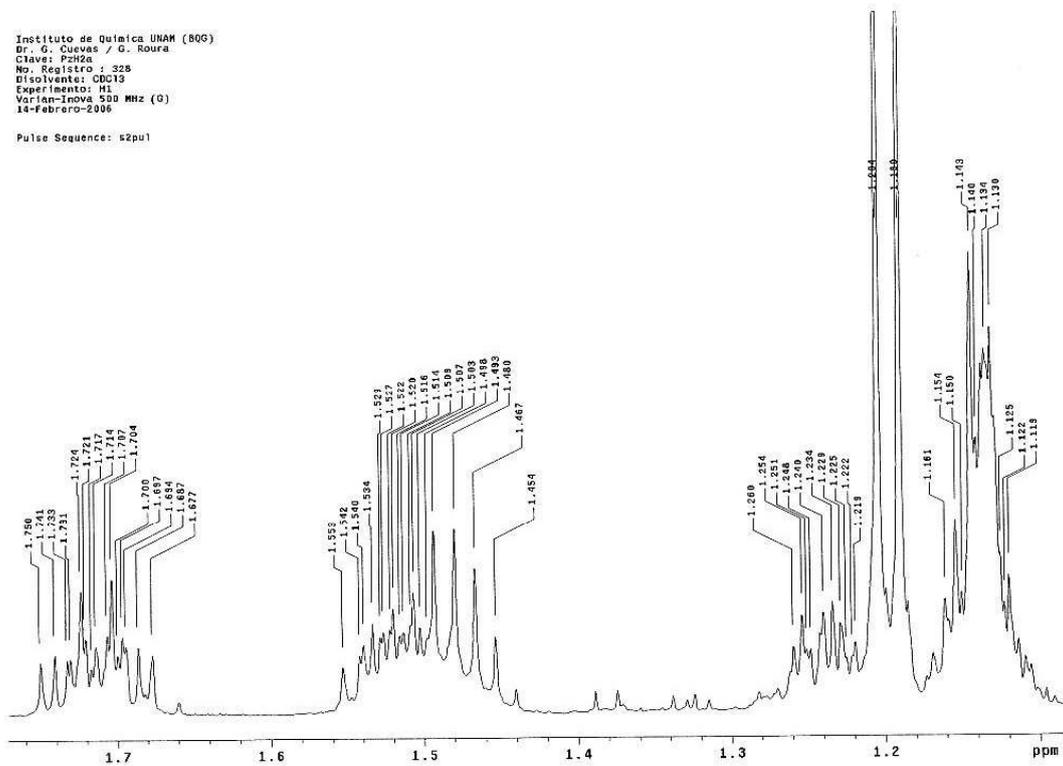
Instituto de Química UNAM (80G)
 Dr. G. Cuevas / G. Roura
 Clave: P2H2a
 No. Registro : 328
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: H1
 Varian-Inova 500 MHz (G)
 14-Febrero-2006

Pulse Sequence: s2pu1



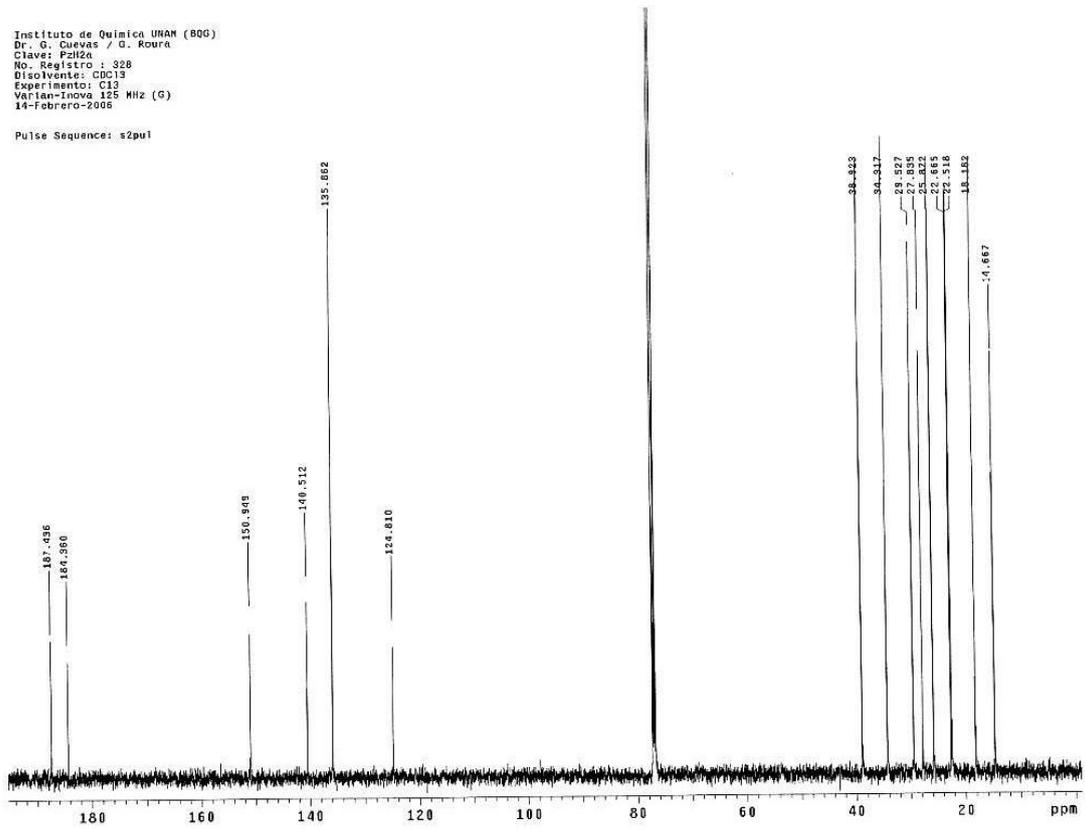
Instituto de Química UNAM (80G)
 Dr. G. Cuevas / G. Roura
 Clave: P2H2a
 No. Registro : 328
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: H1
 Varian-Inova 500 MHz (G)
 14-Febrero-2006

Pulse Sequence: s2pu1



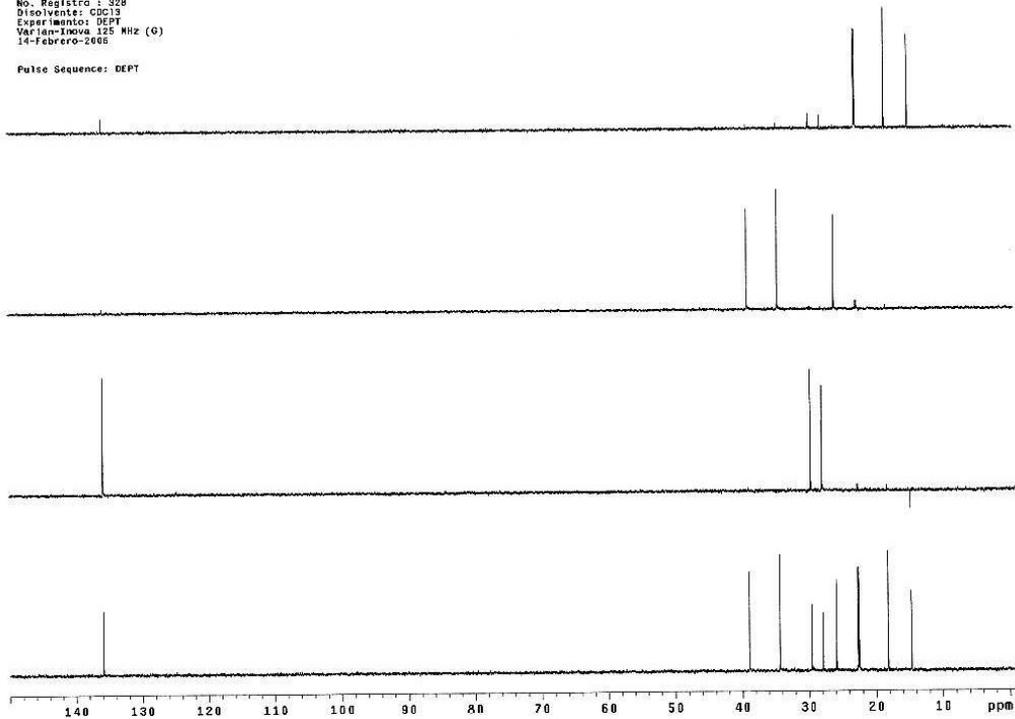
Instituto de Química UNAM (800)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2H2a
No. Registro: 328
Disolvente: CDCl3
Experimento: C13
Varian-Inova 125 MHz (G)
14-Febrero-2006

