

Investigación

## El análisis conformacional a la luz de la teoría topológica de átomos en moléculas. Contribución de la energía atómica a la energía molecular

Fernando Cortés Guzmán,<sup>a\*</sup> Jesús Hernández-Trujillo,<sup>b\*</sup> Gabriel Cuevas<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior Apdo. Postal 70213. Ciudad Universitaria. C.P.04510 Coyoacán, D.F. México.

<sup>b</sup> Departamento de Fisicoquímica. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Interior. Ciudad Universitaria. C.P.04510 Coyoacán, D.F. México.

Recibido el 4 de mayo del 2003; aceptado el 8 de julio del 2003

*Dedicado al Prof. Dr. Alfonso Romo de Vivar en homenaje a su trabajo científico*

**Resumen.** La teoría de átomos en moléculas permite definir un átomo en una molécula y provee las herramientas para el cálculo de sus propiedades, entre ellas la energía atómica. Esta energía es utilizada en este trabajo para estudiar el comportamiento tanto de los átomos como de algunos grupos funcionales en las barreras rotacionales del etano y de etanos-1,2-disustituídos, en la preferencia conformacional de ciclohexanos y de 1,3-diheterociclohexanos monosustituídos. Este análisis permitió encontrar que los átomos de carbono en los sistemas de etano son los responsables de las barreras rotacionales y que la preferencia conformacional de los ciclos sustituidos es producto de un balance energético entre el anillo y el sustituyente. Este trabajo muestra una nueva manera de abordar el análisis conformacional, a partir de la contribución de la energía atómica a la energía molecular.

**Palabras clave:** átomos en moléculas, barreras rotacionales, etano, preferencias conformacionales, energía atómica, energía molecular.

**Abstract.** The Topological Theory of Atoms in Molecules allows the description of an atom in a molecule and provides the tools to calculate their properties, including atomic energy. Atomic energy is used in this study to analyze the behavior of atoms and functional groups in the rotational barriers of ethane, and 1,2-disubstituted ethanes and in the conformational preference of cyclohexanes and monosubstituted 1,3-diheterocyclohexanes. The results show that the carbon atoms of the ethane systems are responsible for the rotational barriers and that the conformational preference of the substituted cycles is a product of an energetic balance between the ring and the substituent. This study presents a new method to approach conformational analysis using the contribution of individual atomic energies to the molecular energy.

**Keywords:** Atoms in molecules, rotational barriers, ethane conformational preferences, atomic energy, molecular energy.

### Introducción

La teoría de átomos en moléculas [1] define un átomo en una molécula como una región del espacio delimitada por una superficie  $S(\mathbf{r})$  que exhibe la propiedad de cero flujo, del gradiente de  $\rho$  lo que significa que  $S(\mathbf{r})$  no es cruzada por ningún vector del gradiente de la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ . Esta condición se expresa en la ecuación 1, donde  $\mathbf{n}(\mathbf{r})$  representa al vector unitario perpendicular a la superficie en el punto  $\mathbf{r}$ .

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \text{ para todo punto } \mathbf{r} \text{ en la superficie } S(\mathbf{r})$$

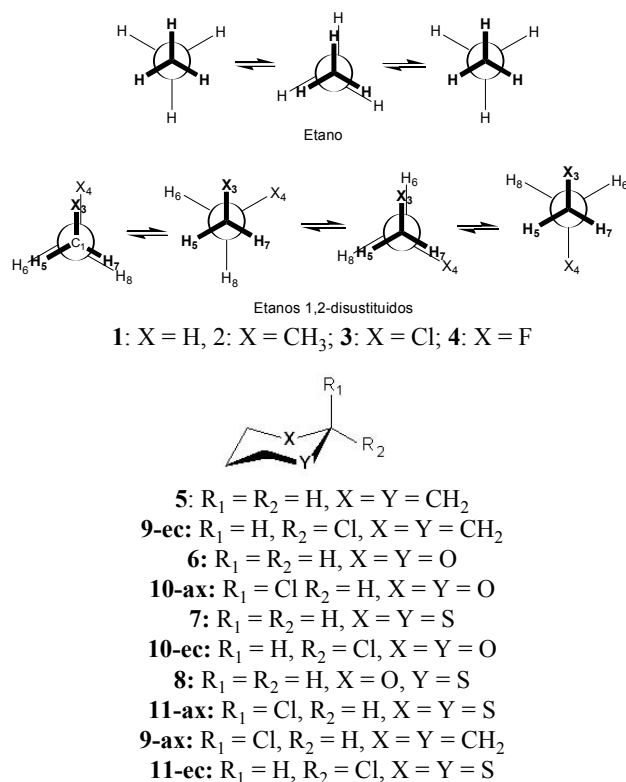
La superficie  $S(\mathbf{r})$  se obtiene como solución de la ecuación diferencial 1. Como consecuencia, el espacio tridimensional se divide en regiones disjuntas que se identifican como los átomos de la química, separados por superficies interatómicas  $S(\mathbf{r})$ . Por lo que la teoría de átomos en moléculas define: 1) la contribución atómica a todas las propiedades moleculares y su aditividad y 2) la transferibilidad de átomos y grupos funcionales de una molécula a otra.

La definición rigurosa del átomo en una molécula que la teoría topológica de átomos en moléculas provee, permite estimar propiedades atómicas fundamentales como la energía.

Mediante la aplicación del programa proaimv [2], se calcula la contribución de cada átomo a la energía molecular. Debido a que la conformación molecular se refleja en la energía de la molécula, es posible, a través del estudio de la contribución atómica a la energía total, determinar el efecto que tiene cada átomo en el arreglo molecular estudiado y por lo tanto la función que este desempeña.

El objetivo de este trabajo es analizar la contribución energética de los átomos en las moléculas a la preferencia conformacional de los derivados del etano, ciclohexanos monosustituídos y 1,3-diheterociclohexanos-2-sustituídos.

El etano (**1**, esquema 1) es la molécula orgánica más sencilla que presenta barreras rotacionales, cuyo valor experimental aceptado es de 2.93 kcal/mol [3]. Esta barrera ha sido explicada de diversas formas: por la presencia de repulsiones estéricas entre átomos o entre enlaces en el conformero eclipsado, por la presencia de hiperconjugación en el conformero alternado o por balances entre las componentes de la energía potencial molecular [4]. Cuando se sustituye un hidrógeno de cada carbono por otro grupo como metilo, cloro o flúor, se presentan dos barreras rotacionales, la primera donde los dos sustituyentes eclipsados se encuentran frente a frente y la segunda donde cada grupo está eclipsado con un átomo de



Esquema 1

hidrógeno. En estos casos, la barreras se han explicado invocando repulsiones de van der Waals [5]. En los casos en los que el grupo es metilo o cloro, el conformero más estable es el *anti* mientras que en caso del flúor, el conformero más estable es el *gauche*, este comportamiento se conoce como efecto *gauche* y se ha explicado por la presencia de dos interacciones hiperconjugativas  $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{H-F}$  en este conformero [6].

También es conocido que la mayoría de los sustituyentes en el ciclohexano prefieren adoptar la posición ecuatorial y no la axial. Esta preferencia conformacional ha sido atribuida a que en el conformero axial existe repulsión entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 5 y el sustituyente de la posición 1 [7]. Por otro lado el efecto anomérico es la preferencia que muestran los sustituyentes electronegativos por asumir la posición axial cuando sustituye en la posición a respecto a un heteroátomo que forma parte del anillo heterocíclico y no la ecuatorial como sucede en el ciclohexano [8]. Hasta ahora, el origen de este efecto conformacional se considera esencialmente diferente al que opera en el ciclohexano.

Todas las moléculas que se estudian aquí se presentan en el Esquema 1 y fueron optimizadas por completo a nivel HF/6-311++G (2d, 2p) con el programa Gaussian 94 [9]. Las funciones de onda obtenidas fueron usadas para determinar la energía atómica empleando el programa PROAIMV. En todos los casos se comparó la suma de las energías atómicas con la energía molecular y se obtuvo en general una diferencia menor a 1 kcal/mol, lo que permite comprobar la aditividad de

las propiedades atómicas, pero además, valida el análisis que a continuación se presenta. La inclusión de la correlación electrónica será objeto de análisis en trabajos posteriores.

