

Tesis de Posgrado

Estudio teórico-experimental de metoxi-hidroxi- y metilendioxi-bencenos : aplicación al análisis conformacional de flavonas 5,6,7-trisustituídas

Biekofsky, Rodolfo Roberto

1991

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Biekofsky, Rodolfo Roberto. (1991). Estudio teórico-experimental de metoxi-hidroxi- y metilendioxi-bencenos : aplicación al análisis conformacional de flavonas 5,6,7-trisustituídas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2463_Biekofsky.pdf

Cita tipo Chicago:

Biekofsky, Rodolfo Roberto. "Estudio teórico-experimental de metoxi-hidroxi- y metilendioxi-bencenos : aplicación al análisis conformacional de flavonas 5,6,7-trisustituídas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1991.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2463_Biekofsky.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Tema de Tesis

ESTUDIO TEORICO- EXPERIMENTAL DE METOXI-, HIDROXI- Y
METILENDIOXIBENCENOS. APLICACION AL ANALISIS CONFORMACIONAL DE
FLAVONAS 5,6,7-TRISUSTITUIDAS

Autor

Lic. RODOLFO ROBERTO BIEKOFISKY

Directora de Tesis

Dra. ALICIA BEATRIZ POMILIO

Lugar de Trabajo

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Tesis presentada para optar al título de

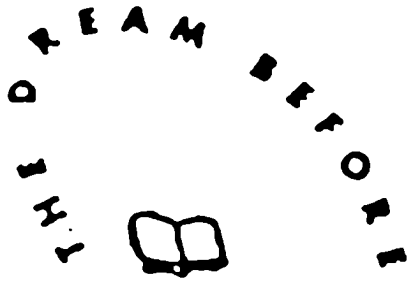
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

- 1991 -

*Tesis
2463
y.2.*

A los despreciadores del cuerpo





(FOR WALTER BENJAMIN)

HANSEL AND GRETEL ARE ALIVE AND WELL
AND THEY'RE LIVING IN BERLIN
SHE IS A COCKTAIL WAITRESS
HE HAD A PART IN A FASSBINDER FILM
AND THEY SIT AROUND AT NIGHT NOW
DRINKING SCHNAPPS AND GIN
AND SHE SAYS: HANSEL, YOU'RE REALLY BRINGING ME DOWN
AND HE SAYS: GRETEL, YOU CAN REALLY BE A BITCH
HE SAYS: I'VE WASTED MY LIFE ON OUR STUPID LEGEND
WHEN MY ONE AND ONLY LOVE
WAS THE WICKED WITCH.

SHE SAID: WHAT IS HISTORY?
AND HE SAID: HISTORY IS AN ANGEL
BEING BLOWN BACKWARDS INTO THE FUTURE
HE SAID: HISTORY IS A PILE OF DEBRIS
AND THE ANGEL WANTS TO GO BACK AND FIX THING
TO REPAIR THE THINGS THAT HAVE BEEN BROKEN
BUT THERE IS A STORM BLOWING FROM PARADISE
AND THE STORM KEEPS BLOWING THE ANGEL
BACKWARDS INTO THE FUTURE.
AND THIS STORM, THIS STORM
IS CALLED
PROGRESS

El sueño anterior

(a Walter Benjamin)

*Hansel y Gretel están sanos y salvos
Y viven en Berlín
Ella es camarera de un bar
El tiene una parte en una película de Fassbinder
Y ahora de noche se sientan
A tomar unos tragos de gin
Y ella dice: Hansel, vos realmente me estás deprimiendo
Y él dice: Gretel, vos si que sos una perra
El dice: He malgastado mi vida en nuestra estúpida leyenda
Cuanda mi único y verdadero amor
Era la bruja malvada*

*Ella dijo: Qué es la historia?
Y él dijo: La Historia es un ángel
Arrastrado por el viento hacia el futuro
El dijo: La Historia es una montaña de escombros
Y el ángel procura volver atrás para arreglarlos
Para reparar las cosas que fueron rotas
Pero hay una tempestad que sopla desde el Paraíso
Y la tempestad continúa arrastrando al ángel
Hacia el futuro
Y esta tempestad, esta tempestad
Es llamada
Progreso*

Laurie Anderson

El concepto de progreso actúa como un mecanismo de protección destinado a defendernos de los terrores del futuro.

Pero los seres humanos son raramente conscientes de los lentos cambios que se producen a lo largo de un enorme número de años. Y es precisamente teniendo consciencia de estos cambios que los seres humanos pueden sobrevivir en un planeta.

"Dune", Frank Herbert

Agradezco a la Dra. Alicia B. Pomilio por la dirección de la presente tesis, por todas sus enseñanzas y por su inmensa colaboración

Agradezco al Dr. Rubén H. Contreras por su gran entusiasmo, por todas sus enseñanzas y por su inmensa colaboración

Agradezco

al Dr. Julio Facelli por los cálculos *ab initio* realizados en el Utah Supercomputing Institute, Universidad de Utah, E.E.U.U. de Norteamérica

a Annita Orendt por la realización de los espectros de ^{17}O -RMN, realizados en el Departamento de Química de la Universidad de Utah, E.E.U.U. de Norteamérica

al Dr. Claudio Schteingart por la realización de espectros de ^{13}C -RMN en la Universidad de San Diego, California, E.E.U.U. de Norteamérica

a María Cristina Tettamanzi, a Eli Jares, a Adri Brachet-Cota, a Darío Doller, a J. B. Rodriguez, a Lucio Jeroncic por la realización de espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

al Dr. Juan Carlos Autino por su colaboración con la síntesis de la 5,6,7-trimetoxiflavona y de la 5-hidroxi-6,7-dimetoxiflavona

a Violeta Benedetti por su colaboración en la síntesis de algunos compuestos como parte de los trabajos prácticos de la materia Síntesis Orgánica del Dpto. de Química Orgánica

a Claudia Giribet y Martín Ruiz de Azúa por su gran ayuda con los cálculos teóricos y su siempre buena disposición

al Dr Gerardo Burton por el préstamo de su computadora y de los programas PCMODEL y MMX88, por sus enseñanzas de RMN, y por su siempre buena disposición y gran ayuda

al Dr. Arturo Vitale por toda su gran colaboración y su siempre buen humor, y por el afanoso préstamo de su computadora

a la Dra. Cecilia Di Risio por el préstamo de su computadora

al Dr. Eduardo Gros por su colaboración en la impresión de esta tesis

a Ernesto Marceca por todos los préstamos y enseñanzas, y por su gran ayuda

a Rosana Aristegui por su colaboración en la corrección y por su gran ayuda

a Ariel Tyles y a Alejandro Damadian por su colaboración en la edición y por su gran ayuda

a Darío Estrín por el envío de bibliografía desde los EEUU de Norteamérica y por su gran ayuda

a Eduardo Hollauer por el envío de bibliografía desde Brasil

a Hebe Gabarini por su gran ayuda con el sistema operativo de la computadora del SEYCAD y con el manejo del IPPP

a Darío Doller, Lucio Jeroncic y Claudio Schteingart por el traslado de drogas a E.E.U.U. de Norteamérica

a Luis Iglesias por su gran colaboración durante la escritura de esta tesis

al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET) por la colaboración económica para el proyecto de trabajo de esta tesis, y por las Becas de Iniciación, Perfeccionamiento y Formación Superior

a la Unidad de Servicios de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a la Química Orgánica (UMYMFOR) por los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

al Servicio de Estadística y Computación de Datos de la Armada (SEYCAD) por el tiempo computacional

al Departamento de Química Orgánica por el espacio proporcionado para el desarrollo de la presente tesis

Agradezco

a mis compañeros del laboratorio 12-13: Carlos Buschi, Claudio Schteingart, Adolfo Iribarren, Ricardo Rofi, Eli Jares, Adriana Casabuono, Violeta Benedetti, Andrea Bruttomeso, Claudia Fallabella, Giselle Ruty-Solá, Enrique Zallochi, Cris Tettamanzi, Mónica Córdoba, Laura Iannone, Silvia Martone, Mauricio Chiavarino, Cecilia Campos Eceizabarrena

a mis compañeros del grupo de Física Molecular: Claudia Giribet, Martín Ruiz de Azúa, Hebe Gabarini, Agustín Diz, Claudio Cavasoto, Tomás Herr, Marta Ferrarro, Gustavo Aucar, Nélica Peruchena, Jorge Pérez, Rosana Lobayan, Susana Gómez, Rosana Aristegui

a mis compañeros del laboratorio fusionado: Eli Lewkowicz, Susi Socolovsky, Silvia Cerdeira, Daniel Palleros, Dr. Doctorovich, Raquel Goldberg, Jorge Furlong, Guillermo Amorín, Javier Monserrat, Maritza Gonzalez Arcís, Analía Burgos, Adriana Stahl, Daniel Pérez, Patricio McCormac

a Adri Brachet-Cota, Blanca Cotta, Marta Maier, Marta Romero, José Kovensky, Elisa Oliva, Carlos Lima, Alicia Couto, Lucio Jeroncic, Alberto Ghini, Javier Covián, Marisa Ramírez, Cecile du Mortier, Gustavo Arabehety, Gabriela Friedman, Darío Doller, Griselda Defina, Carla Marino, Edith Monteagudo, Daniel Cicero, Gerardo Caballero, J.B. Rodríguez, Laura Schor, Lydia Galagovsky

a la Dra. Alicia Fernández Cirelli, Dra. Norma D'Accorso, Dra. Rosa Erra Balsells, Dra. Rosa Lederkremer, Dra. Nélica Mazzini, Dra. Cristina Matulewicz, Dra. Norma Nudelman, Dra. Alicia Seldes, Dra. Inge Thiel, Dr. Gerardo Burton, Dr. Alberto Cerezo, Dr. Eduardo Gros, Dr. Carlos Stortz, Dr. Oscar Varela, Dr. Arturo Vitale

a Kekulé

a todo el resto del personal del Departamento de Química Orgánica

Agradezco

a Ernesto y Adalí y (bebé!), Carina, Darío, Marina, Ernesto y Elena

a Pablo y Patricia

a Sara, Omar Coso, Helena, Hugo Caro, Judith, Amanda, Daniela, Martín Sysmi, Guiye y Beatriz

a Jorge, Eli y Leo y Paula, Coquito, Mario, Diego y Carolina y babau

a Ro, Macrus y Rosana, Marce y Diego, Ceci y Gustavo, Fede y Laura, Juan, Diego Pablo, Gustavo Crespo, Susana y Horacio y (bebé!), Vivi y Flaco, Saracho, Fercho, Chorch, Roberto, Ruso, Adrián, RutiTito y Martín, Rafa, Colo, Pablo, Marcelo y Gabi, Damián y Andrea, Dani y Caro, Silvia D., Sandrita y Reinaldo, Leo y Toni y Eva, Cris

a Elena, Nicolás y Patricia, a Rou, Gabi y Roberto, a Paulo

a Ariel, a Ale F., a Héctor, a Jennie, a Ale D., a Patricia, a Sandra, a Rubén

a Chico, a Susú, a Marie Cristine, a Daniela

a Silvia y Darío, a Grace y Tito, a Mona y Hugo, a Alejo y Valeria y María, a Analía

a Jose y Mariana y Facu y Lila y Anael

a Lorna y Roberto

a Vera y Edu y (bebé!), a Marcelo Singer y Sra., a Marcelo Huertas e Irene, a Gabriel Huertas, a Alina

a Laura

a Graciela Tarchini

a Graciela Silva

a Beatriz y José, a Pacha, a Cacho y Salomé

a mi lejana Holanda

al C. A. B. J.

a R. Gambiotta

a Carranza

a Dieguito

a Alberto

y

por sobre todo agradezco a

Aubrey Vida

y

Rolf Christian Hendrik Otto Gustav

INDICE

CAPITULO I : INTRODUCCION.....	pág 1
CAPITULO II ANALISIS QUIMICO-CUANTICO DE LOS PARAMETROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.....	pág 18
CAPITULO III : CONFORMACION DE METIL ETERES AROMATICOS.....	pág 77
CAPITULO IV : EFECTO CONFORMACIONAL DEL GRUPO METOXILO SOBRE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE CARBONO.....	pág 102
CAPITULO V : ¹³ C-RMN: ANALISIS DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE SPIN DE LOS COMPUESTOS MODELO.....	pág 146
CAPITULO VI : ¹⁷ O-RMN: ANALISIS DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE OXIGENO DE LOS COMPUESTOS MODELO.....	pág 197
CAPITULO VII : PARTE EXPERIMENTAL.....	pág 226
CAPITULO VIII : INTERACCIONES EN METOXI-, HIDROXI- Y METILENDIOXIBENCENOS. ANALISIS CONFORMACIONAL DE FLAVONAS 5,6,7-TRISUSTITUIDAS.....	pág 243
APENDICE A : ESPECTROS DE ¹³ C-RMN.....	pág 276
APENDICE B : GEOMETRIAS MMX DE FLAVONAS 5,6,7-TRISUSTITUIDAS...	pág 277
APENDICE C : GEOMETRIAS <i>AB INITIO</i>	pág 278
RESUMEN.....	pág 279

Durante los últimos años, el grupo de Plantas Medicinales y Tóxicas para el Ganado del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires ha concentrado su interés en un grupo de metabolitos secundarios acetogénicos de estructura nueva aislados en este laboratorio. Esta familia de metabolitos, que presentaron actividad antimicrobiana [TOMES, 1986; POMILIO, 1991a] y antitumoral [POMILIO, 1991b, 1991c] "in vivo" e "in vitro", fueron aislados principalmente de la familia botánica *Amaranthaceae*, en particular de la especie argentina *Gomphrena martiana* Moquin y *Gomphrena boliviana* Moquin, por el Dr. Carlos A. Buschi [BUSCHI, 1979; BUSCHI, 1980; BUSCHI, 1981]. Entre estos metabolitos se encuentra fundamentalmente un grupo de flavonas que presentan como particularidad la trisustitución en el anillo A en las posiciones 5-, 6- y 7- con grupos oxigenados, patrón de sustitución poco frecuente en la naturaleza, y el anillo C sin sustituir (ver Figura I.I). Los sustituyentes oxigenados que presentan estos compuestos son los grupos metoxilo, hidroxilo y metilendioxilo.