Pulse Sequence: s2pu1



Instituto de Química UNAM (800)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2H2a
No. Registro: 328
Disolvente: CDCl3
Experimento: DEPT
Varian-Inova 125 MHz (G)
14-Febrero-2006

Pulse Sequence: DEPT



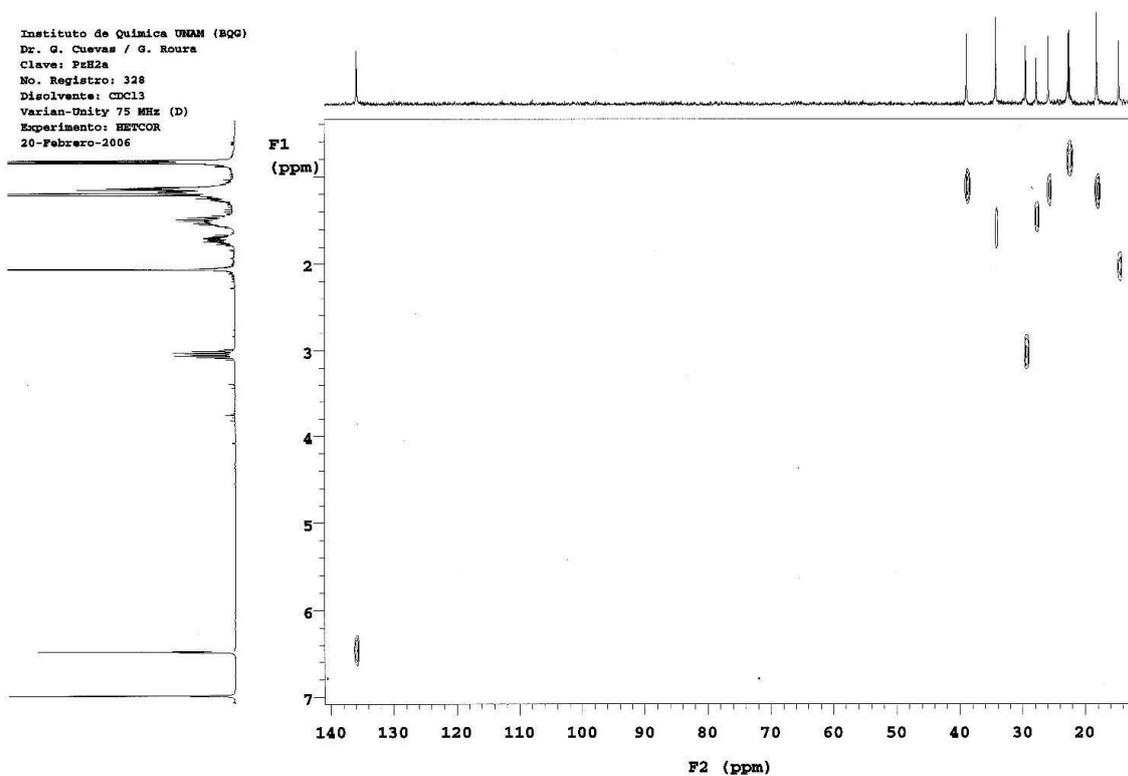
ADEPT SPECTRUM ANALYSIS

index	frequency	ppm	intensity
1 D	17077.6	135.846	58.828
2 T	4892.7	38.919	46.889
3 T	4312.7	34.306	56.200
4 D	3710.6	29.517	60.754
5 D	3498.9	27.832	52.430
6 T	3253.1	25.877	43.884
7 Q	2849.9	22.670	53.508
8 Q	2831.5	22.523	52.855
9 Q	2286.5	18.188	64.916
10 Q	1846.4	14.688	51.960

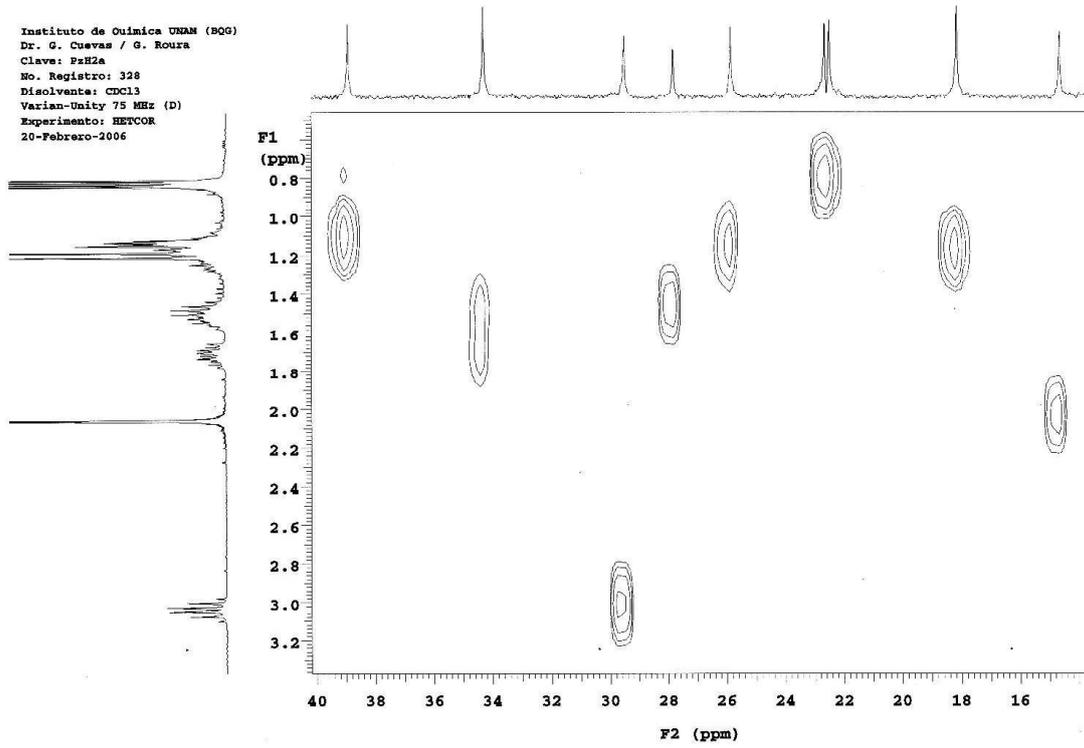
Number of protonated carbons: 10

CH : 3
 CH2: 3
 CH3: 4

Instituto de Química UNAM (BQG)
 Dr. G. Cuevas / G. Roura
 Clave: PzH2a
 No. Registro : 328
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: DEPT
 Varian-Inova 125 MHz (G)
 14-Febrero-2006