## Resultados

### A. Etano (1)

Las posibles explicaciones que se han dado al aumento de energía del conformero eclipsado o a la disminución de la misma para el conformero alternado se han relacionado con la estabilización o desestabilización de átomos dentro de la molécula. En el caso de las explicaciones de origen estérico se espera que los átomos de hidrógeno involucrados se desestabilicen, mientras que en el caso de la participación de interacciones hiperconjugativas se espera la estabilización de los mismos átomos.

Hasta el momento no existe una metodología experimental que permita medir la energía de los átomos dentro de una molécula. Por fortuna, empleando métodos computacionales, la teoría de átomos en moléculas provee herramientas para conocer la respuesta de los átomos a los cambios conformacionales. Para esto, se estudio al etano manteniendo fijo el ángulo diedro H-C-C-H y dejando libres el resto de las variables. La optimización parcial se realizó cada cinco grados a nivel HF/6-311++G (2d, 2p).

El perfil de energía durante la rotación se muestra en la Fig. 1a, donde se observa una barrera de 3.05 kcal/mol, un valor muy cercano al experimental (2.9 kcal/mol). Como se observa, el conformero eclipsado es de mayor energía que el alternado. Para cada punto en la curva se genera una función de onda, a partir de la cual se obtiene la energía de cada átomo en cada rotámetro. En la Fig. 1b se presentan los perfiles de las energías del átomo de carbono y de hidrógeno durante la rotación y en la Tabla 1 se presentan los valores numéricos. El carbono en el conformero eclipsado presenta una energía de  $-37.66808$  hartrees mientras que el conformero alternado es de  $-37.67199$ , lo que genera una diferencia de 2.45 kcal/mol por cada carbono. Esto es, el conformero eclipsado se desestabiliza por 4.9 kcal/mol a causa de los átomos de carbono. Por otro lado, el átomo de hidrógeno en el conformero eclipsado tiene  $-0.65271$  hartrees de energía mientras que el conformero alternado se determinan  $-0.65223$  hartrees, lo que genera una diferencia de  $-0.3$  kcal/mol. Por lo tanto, el conformero eclipsado se estabiliza por  $-1.8$  kcal/mol a causa de los seis átomos de hidrógeno. A diferencia de lo que generalmente se encuentra en los libros de texto sobre química orgánica, aquí

**Tabla 1.** Energía del etano (1) (hartrees) y diferencias energéticas (kcal/mol) calculadas a nivel HF/6-311++G (2d, 2p).

átomo	E (0°)	E (60°)	DE
C	-37.66808	-37.67199	2.45
H	-0.65271	-0.65223	-0.3

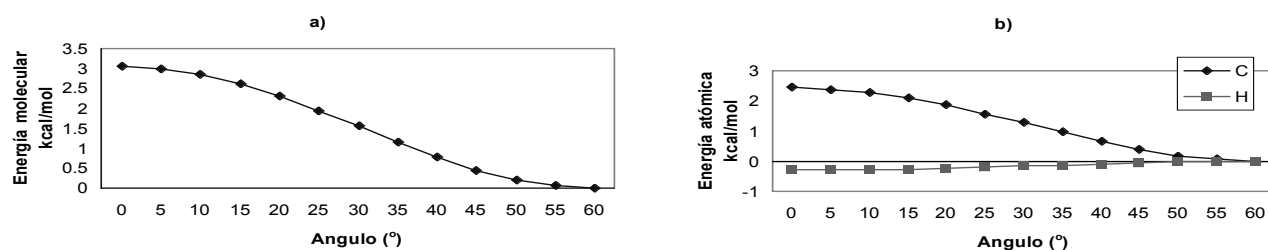


Fig. 1. a) Barrera rotacional del etano. b) Energía atómica de los átomos de carbono e hidrógeno en el etano durante la rotación.

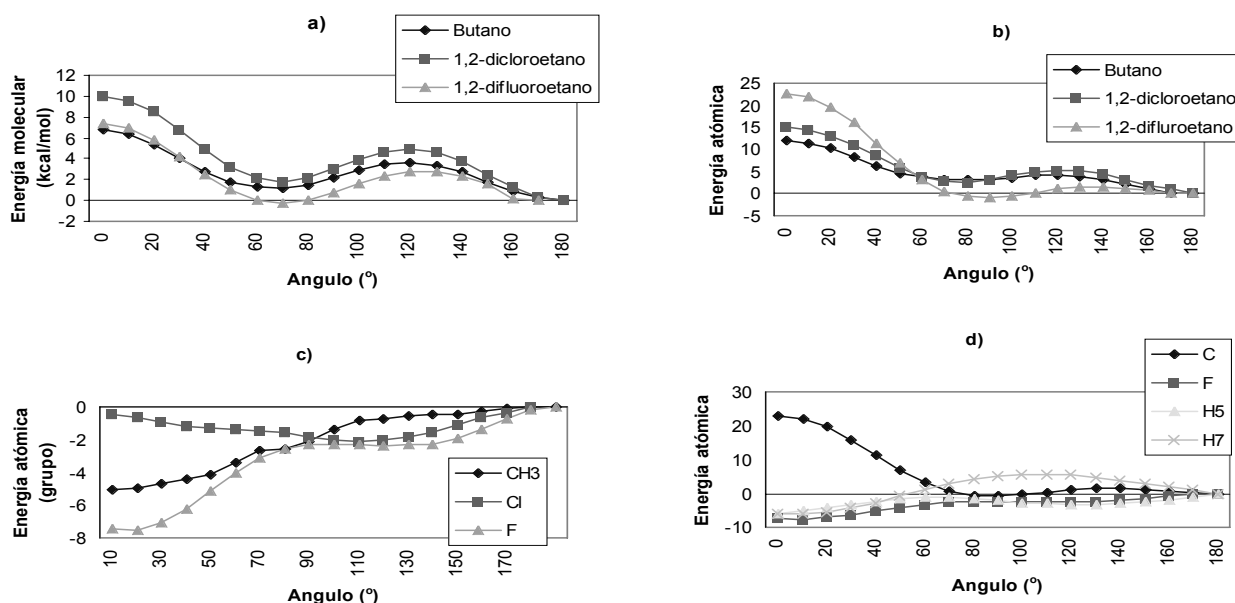


Fig. 2. a) Energía molecular relativa de etanos 1,2-disustituídos. b) Energía relativa (kcal/mol) del átomo de carbono en etanos 1,2-disustituídos. c) Energía relativa (kcal/mol) de X en etanos 1,2-disustituídos. d) Energía relativa (kcal/mol) de los átomos del 1,2-difluoroetano.

se puede observar que el carbono se desestabiliza cuando la rotación se realiza del confórmero alternado al eclipsado mientras que el hidrógeno se estabiliza ligeramente en el mismo movimiento. Si se presentara una repulsión entre los átomos de hidrógeno o entre los enlaces C-H se observaría la desestabilización de este átomo. En cambio, el perfil de la energía del átomo de carbono reproduce el perfil del cambio en la energía molecular del etano durante la rotación. La principal contribución a la barrera rotacional se debe a los átomos de carbono, 4.9 kcal/mol, estos son los átomos causantes de la barrera rotacional del etano [1].

## B. Etanos disustituídos

En el caso de los etanos disustituídos se siguió la misma metodología computacional que para el etano. Se realizaron optimizaciones parciales cada 10 grados manteniendo fijo el ángulo diedro X-C-C-X, donde X puede ser un átomo de cloro, flúor o un grupo metilo, y optimizando el resto de las variables. En la Fig. 2a se muestra el perfil de energía molecu-

lar durante la rotación de cero a 180 grados del butano, 1,2-dicloroetano y 1,2-difluoroetano. En la Tabla 2 se muestran los valores numéricos.

En esta figura se observa que en los tres sistemas la diferencia entre el confórmero gauche y el anti es de 1.19 kcal/mol para butano, 1.77 para el 1,2-dicloroetano y de -0.34 para el 1,2-difluoroetano mientras que los valores experimentales son de 0.89 kcal/mol, 1.1 kcal/mol y -0.5 kcal/mol para estos sistemas respectivamente. Con lo anterior se comprueba que los cálculos realizados reproducen el comportamiento experimental de los tres sistemas.

La misma concordancia se observa con los valores de las barreras. Aunque hay que tener en cuenta que el principal objetivo de la química computacional no es solo reproducir los hechos experimentales sino proveer la información que la experimentación no puede proporcionar.