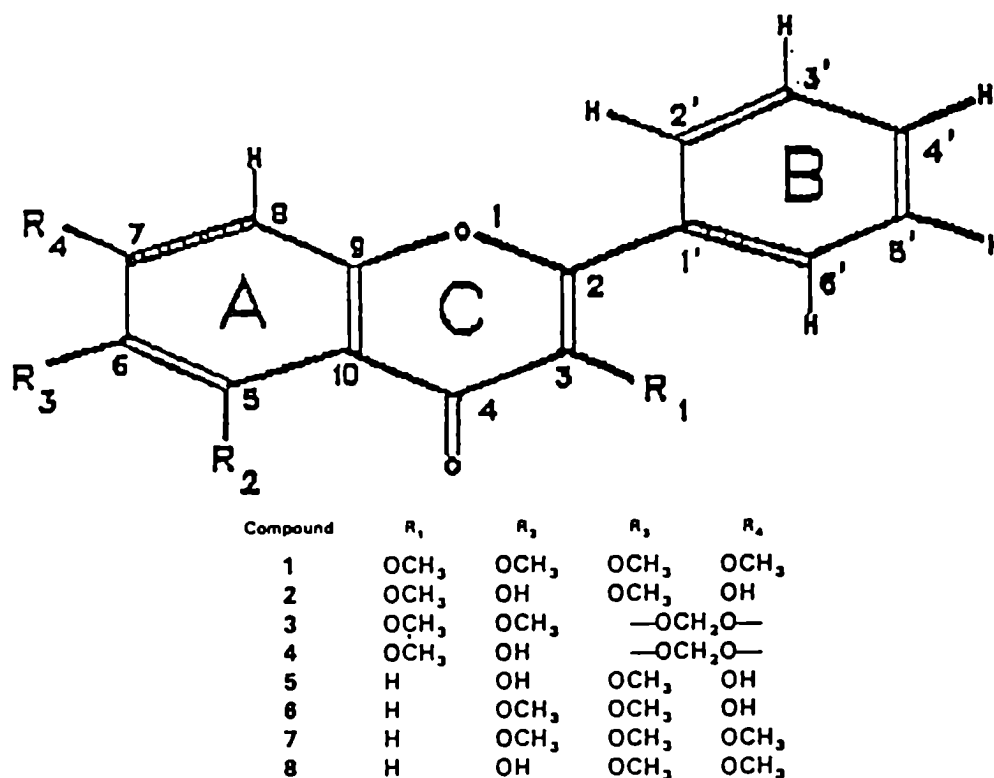


Figura I.I: Estructura de flavonas 5,6,7-trisustituídas

La actividad biológica de muchos flavonoides y sus metabolitos depende primariamente de la estructura y la orientación relativa de los sustituyentes en la molécula. Estudios de inhibición enzimática realizados con flavonoides han demostrado que determinadas preferencias conformacionales son requeridas para el reconocimiento por cada enzima o sistema celular en cuestión [CODY, 1988]. Por ende, para establecer la base molecular para la especificidad de acción de estos flavonoides y para elucidar los detalles moleculares del reconocimiento flavonoide-enzima, es necesario conocer los detalles moleculares de estos productos naturales.

Se demostró que la conformación de grupos laterales oxigenados unidos a sistemas aromáticos es responsable de la actividad psicotomimética de una cantidad de compuestos. Se encontró una drástica variación de potencia psicotomimética en función del patrón de sustitución para una familia de fenetilaminas alucinógenas di- y trisustituídas con grupos metilo, metoxilo y metilendioxilo relacionadas con la mescalina (ver Figura 1.2) [KNITTEL, 1981]. Se estableció que el principal factor responsable de estos efectos se puede asignar a las variaciones del patrón de sustitución del grupo metoxilo en esta familia de compuestos. Por ejemplo, si el patrón de sustitución 3,4,5-trimetoxi de la mescalina se cambia a una sustitución 2,4,5-trimetoxi hay un gran incremento de la actividad psicotomimética. Por otro lado, el análogo 2,3,4-trimetoxi sustituido no mostró ninguna actividad, pero al ser reemplazados los sustituyentes 3- y 4-metoxilo por un grupo 3,4-metilendioxilo se restablecía la actividad. A su vez, el reemplazo del 2- metoxilo por otros grupos mostró un descenso (por ejemplo $-SCH_3$) o pérdida total (por ejemplo $-Br$) de la actividad psicotomimética [SHULGIN, 1978]. Shulgin *et al.* han sugerido que la conformación de los grupos metoxilo individuales relativa al anillo aromático es uno de los principales determinantes de la actividad psicotomimética en estos compuestos [BRAUN, 1978].

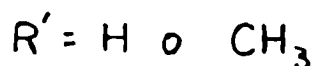
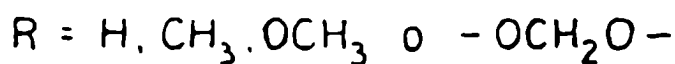
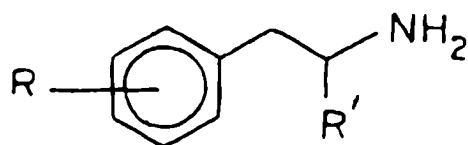


Figura 1.2: Estructura de fenetilaminas

Las flavonas son compuestos básicamente planos debido a la conjugación extendida de los anillos A, B y C, y sus principales variaciones de estructura y conformación vienen determinadas por la presencia de sustituyentes laterales unidos al sistema aromático. La particularidad que presenta el patrón de sustitución de las flavonas 5,6,7-trisustituídas es la proximidad entre los sustituyentes oxigenados, factor determinante de las conformaciones de estos grupos laterales, y por tanto de la actividad biológica que presentan estos compuestos [BIEKOFISKY, 1991a]. Los efectos de proximidad son quizás los más difíciles de analizar debido a la complejidad de interacciones eléctricas y estéricas que entran en juego entre los sustituyentes. Ha resultado conceptual y prácticamente ventajoso, la discusión de propiedades asociadas a estos sistemas más extensos en términos de propiedades establecidas para modelos moleculares representativos estructuralmente más sencillos. Muchas de las propiedades químicas y gran parte de la reactividad biológica de compuestos polisustituídos pueden ser entendidos en términos de la estructura electrónica, preferencias conformacionales y dinámica intramolecular de unidades estructurales más pequeñas, si bien es cierto que conclusiones basadas en compuestos modelo requieren una cautelosa interpretación cuando se extrapolan a sistemas de mayor complejidad. Asimismo, resulta claro que se requiere un conocimiento detallado sobre los modelos moleculares en sí, previo a cualquier intento de explicar su rol en sistemas más complejos.

Por tanto, y con el propósito de su posterior aplicación al estudio conformacional de las flavonas 5,6,7-trisustituídas, se decidió realizar un estudio de las interacciones que definen las conformaciones de los sustituyentes laterales en esos compuestos, así como los diferentes efectos que la conformación de estos grupos producen sobre varias propiedades moleculares. Para tal fin, se realizaron diversos estudios sobre un conjunto de metoxi-metilendioxi- e hidroxibencenos.

Los metoxi-, metilendioxi- e hidroxibencenos constituyen con frecuencia un fragmento estructural-funcional del esqueleto molecular de una gran variedad de compuestos con interés químico y biológico [PATAI, 1967; 1971; 1980]. Una selección representativa debería incluir sistemas tan diversos como la lignina, uno de los principales constituyentes de la madera [SARKANEN, 1971; ADLER, 1977; SAKAKIBARA, 1980], y lignanos aislados de especies vegetales [WEINGES, 1967; DEVON, 1975]; variado número de sustancias farmacológicamente activas: drogas biomiméticas, inhibidores y sustratos enzimáticos, neurotransmisores, hormonas y vitaminas [TUOMISTO, 1982; GOODMAN, 1970]; óxidos polifenilénicos [GAYLORD, 1963]; cristales líquidos [GELBART, 1982; BROWN, 1983]; sideróforos [BERGERON, 1984; RAYMOND, 1984] y quelatos similares [BORGIAS, 1984; FREEMAN, 1985]; otros complejos del tipo arilóxido [MALHOTRA, 1982; COFFINDAFFER, 1983; 1984; 1985; CHAMBERLAIN, 1984; XU, 1984; LATESKY, 1985]; cierto tipo de compuestos organometálicos con uniones metal-metal extremadamente cortas [COTTON, 1978; 1982; 1985]; y cierto tipo de agentes complejantes enzimomiméticos tales como esferandos [KOENIG, 1979; CRAM, 1979; 1985; TRUEBLOOD, 1981], hemiesferandos [KOENIG, 1979; ARTZ, 1984; LEIN, 1985], cavitandos [MORAN, 1982] y calixarenos [GUTSCHE, 1983; 1984]. En la Figura 1.3 se ejemplifican algunas de las estructuras representativas para los sistemas mencionados.

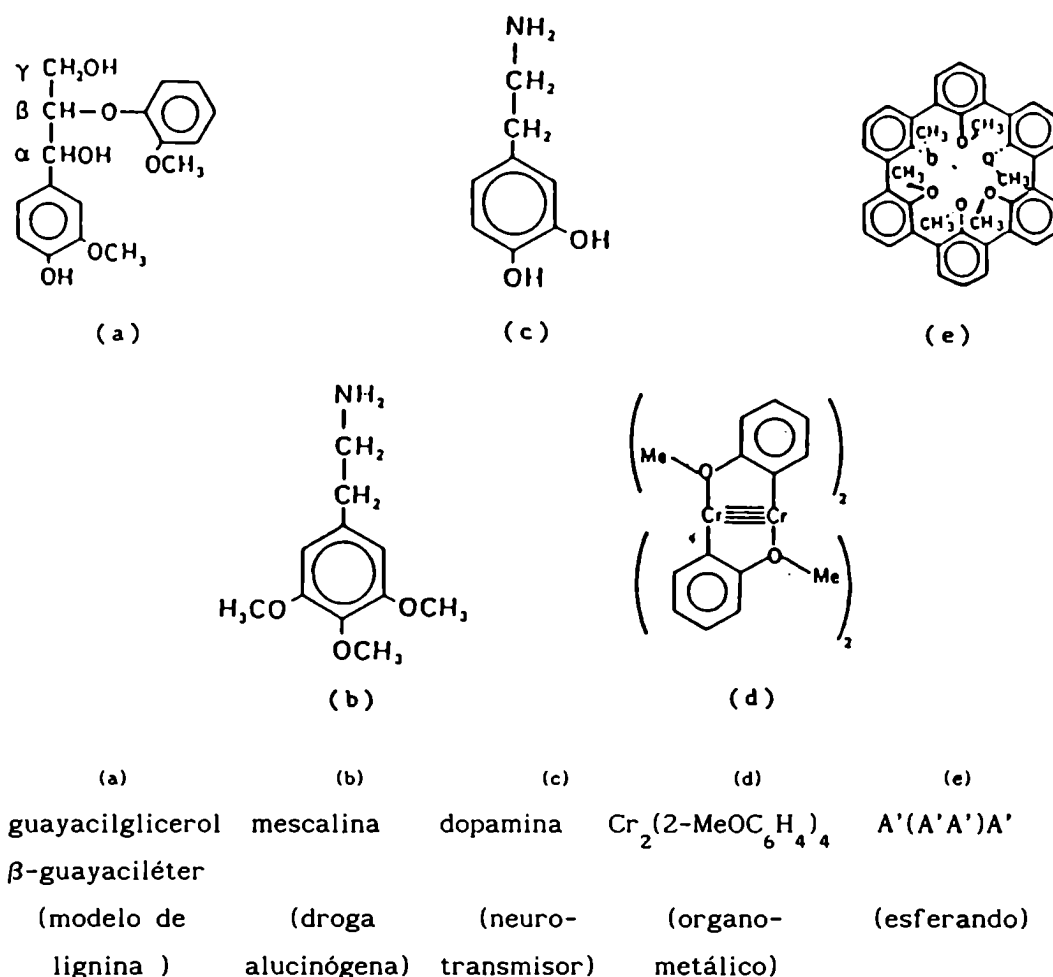


Figura I.3: Ejemplos de compuestos con unidades estructurales de metoxi-, metilendioxi- e hidroxibencenos