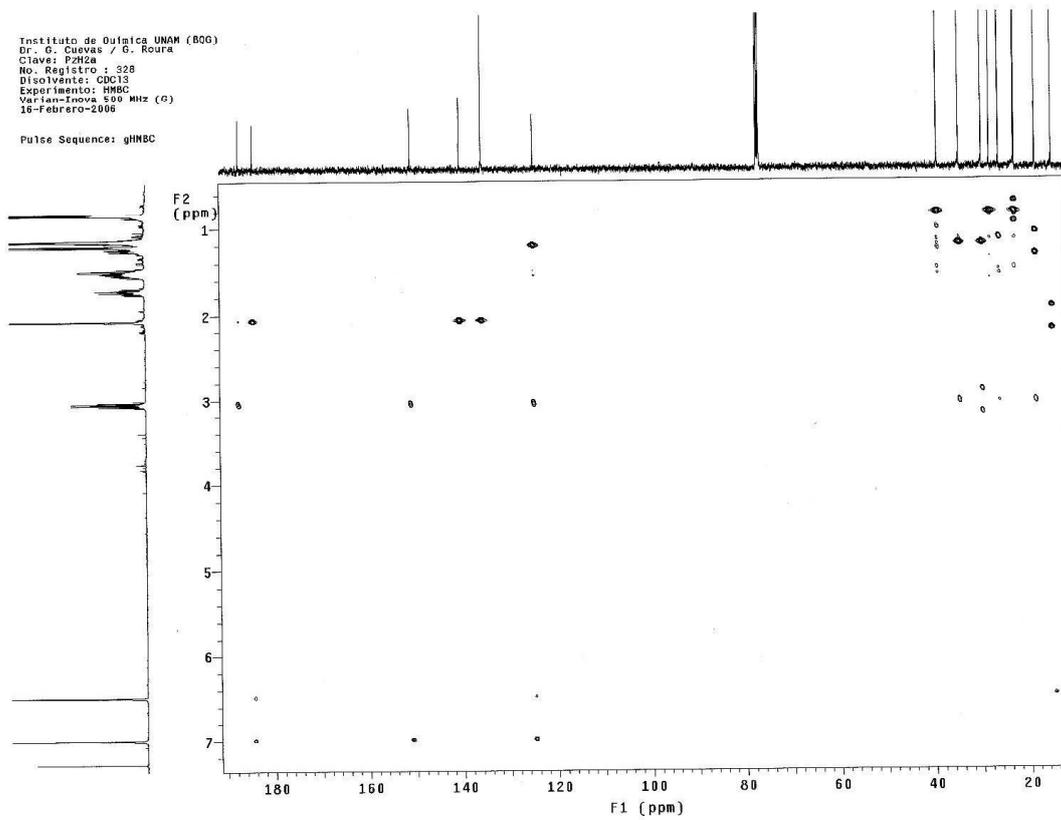


Instituto de Química UNAM (BQ)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: PzH2a
No. Registro: 328
Disolvente: CDCl3
Varian-Unity 75 MHz (D)
Experimento: HETCOR
20-Febrero-2006

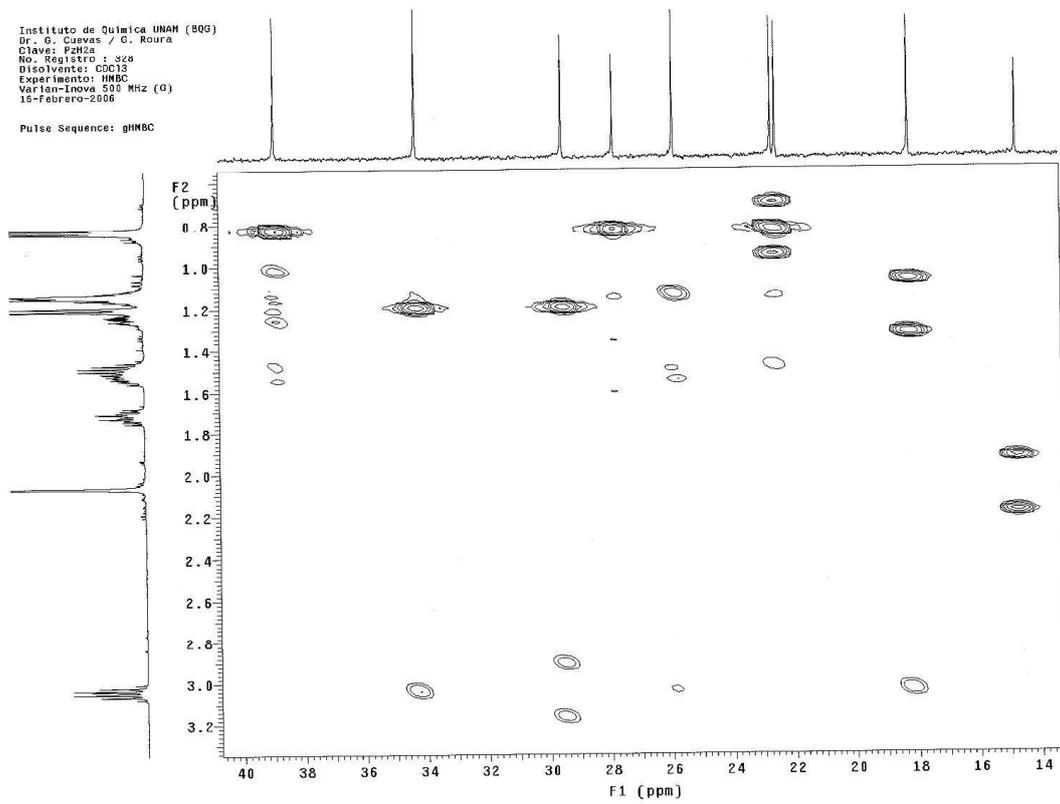


Instituto de Química UNAM (BQ)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: PzH2a
No. Registro : 328
Disolvente: CDCl3
Experimento: HNBC
Varian-Inova 500 MHz (G)
16-Febrero-2006

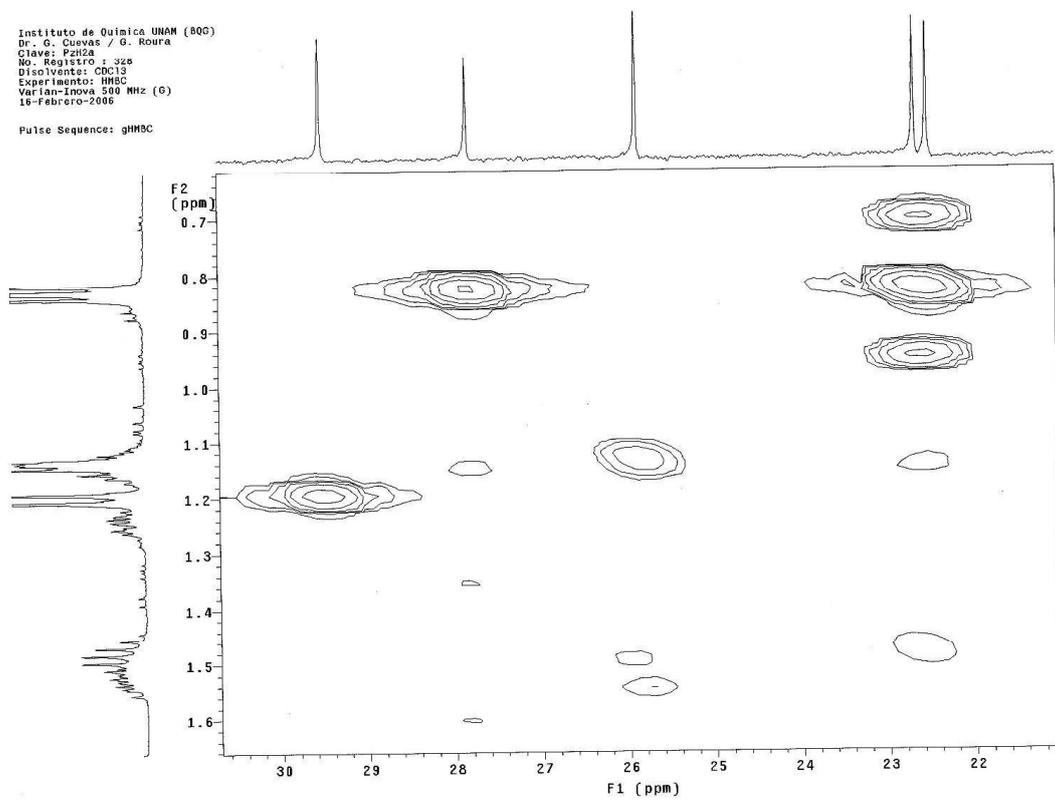
Pulse Sequence: gHNBC



Instituto de Química UNAM (806)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2M2a
No. Registro: 328
Disolvente: CDCl3
Experimento: HMBC
Varian-Inova 500 MHz (G)
15-Febrero-2008
Pulse Sequence: gHMBC