En la figura 2b se muestra el perfil de energía del átomo de carbono en los tres sistemas. Los perfiles coinciden con el comportamiento molecular durante la rotación. Para el caso donde los sustituyentes son metilo y cloro se observa que el átomo de carbono es más estable en el confórmero anti mien-

**Tabla 2.** Energía del átomo de carbono de los etanos disustituídos **2 a 4** (Hartress) y diferencias energéticas (kcal/mol) calculadas a nivel HF/6-311++G (2d, 2p).

X	E (0°)	E (gauche°)	E (120°)	E (180°)
(2) CH <sub>3</sub>	-37.68222	-37.69633	-37.69454	-37.70134
	11.9955	3.1413	4.2652	0.0
(3) Cl	-37.61019	-37.62993	-37.62555	-37.63410
	15.0031	2.6167	5.3633	0.0
(4) F	-37.34202	-37.37979	-37.37631	-37.37776
	22.4285	-1.2732	0.9130	0.0

tras que en el caso del flúor el átomo de carbono lo es a los 90 grados. En la figura 2c se muestra la respuesta del sustituyente a la rotación. En todos los casos, los sustituyentes contribuyen a la estabilización de la molécula. En el caso del cloro el cambio es del orden de 2 kcal/mol mientras que con el metilo es de 5 kcal/mol y con el flúor 7 kcal/mol. El hecho de que el conformero en 70 grados sea el más estable para la molécula del 1,2-difluoroetano, se debe a un balance energético entre el átomo de carbono y el átomo de hidrógeno 7 (Figura 2d, ver Esquema 1 para la numeración), que no es antiperiplanar al átomo de flúor vecinal. En la figura 2d se observa que cuando el ángulo es 70 grados el efecto desestabilizador del hidrógeno 7 es menor. Del análisis anterior se puede concluir que el comportamiento de los etanos disustituídos es producto del cambio energético del átomo de carbono durante de la rotación y no se debe a la repulsión entre los sustituyentes. El efecto gauche es ocasionado por el balance entre la energía del carbono y del hidrógeno que no mantiene una relación de antiperiplanaridad con el flúor vecinal.

### C. Ciclohexano

En el ciclohexano (**5**), las contribuciones a la energía total son: -37.71790 hartrees del átomo de carbono, -0.66530 para el átomo de hidrógeno que asume la posición axial y -0.66302 para el átomo de hidrógeno que asume la posición ecuatorial. El átomo de la posición axial se estabiliza por 1.43 kcal/mol. En el esquema 2 se muestran las numeraciones correspondientes a este y al resto de los sistemas heterocíclicos analizados adelante.

La energía del grupo metileno es de -39.04622 hartrees, por lo que después de la suma de la contribución de cada uno de los metilenos, la energía total es de -234.27732 Hartrees. La diferencia con la energía total determinada por el cálculo es de 0.05 kcal/mol, diferencia ocasionada por el error en la integración numérica y que genera un valor razonable para los fines de análisis que persigue este trabajo.

Se conoce que al átomo de deuterio prefiere asumir la posición ecuatorial y no la axial por 6.3 cal/mol [10] lo que prueba la mayor estabilidad del átomo de hidrógeno axial que recibe carga por transferencia electrónica del anillo (0.006 e). Otras consecuencias de esto, son el hecho de que el átomo de hidrógeno axial sufre corrimiento a campo alto en el espectro de resonancia magnética nuclear respecto al ecuatorial y que la constante de acoplamiento a un enlace  $^1J_{C-H_{ax}}$  sea menor que la correspondiente constante ecuatorial. La diferencia en

energías de punto cero hace que sea mayor la energía de activación necesaria para romper el enlace  $\sigma_{C-D}$  que la C-H, la interacción  $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$  puede ser más accesible en el caso de átomo de hidrógeno que para el de deuterio.

### D. 1,3-dioxano y sistemas relacionados

La introducción de los átomos de oxígeno en el 1,3-dioxano (**6**, Esquema 1) produce un incremento sustancial de las energías de los átomos de carbono que se unen a átomos de oxígeno. La energía del átomo de carbono del metileno de la posición anomérica, que sufre una doble sustitución, se encuentra a 489.7 kcal/mol por arriba de la energía del carbono del ciclohexano. El carbono del metileno que se encuentra sustituido por un solo átomo de oxígeno ( $C_{4,6}$ ) es 221.90 kcal/mol superior respecto al del metileno del ciclohexano y finalmente, el carbono del metileno de la posición 5 se situó por debajo del metileno de referencia por 20.43 kcal/mol. De hecho el  $C_5$  es el único átomo de carbono que proporciona una energía estabilizante al sistema.

Por su parte, los átomos de hidrógeno muestran un comportamiento muy interesante. El átomo de hidrógeno  $H_{2ax}$  es más estable que el ecuatorial ( $\Delta E = 11.15$  kcal/mol), siendo a su vez más estable que el átomo de hidrógeno axial del ciclohexano por apenas 0.71 kcal/mol. El átomo  $H_{2ec}$  es menos estable que el átomo de hidrógeno ecuatorial del ciclohexano por 9.01 kcal/mol. A este tipo de metileno se le denominará normal por la semejanza que tiene en el orden de estabilidad ( $H_{ax}$  más estable que  $H_{ec}$ ) con el metileno del ciclohexano. Para los metilenos  $C_{4,6}$  el átomo de hidrógeno axial se ubica a 2.4 kcal/mol por arriba del hidrógeno del ciclohexano. Este metileno es normal también por el orden de estabilidad de sus átomos de hidrógeno respecto al ciclohexano. Respecto al ciclohexano  $H_{4,6ec}$  se ubica a 6.44 kcal/mol.  $H_{4,6ax}$  pierde estabilidad respecto a  $H_{2ax}$  por 1.91 kcal/mol y  $H_{4,6ec}$  es más estable que  $H_{2ec}$  por 2.57 kcal/mol.

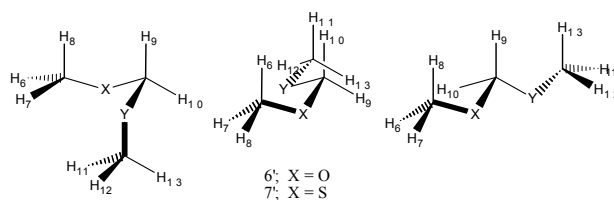
El metileno de  $C_5$  es especialmente interesante pues el átomo de hidrógeno axial es el menos estable de los dos hidrógenos de este carbono ( $\Delta E = 1.44$  kcal/mol), por lo que es el primer caso inverso con respecto al ciclohexano. En este caso el hidrógeno axial sufre una fuerte pérdida de estabilidad, y respecto a  $H_{ax}$  del ciclohexano se ubica a 9.83 kcal/mol. El hidrógeno  $H_{5ec}$  es más estable que  $H_{5ax}$  por 2.05 kcal/mol, pero menos estable que el hidrógeno  $H_{ec}$  del ciclohexano por 6.97 kcal/mol.

**Tabla 3.** Energía de las moléculas 5 a 11 (Hartress) y diferencias energéticas (kcal/mol) calculadas a nivel HF/6-311++G (2d,2p).

	5	6	7	8
X	-37.71790	-75.60167	-397.59313	-75.56022
C2		-36.95073	-37.75316	-37.33889
Y		-75.60168	-397.59312	-397.65709
C4		-37.37647	-37.73416	-37.73722
C5		-37.77724	-37.70975	-37.73878
C6		-37.37647	-37.73420	-37.36389
R <sub>1</sub>	-0.66530	-0.66643	-0.63371	-0.64982
R <sub>2</sub>	-0.66302	-0.64866	-0.62279	-0.63655
H4ax		-0.66338	-64744	-0.64800
H4ec		-0.65276	-0.64024	-0.64039
H5ax		-0.64963	-0.64669	-0.64769
H5ec		-0.65192	-0.65554	-0.65353
H6ax		-0.66338	-0.64744	-0.66354
H6ec		-0.65276	-0.64025	-0.65290
Contribucion de C	-226.30740	-149.48091	-150.93127	-150.17878
Contribucion de H	-7.96992	-5.24892	-5.13410	-5.19242
suma C+H	-235.60564	-154.72983	-156.06537	-155.37120
suma H axial	-3.99180	-2.64282	-2.57528	-2.60905
suma H ecuatorial	3.97812	-2.60610	-2.55882	-2.58337
Energía Total calc.	-234.27740	-305.93341	-951.25166	-628.58852
suma anillo	-234.27732	-305.93318	-951.25162	-628.58851
Anillo sin susti.				
ΔE calculo–suma (kcal/mol)	0.05	0.14	0.03	0.01