Para sistemas de tan diversa naturaleza y complejidad, los metoxi-, metilendioxi- e hidroxibencenos pueden, en una primera aproximación, utilizarse como modelos comparativamente sencillos y convenientes tanto para estudios experimentales como, y particularmente, en investigaciones teóricas [PULLMAN, 1963; OLSON, 1979; WEINSTEIN, 1981; KONSCHIN, 1981; 1983a; 1983b; RICHARDS, 1983; KOLLMAN, 1985a; 1985b]. La importancia que estos compuestos presentan como modelos es ampliamente reconocida, y un profuso número de estudios experimentales y teóricos orientados a la clarificación de aspectos estructurales, conformacionales y de la dinámica

intramolecular de estos compuestos ha sido informado [ITZSTEIN, 1984; ZAWOROTKO, 1985; PISPISA, 1985; HIDER, 1984; DAY, 1983; CARTER, 1966; CAMPI, 1984a; 1984b; RALPH, 1984; KUZUYA, 1983; FAERMAN, 1983; HOFER, 1975; 1978; CANCEILL, 1985; JOST, 1980; 1983; DESIRAJU, 1984; SHULGIN, 1969; CLARK, 1967; KARLE, 1968; 1984; ERNST, 1973; KOETZLE, 1976; KLASINC, 1979; MAKRIYANNIS, 1979; 1982; KNITTEL, 1981; BURTON, 1980; SCHAEFER, 1983; DODZIUK, 1983; REMKO, 1983; SHINAGAWA, 1980; MAZUREK, 1984; STEENKEN, 1982; LEO, 1983; KIER, 1969; 1970; KATZ, 1973; BRANDT, 1984; WEINTRAUB, 1978; NICHOLS, 1982; DAVIES, 1978; 1979; DIETRICH, 1976; ANDREA, 1979; DOMELSMITH, 1977; 1978; 1981; ANDERSON III, 1979; PETRONGOLO, 1975; 1977; MARTINELLI, 1980; KAUFMAN, 1972; 1974; 1975; 1978]. No obstante, se conocen pocos detalles estructurales de estos compuestos, y abundan opiniones encontradas sobre sus preferencias conformacionales y las consecuencias de éstas sobre diversas propiedades moleculares.

En cuanto a las posibilidades conformacionales que presentan los grupos funcionales de estos compuestos -es decir, los grupos metoxilo, metilendioxilo e hidroxilo- el grupo metoxilo es el que presenta la mayor variedad conformacional. Tanto el grupo metoxilo como el grupo hidroxilo presentan la posibilidad de rotación alrededor del enlace $C_{Ar}-O$, pero dado que el metilo unido al oxígeno es más voluminoso que el hidrógeno, el grupo metoxilo es más sensible a efectos de cercanía espacial y el efecto de la variación de su conformación se manifiesta de manera más intensa sobre los parámetros de resonancia magnética nuclear. Por otro lado, el grupo hidroxilo presenta la posibilidad de la formación de una interacción de puente de hidrógeno. El grupo metilendioxilo prácticamente no presenta ninguna posibilidad de modificación de su conformación debido a la rigidez impuesta por la formación de un ciclo. Estos tres grupos funcionales se hallan íntimamente relacionados desde un punto de vista estructural, dado que los tres presentan oxígeno dicoordinado unido directamente a un anillo aromático. La comparación de los efectos de estos grupos sobre diversas propiedades moleculares permite comprender con mayor claridad el conjunto de interacciones en juego en estos sistemas.

Estudios previos sobre los efectos que la conformación del grupo metoxilo produce sobre diversas propiedades moleculares indican que en la actualidad no se conocen bien las interacciones que definen como preferencial una u otra conformación en ese grupo. Hay varios indicios que permiten suponer que si se conocen con mayor detalle esas interacciones, se puede llegar a comprender con mayor profundidad un conjunto de propiedades que son de interés para la química orgánica estructural.

Entre los efectos que produce la conformación de un grupo metoxilo en anisoles sustituidos y en compuestos similares, merecen destacarse: a) transmisión a través del espacio ("through-space") de los acoplamientos H-H entre los protones del metoxilo y el hidrógeno aromático ubicado en posición *orto-cis* [DE KOWALEWSKI, 1981; SCHAEFER, 1976; SCHAEFER, 1984; BLONSKI, 1984; SALMAN, 1985] b) desapantallamiento de ese protón aromático por cercanía espacial [CONTRERAS, 1985] c) aumento del acoplamiento a un enlace C-H correspondiente al protón aromático ubicado *orto-cis* con respecto al par no ligante del oxígeno que no es tipo π en metiléndioxibencenos [BIEKOFISKY, 1990a] d) apantallamiento del carbono aromático *orto-cis* con respecto al metoxilo [BIEKOFISKY, 1989] e) desapantallamiento del carbono del metoxilo para una conformación fuera del plano del anillo [SCHUSTER, 1985] f) apantallamiento de oxígeno-17 para esta última conformación [BIEKOFISKY, 1990b].

Ese conjunto de propiedades estereoespecíficas del grupo metoxilo ha permitido observar que en varios casos adopta conformaciones que no están definidas por, por ejemplo, efectos estéricos, sino por interacciones aun no bien comprendidas. Tal es el caso, por ejemplo, del acoplamiento H-H a través del espacio de la 4-metoxi-2-nitro-anilina (ver Figura 1.4) donde el grupo metoxilo adopta una conformación *cis* respecto del grupo nitro [CONTRERAS, 1982], o del 3,6-dimetoxibenzaldehído [NATIELLO, 1983] donde un estudio PCILO permitió ver que no es una interacción del tipo conjugativo la que lleva al metoxilo en posición 3 a volcarse hacia el aldehído. También esas propiedades permitieron comprender que en la 2-metoxi-fenacina el grupo metoxilo está volcado hacia el lado del nitrógeno [CONTRERAS, 1982].

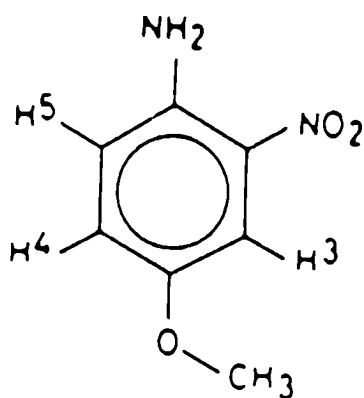


Figura I.4

4-metoxi-2-nitro-anilina

Por otro lado, el grupo hidroxilo en posición *orto* a un grupo metoxilo tiene la posibilidad de formar un puente de hidrógeno con este grupo [BIEKOFISKY, 1991b]. Estudios previos sobre la formación de puente de hidrógeno entre grupos hidroxilo y metoxilo indican que en la actualidad no se conocen bien los efectos de la formación de este tipo de puente hidrógeno sobre los desplazamientos de oxígeno-17 de estos grupos. Dado que en compuestos que presentan funciones con oxígeno dicoordinado los efectos de formación de puente de hidrógeno sobre el desplazamiento químico de oxígeno-17, tanto donador como aceptor de protón, son pequeños y comparables en magnitud a los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes es de suma importancia la determinación de las contribuciones relativas de este conjunto de efectos a fin de profundizar en las interacciones que ocurren entre estos grupos funcionales.

Para el estudio de las interacciones mencionadas, que rigen las conformaciones de estos grupos funcionales, se utilizó como herramienta experimental la espectroscopía de resonancia magnética nuclear. A fin de profundizar en el estudio estructural de esas interacciones se vió la necesidad de contrastar las tendencias encontradas experimentalmente con resultados de la teoría de orbitales moleculares aplicada al estudio de estos fenómenos. De esta necesidad surgió una enriquecedora colaboración entre nuestro grupo de trabajo y

el grupo de Física Molecular del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear del Departamento de Física de esta Facultad, dirigido por el Dr. Rubén H. Contreras. Este grupo de investigación ha venido estudiando el fenómeno de la resonancia magnética nuclear desde un punto de vista teórico, mediante el desarrollo de programas que permiten el cálculo cuántico de los parámetros magnéticos, y la aplicación de estos métodos novedosos al estudio de la estructura molecular. La colaboración entre ambos grupos de trabajo, por demás satisfactoria, permitió el abordaje de problemáticas nuevas que de otra manera no hubieran podido ser encaradas.

I.1 Referencias

- ADLER, E.; 1977; Wood Sci. Technol., 11, 169.
- ANDERSON III, G. M.; Kollman, P. A.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N.; 1979; J. Am. Chem. Soc. 101, 2344
- ANDREA, T. A.; Dietrich, S. W.; Murray, W. J.; Kollman, P. A.; Jorgensen, E. C.; Rothenberg, S.; 1979; J. Med. Chem. 22, 221
- ARTZ, S. P.; Cram, D. J.; 1984; J. Am. Chem. Soc. 106, 2160
- BERGERON, R. J.; 1984; Chem. Rev. 84, 587
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1989; Magn. Reson. Chem. 27, 158
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; 1990a; J. Mol. Struct. (Theochem) 210, 211
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Orendt, A.; Contreras, R. H.; Facelli, J. C.; 1990b; J. Phys. Chem. 94, 7418
- BIEKOFISKY, R. R.; Buschi, C. A.; Pomilio, A. B.; 1991a; Magn. Reson. Chem. 29, 569
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Orendt, A.; Contreras, R. H.; Facelli, J. C.; 1991b; J. Phys. Chem., en prensa
- BLONSKI, W. J. P.; Hruska, F. E.; Wildman, T. A.; 1984; Org. Magn. Reson. 22, 505
- BORGAS, B. A.; Cooper, S. R.; Koh, Y. B.; Raymond, K. N.; 1984; Inorg. Chem. 23, 1009
- BRANDT, R. B.; Laux, J.; Thomson, C.; Johnson, M. A.; Gross, M.; 1984; Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp., 11, 195
- BRAUN, U.; Braun, G.; Jacob, P.; Nichols, D. E.; Shulgin, A. T.; 1978; NIDA Res. Monogr. Ser. 22, 27
- BROWN, G. H.; Crooker, P. P.; 1983; Chem. Eng. News 61,24
- BURTON, G. W.; Le Page, Y.; Gabe, E. J.; Ingold, K. U.; 1980; J. Am. Chem. Soc. 102, 7791
- BUSCHI, C. A.; Pomilio, A. B.; Gros, E. G.; 1979; Phytochemistry 18, 1249
- BUSCHI, C. A.; Pomilio, A. B.; Gros, E. G.; 1980; Phytochemistry 19, 903
- BUSCHI, C. A.; Pomilio, A. B.; Gros, E. G.; 1981; Phytochemistry 20, 1178