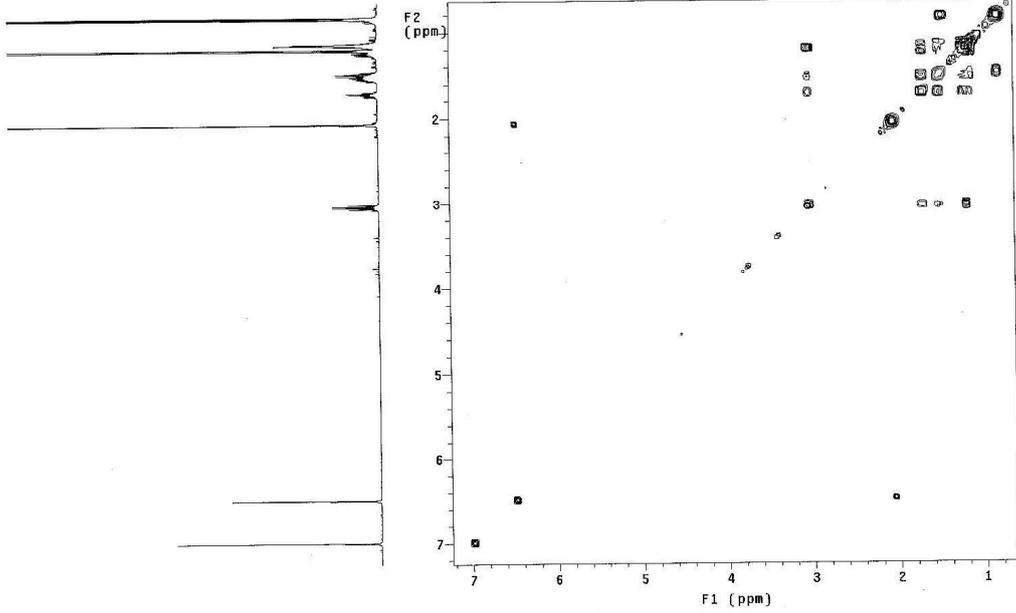


Instituto de Química UNAM (806)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2M2a
No. Registro: 328
Disolvente: CDCl3
Experimento: HMBC
Varian-Inova 500 MHz (G)
16-Febrero-2008
Pulse Sequence: gHMBC



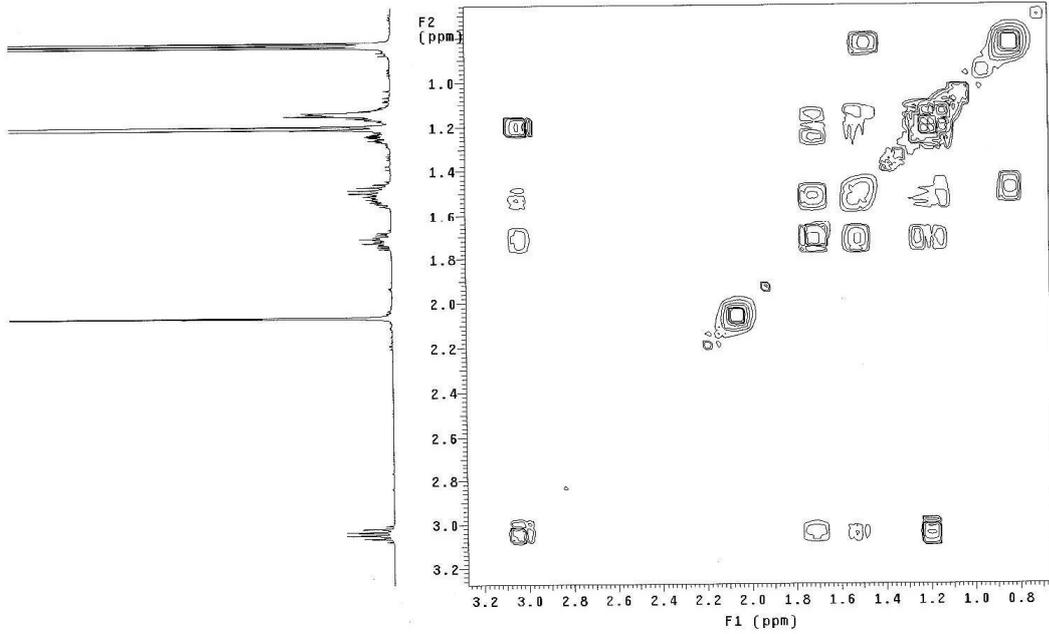
Instituto de Química UNAM (BQI)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2H2a
No. Registro: 328
Disolvente: CDCl3
Experimento: COSY
Varian-Inova 500 MHz (G)
14-Febrero-2008

Pulse Sequence: gCOSY



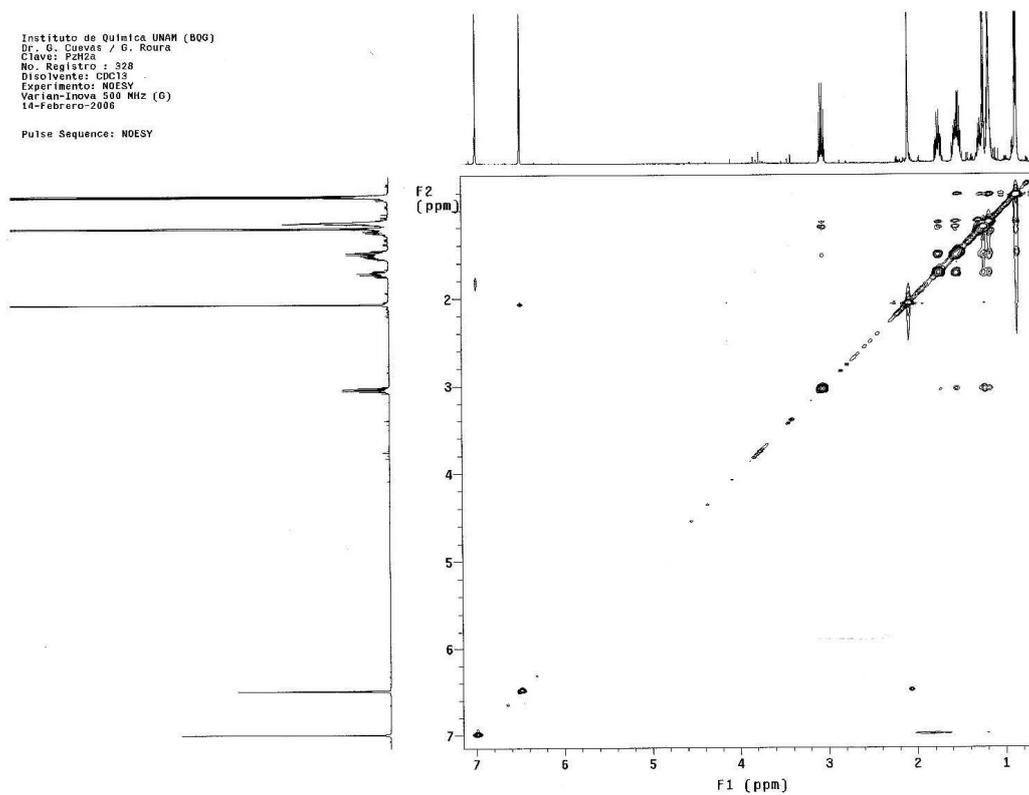
Instituto de Química UNAM (BQI)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2H2a
No. Registro: 328
Disolvente: CDCl3
Experimento: COSY
Varian-Inova 500 MHz (G)
14-Febrero-2008