	9-ax	9-ec	10-ax	10-ec	11-ax	11-ec
X	-37.72787	-37.73089	-75.64077	-75.61807	-397.57724	-397.57803
C2	-37.65739	-37.66397	-36.71803	-36.77767	-37.67141	-37.66836
Y	-37.72784	-37.73089	-75.64078	-75.61807	-397.57724	-397.57803
C4	-37.71722	-37.71530	-37.39930	-37.38562	-37.74016	-37.73709
C5	-37.71394	-37.71563	-37.76828	-37.76946	-37.70926	-37.71146
C6	-37.71722	-37.71528	-37.39930	-37.38564	-37.74014	-37.73705
H1ax	-0.65812	-0.65422				
Hec	-0.65102	-0.65256				
R <sub>1</sub>	-459.72273	-0.65044	-459.78623	-0.64854	-459.69173	-0.62451
R <sub>2</sub>	-0.64946	-459.71381	-0.62796	-459.75496	-0.61338	-459.67302
H3ax	-0.65813	-0.65422				
H3ec	-0.65100	-0.65256				
H4ax	-0.65630	-0.66291	-0.64757	-0.65943	-0.63862	-0.64571
H4ec	-0.66009	-0.65714	-0.64878	-0.64572	-	
0.63756	-0.63641					
H5ax	-0.66589	-0.66246	-0.64886	-0.64570	-0.64702	-0.64480
H5ec	-0.65966	-0.65946	-0.64612	-0.64761	-0.65264	-0.65262
H6ax	-0.65630	-0.66295	-0.64878	-0.65943	-0.63861	-0.64571
H6ec	-0.66009	-0.65712	-0.64757	-0.64572	-0.63756	-0.63641
Contribución de C	226.26148	-226.27196	-149.28491	-149.31836	-150.86097	-150.85396
Contribución de H	-7.22606	-7.22602	-4.51564	-4.55215	-4.46539	-4.48617
suma C+H	-233.49812	-233.49798	-153.80055	-153.87051	-155.32636	-155.34013
suma H axial	-3.29474	-3.94716	-1.94521	-2.61310	-1.92425	-2.56073
suma H ecuatorial	-3.93132	-3.27886	-2.57043	-1.93905	-2.54114	-1.92544
Energía Total calc.	-693.21060	-693.21211	-764.86943	-764.86159	-1410.17273	-1410.16941
suma anillo	-233.48754	-233.49798	-305.08210	-305.10665		
-950.48084	-950.49619					
Anillo sin susti.	-693.21027	-693.21179	-764.86833	-764.86161	-1410.17257	-1410.16921
ΔE calculo – suma	0.21	0.19	0.67	0.01	0.10	0.13
ΔE conformacional	0.95	0.0	0.0	4.92	0.0	2.09

**Tabla 4.** Energía de los tres conformeros del dimetoximetano y del ditiometilmetano (Hartrees) y diferencias energéticas (kcal/mol) calculadas a nivel HF/6-311++G (2d, 2p).

6'-gg	6'-ga	6'-aa	7'-gg	7'-ga	7'-aa	
C1	-37.34031	-37.34316	-37.32673	-37.71170	-37.70986	-37.70586
X	-75.60142	-75.61180	-75.61553	-397.58213	-397.56662	-397.56666
C3	-36.94529	-36.92899	-36.91324	-37.74114	-37.74700	-37.74700
Y	-75.60141	-75.60582	-75.61558	-397.58219	-397.57915	-397.56666
C5	-37.34032	-37.32604	-37.32673	-37.71171	-37.70655	-37.70582
H6	-0.64619	-0.65525	-0.65426	-0.62889	-0.63679	-0.63635
H7	-0.64894	-0.64552	-0.64230	-0.62722	-0.62839	-0.62712
H8	-0.65406	-0.64590	-0.65425	-0.63646	-0.62853	-0.63576
H9	-0.65965	-0.65988	-0.66987	-0.62828	-0.63024	-0.63756
H10	-0.65966	-0.66903	-0.66987	-0.62827	-0.63493	-0.63755
H11	-0.64894	-0.65467	-0.65426	-0.62723	-0.63700	-0.63575
H12	-0.64620	-0.64323	-0.64230	-0.62889	-0.62744	-0.62713
H13	-0.65404	-0.65367	-0.65425	-0.63646	-0.63627	-0.63636
Energía Total	-268.04655	-268.04313	-268.03886	-913.37098	-913.36904	-913.36592
Energía Total calc.	-268.04643	-268.04296	-268.03917	-913.37057	-913.36877	-913.36558
$\Delta E$ calculo - suma	0.08	0.10	0.19	0.26	0.17	0.21
$\Delta E$ conformacional	0.0	2.17	4.56	0.0	1.21	3.18

De esta manera, la estabilidad de Hax disminuye en la serie  $C_2 > C_{4,6} > C_5$  mientras que Hec varia en la serie  $C_{4,6} > C_5 > C_2$ .

El término efecto Perlin normal se asigna a los grupos metileno en donde la constante de acoplamiento sigue el orden  $^1J_{C-Hax} < ^1J_{C-Hec}$ , mientras que el término efecto Perlin inverso se usa para definir el orden relativo inverso:  $^1J_{C-Hax} > ^1J_{C-Hec}$  [11].

En el 1,3-dioxano, el efecto Perlin es normal para los metilenos  $C_2$  y  $C_{4,6}$ , mientras que es inverso para el metileno  $C_5$ , hecho que es concordante con el orden de estabilidad relativa determinado para los diferentes átomos de hidrógeno del dioxano. El origen de esta estabilidad está en que los metilenos en  $C_2$  y  $C_{4,6}$  del dioxano, sufren la participación de la interacción estereoelectrónica  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$ , mientras que el efecto Perlin inverso en el metileno  $C_5$  se debe a la participación de la interacción homoanomérica  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Hec}$  como ha descrito Anderson *et al.* [12].

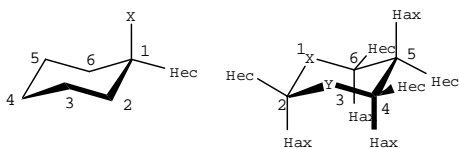
Es importante destacar el hecho que el efecto de la sustitución del grupo metileno por oxígeno, independientemente de su origen, disminuye paulatinamente con la distancia y que la transferencia electrónica asociada con la interacción hiperconjugativa produce la estabilización del átomo que la recibe.

Se sabe que el 1,3-dioxano (**6**) es más estable que el 1,4-dioxano debido a la participación de dos interacciones estereoelectrónicas de tipo  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$  pues ambos átomos de oxígeno mantienen un par de electrones no compartido antipe-

riplanar a un enlace C-O. [13] En un sistema anular como en el 1,3-dioxano, es imposible tener el arreglo conformacional en el que los enlaces C-O se mantengan en conformación anti por lo que no es posible evaluar el efecto que tiene el cambio relativo en la orientación de los pares electrónicos no compartidos.

Para evaluar el efecto que tiene la interacción estereoelectrónica  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ , se estudiaron las contribuciones a la energía molecular de los diferentes átomos de los tres conformeros del dimetoximetano. En la Tabla 4 se incluyen las energías de los conformeros **6'-g,g**, **6'-g,a** y **6'-a,a**, mismas que guardan una razonable similitud con las previamente descritas [14]. El conformero g,g es el más estable de los tres. Se acepta que dos interacciones estereoelectrónicas de tipo  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$  participan en su estabilización y es el conformero que se considera análogo al 1,3-dioxano, aunque los grupos metilo no mantienen la misma relación que guardan los metilenos de las posiciones 4 y 6 en este último. En el conformero a,g, solo puede existir una interacción estereoelectrónica de tipo  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ , razón por la que este conformero se encuentra 2.15 kcal/mol por arriba del anterior. Finalmente, el menos estable de todos (a 4.82 kcal/mol respecto al más estable) es el conformero a,a, en donde no existe posibilidad alguna de interacción  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ .

En el conformero g,g el carbono  $C_3$  (anomérico) es el menos estable de los tres átomos de carbono que forman la molécula ( $\Delta E = 247.88$  kcal/mol), evidenciando el efecto de la



**Esquema 2.** Numeración de los derivados del ciclohexano y heterociclohexanos.

sustitución por átomos electronegativos. Este átomo de carbono tiene una estabilidad similar a la del carbono anomérico del 1,3-dioxano ( $\Delta E = 3.41$  kcal/mol), y por lo tanto ambos presentan desestabilización con respecto al carbono del ciclohexano ( $\Delta E = 484.82$  kcal/mol). Los carbonos **1** y **5** muestran también valores similares al de los metilenos  $C_{4,6}$  del 1,3-dioxano, aun cuando la comparación debe hacerse con cuidado, pues un átomo de hidrógeno sustituye al átomo de carbono anular y su contribución es ligeramente desestabilizante con respecto a estos ( $\Delta E = 22.69$  kcal/mol), y desestabilizante también con respecto al metileno de referencia en el ciclohexano.

Por su parte, los átomos de oxígeno muestran una estabilidad similar a la que presentan los oxígenos en el 1,3-dioxano.

Estos conformeros prueban que los efectos de estabilización de los átomos de oxígeno y de desestabilización de los átomos de carbono, principalmente el anomérico, no son sólo producto de la conectividad, sino de la conformación. El átomo de carbono del metileno anomérico pierde estabilidad, al incrementar su energía en 20.11 kcal/mol, pero los átomos de oxígeno se estabilizan por 232.30 kcal/mol. Los carbonos de los grupos metilo pierden estabilidad también ( $\Delta E = 8.52$  kcal/mol). Por lo tanto, se puede concluir que el efecto anomérico ocasiona una notable estabilización de los heteroátomos a costa de la desestabilización del átomo central del segmento anomérico, en este caso del átomo de carbono y de los átomos de hidrógeno unidos a él.

Con respecto a los átomos de hidrógeno del metileno anomérico en el conformero g,g, cada uno es antiperiplanar a un enlace O-CH<sub>3</sub> y a un par electrónico no compartido, a diferencia del metileno anomérico del 1,3-dioxano en el que un átomo de hidrógeno es antiperiplanar a dos pares electrónicos no compartidos y el otro hidrógeno es antiperiplanar a dos enlaces C-H, pues los grupos metilo se mantienen lo más distantes posible en el sistema abierto. Desde el punto de vista energético, este par de átomos no está diferenciado. En el conformero a,a, cada uno de los átomos de hidrógeno del metileno en cuestión es antiperiplanar a dos pares electrónicos no compartidos y susceptible de estabilizarse a través de dos interacciones  $nO \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ , por lo que el cálculo predice apropiadamente, además de una energía similar para ambos átomos de hidrógeno, una mayor estabilidad ( $\Delta E = 6.41$  kcal respecto a los hidrógenos anoméricos del conformero g,g). En el conformero a,g, uno de los átomos de hidrógeno del metileno anomérico es susceptible de estabilizarse a través de dos interacciones  $nO \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ , mientras que el otro sólo puede estabilizarse a través de una interacción de este tipo. Estos

átomos de hidrógeno son diferenciados por el cálculo, siendo aquel que cuenta con dos interacciones  $nO \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ , más estable respecto al que solo tiene una ( $\Delta E = 5.73$  kcal/mol).

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

- Aquellos que son antiperiplanares a pares electrónicos localizados (que no toman parte en interacciones estereoelectrónicas de tipo  $nO \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ ); por lo tanto son antiperiplanares a buenos donadores y se estabilizan.
- Aquellos que mantienen una relación de antiperiplanaridad con enlaces C-O con baja capacidad donadora y por lo tanto no ganan estabilidad.
- Aquellos átomos de hidrógeno que son antiperiplanares a heteroátomos que se encuentran participando en interacciones de tipo  $nO \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ .

En el conformero g,a los átomos de hidrógeno con los números 6,7 y 8 (ver estructuras de la tabla 4 para la numeración) pertenecen al grupo metoxi donador ( $nO$ ) mientras que los hidrógenos 11,12 y 13 pertenecen al grupo metoxi aceptor ( $\sigma^*_{C-O}$ ). Los átomos de hidrógeno H<sub>6</sub> y H<sub>11</sub> son antiperiplanares a pares electrónicos no compartidos que no participan en interacciones estereoelectrónicas y se ven estabilizados, al igual que H<sub>13</sub>. El hidrógeno H<sub>7</sub> es antiperiplanar al par electrónico no compartido que participa en la interacción  $nO \rightarrow \sigma^*_{O-C}$ , por lo que no se ve estabilizado en igual magnitud que sus análogos anteriores. Finalmente los hidrógenos H<sub>8</sub> y H<sub>12</sub> al ser antiperiplanares a enlaces C-O se encuentran desestabilizados.

En el conformero g,g, los dos grupos metilo son equivalentes por simetría, sin embargo, existen los tres tipos de átomos de hidrógeno descritos anteriormente. Los átomos de hidrógeno H<sub>8</sub> y H<sub>13</sub> se estabilizan fuertemente debido a que son antiperiplanares a un par de electrones localizado. Los átomos de hidrógeno H<sub>6</sub> y H<sub>12</sub> pierden estabilidad debido a que se ubican en forma antiperiplanar a enlaces C-O, y finalmente los átomos de hidrógeno H<sub>7</sub> y H<sub>11</sub> se estabilizan poco, debido a que son antiperiplanares a enlaces que participan en la interacción  $nO \rightarrow \sigma^*_{O-C}$ .

En el tercer conformero, los átomos de hidrógeno 8, 13, 6 y 11 se encuentran dispuestos en forma antiperiplanar a pares electrónicos no compartidos, por lo que se estabilizan respecto a los hidrógenos H<sub>7</sub> y H<sub>12</sub>, los que al mantenerse en forma antiperiplanar a enlaces C-O, se encuentran por arriba en términos de energía.

### E. 1,3-ditiano y sistemas relacionados

En el 1,3-ditiano (7, esquema 1) se observa la estabilización del carbono anomérico con respecto al carbono del ciclohexano ( $\Delta E = 22.13$  kcal/mol), lo que contrasta con el 1,3-dioxano analizado previamente. Los átomos de carbono  $C_{4,6}$ , que también ganan estabilidad, se ubican 10 kcal/mol por debajo del carbono de referencia pero, a diferencia del ciclohexano, el

carbono **5** es el menos estable de todos los átomos de carbono ( $\Delta E = 5.11$  kcal/mol). La diferencia entre la energía de los átomos de hidrógeno del metileno  $C_2$  es de 6.85 kcal/mol, la de los metilenos  $C_{4,6}$  es de 4.52 kcal/mol y la de  $C_5$  es de 5.55 kcal/mol. La energía relativa de los átomos de hidrógeno unidos a  $C_2$  y  $C_{4,6}$  indica que el átomo de hidrógeno axial es más estable que el correspondiente ecuatorial, mientras que para  $C_5$  se invierte el orden de estabilidad.

Es bien sabido que todos los metilenos en el 1,3-ditiano presentan un efecto Perlin de tipo inverso [15]. Sin embargo, el orden relativo de estabilidad de los átomos de hidrógeno de los diferentes metilenos es análogo al del dioxano (**6**), que muestra, como ya se dijo, efectos normales. Esto hace pensar que el efecto que da origen al efecto Perlin no solo ocasiona la estabilización del átomo de hidrógeno axial, sino que, cuando el carbono asociado al metileno gana estabilidad como en el 1,3-ditiano, en lugar de perderla como en el 1,3-dioxano, se observará un efecto Perlin inverso, pero de forma contraria, si el átomo de carbono se desestabiliza, entonces se observará un efecto Perlin normal. En el caso en que la estabilidad de los átomos de hidrógeno se invierte y el carbono se mantenga estabilizado, entonces se observará un efecto Perlin inverso (metileno 5 del 1,3-dioxano).

Nuevamente, el problema del efecto anomérico en el segmento S-C-S no puede ser abordado con sólo estudiar al 1,3-ditiano, ya que es necesario tener un modelo en el que la interacción  $n_S^* \rightarrow \sigma_{C-S}^*$  se pueda modificar. Para ello, se abordó el estudio de los tres conformeros del ditiometilmetano (**7**, Tabla 4). Como se puede apreciar en la Tabla 4, y en analogía al dimetoximetano, el conformero g,g es más estable que el g,a por apenas 1.21 kcal/mol y 3.18 kcal/mol más estable que el a,a, poniendo de manifiesto la menor capacidad donadora del átomo de azufre [16].