- BUSCHI, C. A.; Tesis de Doctorado N°1705; FCEN, UBA, Bs.As.
- CAMPI, E. M.; Gatehouse, B. M. K.; Jackson, W. R.; Rae, I. D.; Wong, M. G.; 1984a; *Can. J. Chem.* 62, 2566
- CAMPI, E. M.; Gatehouse, B. M. K.; Jackson, W. R.; Rae, I. D.; Wong, M. G.; 1984b; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 175
- CANCEILL, J.; Collet, A.; Gabard, J.; Gottarelli, G.; Spada, G. P.; 1985; *J. Am. Chem. Soc.* 107, 1299
- CARTER, O. L.; McPhail, A. T.; Sim, G. A.; 1966; *J. Chem. Soc., Sect. A*, 822
- CHAMBERLAIN, L. R.; Rothwell, I. P.; Huffman, J. C.; 1984; *Inorg. Chem.* 23, 2575
- CLARK, E. R.; Williams, S. G.; 1967; *J. Chem. Soc., Sect. B*, 859
- CODY, V.; 1988; "Plant Flavonoids in Biology and Medicine II: Biochemical, Cellular and Medicinal Properties", editado por V.Cody, E.Middleton Jr., J.B.Harborneand A. Beretz, Alan R. Liss, New York, pág. 29
- COFFINDAFFER, T. W.; Rothwell, I. P.; Huffman, J. C.; 1983; *Inorg. Chem.* 22, 2906
- COFFINDAFFER, T. W.; Rothwell, I. P.; Huffman, J. C.; 1984; *Inorg. Chem.* 23, 1433
- COFFINDAFFER, T. W.; Niccolai, G. P.; Powell, D.; Rothwell, I. P.; Huffman, J. C.; 1985; *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3572
- CONTRERAS, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1982; *J. Mol. Struct.* 81, 147
- CONTRERAS, R. H.; Ferraro, M. B.; de Kowalewski, D. G.; Díaz, L.; 1985; *Magn. Reson. Chem.* 23, 296
- COTTON, F. A.; 1978; *Acc. Chem. Res.* 11, 225
- COTTON, F. A.; Walton, R. A.; 1982; "Multiple Bonds Between Metal Atoms", Wiley, New York
- COTTON, F. A.; Diebold, M. P.; Shim, I.; 1985; *Inorg. Chem.* 24, 1510
- CRAM, D. J.; Kaneda, T.; Helgeson, R. C.; Lein, G. M.; 1979; *J. Am. Chem. Soc.* 101, 6752
- CRAM, D. J.; Kaneda, T.; Helgeson, R. C.; Brown, S. B.; Knobler, C. B.; Maverick, E.; Trueblodd, K. N.; 1985; *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3645
- DAVIES, R. H.; Mason, R. C.; Smith, D. A.; McNeillie, D. J.; James, R.; 1978; *Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp.*, 5, 221

- DAVIES, R. H.; Smith, D. A.; McNeillie, D. J.; Morris, T. R.; 1979; Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp., 6, 203
- DAY, R. O.; Gorenstein, D. G.; Holmes, R. R.; 1983; Inorg. Chem. 22, 2192
- DESIRAJU, G. R.; Kamala, R.; Kumari, B. H.; Sarma, J. A. R. P.; 1984, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 181
- DE KOWALEWSKI, D. G.; Contreras, R. H.; Engelmann, A. R.; Facelli, J. C.; Durán, J. C.; 1981; Org. Magn. Reson. 17, 199
- DEVON, T.K.; SCOTT, A. I.; 1975; Handbook of Naturally Occurring Compounds, Vol. I, Academic Press, New York.
- DIETRICH, S. W.; Jorgenson, E. C.; Kollman, P. A.; Rothenberg, S.; 1976; J. Am. Chem. Soc. 98, 8310
- DODZIUK, H.; 1983; Polish J. Chem. 57, 535
- DOMELSMITH, L. N.; Munchausen, L. L.; Houk, K. N.; 1977; J. Am. Chem. Soc. 99, 4311
- DOMELSMITH, L. N.; Houk, K. N.; 1978; Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp. 5, 257
- DOMELSMITH, L. N.; Eaton, T. A.; Houk, K. N.; Anderson III, G. M.; Glennon, R. A.; Shulgin, A. T.; Castagnoli Jr., N.; Kollman, P. A.; 1981; J. Med. Chem. 24, 1414
- ERNST, S. R.; Cagle Jr., F. W.; Acta Crystallogr., Sect. B, 29, 1543
- FAERMAN, C.; Negri, H.; Punte, G.; Vitale, A. A.; Nudelman, N. S.; 1983; Can. J. Chem. 61, 2001
- FREEMAN, G. E.; Raymond, K. N.; 1985; Inorg. Chem. 24, 1410
- GAYLORD, N. G.; 1963; "High Polymers", vol 13, Polyesters, Part I, N. G. Gaylord (Ed.), Wiley, New York, 409
- GELBART, W. M.; 1982; J. Phys. Chem. 86, 4298
- GOODMAN, L.S., Gilman, A. (Eds), 1970. "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 4ta edición, MacMillan, London.
- GUTSCHE, C. D.; 1983; Acc. Chem. Res. 16, 161
- GUTSCHE, C. D.; 1984; Top. Curr. Chem. 123, 1
- HIDER, R. C.; Bickar, D.; Morrison, I. E. G.; Silver, J.; 1984; J. Am. Chem. Soc. 106, 6983
- HOFER, O.; 1975; Tetrahedron Lett., 3415

HOFER, O.; 1978; Monatsh. Chem. 109, 405

ITZSTEIN, M. V.; Jenkins, I. D.; 1984; Aust. J. Chem. 37, 2447

JOST, R.; Sommer, J.; Engdahl, C.; Ahlberg, P.; 1980; J. Am. Chem. Soc. 102, 7663

JOST, R.; Sommer, J.; 1983; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 927

KARLE, I. L.; Karle, J.; 1968; Acta Crystallogr., Sect. B, 24, 81

KARLE, I. L.; Flipen-Anderson, J. L.; Chiang, J. F.; Lowrey, A. H.; 1984; Acta Crystallogr., Sect. B, 40, 500

KATZ, R.; Jacobson, A. E.; 1973; Mol. Pharmacol. 9, 495

KAUFMAN, J. J.; Manian, A. A.; 1972; Int. J. Quantum Chem. 6S, 375

KAUFMAN, J. J.; Kerman, E.; Koski, W. S.; 1974; Int. J. Quantum Chem, Quantum Biol. Symp. 1, 289

KAUFMAN, J. J.; Koski, W. S.; 1975; Int. J. Quantum Chem, Quantum Biol. Symp. 2, 35

KAUFMAN, J. J.; Popkie, H. E.; Preston, H. J. T.; 1978; Int. J. Quantum Chem, Quantum Biol. Symp. 12, 283

KIER, L. B.; 1969; J. Pharm. Pharmac. 21, 93

KIER, L. B.; Truitt Jr., E. B.; 1970; J. Pharmacol. Exp. Ther. 174, 94

KLASINC, L.; Rušičič, B.; Sablijič, A.; Trinajstić, N.; 1979; J. Am. Chem. Soc. 101, 7477

KNITTEL, J. J.; Makriyannis, A.; 1981; J. Med. Chem. 24, 907

KOENIG, K. E.; Lein, G. M.; Stuckler, P.; Kaneda, T.; Cram, D. J.; 1979; J. Am. Chem. Soc. 101, 3553

KOETZLE, T. F.; WILLIAMS, G. J. B.; 1976; J. Am. Chem. Soc. 98, 2074

KOLLMAN, P.; 1985a; Acc. Chem. Res. 18, 105

KOLLMAN, P.; Wipff, G.; Singh, U. C.; 1985b; J. Am. Chem. Soc. 107, 5025

KONSCHIN, H.; Tylli, H.; Gundfelt-Forsius, C.; 1981; J. Mol. Struct. 77, 51

KONSCHIN, H.; Lindblad, M.; 1983a; J. Mol. Struct. (Theochem), 104, 37

KONSCHIN, H.; 1983b; J. Mol. Struct. (Theochem) 105, 213

- KUZUYA, M.; Tanaka, M.; Okuda, T.; 1983; Tetrahedron Lett. 24, 4237
- LATESKY, S. L.; Keddington, J.; McMullen, A. K.; Rothwell, I. P.; Huffman, J. C.; 1985; Inorg. Chem. 24, 995
- LEIN, G. M.; Cram, D. J.; 1985; J. Am. Chem. Soc. 107, 448
- LEO, A.; 1983; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 825
- MAKRIYANNIS, A.; Knittel, J. J.; 1979; Tetrahedron Lett., 2753
- MAKRIYANNIS, A.; Fesik, S.; 1982; J. Am. Chem. Soc. 104, 6462
- MALHOTRA, K. C.; Martin, R. L.; 1982; J. Organomet. Chem. 239, 159
- MARTINELLI, A.; Petrongolo, C.; 1980; J. Phys. Chem. 84, 105
- MAZUREK, A. P.; Weinstein, H.; Osman, R.; Topiol, S.; Jones Ebersole, B.; 1984; Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp., 11, 183
- MIGUEL, F.; Ferrari, M. F.; 1984; Aust. J. Chem. 37, 2447
- MORAN, J. R.; Karbach, S.; Cram, D. J.; 1982; J. Am. Chem. Soc. 104, 5826
- NATIELLO, M. A.; Contreras, R. H.; Scuseria, G. E.; 1983; J. Phys. Chem. 87, 2603
- NICHOLS, D. E.; Weintraub, H. J. R.; 1982; Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp., 9, 205
- OLSON, E. C.; Christoffersen, R. E. (Eds.); 1979; "Computer- Assisted Drug Design", ACS Symposium Series, vol. 112, Am. Chem. Soc., Washington, 1979
- PATAI, S. (Ed.); 1967; "The Chemistry of the Ether Linkage", Wiley, London
- PATAI, S. (Ed); 1971; "The Chemistry of Hydroxyl Group", Partes 1 y 2, Wiley, London
- PATAI, S. (Ed.); 1980; "The Chemistry of Functional Groups, Supplement E: The Chemistry of Ethers, Crownethers, Hydroxyl Groups and their Sulphur Analogs", Partes 1 y 2, Wiley, New York
- PETRONGOLO, C.; Tomasi, J.; 1975; Int. J. Quantum Chem.; Quantum Biol. Symp., 2, 181
- PETRONGOLO, C.; Macchia, B.; Macchia, F.; Martinelli, A.; 1977; J. Med. Chem. 20, 1645
- PISPISA, B.; Palleschi, A.; Barteri, M.; Nardini, S.; 1985; J. Phys. Chem. 89, 1767

- POMILIO, A. B.; Buschi, C. A.; Tomes, C. N.; Viale, A. A.; 1991a; J. Ethnopharmacol., presentado para su publicación
- POMILIO, A. B.; Ruty Solá, G. A.; Mayer, A. M. S.; Rumi, L. S.; 1991b; J. Ethnopharmacol., presentado para su publicación
- POMILIO, A. B.; Buschi, C. A.; Ruty Solá, G. A.; Rumi, L. S.; 1991c; Fitoterapia, en prensa.
- PULLMAN, B.; Pullman, A.; 1963; "Quantum Biochemistry", Wiley, New York
- RALPH, J.; Landucci, L. L.; Nicholson, B. K.; Wilkins, A. L.; 1984; J. Org. Chem. 49, 3337
- RAYMOND, K. N.; Müller, G.; Matzanke, B. F.; 1984; Top. Curr. Chem. 123, 50
- REMKO, M.; van Duijnen, P. T.; 1983; J. Mol. Struct. (Theochem) 105, 1
- RICHARDS, W. G.; 1983; "Quantum Pharmacology", Butterworths, London
- SAKAKIBARA A.; 1980; Wood Sci. Technol., 14, 89.
- SALMAN, S. R.; 1985; Magn. Reson. Chem. 23, 119
- SCHAEFER, T.; Gesser, H. D.; Rowbotham, J. B.; 1976; Can. J. Chem. 54, 2235
- SCHAEFER, T.; Laatikainen, 1983; Can. J. Chem. 61, 224
- SCHAEFER, T.; Wildman, T. A.; Peeling, J.; 1984; J. Magn. Reson. 56, 144
- SCHUSTER, I. I.; 1985; J. Org. Chem. 50, 1657
- SHINAGAWA, Y.; Shinagawa, Y.; 1980; Int. J. Quantum Chem. 18, 521
- SHULGIN, A. T.; Sargent, T.; Naranjo, C.; 1969; Nature 221, 537
- SHULGIN, A. T.; 1978; Handb. Psychopharmacol. 11, 243
- STEENKEN, S.; Neta, P.; 1982; J. Phys. Chem. 86, 3661
- TOMES, C. N.; Viale, A. A.; Buschi, C. A.; Rofi, R. D.; Schteingart, C. D.; Iñigo, R. P. A.; Zallocchi, E. M.; Pomilio, A. B.; 1986; Fitoterapia 57, 46
- TRUEBLOOD, K. N.; Knobler, C. B.; Maverick, E.; Helgeson, R. C.; Brown, S. B.; Cram, D. J.; 1981; J. Am. Chem. Soc. 101, 5594
- TUOMISTO, J.; Paasonen M.(Eds); 1982; Farmakologia ja Toksikologia, Kandidaattikustannus OY, Helsinki.