Pulse Sequence: gCOSY



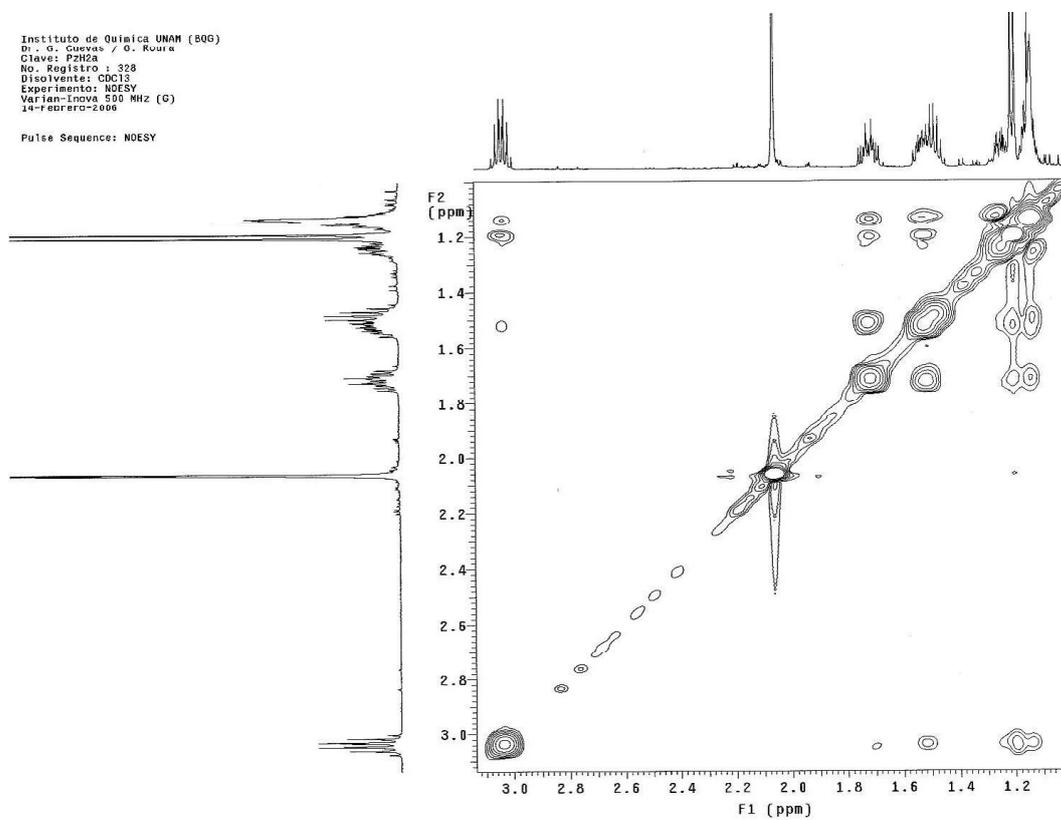
Instituto de Química UNAM (BQ)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2H2a
No. Registro : 328
Disolvente: CDCl₃
Experimento: NOESY
Varian-Inova 500 MHz (G)
14-Febrero-2006

Pulse Sequence: NOESY



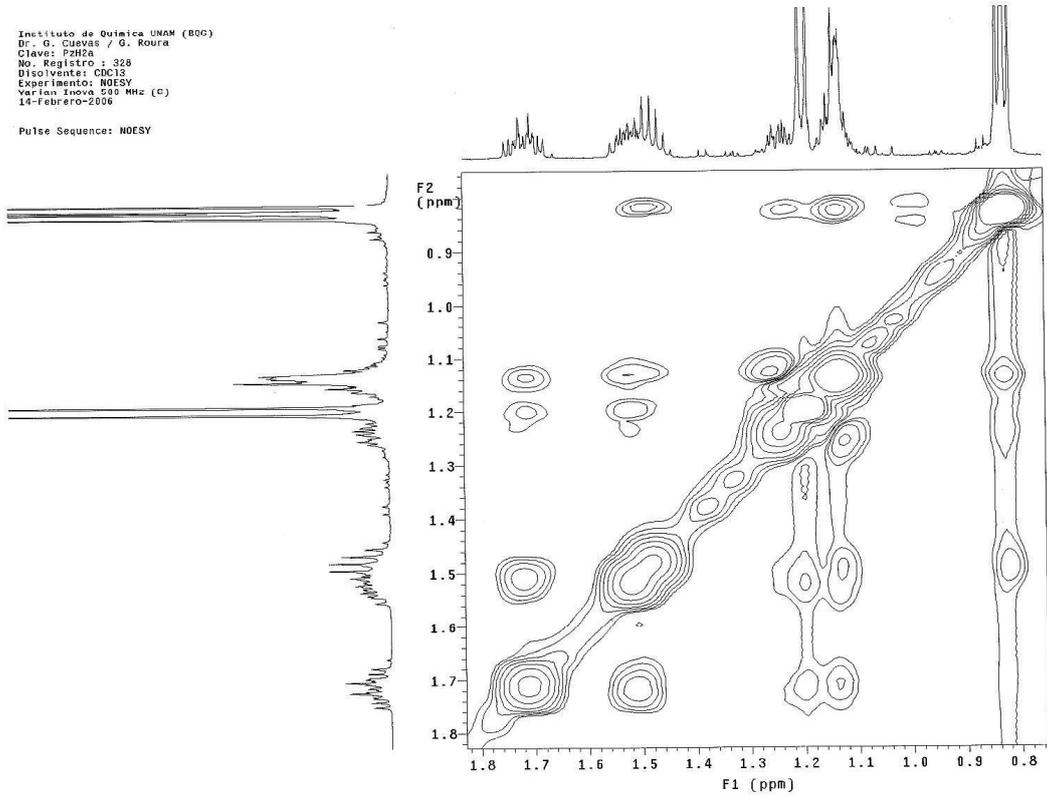
Instituto de Química UNAM (BQ)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2H2a
No. Registro : 328
Disolvente: CDCl₃
Experimento: NOESY
Varian-Inova 500 MHz (G)
14-Febrero-2006