Como se puede apreciar en el conformero g,g, análogo al 1,3-ditiano (**7**), el carbono anomérico se estabiliza con respecto al carbono del ciclohexano ( $\Delta E = 14.58$  kcal/mol), pero es menos estable que en el caso del metileno del 1,3-ditiano ( $\Delta E = 7.54$  kcal/mol). Nuevamente, el efecto de la sustitución es estabilizante para el carbono anomérico del análogo de **7** y no como en el caso del análogo de **6** para el que es desestabilizante. Los átomos de azufre pierden estabilidad con respecto a los átomos correspondientes en el 1,3-ditiano ( $\Delta E = 6.90$  kcal/mol), comportamiento compartido por los átomos de carbono de los grupos metilo, aunque este comportamiento debe considerarse con cuidado dada la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de carbono. Al parecer, la pérdida de la estabilidad en el átomo de azufre ocasiona la estabilización de los átomos vecinos.

En el conformero aa, no existe la posibilidad de que se produzcan interacciones estereoelectrónicas siendo el orbital aceptor el  $\sigma_{C-S}^*$ . En este sistema, los átomos de azufre pierden estabilidad respecto al conformero g,g ( $\Delta E = 9.71$  kcal/mol), pero el carbono anomérico se estabiliza. Los átomos de carbono de los grupos metilo también sufren estabilización.

En el conformero g,a, un segmento mantiene la interacción estereoelectrónica  $n_S \rightarrow \sigma_{C-S}^*$  pero el otro no. La energía de los átomos involucrados da evidencia de esto. El átomo de

azufre donador se estabiliza respecto al conformero a,a, pero es menos estable que el mismo átomo en el conformero g,g. Sorprendentemente, el átomo de azufre que sólo es aceptor en el segmento, es isoenergético con respecto al conformero a,a, al igual que el carbono anomérico, pero el átomo de azufre que es donador se estabiliza por 7.84 kcal/mol, aproximándose energéticamente al carbono que es donador.

El comportamiento de los átomos de hidrógeno de esta molécula es idéntico al de los átomos de hidrógeno del dimetoximetano, tomando sólo en consideración la menor capacidad donadora del átomo de azufre, y la estabilidad inversa de los átomos de carbono de los metilos.

En el caso del dimetoximetano la estabilidad ganada por los átomos de oxígeno está ligada a la desestabilización que sufre de carbono anomérico, y ambos factores se incrementan en ausencia de la interacción estereoelectrónica  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ .

En el caso del sistema con azufre, el comportamiento es contrario. El carbono anomérico se estabiliza en la medida en que se desestabiliza el heteroátomo involucrado en el segmento. Es claro que el mecanismo de estabilización no puede ser el mismo, aunque tienen en común su dependencia con la estereoquímica, ya que el comportamiento de la sustitución en el segmento es diferente. Eso puede deberse a que el átomo de carbono y el de azufre tienen una electronegatividad similar a diferencia de la relación entre átomo de oxígeno-carbono.

### F. 1,3-oxatiano

Surge ahora la pregunta con respecto al comportamiento que experimentaría una molécula en donde los heteroátomos O y S se enfrentasen en un mismo segmento anomérico, pues si operan los mismos mecanismos de estabilización que en las moléculas ya analizadas, se esperaría la desestabilización del átomo de oxígeno con estabilización del carbono anomérico por participación de  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ , y la desestabilización del carbono anomérico con estabilización del átomo de azufre por participación del mecanismo  $n_S \rightarrow \sigma_{C-S}^*$ .

Posiblemente este hecho contradictorio sea la explicación del porqué la síntesis de 1,3-oxatianos es complicada y los rendimientos son bajos cuando se le prepara por condensación de un hidroxitiol y un compuesto carbonílico o al hecho de que el 2-metoxi-1,3-ditiano no se pueda preparar por condensación entre ortoformiato de metilo y el 3-hidroxiopropanotiol, además de que es responsable de que los dos átomos de hidrógeno del metileno anomérico del 1,3-oxatiano sean sincrónicos en el espectro de 1H RMN [17].

El compuesto **8** combina al átomo de oxígeno y el de azufre en un mismo segmento. El átomo de oxígeno pierde la estabilidad que gana en el dioxano **6** ( $\Delta E = 26.01$  kcal/mol), mientras que el átomo de azufre gana estabilidad ( $\Delta E = 40.14$  kcal/mol). La estabilidad del carbono anomérico es intermedia con respecto a la de los carbonos anoméricos de **6** y **7**, la cual es menor a la del ciclohexano ( $\Delta E = 237.84$  kcal/mol). Este comportamiento sería el esperado a partir de la observación hecha con anterioridad, y pone en evidencia la participación de ambos mecanismos en la estabilización de **8**.



Por su parte, el metileno C4 ( $\alpha$  respecto al átomo de azufre) es más estable que el carbono metilénico del ciclohexano, y de energía muy similar a la del C<sub>5</sub> ( $\Delta E = 12.12$  y  $13.10$  kcal/mol respectivamente). Finalmente, el metileno C<sub>6</sub> ( $\alpha$  al átomo de oxígeno) muestra una mayor desestabilización respecto al carbono de referencia ( $\Delta E = 222.14$  kcal/mol). Desde el punto de vista experimental, se ha descrito un efecto Perlin compensado para C<sub>2</sub> y C<sub>4</sub>, inverso para C<sub>5</sub> y normal para C<sub>6</sub>, lo que aunado a lo descrito con anterioridad permite establecer relación entre el efecto Perlin y la estabilidad del átomo de carbono que constituye el metileno.

Así, el metileno C<sub>6</sub> muestra Hax más estable que Hec ( $\Delta E = 6.68$  kcal/mol) y al átomo de carbono que lo soporta más estable respecto al del metileno del ciclohexano. Por otra parte, el metileno C<sub>4</sub> muestra Hax  $4.78$  kcal/mol menos energía que Hec, pero el carbono es más estable que el átomo de carbono de referencia. Un hecho similar sucede en C<sub>5</sub>, en donde el carbono metilénico se encuentra más estabilizado con respecto a la referencia, pero Hax es menos estable que Hec ( $\Delta E = 3.66$  kcal/mol), lo que produce un efecto compensado. Finalmente, el carbono anomérico de la posición 2 en la molécula **8** es menos estable que el carbono metilénico del ciclohexano y Hax es más estable que Hec ( $\Delta E = 8.32$  kcal/mol). En estas condiciones, una mayor desestabilización del C<sub>2</sub> ocasionaría un efecto Perlin normal, pero esta no es suficiente y se produce un efecto Perlin compensado.

### G. Sistemas sustituidos

La energía total del conformero axial del clorociclohexano axial (**9-ax**) al nivel de teoría empleado en este trabajo es de  $-693.21060$  hartrees, mientras que la del conformero ecuatorial (**9-ec**) es de  $-693.21210$  hartrees, lo que lleva a una diferencia de  $0.95$  kcal/mol a favor del conformero ecuatorial, de acuerdo con la observación experimental. (Signo negativo en la tabla 3). ( $\Delta E = 0.80$  kcal/mol [18]).

La introducción del átomo de cloro ocasiona la desestabilización del átomo de carbono que lo soporta (C<sub>2</sub>) siendo más afectado por la sustitución del conformero axial que el ecuatorial, con una diferencia energética de  $4.13$  kcal/mol. Los carbonos C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub> ganan estabilidad en el conformero ecuatorial ( $\Delta E = 1.91, 1.06$  kcal/mol), mientras que los carbonos C<sub>4,6</sub> son más estables en el axial por  $1.2$  kcal/mol. Nuevamente, el efecto del sustituyente disminuye al aumentar la distancia.

Por su parte, el átomo de cloro es considerablemente más estable en el conformero axial que en el ecuatorial por  $5.6$  kcal/mol, hecho que contrasta con la idea general de que en el ciclohexano la preferencia es por la posición ecuatorial. Los hidrógenos de las posiciones 1,3,5 son más estables en ambos conformeros que sus correspondientes hidrógenos ecuatoriales. Para el conformero **9-ax**:  $\Delta E_{C_{1,3}} = 4.47, \Delta E_{C_5} = 3.90$ ; para **9-ec**:  $\Delta E_{C_{1,3}} = 1.04, \Delta E_{C_5} = 1.88$  kcal/mol (la numeración no sigue la regla establecida, ver el Esquema 1). Sólo en el conformero **9-ax** para el metileno C<sub>4,6</sub> el orden de estabilidad se invierte, siendo más estable el hidrógeno ecuatorial con  $\Delta E = 2.38$  kcal/mol.  $\Delta E$  para C<sub>4,6</sub> en el conformero **5-ec** es de  $3.60$  kcal/mol.