WEINGES, K.; Späning, R.; 1967; "Oxidative Coupling of Phenols"; Dekker; New York, Pág. 323

WEINSTEIN, H.; Green, J. P. (Eds.); 1981; "Quantum Chemistry in Biomedical Sciences", Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 367., The New York Academy of Sciences, New York

WEINTRAUB, H. J. R.; Nichols, D. E.; 1978; Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp., 5, 321

XU, D.; Kai, Y.; Miki, K.; Kasai, N.; Nishiwaki, K.; Wada, M.; 1984; Bull. Chem. Soc. Jpn. 57, 1459

ZAWOROTKO, M. J.; Kerr, C. R.; Atwood, J. L.; 1985; Organomet. 4, 238

**CAPITULO II: ANALISIS QUIMICO-CUANTICO DE LOS PARAMETROS DE RESONANCIA
MAGNETICA NUCLEAR**

- II.1- Introducción
- II.2- Teoría de orbitales moleculares
 - II.2.1- Hamiltoniano de un sistema molecular poliatómico
 - II.2.2- Aproximación de Born-Oppenheimer
 - II.2.3- El método de Hartree-Fock
 - II.2.4- Aproximación CLOA
 - II.2.5- Conjuntos base de funciones de onda atómicas
 - II.2.6- Interacción de configuraciones
 - II.2.7- Métodos *ab initio* y semiempíricos
- II.3- Formulación de los parámetros de RMN
- II.4- Formulación teórica y cálculo de las constantes de apantallamiento magnético
 - II.4.1- El tensor de apantallamiento
 - II.4.2- Formulación mecano-cuántica del apantallamiento químico
 - II.4.3- Métodos *ab initio* para el cálculo del apantallamiento químico
 - II.4.3.a- El método GIAO
 - II.4.3.b- El método IGLO
 - II.4.3.c- El método LORG
- II.5- Formulación teórica y cálculo de las constantes de acoplamiento spin-spin
 - II.5.1- Acoplamiento entre spines nucleares y electrones
 - II.5.1.a- Interacción spin-orbital
 - II.5.1.b- Interacción spin-dipolar
 - II.5.1.c- Interacción de contacto de Fermi
 - II.5.2- Acoplamiento electrónico entre spines nucleares
 - II.5.3- Formalismo del propagador de polarización
 - II.5.4- Contribuciones locales a la constante de acoplamiento de spin
 - II.5.4.a- Localización de orbitales moleculares
 - II.5.4.b- Proyecciones internas del propagador de polarización (IPPP)
 - II.5.4.c- Descomposición CLOPPA del acoplamiento indirecto de spin
- II.6- Referencias

II.1- Introducción

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) se ha vuelto una herramienta corriente en la determinación de diversos problemas estructurales. La metodología habitual que se emplea consiste en establecer primero correlaciones empíricas entre los parámetros espectrales y las estructuras moleculares de compuestos conocidos, y una vez establecidas éstas, se aplican en compuestos menos conocidos y así se logra la información estructural buscada. La Química Cuántica permite ampliar notablemente ese rango de acción, dado que los parámetros espectrales de RMN de una molécula se originan en la interacción entre los momentos magnéticos nucleares y el sistema electrónico. Por este camino es posible lograr una mayor comprensión sobre la relación existente entre los parámetros espectrales y la estructura electrónica. Incluso, mediante la adopción de métodos que permitan definir en forma adecuada distintos fragmentos moleculares o distintos enlaces, antienlaces, pares no ligantes, etc., es posible el análisis de las contribuciones de estas partes de la molécula al parámetro espectral en estudio.

Desde el punto de vista teórico el estudio de los parámetros de RMN se ha basado en el tratamiento perturbativo de las interacciones magnéticas entre los núcleos atómicos y la distribución electrónica molecular. La forma de estas interacciones fue propuesta inicialmente por Ramsey [RAMSEY, 1953], y puede deducirse a partir del límite no relativista de la ecuación de Dirac [BLINDER, 1965]. Por lo tanto, los parámetros espectrales tienen su origen en la distribución electrónica, y la posibilidad del cálculo teórico de éstos permite un avance en el estudio de su relación con la estructura molecular. En particular hoy existen métodos sumamente evolucionados para el cálculo perturbativo, que tienen en cuenta efectos de correlación electrónica al orden deseado en teoría de perturbaciones. Sin embargo, más allá de la precisión en el cálculo, el estudio teórico es más provechoso si provee un enfoque capaz de identificar los principales factores de la distribución electrónica molecular que determinan el comportamiento de los parámetros espectrales. De ese modo, un conocimiento profundo del

origen electrónico de los parámetros de RMN permitiría ampliar el alcance de la espectroscopía de RMN como herramienta de estudio de la estructura molecular.

En el presente capítulo se describe, en primer lugar, la teoría de orbitales moleculares y ,en particular ,el método de Hartree-Fock-Roothaan, y se discuten brevemente los métodos *ab initio* y semiempíricos para el estudio de la estructura electrónica molecular. En segundo lugar, se analiza el origen electrónico de los parámetros de RMN y los principales métodos de cálculo de estos parámetros.

II.2- Teoría de orbitales moleculares

El tratamiento de los problemas de sistemas poliatómicos puede encararse básicamente, desde dos puntos de vista: por un lado, el método de uniones de valencia (VB) [HEITLER, 1927; McWEENY, 1969; EYRING, 1944], generado a partir del punto de vista químico, que fue el que en un primer momento tuvo mayor impulso. Actualmente la mayor parte de los estudios de sistemas multielectrónicos se realiza en términos de orbitales moleculares (OM) [EYRING, 1944; McWEENY, 1969; POPLE, 1970]. A pesar de las fuertes diferencias de origen entre ambos métodos, cuando son llevados hasta sus últimas mejoras los dos conducen a la misma función orbital [LEVINE, 1970]; desde un punto de vista matemático sólo difieren en que se toma un punto de partida diferente como primera aproximación.

A fin de comentar los distintos grados de aproximación y por ende las limitaciones del método de orbitales moleculares (OM) en la forma en que es habitualmente utilizado, en esta sección se desarrollará brevemente este método.

II.2.1- Hamiltoniano de un sistema molecular poliatómico

El hamiltoniano de un sistema molecular poliatómico se puede escribir como

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} + \sum_j \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} \quad (1)$$

donde el electrón i tiene una masa m_e y una carga e , el núcleo α tiene una masa m_{α} y número atómico Z_{α} , $r_{\alpha\beta}$ es la distancia entre los núcleos α y β , $r_{i\alpha}$ es la distancia entre el electrón i y el núcleo α , y r_{ij} es la distancia entre los electrones i y j . El primer término representa la energía cinética nuclear, el segundo la energía cinética electrónica, el tercero y cuarto son términos repulsivos (interacciones internuclear e interelectrónica respectivamente), y finalmente el quinto término es atractivo y refleja la interacción núcleo-electrón. Este hamiltoniano no describe por completo la molécula, ya que carece de términos relativistas cuya influencia será analizada posteriormente, como así también de términos de interacción entre el spin electrónico y el momento orbital, de interacción entre los spines de los electrones, de términos hiperfinos (interacción entre los spines nucleares) y de campos eléctricos o magnéticos externos, los que en general son introducidos en forma perturbativa [McWEENY, 1969].

II.2.2- Aproximación de Born-Oppenheimer

La ecuación de Schrödinger molecular es

$$\hat{H} \psi(q_1, q_{\alpha}) = E \psi(q_1, q_{\alpha}) \quad [2]$$

donde q_1 y q_α simbolizan, respectivamente, las coordenadas electrónica y nuclear. Como las masas nucleares son mucho mayores que las electrónicas, se obtiene una aproximación excelente tratando el movimiento electrónico por separado del movimiento nuclear, manteniendo fijos los núcleos en una configuración fija mientras se resuelve el movimiento electrónico. Esta aproximación basada en la observación de Born y Oppenheimer [BORN, 1927], permite expandir la función de onda molecular en términos de productos de funciones de onda electrónicas y nucleares. Omitiendo en la ec. [1] los operadores de energía cinética nuclear, la ecuación de Schrödinger es

$$\left(\hat{H}_{el} + \hat{V}_{NN} \right) \psi_{el} = U \psi_{el} \quad [4]$$

$$\hat{H}_{el} \equiv - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_1 \nabla_1^2 + \sum_J \sum_{l>J} \frac{e^2}{r_{lJ}} - \sum_\alpha \sum_1 \frac{Z_\alpha e^2}{r_{1\alpha}} \quad [5]$$

$$\hat{V}_{NN} \equiv \sum_\alpha \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} \quad [6]$$

\hat{H}_{el} es el hamiltoniano puramente electrónico; \hat{V}_{NN} es la repulsión nuclear. Como \hat{V}_{NN} es una constante para una configuración nuclear dada, se puede omitir de la ec. [4]; esto da las mismas funciones de onda ψ_{el} y simplemente reduce los valores de energía en la constante V_{NN} . Así pues, se tiene

$$\hat{H}_{el} \psi_{el} = E_{el} \psi_{el} \quad [7]$$

$$U = E_{el} + V_{NN} \quad [8]$$

donde E_{el} es la energía puramente electrónica y U es la energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear. Al resolver la ecuación de Schrödinger electrónica [4] o [7] se obtienen las funciones de onda electrónicas y las energías que dependen paramétricamente de la configuración nuclear:

$$\psi_{el} = \psi_{el,n}(q_1; q_\alpha) \quad y \quad U = U_n(q_\alpha) \quad [9]$$

donde n indica los números cuánticos electrónicos (para una configuración nuclear dada hay muchos estados electrónicos posibles).

Una vez obtenidas las funciones de onda y energías electrónicas, se utiliza la energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear U como energía potencial en la ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear:

$$\hat{H}_N \psi_N = E \psi_N \quad [10]$$

$$\hat{H}_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 + U(q_{\alpha}) \quad [11]$$

La constante E en la ec. [10] es la energía total de la molécula, ya que \hat{H}_N incluye operadores tanto para la energía nuclear como para la electrónica. Cada estado electrónico tiene una energía electrónica distinta $U(q_{\alpha})$; luego es necesario resolver una ecuación nuclear de Schrödinger distinta para cada estado electrónico de la molécula.

La función de onda molecular completa es

$$\psi(q_1, q_{\alpha}) = \psi_{el}(q_1; q_{\alpha}) \cdot \psi_N(q_{\alpha}) \quad [12]$$

Esta aproximación de tratar por separado los movimientos electrónicos y los nucleares se conoce como aproximación de Born-Oppenheimer. En el resto de este capítulo se considerará la ecuación electrónica de Schrödinger.

II.2.3- El método de Hartree-Fock

El concepto básico en la teoría de OM consiste en encontrar funciones de onda aproximadas para moléculas, asignando a cada electrón una función de onda monoeléctronica que se extienda sobre

toda la molécula. El procedimiento más sencillo consiste en dar a cada electrón una función de onda dependiente de las coordenadas espaciales, llamada *un orbital molecular*. Luego, la función de onda para N electrones puede construirse como producto de tales OM, teniendo en cuenta el principio de Pauli [EYRING, 1944; LEVINE, 1970]. Esto requiere que a las coordenadas espaciales se agreguen las de spin, generando *un spin-orbital molecular*. Luego se construye el producto antisimetrizado que requiere el principio de Pauli, haciendo uso de los determinantes de Slater [SLATER, 1929].