Pulse Sequence: NOESY

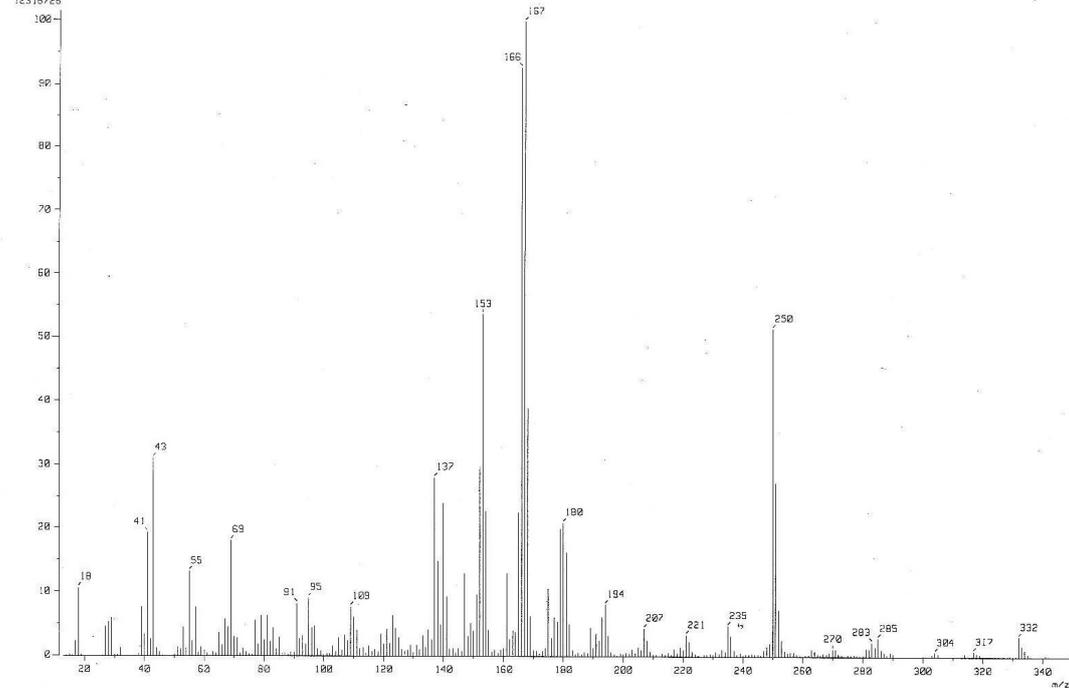


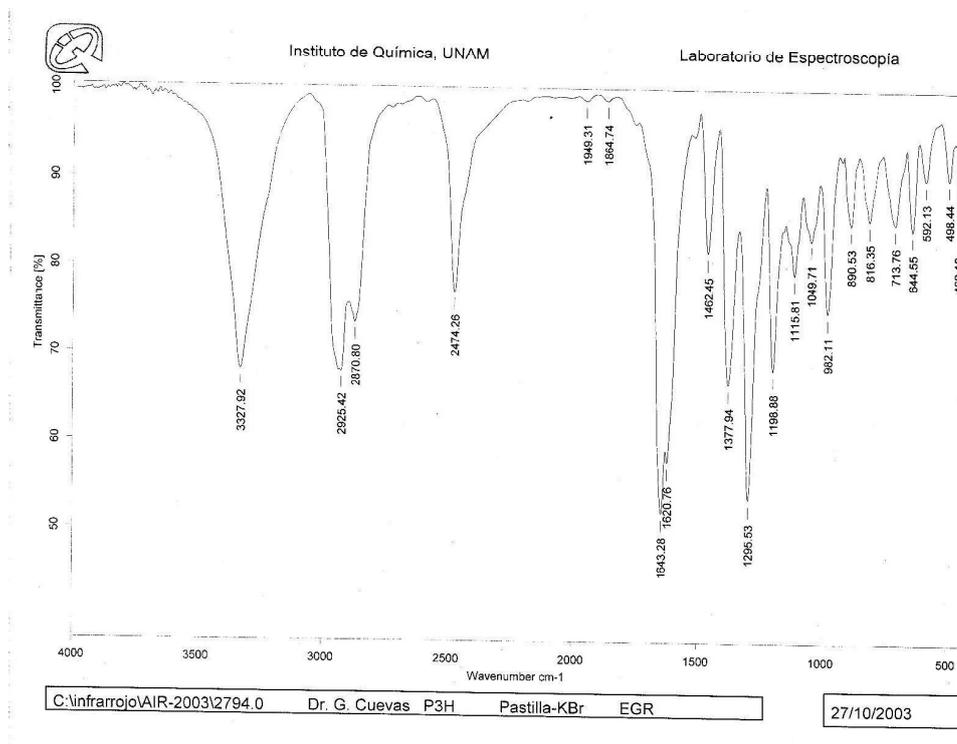
Instituto de Química UMAM (BOC)
 Dr. G. Cuevas / G. Roura
 Clave: P3H2
 No. Registro: 328
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: NOESY
 Varian Inova 500 MHz (G)
 14-febrero-2006

Pulse Sequence: NOESY

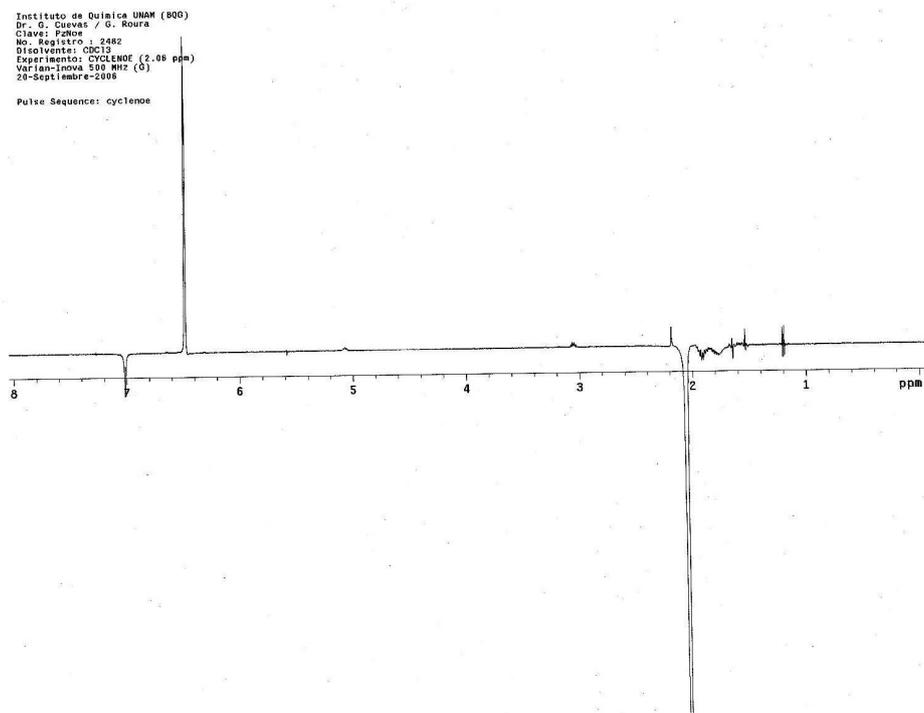


[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Gabriel-Cuevas013 Date : 13-Nov-03 14:03
 Sample : 131103-11 P3H
 Note : Luis-Velasco
 Inlet : Direct Ion Mode : E+
 Spectrum Type : Normal Ion (VF-Linear)
 RT : 0.75 min Scan# : (15,21) Temp : 155.8 deg.C
 BP : m/z 167.0220 Int. : 1157.89
 Output m/z range : 13.0564 to 346.9614 Cut Level : 0.00 %
 12315725



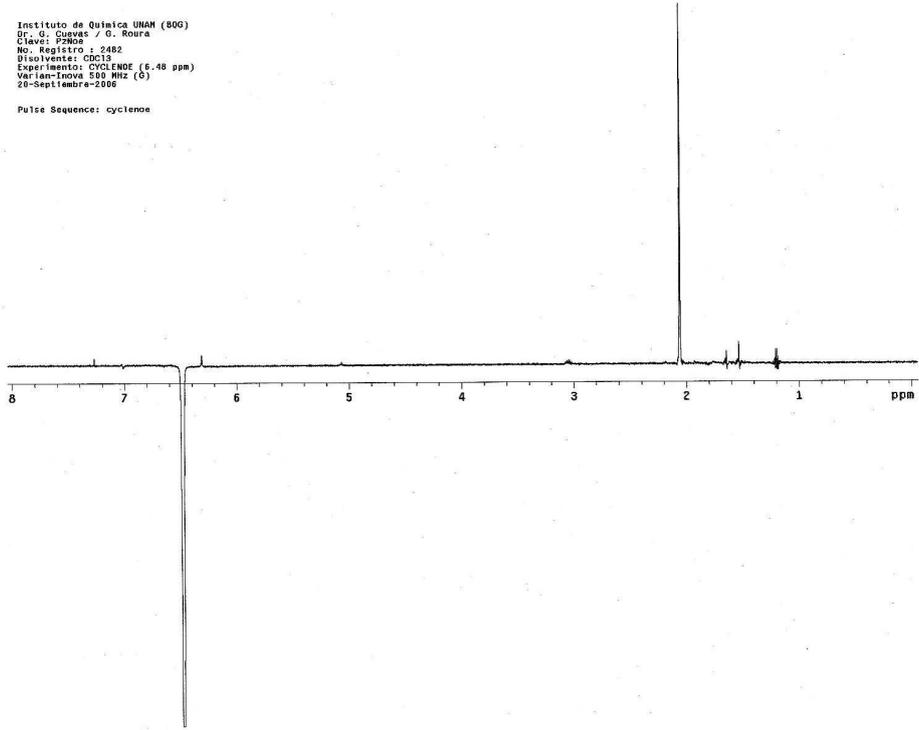


9.3 ESPECTROS 1D-NOESY



Instituto de Química UNAN (806)
Dr. G. Cuevas / G. Roura
Clave: P2Wse
No. Registro: 2482
Disolvente: CDCl₃
Experimento: CYCLENDE (6.48 ppm)
Varian-Inova 500 MHz (G)
20-Septiembre-2006