Un argumento para justificar la preferencia del sustituyente por la posición ecuatorial en el ciclohexano, es el de la repulsión estérica que puede sufrir con los átomos de hidrógeno syn-diaxiales de las posiciones 4,6. El análisis de la deslocalización electrónica permite establecer que los átomos involucrados no presentan una superficie interatómica, por lo que no hay una interacción enlazante entre ellos [19]. Posiblemente un efecto electrónico de naturaleza hiperconjugativa podría ser el origen de esto. El hecho es que el átomo de hidrógeno de la posición axial del metileno C<sub>3</sub> en el conformero **9-ax** se ubica  $5.4$  kcal/mol con respecto al hidrógeno en C<sub>5-ec</sub>. La saturación de la participación del enlace C<sub>2</sub>-Hax en la interacción  $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-Cl}$  y no con  $\sigma^*_{C_3-Hax}$  puede ser el origen de esto.

Con respecto al ciclohexano, los átomos de carbono C<sub>2</sub>, C<sub>4,6</sub> y C<sub>5</sub> se desestabilizan en el conformero **9-ax** por  $37.97, 0.43$  y  $2.48$  kcal/mol respectivamente, mientras que C<sub>1,3</sub> se estabiliza por  $6.24$  kcal/mol. En el conformero ecuatorial todos los átomos de carbono se desestabilizan con las diferencias:  $33.84$  para C<sub>2</sub>,  $1.63$  para C<sub>4,6</sub> y  $1.42$  para C<sub>5</sub> y  $8.15$  para C<sub>1,3</sub> kcal/mol respectivamente.

De manera contraria a lo que experimenta el átomo de cloro, el átomo de hidrógeno de la posición C<sub>2</sub> es más estable en el conformero ecuatorial que en el axial con  $\Delta E = 0.61$  kcal/mol.

Los átomos de hidrógeno de las posiciones 2ax, 3ec, 4ax y 4ec son más estables en el conformero axial por  $2.45, 1.85, 2.15$  y  $0.13$  kcal/mol respectivamente, mientras que el de la posición 2-ec es más estable en el conformero ecuatorial por  $0.98$  kcal/mol.

En el ciclohexano, los seis átomos de carbono contribuyen a la estabilidad del sistema con  $-226.30740$  Hartrees, energía que está  $28.82$  kcal/mol por debajo de la contribución de los seis átomos de carbono del isómero **9-ax** y  $22.24$  kcal/mol con respecto a **9-ec**. El anillo completo en el derivado **9-ax** contribuye con  $-233.49798$  Hartrees ( $\Delta E = 6.55$  kcal/mol), lo que permite establecer que la preferencia conformacional observada proviene del balance entre la estabilización lograda por el átomo de cloro, que prefiere asumir la posición axial, y el anillo de ciclohexano, que es más estable cuando sufre la sustitución ecuatorial. En este caso, la contribución del anillo domina y la preferencia observada es la ecuatorial.

El cálculo a nivel HF/6-311++G(2d,2p) establece que el conformero **10-ax** es más estable que su análogo **10-ec** por prácticamente  $5$  kcal/mol. Como se ha visto en este análisis, la introducción de uno o dos átomos electronegativos ocasiona un aumento en la energía del átomo de carbono que los soporta. La introducción del átomo de cloro en la posición anomérica del dioxano ocasiona una pérdida adicional de estabilidad del átomo. Con respecto al 1,3-dioxano (**6**) el átomo C<sub>2</sub> del conformero axial (**10-ax**) se desestabiliza por  $146.02$  kcal/mol, mientras que el mismo átomo en el conformero **10-ec** se desestabiliza por  $108.60$  kcal/mol, poniendo de manifiesto que la desestabilización es aditiva con respecto a la incorporación de átomos electronegativos, y que el efecto

desestabilizante es mayor para el conformero con el átomo de cloro axial que para el ecuatorial ( $\Delta E = 37.41$  kcal/mol).

Por su parte, la diferencia energética entre los átomos de cloro es de 19.62 kcal/mol, contribuyendo más a la estabilidad molecular el átomo de cloro axial que el ecuatorial. El átomo de hidrógeno de la posición anomérica es más estable cuando adopta la conformación axial que la ecuatorial ( $\Delta E = 12.91$  kcal/mol).

El átomo de cloro en el 1,3-dioxano axial es 39.85 kcal/mol más estable que el átomo de cloro axial en el ciclohexano, mientras que para el átomo de cloro ecuatorial la diferencia es también a favor del dioxano por 25.82 kcal/mol. Los átomos de oxígeno juegan un papel fundamental en este caso. La diferencia energética entre los átomos de oxígeno de **10-ax** y **10-ec** es de 14.24 kcal/mol en favor del conformero axial.

De esta forma, los tres átomos electronegativos que sustituyen en la posición anomérica aportan mayor estabilidad al conformero axial que al ecuatorial, a pesar de ocasionar una fuerte desestabilización en el carbono anomérico.

Con respecto al 1,3-dioxano, cada átomo de oxígeno del conformero **10-ax** se estabiliza por 24.54 kcal/mol con la introducción de un átomo de cloro, mientras que en **10-ec** la estabilización es tan solo de 10.29 kcal/mol.

El efecto estabilizante de la sustitución por un átomo electronegativo también afecta a los átomos de carbono  $C_{4,6}$  y lo hace con más intensidad en el conformero **10-ax** ( $\Delta E = 14.33$  kcal/mol) que en el **6-ec** ( $\Delta E = 5.74$  kcal/mol), pero esta sustitución produce desestabilización con respecto al ciclohexano. Esta sustitución es desestabilizante para el carbono del metileno  $C_5$  con respecto a 10, por 2.56 kcal/mol para **10-ax** y 4.88 kcal/mol para **10-ec**.

Los átomos de hidrógeno de las posiciones 4,6-ax son más estables que los correspondientes ecuatoriales en el conformero **10-ec**, ( $\Delta E = 8.60$  kcal/mol) pero el orden se invierte en el conformero **10-ax**, en forma similar a como sucede en **9-ax**. ( $\Delta E = 0.76$  kcal/mol). H4ax en el conformero **10-ec** es 7.44 kcal/mol más estable que en **10-ax**, lo que implica que está operando un mecanismo similar al que opera en el cloro-ciclohexano.

En el metileno  $C_5$  del conformero **10-ax**, Hax es más estable que Hec, siguiendo el comportamiento normal de un metileno en ciclohexano, pero el orden de estabilidad se invierte en **10-ec** ( $\Delta E = 1.72$  y 1.20 kcal/mol respectivamente) en donde la interacción homoanomérica no compite con la interacción  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Cl}$ .

La contribución a la estabilidad total de los átomos de carbono e hidrógeno del anillo del 1,3-dioxano en el conformero axial es de -153.80055 Hartrees, mientras que la del conformero ecuatorial es de -153.87051 ( $\Delta E = 43.90$  kcal/mol). Cuando se incorporan los átomos de oxígeno, se produce la estabilización del conformero ecuatorial, pero la diferencia disminuye sustancialmente: **6-ax**: -305.08210; **6-ec**: -305.10665;  $\Delta E = 15.41$  kcal/mol. El átomo de cloro, más estabilizante en el conformero axial que en el ecuatorial como se indicó ( $\Delta E = 19.62$  kcal/mol), invierte la preferencia conformacional observada.

Los cálculos predicen mayor estabilidad del conformero **11-ax** con respecto al **11-ec**, por 2.09 kcal/mol. Este valor es consistente con el esperado pues se predice menor al del 2 cloro-1,3-dioxano [20].

La introducción del átomo de cloro en la posición anomérica del 1,3-ditiano ocasiona severos cambios con respecto a los sucedidos en el análogo con oxígeno. Por ejemplo, los átomos de azufre son más estables en el conformero ecuatorial, pero el metino anomérico es más estable en el axial. Mientras que en los sistemas relacionados con el dioxano los heteroátomos de **10-ax** y de **10-ec** se estabilizan con respecto a **6**, en **11-ax** y **11-ec** son menos estables con respecto al 1,3-ditiano (**7**). Además, el átomo de cloro, que se estabiliza en el dioxano con respecto al ciclohexano, se desestabiliza en el ditiano.