En el método de Hartree-Fock, la función de onda electrónica molecular se aproxima por un producto antisimetrizado (determinante de Slater) de spin-orbitales; cada spin-orbital es el producto de un orbital espacial y una función de spin (α o β). La solución de las ecuaciones de Hartree-Fock da los orbitales que minimizan la integral variacional. Así pues, la función de onda de Hartree-Fock es la mejor función de onda electrónica posible en la que cada electrón se asigna a un orbital espacial. Para un estado de subcapa cerrada de una molécula de n electrones, la minimización de $\langle \Phi | \hat{H}_{el} | \Phi \rangle$, donde H_{el} es el Hamiltoniano electrónico (ec. [7]) y Φ está restringida a ser un producto anti-simetrizado de n spin-orbitales (de un electrón), demuestra que los orbitales espaciales de Hartree-Fock ϕ_i satisfacen las siguientes ecuaciones diferenciales de Hartree-Fock:

$$\hat{F}(1)\phi_i(1) = \epsilon_i \phi_i(1) \quad [13]$$

$$\hat{F}(1) = \hat{H}_{core}(1) + \sum_j [2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)] \quad [14]$$

$$\hat{H}_{core}(1) = -\left(\frac{\hbar^2}{2m}\right)\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} e^2/r_{1\alpha} \quad [15]$$

$$\hat{J}_j(1)\phi_i(1) = \phi_i(1) \int |\phi_j(2)|^2 \frac{e^2}{r_{12}} dv_2 \quad [16]$$

$$\hat{K}_j(1)\phi_i(1) = \phi_j(1) \int \phi_j^*(2)\phi_i(2) \frac{e^2}{r_{12}} dv_2 \quad [17]$$

La suma que aparece en la ec. [14] se extiende a los orbitales espaciales ocupados de la molécula. \hat{F} es el *operador de Hartree-Fock* y es un operador monoeléctrico, lo que se indica escribiéndolo de forma que dependa del electrón i \hat{J}_j y \hat{K}_j , definidos por las ecs. [16] y [17], son respectivamente los operadores de *Coulomb* y de *intercambio*. El primer término que aparece en \hat{H}_{core} es el operador energía cinética del operador i ; el segundo término de \hat{H}_{core} es la energía de atracción entre el electrón i y los núcleos. El término en el que interviene \hat{J}_j surge de las interacciones entre el electrón i y los demás electrones; obsérvese que $\hat{J}_j(1)$ es la energía potencial de interacción entre la carga puntual del electrón i y el electrón 2 , considerando que están dispersos en una nube de carga cuya densidad (carga por unidad de volumen) es $-e|\phi_j(2)|^2$, donde $\phi_j(2)$ es el orbital del electrón 2 . El método de Hartree-Fock, pues, considera interacciones interelectrónicas promedio y no interacciones interelectrónicas instantáneas (e^2/r_{ij}). El factor 2 que multiplica a \hat{J}_j surge de los dos electrones que hay en cada OM. El término \hat{K}_j surge de escribir la función de onda en forma antisimétrica. Como todos los orbitales son autofunciones del mismo operador \hat{F} , se pueden elegir de forma que sean ortogonales. El operador \hat{F} depende de sus autofunciones ϕ_i (a través de la dependencia de \hat{J}_j y \hat{K}_j de ϕ_i y de ϕ_j); entonces es necesario resolver la ec. [13] por un proceso iterativo, imaginando las formas iniciales de los orbitales, calculando \hat{F} usando los orbitales escogidos, resolviendo la ec [13] con ese \hat{F} para obtener un conjunto de orbitales mejorado, que se utiliza para calcular un operador \hat{F} mejorado, que a su vez se utiliza para resolver la ec [13] y obtener un conjunto de orbitales mejorado, y así sucesivamente. A la larga, la solución converge a los orbitales de Hartree-Fock. La constante ϵ_i es la *energía orbital* del orbital ϕ_i . La energía electrónica de la molécula de la aproximación Hartree-Fock no es simplemente la suma de las energías orbitales de los electrones; por el contrario, el cálculo de la integral variacional demuestra que la energía de Hartree-Fock también contiene integrales de Coulomb y de intercambio.

II.2.4- Aproximación CLOA

Para sistemas moleculares, la resolución de la ecuación [13] no es práctica y se requiere una nueva aproximación. Normalmente, en lugar de trabajar con las ecuaciones diferenciales de Hartree-Fock (ec. [13]) (con $i = 1, 2, \dots$), se usa el método siguiente debido a Roothan. La aproximación consiste en escribir a los OM como una combinación lineal de los orbitales atómicos (CLOA) [ROOTHAAN, 1960]. Cada orbital molecular ϕ_i se desarrolla en función de un conjunto completo seleccionado de funciones base monoeléctricas g_k (orbitales atómicos):

$$\phi_i = \sum_k c_{ik} g_k \quad [18]$$

donde los coeficientes c_{ik} son desconocidos. Sustituyendo la ec. [18] en la ec. [1], multiplicando por g_k^* e integrando sobre todo el espacio, se obtiene

$$\sum_k (F_{jk} - \epsilon_i S_{jk}) c_{ik} = 0, \quad j = 1, 2, \dots \quad [19]$$

$$F_{jk} \equiv \langle g_j | \hat{F} | g_k \rangle, \quad S_{jk} \equiv \langle g_j | g_k \rangle \quad [20]$$

S_{jk} es la integral de solapamiento para las funciones atómicas g_j y g_k . Para que exista una solución no trivial de las ecuaciones homogéneas (ec. [19]) el determinante de los coeficientes se tiene que anular:

$$\det \left(F_{jk} - \epsilon_i S_{jk} \right) = 0 \quad [21]$$

Para resolver las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan se procede del siguiente modo. Se empieza suponiendo unos valores de los coeficientes c_{ik} de la ec. [18] para obtener un conjunto de orbitales iniciales supuestos. Estos orbitales iniciales se usan para calcular una aproximación inicial al operador \hat{F} mediante las ec. [14]-[17]. Con

este \hat{F} aproximado, se evalúan las integrales F_{jk} y se resuelve la ec. [21] para obtener las aproximaciones iniciales a las energías orbitales ϵ_1 ; se sustituyen estas energías orbitales en la ec. [19] de una en una y se resuelve obteniendo un conjunto mejorado de coeficientes c_{1k} . Los coeficientes mejorados dan orbitales mejorados, con los que se calcula un \hat{F} mejorado, con el que se calculan F_{jk} mejorados que se introducen en la ec. [21] para obtener ϵ_1 mejorados, que se usan en la ec. [19] para obtener orbitales más mejorados, etc. La forma más eficaz de resolver las ec. [19] y [21] es mediante álgebra matricial. La forma algebraica (no diferencial) de estas ecuaciones es comúnmente conocida como *ecuaciones de Roothaan-Hall* [HALL, 1951].

II.2.5- Conjuntos base de funciones de onda atómicas

Para obtener los orbitales Hartree-Fock, se debe usar un conjunto completo en la ec. [18], lo que significa que hay que usar un número infinito de g_k . En la práctica hay que utilizar un número finito de funciones base, con lo que se obtienen aproximaciones a los orbitales de Hartree-Fock. Sin embargo, con un conjunto base bien elegido, es posible acercarse mucho a los orbitales y energía de Hartree-Fock utilizando un número no excesivamente grande de funciones base. Los OM obtenidos por solución iterativa de las ecuaciones de Hartree-Fock y de Hartree-Fock-Roothaan se llaman orbitales de campo autoconsistente (SCF), independientemente de si el conjunto base es suficientemente grande para dar una exactitud de quasi-Hartree-Fock. Respecto del conjunto base en la CLOA, puede ser principalmente de tres tipos:

- 1) Un conjunto base minimal, que comprende a todos los orbitales atómicos hasta los de la capa de valencia;
- 2) Un conjunto base extendido que comprende a los de la base minimal más un número cualquiera de OA fuera de la capa de valencia para cada átomo;

3) Un conjunto base de valencia, donde tan sólo los OA de la capa de valencia intervienen.

En los cálculos de Hartree-Fock (HF) de sistemas atómicos y moleculares se han empleado extensivamente orbitales atómicos tipo Slater (STO), que son exponenciales que difieren de los hidrogenoides. El esfuerzo realizado para alcanzar soluciones exactas ha sido satisfactorio para átomos livianos y moléculas diatómicas. Sin embargo, se han encontrado grandes dificultades para evaluar integrales multicéntricas generales con exactitud adecuada y en un tiempo razonable. Mc Lean [McLEAN, 1960] fue el primero en abordar el cálculo de integrales multicéntricas sobre STO con considerable éxito, pero el esfuerzo de programación está restringido a moléculas lineales. El esquema de Mc Lean es esencialmente un método de integración numérica suplementado con una sofisticada estructura de programación. Shavitt y Karplus [SHAVITT, 1962] propusieron un método extremadamente útil para el cálculo de integrales multicéntricas sobre STO, basado en la transformación integral de exponenciales en gaussianas:

$$\exp(-\xi r) = \frac{\xi}{2\pi^{1/2}} \int_0^{\infty} \alpha^{-3/2} \exp\left(\frac{-\xi^2}{4\alpha}\right) \exp(-\alpha r^2) d\alpha$$

Si bien obviamente se introducen integrales adicionales sobre las variables de transformación, las integrales sobre funciones gaussianas son mucho más simples que sobre funciones exponenciales. Debido a esto, varios autores han propuesto que los orbitales atómicos se expandan como combinación lineal de funciones orbitales tipo gaussianas (GTO) en lugar de utilizar orbitales tipo Slater (STO). Con los orbitales gaussianos, la evaluación de la integral se simplifica, pero a cambio hay que emplear más funciones base para obtener resultados de precisión similar. La primera consideración sistemática de integrales sobre GTO fue debida a Boys [BOYS, 1950]. Pople *et al.* [HEHRE, 1970] propusieron el método STO-nG en este esquema se utiliza una base minimal donde cada función atómica se representa por un STO que se expande como combinación lineal de n GTO. Este método ha

sido aplicado a un gran número de sistemas moleculares, resultando bueno para la predicción de estructuras de moléculas neutras en el estado fundamental.

II.2.6- Interacción de configuraciones

Un cálculo Hartree-Fock sólo tiene en cuenta las repulsiones interelectrónicas en promedio. Para tener en cuenta las correlaciones instantáneas en los movimientos electrónicos y llegar así a la función de onda más exacta, hay que ir más lejos de la aproximación Hartree-Fock. (La diferencia entre la energía molecular no relativista exacta y la energía Hartree-Fock se llama *energía de correlación* [LÖWDIN, 1959].) El método más usado para hacer ésto es la *interacción de configuraciones* (CI) [SHAVITT, 1977].

II.2.7- Métodos *ab initio* y semiempíricos

Un cálculo molecular *ab initio* emplea el hamiltoniano electrónico molecular correcto (ec. [4]) y no introduce datos experimentales (salvo los valores de las constantes físicas fundamentales) en el cálculo. Un cálculo *semiempírico* utiliza un hamiltoniano más sencillo que el correcto, y toma algunas integrales como parámetros cuyos valores se determinan utilizando datos experimentales. El método OM SCF Hartree-Fock busca la función de onda orbital que minimiza la integral variacional $\langle \Phi | \hat{H}_{el} | \Phi \rangle$, siendo \hat{H}_{el} el hamiltoniano verdadero, y por lo tanto es un método *ab initio*. Los métodos semiempíricos se crearon debido a las dificultades que entraña el cálculo *ab initio* de moléculas de tamaño medio y grande. Se suele dividir a los métodos semiempíricos en métodos *monoelectrónicos*, que emplean un hamiltoniano que es la suma de términos monoelectrónicos, y métodos *bielectrónicos*, que emplean un hamiltoniano que contiene términos de repulsión electrónica e^2/r_{ij} , además de términos monoelectrónicos. Algunos métodos monoelectrónicos son el método de orbitales moleculares del electrón libre (FEMO), el método del orbital

molecular de Hückel (HMO), y el método de Hückel extendido (EH). Algunos métodos bielectrónicos son el método de Pariser-Parr-Pople (PPP), el método CNDO (*complete neglect of differential overlap*), el método INDO (*intermediate neglect of differential overlap*), y el método MINDO (INDO modificado). Estos siete métodos usan la *aproximación del electrón de valencia*, en la que se supone que los electrones moleculares de valencia se pueden tratar por separado de los demás electrones, de forma que los electrones del core y los núcleos aportan cierto tipo de potencial efectivo para el movimiento de los electrones de valencia.

Los métodos FEMO, HMO y PPP están restringidos a moléculas planas conjugadas (p.ej., benceno, butadieno, piridina) y emplean la *aproximación π -electrónica*, que consiste en tratar sólo los electrones de valencia que están en el OM π suponen la existencia de un hamiltoniano π -electrónico \hat{H}_π de la forma

$$\hat{H}_\pi = \sum_i \hat{H}_{\text{core}}(i) + \sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad [22]$$

$$\hat{H}_{\text{core}}(i) = -\left(\frac{\hbar^2}{2m}\right)\nabla_i^2 + V_i \quad [23]$$

donde V_i es la energía potencial del i -ésimo electrón π en el campo producido por los electrones sigma y los núcleos.

El método FEMO ignora las repulsiones internucleares e^2/r_{ij} en \hat{H}_π , dejando éste como la suma de los $\hat{H}_{\text{core}}(i)$, uno para cada electrón π . Por separación de variables, la función de onda π -electrónica ψ_π es un producto antisimetrizado de spin-orbitales unielectrónicos, y la energía π -electrónica E_π es la suma de las energías de electrones individuales. El método FEMO toma V_i en $\hat{H}_{\text{core}}(i)$ como un potencial de una partícula en una caja unidimensional. Entonces E_π es la suma de energías e_i de partículas en una caja, con

$$e_i = n_i^2 \hbar^2 / 8ml^2$$

Los electrones π llenan por parejas los FEMO más bajos. El método es tosco, pero se puede usar para estimar la mayor longitud de onda de la banda de absorción electrónica de una molécula conjugada tomando la diferencia de energía entre el FEMO vacante más bajo y el más alto ocupado.