Pulse Sequence: cyclenoe



10. REFERENCIAS

- ¹ a) L. Stryer, *Biochemistry*, 4th ed., Standford University, **1995**, Chapter 21. pp. 529 and Chapter 26, pp. 653 b) Y. A. Berlin, I. V. Kurnikov, D. Beratan, M. A. Ratner, A. L. Burin, *DNA Electron Transfer Processes: some Theoretical Notions en Top. Curr. Chem.* (Ed.: Schuster, G.B.), Ed. Springer, New York, **2004**, 237, 1. c) S. S. Isied, *Mediation of Electron Transfer by Peptides and Proteins. Current Status.* en *Metal Ions in Biological Systems Vol. 27* Electron Transfer Reactions in Metalloproteins (Ed.: H. Sigel), Marcel Dekker, NY, **1991**, Chapter 1, pp. 1-56. d) G. Lanz, *FEBS Lett.* **2001**, 509, 151.
- ² F. L. Crane, *Annu. Rev. Biochem.* **1977**, 46, 439.
- ³ R. Bentley, I. M. Campbell, en *The Chemistry of Quinoid Compounds* (Ed.: S. Patai), John Wiley & Sons London **1974**, pp 683-736.
- ⁴ M. Aguilar-Martínez., G. Cuevas, M. Jiménez-Estrada, I. González, B. Lotina-Hennsen, N. Macías-Ruvalcaba, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3684.
- ⁵ P. Joseph-Nathan, *Rev. Soc. Quím. Mex.* **1974**, 18, 226.
- ⁶ C. A. Yu, L. Yu, *Biochemistry*, **1982**, 21, 4096.
- ⁷ T. Yoshimura, H. Kisyuku, T. Kamei, K. Takabatake, M. Shindo, K. Shishido, *Arxivoc*, **2003**, 8, 247.
- ⁸ a) E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, Wiley, New York, **1991**. b) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, **1967**, p. 377.
- ⁹ E. Paterno, *Giornale di Scienze Naturale ed Economiche di Palermo*, **1869**, 5, 117.
- ¹⁰ D. H. R. Barton, *Experientia*, **1950**, 6, 316.
- ¹¹ M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11.
- ¹² M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.
- ¹³ R. S. Macomber, *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons Inc. USA, **1998**.
- ¹⁴ F. R. Jensen, H. Bushweller, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 3223.
- ¹⁵ R. Freymann, J. Guéron, *Comptes Rendis*, **1937**, 205, 859.
- ¹⁶ F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 641.
- ¹⁷ G. Cuevas, E. Juaristi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13088.
- ¹⁸ A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4540.
- ¹⁹ J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 102.
- ²⁰ R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin, K. A. Watanabe, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 4427.
- ²¹ E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC Press Boca Ratón, **1995**.
- ²² a) R. U. Lemieux, P. Chü, *Abstracts of Papers*, 133rd National Meeting of the American Chemical Society: Washington, D. C. **1958**, 31N. (citado en: E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC Press Boca Ratón, **1995**).
- ²³ a) E. A. C. Lucken, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2954. b) C. Altona, *Ph. D. Thesis*, University of Leiden, Leiden, Netherlands, **1964**. c) C. Romers, C. Altona, H. R. Buys, E. Havinga, *Top. Stereochem.* **1969**, 4, 39.
- ²⁴ a) E. L. Eliel, *100 + Years of Conformational Analysis*, en *Conformational Behavior, and Six-Membered Rings: Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects*, (Ed.: E. Juaristi), VCH Publishers, New York, **1995**, Capítulo 1. b) C. L. Perrin, K. Armstrong, M. A. Fabian, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 715.
- ²⁵ a) R. U. Lemieux, en *Molecular Rearrangements*, (Ed.: P. de Mayo), Interscience Publishers: New York, **1964**, p. 709. b) M. C. Krol, C. J. M. Huige, C. Altona, *J. Comp. Chem.* **1990**, 11, 765. (ambos citados en: E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC Press Boca Ratón, **1995**).
- ²⁶ a) E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC Press Boca Ratón, **1995**. b) C. L. Perrin, K. Armstrong, M. A. Fabian, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 715-722. c) K. Martínez Mayorga, Tesis Doctoral, *Estudio de la Participación de Efectos que Involucran Pares Electrónicos no Compartidos en las Propiedades Conformacionales y Reactivas de Compuestos Químicos*, Posgrado en Ciencias Químicas, Universidad Nacional Autónoma de México, **2005**.
- ²⁷ a) K. Martínez Mayorga, Tesis Doctoral, *Estudio de la Participación de Efectos que Involucran Pares Electrónicos no Compartidos en las Propiedades Conformacionales y Reactivas de Compuestos Químicos*, Posgrado en Ciencias Químicas, Universidad Nacional Autónoma de México, **2005**. b) K. Martínez, F. Cortés, I. Leal, V. Reyna, D. Quintana, S. Antúnez, G. Cuevas, *Arxivoc*, **2003**, xi, 132.
- ²⁸ A. S. Perlin, B. Casu, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2921.
- ²⁹ S. Wolfe, B. M. Pinto, V. Varma, R. Y. N. Leung, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1051.
- ³⁰ E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1847.
- ³¹ G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, 44, 2360.
- ³² a) E. Juaristi, *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, IPN-SEP **1997**. b) E. Juaristi, *J. Chem. Educ.* **1979**, 56, 438. c) S. Wolfe, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 102.

- ³³ C. Craig, A. Chen, K. Hwan Suh, S. Klee, G. Mellau, P. Winnewisser, M. Winnewisser; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4789.
- ³⁴ http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page
- ³⁵ a) A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin, **1983**; b) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press: New York, **1983**.
- ³⁶ a) E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33, 1847. b) E. Juaristi, G. Cuevas, A. Flores-Vela, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6927.
- ³⁷ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 3er Ed. Plenum Press, New York, **1990**.
- ³⁸ J. W. Steed, *Supramolecular Chemistry: Definition* en *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Eds.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Marcel Dekker, Inc. New York, **2004**, p. 1401.
- ³⁹ J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
- ⁴⁰ J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, 99, 4763-4768 (citado en Steed, J.W.; *Supramolecular Chemistry: Definition* en *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Marcel Dekker, Inc. New York, **2004**, p. 1401).
- ⁴¹ J. L. Atwood, J. W. Steed, *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Marcel Dekker, Inc. New York, **2004**.
- ⁴² a) M. Nishio, *Weak Hydrogen Bonds*, en *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Eds.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Marcel Dekker, Inc. New York, **2004**, p. 1576.
- ⁴³ M. C. Fernández-Alonso, J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, G. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7379 y citas incluidas.
- ⁴⁴ E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210.
- ⁴⁵ C. G. Claessens, J. F. Stoddart, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 254.
- ⁴⁶ a) A. L. Ringer, R. P. Lively, M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3821 y citas incluidas.
- ⁴⁷ Para mayor información acerca del tema consultar: a) D. A. McQuarrie, J. D. Simon, J.D. *Physical Chemistry a Molecular Approach*, University Science Books, USA, **1997**. b) A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces*, Clarendon Press Oxford, **1996**. c) K. A. Dill, S. Bromberg, *Molecular driving forces. Statistical Thermodynamics in Chemistry and Biology*, Garland Science, New York, USA, **2003**.
- ⁴⁸ Para mayor información acerca del tema consultar: a) G. Cuevas, F. Cortés, *Introducción a la Química Computacional*, Fondo de Cultura Económica, México **2003**. b) D. Cremer, *Möller-Plesset Perturbation Theory* en *Encyclopedia of Computational Chemistry* (Ed.: P. v. R. Schleyer), John Wiley & Sons, **1998**.
- ⁴⁹ C. Möller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618.
- ⁵⁰ a) R. A. Morton (Ed.), *Biochemistry of Quinones*, Academic Press, New York, **1965**. b) S. Patai, Z. Rappoport (Eds.), *The Chemistry of Quinonoid Compounds, Vol II*, Wiley and Sons New York, **1988**.
- ⁵¹ L. Río de la Loza, "Disertación presentada a la Academia de Medicina" Octubre 30, **1852**, México.
- ⁵² G. Dryhurst, K. M. Kadish, F. Sèller, *Biological Electrochemistry*, Academic Press, New York, London, **1982**. (citado en T. Marín, *Síntesis, Análisis estructural y electroquímica de anilino y metilánilino perezona*, Tesis Licenciatura ULSA, **2001**).
- ⁵³ M. C. Weld, *Ann.* **1855**, 95, 188.
- ⁵⁴ R. Anschütz, W. Leather, *Chem. Ber.* **1885**, 18, 715.
- ⁵⁵ F. Mylius, *Chem. Ber.* **1885**, 18, 480. Idem; **1885**, 18, 936.
- ⁵⁶ F. G. P. Remfry, *J. Chem. Soc.* **1913**, 103, 1076.
- ⁵⁷ F. Kögl, A. G. Boer, *Rec. Trav. Chim.* **1935**, 54, 779.
- ⁵⁸ K. Yamaguchi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **1942**, 62, 491.
- ⁵⁹ D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, **1954**, 37, 881.
- ⁶⁰ E. Cortés, M. Salmón, F. Walls, *Bol. Inst. Quím. Univ. Nac. Autón. Méx.* **1965**, 17, 3.
- ⁶¹ F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral, M. Escobar, J. Romo, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2387.
- ⁶² P. Joseph-Nathan, V. Mendoza, E. García, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 1573.
- ⁶³ a) I.H. Sánchez, R. Yañez, R. Enríquez, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2818. b) E. Tovar, Tesis Maestría, (Química Orgánica), *Estudio de las reacciones de cicloadición (3+2) y (5+2) entre p-benzoquinonas sustituidas y etilenos sustituidos*, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **1998**.
- ⁶⁴ a) M. Aguilar-Martínez, J. A. Bautista-Martínez, N. Macías-Ruvalcaba, I. González, E. Tovar, T. Marín del Alizal, O. Collera, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8349. b) J. E. Alducín Suárez, Tesis Maestría, *Estudio Analítico de la Reactividad de perezona. Nuevos derivados heterociclos de Azufre y Nitrógeno y su caracterización por Resonancia Magnética Nuclear Bidimensional*, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. **1997**.
- ⁶⁵ G. M. Coppinger, R. H. Bauer, *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 2846.
- ⁶⁶ a) G. E. W. Wolstenholm, C. M. O'Conner, *Quinones in Electron Transport*, Churchill, London, **1961**. b) F. L. Crane, *Annu. Rev. Biochem.* **1977**, 46, 439. c) R. Bentley, I. M. Campbell, en *The Chemistry of Quinoid Compounds* (Ed.: S. Patai), John Wiley & Sons London **1974**, pp 683-736.
- ⁶⁷ C. Yu, G. Lianquan, Y. Lin,; L. Yu, *Biochemistry*, **1985**, 24, 3897.