Sin embargo, nuevamente el átomo de cloro es más estable en el conformero axial de que en el ecuatorial ( $\Delta E = 11.74$  kcal/mol). Esta diferencia es de 19.76 en **10**, mientras que a diferencia de **10**, el átomo de azufre en **11** es apenas más estable en el conformero ecuatorial que en el axial ( $\Delta E = 0.5$  kcal/mol). La diferencia energética entre los carbonos anoméricos es de 1.95 kcal/mol a favor del conformero axial a diferencia del comportamiento del mismo metileno en **10**.

La diferencia energética de la contribución de todos los átomos de carbono exceptuando los de cloro (contribución del anillo), es de 9.63 kcal/mol a favor del conformero ecuatorial, pero la estabilidad ganada por el átomo de cloro decide la tendencia conformacional. Este hecho también sucede en el dioxano, pero no en el ciclohexano, en donde la estabilidad ganada por el átomo de cloro no es suficiente para contrarrestar la estabilidad del anillo a ser sustituido en la posición ecuatorial.

El átomo de cloro tiene la tendencia natural a ocupar la posición axial debido a que se estabiliza, independientemente del tipo de anillo, ocasionando desestabilización del carbono que sustituye. Este hecho obliga a redefinir el término Efecto Anomérico, ya que, al menos para el caso del cloro, la tendencia de este átomo en el ciclohexano también es por la posición axial. Es importante destacar que este análisis le da un origen común al efecto anomérico y a la preferencia conformacional del ciclohexano.

El anillo es más estable cuando se le sustituye en posición ecuatorial, pero no el heteroátomo, ya que su estabilización se produce a expensas de la desestabilización anular. El efecto anomérico se observa cuando la estabilización del sustituyente tiene la capacidad de contrarrestar la desestabilización del heterociclo. En este sentido, el efecto anomérico es estabilizante, pues cuando opera el anillo no pierde sustancialmente la estabilidad al ocasionar la estabilización del heteroátomo.

En los sistemas que incorporan átomos de oxígeno, todos los heteroátomos sustituyentes en la posición anomérica se estabilizan, mientras que el carbono anomérico sufre una fuerte desestabilización (la energía del  $C_2$  en el conformero **6-ax** es la más elevada de todas las determinadas en este estudio). En el derivado del 1,3-ditiano se produce la estabilización del carbono anomérico, ocasionando la desestabilización de los sustituyentes heteroatómicos vecinos (después del  $C_2$  del 1,3-ditiano, el  $C_2$  de **11-ax** es el carbono anomérico más

estable del sistema), pero esta desestabilización afecta más a **11-ec** que a **11-ax**.

## Conclusiones

La teoría topológica de átomos en moléculas permite descomponer la energía molecular total en sus componentes atómicas gracias a su definición de un átomo en una molécula, de manera tal que es posible explicar en forma satisfactoria observaciones experimentales como la preferencia conformacional y el efecto Perlin.

La barrera rotacional en el etano se produce por un cambio en la energía del átomo de carbono. Esta energía es mayor en el conformero eclipsado que en el alternado, mientras que el hidrógeno presenta el comportamiento inverso, es más estable en el conformero eclipsado que en el alternado. Esto contrasta con la idea de que la barrera se deba a repulsiones de los átomos de hidrógeno.

Cuando se estudia a los etanos 1,2-disustituídos se encuentra que el causante de la barrera es también el átomo de carbono, ya que su energía presenta el mismo comportamiento que el perfil de energía de la molécula, mientras que los sustituyentes siempre tienen una contribución estabilizante. Este también es el origen del efecto *gauche* en el 1,2-difluoroetano.

El efecto anomérico en segmentos que presentan átomos de oxígeno, se caracteriza por la desestabilización del átomo de oxígeno con estabilización del carbono anomérico por participación de la interacción estereoelectrónica  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ , mientras que por una interacción de naturaleza opuesta, pero también de tipo estereoelectrónica, se espera desestabilización del carbono anomérico con estabilización del átomo de azufre. Ambos mecanismos muestran una notable dependencia de la estereoquímica molecular.

Los átomos electronegativos tienen la tendencia a estabilizarse más cuando ocupan la posición axial y no la ecuatorial, no siendo necesaria la presencia de átomos electronegativos en la red anular para conseguir este efecto. Por esta razón, se debe revisar la definición del efecto anomérico, pues el átomo de cloro muestra preferencia por la posición axial (sustituyente electronegativo) independientemente si el anillo es heterocíclico o carbocíclico. La estabilización del sustituyente se produce a costa de la estabilidad del anillo, que, si presenta un mecanismo de estabilización interna, no perderá demasiada estabilidad (efecto anomérico) y entonces se observará el conformero axial, mientras que cuando no existe este mecanismo, la desestabilización del anillo dominará a la estabilización del sustituyente y se observará la preferencia por la posición ecuatorial.

## Referencias

- Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*; Oxford University Press 1990.
- Biegler-Koing, F. W.; Bader, R. F. W.; Tang, T. H. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 317-328
- Hirota, E.; Saito, S.; Endo, Y. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 1183-1187.
- Pitzer, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 207-210. Goodman, L.; Pophristic, V.; Weinhold, F. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 983-993. Isaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*; Longman Scientific 1987. Murcko, M. A.; Castejon, H.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8029-8038. Reed, E. A.; Weinhold, F. *Israel J. Chem.* **1991**, *31*, 277-285. Bader, R. F. W.; Cheeseman, J. R.; Laidig, K. E.; Wiberg, K. B.; Breneman, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6530-6536.
- Lowe, J. P. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 1-80. Compton, D. A. C.; Montero, S.; Murphy, W. F. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 3587-3591. Stidham, H. D.; During, J. R. *Spectrochim. Acta* **1986**, *42A*, 105-111. Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. *Conformational Analysis*; Wiley: New York 1967. Mizushima, S. *Structure of molecules and internal rotation*; Academic 1954. Murcko, M. A.; Castejon, H.; Wiberg, K. B. *J. Chem. Phys.* **1996**, *100*, 16162-16168.
- Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 102. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The anomeric effect*, CRC Press. 1994.
- Bushweller, C. H. *In conformational behavior of six member rings*, Juaristi, E. Ed. VCH, 1995. Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; DeLeon, E. L.; Jarret, R. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2085-2095. Wiberg, K. B.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; Ochterski, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1181-1187. Wiberg, K. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6387-6393.
- Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*. Springer Verlag: Berlin, **1983**. Szarek, W.A.; Horton, D., Eds. *Anomeric Effect: Origin and Consequences*; ACS Symposium Series No. 87; American Chemical Society: Washington, D.C. **1979**. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*. CRC Press: Boca Raton, FL. **1994**. Juaristi, E., Cuevas, G. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019-5087. Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon: New York, **1983**. Thatcher, G.R.R., (Ed), *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, ACS Symposium Series 539; American Chemical Society: Washington, **1993**.
- Gaussian 98 (Revision A.x), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
- Anet, F.A.L.; Kopelevich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1355-1356. Anet, F.A.L., O'Leary, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 1059-1062.
- Perlin, A.S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2921-2924, Cuevas, G.; Juaristi, E. Vela, A. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, *103*, 932-937. Juaristi, E.; Cuevas, G. Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796-5804. Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, *418*, 231-241. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1847-1850.

12. Anderson, J.E.; Bloodworth, A.J.; Cai, J.; Davies, A.G.; Tallant, N.A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1689-1691. Anderson, J.E.; Bloodworth, A.J.; Cai, J.; Davies, A.G.; Schiesser, C.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1927-1929.
13. Dávalos, J.Z.; Flores, H.; Jiménez, P.; Notario, R.; Roux, M.V.; Juaristi, E.; Hosmane, R.S.; Liebman, J.F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9328-9336
14. Westiuk, N.H.; Laidig, K.E.; Ma, J. *Application of Quantum Theory of Atoms in Molecules to study of Anomeric Effect in Dimethoxymethane*. En *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*. Thatcher G.R.J. (Ed). ACS Symposium Series No. 539. Washington, D.C. 1992. p. 176.
15. Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13088-13096.
16. Salzner, U.; Schleyer, P.v.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10231-10236. Salzner, U.; Schleyer, P.v.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2138-2155.
17. Juaristi E.; Cuevas G.; Flores-Vela A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6927-6930
18. Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: New York, **1994**,
19. Wiberg, K. B.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; Ochterski, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1181-1187
20. Se ha descrito que el efecto anomérico que involucra átomos de la tercera fila de la tabla periódica debe ser menor a los que generan los átomos de la segunda. Schleyer, P.v.R.; Gemis, J.E.; Spitznagel, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6393-6394.