El método HMO también ignora las repulsiones interelectrónicas en \hat{H}_π , tomando

$$\hat{H}_\pi = \sum_i \hat{H}_{ef}(i),$$

donde $\hat{H}_{ef}(i)$ es $\hat{H}_{core}(i)$ más algún tipo de interacción promedio con los demás electrones π ; $\hat{H}_{ef}(i)$ no se especifica explícitamente, pero sus integrales se especifican de algún modo. Por separación de variables ψ_π es un producto antisimetrizado de spin-orbitales π (unieletrónicos), y E_π es la suma de energías π -electrónicas. El OM $\pi \phi_i$ es una función propia de $\hat{H}_{ef}(i)$:

$$\hat{H}_{ef}(i)\phi_i = e_i\phi_i$$

Para hidrocarburos conjugados planos, cada OM π se toma como una combinación lineal de OA $2p$, uno sobre cada carbono (donde $2p$ denota un OA $2p$ perpendicular al plano molecular). Así pues,

$$\phi_i = \sum_r c_{ir} f_r$$

donde f_r es un OA $2p$ sobre un carbono r y la suma se extiende a los n_c átomos de carbono conjugados. Esta función de variación lineal lleva a la ecuación secular:

$$\det(H_{rs} - S_{rs} e_i) = 0,$$

donde

$$H_{rs} \equiv \langle f_r | \hat{H}_{ef} | f_s \rangle \quad y$$

$$S_{rs} \equiv \langle f_r | f_s \rangle.$$

El determinante es de orden n_c . Para las integrales del Hamiltoniano H_{rs} y las integrales de solapamiento S_{rs} se emplean los siguientes supuestos: $H_{rr} = \alpha$ para todos los carbonos; $H_{rs} = \beta$ para todo par de carbonos enlazados; $H_{rs} = 0$ para todo par de carbonos no enlazados; $S_{rs} = \delta_{rs}$ (delta de Kronecker). Entonces se desprecia el solapamiento. Los parámetros α y β se eligen de modo que la propiedad que se calcula dé el mejor ajuste global a los datos experimentales para una serie de compuestos.

Se puede usar el método HMO para predecir la longitud de onda más larga de absorción electrónica de un hidrocarburo bencenoide, pero es inútil usar el método para predecir el espectro completo. Por ejemplo, como se ignoran las repulsiones interelectrónicas, la teoría HMO no da separación entre los términos singletes y tripletes que surgen de la misma configuración; experimentalmente esos términos difieren significativamente en energía.

El método EH (elaborado por Wolfsberg y Helmholz y por Hoffmann) es una extensión del método de Hückel en la que no se hace la aproximación π -electrónica, sino que se tratan todos los electrones de valencia. El método, pues, es aplicable tanto a moléculas planas como a moléculas no planas. El Hamiltoniano de los electrones de valencia se toma como la suma de hamiltonianos de un electrón:

$$\hat{H}_{\text{val}} = \sum_i \hat{H}_{\text{ef}}(i)$$

donde $\hat{H}_{\text{ef}}(i)$ no se define explícitamente. La función de onda del electrón de valencia es el producto antisimetrizado de spin-orbitales, y E_{val} es la suma de las energías de los electrones de valencia. Cada OM ϕ_i se desarrolla como una combinación lineal de todos los OA de valencia:

$$\phi_i = \sum_j c_{ij} f_j$$

donde se usan STO para los OA. Esta función de variación lineal lleva a la ecuación secular:

$$\det(H_{jk}^{ef} - S_{jk} e_i) = 0 ,$$

y en las integrales intervienen los OA f_j y f_k . En la teoría EH todas las integrales de solapamiento S_{jk} se calculan exactamente. Las integrales H_{jj}^{ef} se aproximan mediante los potenciales de ionización del estado de valencia atómico con signo menos. Para H_{jk}^{ef} con $j \neq k$ se usan distintas fórmulas, una de las cuales es

$$H_{jk}^{ef} = \frac{1}{2} K(H_{jj}^{ef} + H_{kk}^{ef})S_{jk} ,$$

donde K es una constante que queda a la elección de la persona que ejecuta los cálculos. A pesar de su tosquedad, la teoría EH da ángulos de enlace bastante precisos para moléculas que no son muy polares, y da una buena estimación del orden de las energías OM en tales moléculas. El método no se puede usar para obtener momentos dipolares, longitudes de enlace ni barreras rotacionales.

Los métodos semiempíricos bielectrónicos PPP, CNDO, INDO y MINDO son todos métodos SCF que resuelven iterativamente las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan (ecs. [19] y [21]) hasta que se obtienen OM autoconsistentes. Sin embargo, en lugar del operador de Hartree-Fock (ec.[14]), usan un operador de Hartree-Fock aproximado en el que la suma que aparece en la ec. [14] sólo se extiende a los OM de valencia. Así, en estos métodos, $\hat{H}_{core}(i)$ incluye, junto con los términos de la ec.[15], la energía potencial de interacción del electrón de valencia i con el campo de los electrones de la capa interna; en lugar de intentar hacer un cálculo directo de esta interacción, las integrales de $\hat{H}_{core}(i)$ están dadas por varios esquemas semiempíricos que hacen uso de los datos experimentales; además, se desprecian muchas integrales de repulsión electrónica para simplificar el cálculo.

El método PPP fue el que se elaboró primero (en 1953), y sólo es aplicable a moléculas planas conjugadas. Este método usa la aproximación π -electrónica. El hamiltoniano π -electrónico de la ec.

[22] da un operador Hartree-Fock aproximado como [14], pero sólo con términos de los electrones π , tal que $\hat{H}_{\text{core}}(i)$ contiene términos de interacción entre el π -electrón i y los electrones σ (además de los términos de [15]). Las funciones base para los OM π son los OA $2p$ perpendiculares al plano de la molécula:

$$\phi_i = \sum_r c_{ir} f_r,$$

donde f_r es un OA $2p$ sobre el átomo r . El solapamiento se desprecia:

$$S_{rs} = \langle f_r | f_s \rangle = \delta_{rs}.$$

La integral

$$\beta_{rs}^{\text{core}} = \langle f_r | \hat{H}_{\text{core}} | f_s \rangle$$

se toma como un parámetro semiempírico si los átomos r y s están enlazados, y se iguala a 0 si r y s no están enlazados. Las integrales

$$\alpha_r^{\text{core}} = \langle f_r | \hat{H}_{\text{core}} | f_r \rangle$$

se evalúan con una fórmula semiempírica en la que intervienen magnitudes tales como los potenciales de ionización del estado de valencia y las integrales de repulsión electrónica. El método PPP, consecuente con el desprecio del solapamiento, emplea la *aproximación del solapamiento diferencial nulo* (ZDO) para eliminar muchas integrales de repulsión electrónica; la aproximación ZDO es

$$\int f_r(1) f_t(1) dv_1 = 0 \quad \text{para } r \neq t.$$

Como consecuencia de la aproximación ZDO tenemos

$$(rt|su) \equiv \langle f_r(1) f_s(2) | e^2/r_{12} | f_t(1) f_u(2) \rangle = \delta_{rt} \delta_{su} \gamma_{rs}$$

$$\gamma_{rs} \equiv \langle f_r(1) f_s(2) | e^2/r_{12} | f_r(1) f_s(2) \rangle \equiv (rr|ss)$$

La notación $(rt|su)$ se utiliza mucho para las integrales de repulsión electrónica. Todas las integrales de repulsión electrónica γ_{rs} se pueden evaluar teóricamente a partir de la forma conocida de los STO; no obstante, se obtienen mejores resultados si las integrales γ_{rr} se evalúan semiempíricamente como la diferencia entre los potenciales de ionización del estado de valencia y las afinidades electrónicas; las integrales γ_{rs} con $r \neq s$ también se suelen evaluar semiempíricamente. La interacción de configuraciones se incluye cuando se calculan estados excitados. El método PPP da una descripción muy buena de los espectros electrónicos de muchas moléculas conjugadas.

Los métodos CNDO e INDO (desarrollados por Pople y colaboradores en 1965-1967 [POPLE, 1965; 1967]) y el método MINDO (desarrollado por Dewar y colaboradores en 1969-1974 [BINGHAM, 1975]) son generalizaciones del método PPP a moléculas no planas. Todos estos métodos incluyen todos los electrones de valencia en el operador de Hartree-Fock \hat{F} , y resuelven iterativamente las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan para obtener los OM SCF de los electrones de valencia.

El método CNDO usa como funciones base OA de Slater de la capa de valencia con exponentes orbitales fijos. Como en la teoría PPP, las integrales de solapamiento se desprecian y se utiliza la aproximación ZDO para eliminar la mayor parte de las integrales de repulsión electrónica, quedando sólo integrales de repulsión de la forma $(rr|ss)$. El método PPP tiene sólo un OA base por átomo, pero el método CNDO tiene varios OA base por átomo (excepto para el H), por ello, la aproximación ZDO en el CNDO conduce a despreciar las integrales de repulsión electrónica que contienen el producto $f_r(1)f_t(2)$, siendo f_r y f_t diferentes OA centrados sobre el mismo átomo. En el CNDO algunas integrales de \hat{H}_{core} se evalúan semiempíricamente con datos tales como potenciales de ionización del estado de valencia y afinidades electrónicas, y algunas de ellas se toman como parámetros cuyos valores se ajustan de modo que la teoría dé un buen ajuste con los resultados de cálculos SCF *ab initio* de base mínima. Las dos versiones del CNDO se designan mediante los símbolos CNDO/1 y CNDO/2; la segunda emplea una parametrización mejorada.

El método INDO sólo difiere del CNDO en que desprecia menos integrales de repulsión electrónica. En el INDO, el solapamiento diferencial entre los OA del mismo átomo no se desprecia en las integrales de repulsión electrónica de un centro, pero sí las integrales de repulsión electrónica de dos centros. [Una integral de n centros ($n = 1,2,3,4$) contiene funciones base centradas en un total de n núcleos distintos.]

Los métodos CNDO e INDO dan ángulos precisos y longitudes de enlace y momentos dipolares muy precisos, pero da energías de disociación inexactas.

El método MINDO (del que hay varias versiones: MINDO/1, MINDO/2, MINDO/2', MINDO/3, MINDO-CI) no se diseñó para reproducir los resultados de cálculos SCF *ab initio*, sino para obtener energías de enlace molecular exactas, que es un tema en el que fallan los cálculos SCF *ab initio*. Aún cuando el MINDO entraña aproximaciones al método SCF *ab initio*, eligiendo adecuadamente los parámetros, el MINDO puede dar mejores resultados que los cálculos SCF *ab initio* en la obtención de energías de enlace. El método MINDO es bastante parecido al INDO, salvo que los parámetros se eligen de forma que den calores moleculares de formación precisos (y no para que den un acuerdo con los cálculos SCF *ab initio*). El MINDO da los calores de formación con un error típico aproximado de 3 Kcal/mol, y en general da geometrías moleculares precisas. Puede ser útil para calcular superficies de energía potencial para las reacciones químicas [DEWAR, 1974].

El grado inmediatamente superior en orden creciente de rigurosidad teórica es mantener todas las integrales que impliquen recubrimiento diferencial monoatómico, que permite retener las interacciones dipolo-dipolo. Este tipo de aproximación se conoce "desprecio de recubrimiento diferencial diatómico" (NDDO) (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) [POPLE, 1970] y es la base del método MNDO. En 1977, Dewar y Thiel [DEWAR, 1977] presentaron el método MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap*), que sigue la filosofía impuesta en el método MINDO, y a su vez se basa en la aproximación NDDO. Las diferencias sustanciales entre este método y el MINDO son que en este método no se rechazan ciertas integrales bielectrónicas bicéntricas, que involucran sobreposición diferencial

monocéntrica, y que por tanto son descartadas en el método CNDO e INDO; si bien el método MNDO requiere una más extensa parametrización que el MINDO, los resultados obtenidos son mucho mejores.

Aunque la teorías semiempíricas hacen algunas aproximaciones muy radicales (p. ej. la aproximación ZDO), el uso de parámetros semiempíricos compensa parcialmente esas aproximaciones, y permite que las teorías den resultados útiles para moléculas que sean demasiado grandes para tratarlas mediante los métodos *ab initio*.

II.3- Formulación de los parámetros de RMN

El hamiltoniano completo para una molécula contiene términos describiendo la energía cinética de cada partícula, la energía potencial de las interacciones entre las partículas, e interacciones de las partículas con campos externos magnéticos o eléctricos. Aproximadamente, se puede dividir al hamiltoniano molecular en términos representando las contribuciones electrónicas, vibracionales, rotacionales y de los spines nucleares a la energía total de la molécula, y la función de onda puede escribirse como un producto de la función electrónica, vibracional, rotacional y nuclear, cada una de las cuales es autofunción de su propio hamiltoniano efectivo. El hamiltoniano de spin nuclear contiene operadores de spin nuclear, junto con constantes (constantes de acoplamiento y constantes de apantallamiento) cuyos valores dependen de los estados electrónicos, vibracionales y rotacionales de la molécula. Los estados de spin nuclear son autoestados de este hamiltoniano.