- ⁶⁸ K. Sakamoto, H. Miyoshi, M. Ohshima, K. Kuwabara, K. Kano, T. Akagi, T. Mogi, H. Iwamura, *Biochemistry*, **1998**, *37*, 15106.
- ⁶⁹ M. Simkovic, F. E. Frerman, *Biochem. J.* **2004**, *378*, 633.
- ⁷⁰ S. Di Bernardo, R. Fato, R. Casadio, P. Fariselli, G. Lenaz, *FEBS Lett.* **1998**, *426*, 77.
- ⁷¹ H. Joela, S. Kasa, P. Lehtovuori, M. Bech, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 322.
- ⁷² a) P. Lehtovuori, H. Joela, *J. Mag. Reson.* **2000**, *145*, 319. b) Y. T. Long, Z. H. Yu, H. Y. Chen, *Electrochem. Commun.* **1999**, *1*, 194.
- ⁷³ a) L. Zhang, Z. Li, B. Quinn, L. Yu, C.A. Yu, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1556*, 226. b) K. S. Oyedotum, B. D. Lemiere, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 16936. c) S. Ohshima, H. Miyoshi, K. Sakamoto, K. Takegami, J. Iwata, K. Kuwabara, *Biochemistry*, **1998**, *37*, 6436. d) M. D. Esposti, A. Ngo, G. L. McMullen, A. Ghelli, F. Sparla, B. Benelli, M. Ratta, A. W. Linnane, *Biochem. J.* **1996**, *313*, 327. e) M. S. Tremblay, D. Sames, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2417.
- ⁷⁴ a) Comunicación personal de la Dr. Martha Aguilar Martínez de la Facultad de Química, UNAM, México D.F. b) G. Roura-Pérez, B. Quiróz, M. Aguilar-Martínez, C. Frontana, A. Solano, I. González, J. A. Bautista-Martínez, J. Jiménez-Barbero y G. Cuevas; *en arbitraje*.
- ⁷⁵ A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical methods. Fundamentals and applications*. 2nd ed., John Wiley and Sons, United States of America, **2001**.
- ⁷⁶ A. J. Fry, *Synthetic Organic Electrochemistry*. Harper and Row Publishers, New York, **1972**.
- ⁷⁷ S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
- ⁷⁸ M. Soriano-García, R. A. Toscano, E. Flores-Valverde, F. Montoya-Vega, I. López-Celis, *Acta Cryst.* **1986**, *C42*, 327.
- ⁷⁹ Estructuras realizadas con: *Molekel, Versión 4.3.win32*, Date: 11.Nov.02, by Stefan Portman, Copyright © 2002 CSCS/ETHZ (orig. IRIX GL implementation, concept and data structure by Peter F. Fluekiger, CSCS/UNI Geneva).
- ⁸⁰ a) K. B. Wiberg, H. Castrejon, W. F. Bailey, J. Ochterski, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1181. b) F. Cortés-Guzmán, J. Hernández-Trujillo, G. Cuevas, *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 9253.
- ⁸¹ E. Armendáriz, *Anales del Instituto Médico Nacional*, Tomo I, Oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento. México, **1894**.
- ⁸² a) R. F. W. Bader, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 7314. b) R. F. W. Bader, M. T. Carroll, J. R. Cheesman, C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7968. c) R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules – a quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, **1990**. d) R. F. W. Bader, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893.
- ⁸³ Estructuras realizadas con: *AIM2000 Versión 2.0*, Copyright © **2002**; designed by Friedrich Biegler-König y Jens Schönbohm; chemical advice by R. F. W. Bader, McMaster University, Hamilton, Canada. Para mayor información acerca del programa consultar: a) F. Biegler-König, *Calculation of Atomic Integration Data*, *J. Comp. Chem.* **2000**, *21*, 1040-1048. b) F. Biegler-König, J. Schönbohm, D. Bayles, *AIM2000 - A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules*, *J. Comp. Chem.* **2001**, *22*, 545-559. c) F. Biegler-König, J. Schönbohm, *An Update of the AIM2000 - Program for Atoms in Molecules*, *J. Comp. Chem.* **2002**. d) AIM2000 homepage: <http://www.aim2000.de>
- ⁸⁴ a) J. Cioslowski, S. T. Mixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4382. b) J. Cioslowski, S. T. Mixon, W. D. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1083.
- ⁸⁵ a) J. Hernández-Trujillo, F. W. Bader, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 1779. b) Apuntes Curso, *Teoría de Átomos en Moléculas*, impartido por el Dr. Fernando Cortés G., Facultad de Química, División de Estudios de Posgrado, UNAM, Semestre **2006-1**.
- ⁸⁶ D. A. Archer, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1710.
- ⁸⁷ a) W. R. Croasmun, R. M. K. Carlson, *Two-dimensional NMR Spectroscopy Applications for Chemists and Biochemists*, 2^a Ed. VCH Publishers, Inc. USA, **1994**.
- ⁸⁸ L. D. Hall, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5703; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 363 y 366.
- ⁸⁹ V. J. Robinson, A. D. Bain, C. A. Rodger, *Steroids* **1986**, *48*, 267.
- ⁹⁰ a) P. Joseph-Nathan, *Org. Mag. Res.* **1971**, *3*, 23-29. b) P. Joseph-Nathan, *Org. Mag. Res.* **1981**, *15*, 311. c) R. G. Enríquez, W. F. Reynolds, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 103.
- ⁹¹ K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T.-L. Hwang, A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4199.
- ⁹² Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

⁹³ Gaussian 94, Revision E.2, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1995**.

⁹⁴ F. W. Beigler-König, R. F. W. Bader, T. H. Tang, *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 317.