Las frecuencias medidas en la espectroscopía de RMN corresponden a transiciones entre estados de spin nucleares en presencia de un campo magnetostático \vec{B}_0 . Dichos estados corresponden al estado fundamental de spin total \hat{I} (dado que las energías necesarias para alcanzar estados excitados con diferente valor de I^2 son mucho mayores que las involucradas en esta espectroscopía) con diferentes proyecciones I_z (donde z es el eje del campo), que se desdoblan como consecuencia de las interacciones magnéticas intramoleculares, y de las interacciones entre el núcleo y el campo \vec{B}_0 , de acuerdo con el Hamiltoniano (en unidades de frecuencia, es decir H/Hz) [KOWALEWSKI, 1977]

$$\hat{H} = \frac{1}{2\pi} \sum_N \gamma_N \hat{I}_N \cdot (\vec{1} - \vec{\sigma}_N) \cdot \vec{B}_0 + \sum_{N > N'} \hat{I}_N \cdot (\vec{J}_{NN'} + \vec{D}_{NN'}) \cdot \hat{I}_{N'} \quad [24]$$

donde :

γ_N : factor magnetogirico del núcleo N

\hat{I}_N : spin del núcleo N

$\bar{\sigma}_N$: tensor de apantallamiento magnético correspondiente al núcleo N

\vec{B}_0 : campo magnetostático del espectrógrafo

$J_{NN'}$: Tensor de acoplamiento indirecto entre los núcleos N y N'

$D_{NN'}$: Tensor de acoplamiento directo entre los núcleos N y N'

El primer término representa la interacción entre el momento magnético nuclear y \vec{B}_0 , "apantallada" debido a que la interacción con la distribución electrónica molecular hace que el campo efectivo en el núcleo esté modificado. Este efecto puede describirse en principio por un parámetro lineal $\bar{\sigma}_N$, el tensor de apantallamiento magnético. El segundo término contiene las interacciones magnéticas intramoleculares y es independiente del campo (al menos para campos débiles). El tensor $D_{NN'}$ es el acoplamiento directo entre los núcleos, originado en la interacción dipolar magnética entre los spines nucleares. El tensor $J_{NN'}$ es el tensor de acoplamiento indirecto, originado en las interacciones magnéticas entre los spines nucleares y la distribución electrónica molecular.

Las suposiciones más importantes implícitas en este hamiltoniano son considerar que en la función de onda molecular puede desacoplarse la parte nuclear y la electrónica, y despreciar el movimiento intramolecular de los núcleos, considerando sólo sus spines: se está empleando en forma tácita la aproximación de Born-Oppenheimer. Efectivamente, las líneas espectrales se consideran provenientes de transiciones entre estados nucleares definidos por la interacción de los momentos magnéticos nucleares con el campo magnético del espectrógrafo y con los electrones que conforman la molécula (ya sea apantallando el campo magnético externo o

transmitiendo la interacción con otros núcleos magnéticos que pertenecen a la misma molécula). En ese contexto $\bar{\sigma}_N$ y $\bar{J}_{NN'}$ (ambos dependientes de la distribución electrónica molecular) corresponden a valores medios respecto del estado electrónico fundamental y se comportan como constantes en el hamiltoniano de los spines nucleares.

En el análisis de parámetros espectrales medidos en fase líquida isótropa, la agitación térmica hace que las orientaciones moleculares sean al azar, y tan sólo es dable observar un tercio de la traza de cada una de las cantidades tensoriales que aparecen en la ec. [24]. En particular, $\bar{D}_{NN'}$ tiene traza nula, y en fase isótropa su influencia no es observable en los parámetros de RMN. Por lo tanto, las transiciones que se miden en espectros de RMN en fase isótropa pueden asociarse a transiciones entre estados de spin nuclear correspondientes a un hamiltoniano promedio por molécula que toma la forma:

$$\hat{H} = \sum_N \gamma_N (1 - \sigma_N) \vec{B}_0 \cdot \hat{I}_N + \sum_{N > N'} J_{NN'} \hat{I}_N \cdot \hat{I}_{N'} \quad [25]$$

donde :

$J_{NN'}$: es la constante de acoplamiento indirecto entre los núcleos N y N' , y cumple que:

$$J_{NN'} = 1/3 \text{tr}(J_{NN'})$$

σ_N : es la constante de apantallamiento y satisface:

$$\sigma_N = 1/3 \text{tr}(\bar{\sigma}_N)$$

El término $\vec{B}_0 \cdot \hat{I}_N$ corresponde a la aparición de los niveles Zeeman nucleares por la presencia de \vec{B}_0 . Por consiguiente, puede decirse que el término que contiene σ_N corresponde a las modificaciones de esos niveles por la presencia de los electrones que pertenecen a la molécula.

II.4- Formulación teórica y cálculo de las constantes de apantallamiento magnético

II.4.1- El tensor de apantallamiento

Una de las observaciones más importantes en los primeros días de la espectroscopía de RMN fue la dependencia de la frecuencia de resonancia magnética del entorno químico o electrónico del núcleo. Estos resultados experimentales fueron rápidamente seguidos por la formulación teórica del apantallamiento químico propuesta por Ramsey [RAMSEY, 1950], que reconocía el carácter tensorial de la interacción. El basamento físico del apantallamiento químico puede ser visualizado a partir de un experimento ideal en el que la frecuencia de transición del spin nuclear es considerada para una molécula aislada en varias orientaciones relativas al campo magnético externo. El campo magnético local en la posición del núcleo depende de la orientación de la molécula con respecto al campo magnético externo como consecuencia del apantallamiento diferencial que resulta de la anisotropía de la distribución electrónica en la vecindad del núcleo. Por ende, la orientación de tal molécula idealizada estaría acompañado por un corrimiento en la frecuencia de RMN del núcleo. Debido a la rápida variación de orientación molecular que ocurre en líquidos a temperatura ambiente, las características tensoriales del apantallamiento químico no pueden ser observadas, y sólo pueden determinarse desplazamientos promedio o isotrópicos a partir de los espectros en fase líquida.

Utilizando matemática tensorial y teoría de perturbaciones, los conceptos sobre el apantallamiento pueden formularse de modo de obtener expresiones que pueden utilizarse para el cálculo de tensores de apantallamiento en diferentes niveles de aproximación. El tensor de apantallamiento del núcleo se define por la variación diferencial en la energía electrónica de la molécula debido al campo magnético externo, B_0 , y el campo magnético del momento magnético del núcleo μ_N , [EBRAHEEM, 1977]. Expresada en términos matemáticos sería:

$$\sigma_{\alpha\beta} = \left(\frac{\partial^2 E(B_0, \mu_N)}{\partial(B_0)_\alpha \partial(\mu_N)_\beta} \right)_{\mu_N=B_0=0} \quad [26]$$

donde las coordenadas cartesianas están dadas por α y β .

Se comprueba empíricamente que $\sigma_{\alpha\beta}$ así como se define en la ec. [26] es una buena descripción matemática del fenómeno del apantallamiento. El $\sigma_{\alpha\beta}$ es un tensor real de segundo orden (con nueve componentes), y sus propiedades no simétricas surgen de:

$$\sigma_{\alpha\beta} = \left(\frac{\partial^2 E(B_0, \mu_N)}{\partial(B_0)_\alpha \partial(\mu_N)_\beta} \right) \neq \left(\frac{\partial^2 E(B_0, \mu_N)}{\partial(B_0)_\beta \partial(\mu_N)_\alpha} \right) = \sigma_{\beta\alpha} \quad [27]$$

El tensor de apantallamiento $\sigma_{\alpha\beta}$ puede separarse en sus partes simétricas y antisimétricas definidas como:

$$\sigma_{\alpha\beta}^S = \frac{1}{2} \left(\sigma_{\alpha\beta} + \sigma_{\beta\alpha} \right) \quad [28]$$

$$\sigma_{\alpha\beta}^A = \frac{1}{2} \left(\sigma_{\alpha\beta} - \sigma_{\beta\alpha} \right) \quad [29]$$

El espectro de RMN depende, en primer orden con respecto al campo magnético externo B_0 , sólo de la parte simétrica del tensor [SCHNEIDER, 1968; GRIFFIN, 1972]. Por tanto, es suficiente concentrarse en $\sigma_{\alpha\beta}^S$ y sus propiedades. La parte simétrica de un tensor real de segundo orden puede especificarse en cualquier marco de referencia por seis números independientes, o también puede diagonalizarse el tensor mediante una transformación ortogonal y expresarse mediante los tres valores principales y los correspondientes ejes principales. Un tercio de la traza de σ es el valor isotrópico del apantallamiento, siendo ésta la cantidad medida mediante los métodos usuales de RMN en solución.

$$\sigma_{iso} = \frac{1}{3} \left(\sigma_{zz} + \sigma_{xx} + \sigma_{yy} \right) = \frac{1}{3} tr(\sigma) \quad [30]$$

Debe notarse que $\frac{1}{3} tr(\sigma)$ no es en realidad la cantidad que se mide en los experimentos de RMN, dado que sólo puede medirse una diferencia de

desplazamiento químico entre la frecuencia de resonancia del núcleo en cuestión y algún estándar arbitrario. Se han desarrollado procedimientos para la determinación de apantallamientos absolutos en algunos compuestos [JAMESON, 1981].

II.4.2- Formulación mecano-cuántica del apantallamiento químico

El hamiltoniano electrónico de una molécula en presencia de un campo magnético externo independiente del tiempo, expresado en unidades atómicas es:

$$\hat{H}_{el} = \frac{1}{2} \sum_k \left[\frac{1}{i} \nabla_k - \frac{1}{c} \hat{A}_k(r) \right]^2 + \hat{V}(r) \quad [31]$$

donde se sigue la notación estándar y $\hat{A}_k(r)$ es el potencial vector en la posición del electrón k . El potencial vector para la superposición de un campo magnético homogéneo externo \hat{B}_0 y el campo dipolar dado por el momento magnético del núcleo N ($\hat{\mu}_N = \gamma_N \hat{I}_N$) está dado por:

$$\hat{A}_k(r) = \frac{1}{2} \hat{B}_0 \times (\hat{r}_k - \hat{r}_0) + (\hat{\mu}_N \times \hat{r}_k) / r_k^3 \quad [32]$$

donde \hat{r}_k es la posición del electrón k medida desde el origen de coordenadas, $\hat{\mu}_N$ es el momento magnético del núcleo N y \hat{r}_0 es el origen del potencial vector. Para encontrar las expresiones que corresponden a las interacciones que definen a $\hat{\sigma}_N$ debe efectuarse un doble desarrollo de \hat{H}_{el} en potencias de \hat{B}_0 y de los momentos magnéticos nucleares [FERRARO, 1986; DITCHFIELD, 1974]. Las ecuaciones [31] y [32] pueden desarrollarse como:

$$\hat{H}_{el} = \hat{H}_0 + \hat{H}_1 + \hat{H}_2 + \hat{H}_3 \quad [33]$$

donde:

$$\hat{H}_0 = \frac{1}{2} \sum_k \left[\nabla_k \right]^2 + \hat{V}(r) \quad [34]$$

$$\hat{H}_1 = \frac{1}{c} \sum_k \hat{B}_0 \cdot \hat{L}_k \quad [35]$$

$$\hat{H}_2 = \frac{1}{c} \sum_k \hat{\mu}_N \cdot \hat{L}_k / r_k^3 \quad [36]$$

$$\hat{H}_3 = \frac{1}{2c^2} \sum_{\alpha, \beta} \left[\hat{\mu}_{N, \alpha} \left(\sum_k \frac{\hat{r}_k^2 \delta_{\alpha\beta} - \hat{r}_{k\alpha} \hat{r}_{k\beta}}{r_k^3} \right) \hat{B}_{0, \beta} \right] \quad [37]$$

Es importante señalar que al guardar solamente los términos bilineales en \hat{B}_0 y $\hat{\mu}_N$, se está truncando la serie de potencias. Por ese motivo, las expresiones resultantes son dependientes de la medida ("gauge") empleada para describir a \hat{B}_0 . Esa es la razón por la que los hamiltonianos \hat{H}_1 , \hat{H}_2 y \hat{H}_3 llevan a contribuciones que dependen del origen de coordenadas. Este problema se ve agravado al usar la aproximación CLOA por ser finita la base de orbitales atómicos empleada. Más adelante se verá la manera en que se supera este problema. En las ecuaciones [35] a [37] se ha seleccionado al núcleo para el cuál se calcula el tensor de apantallamiento como origen del "gauge".

\hat{H}_0 es el hamiltoniano electrónico de la molécula en ausencia del campo externo y del campo dipolar. Los tres términos de interacción \hat{H}_1 , \hat{H}_2 y \hat{H}_3 son mucho más pequeños que \hat{H}_0 y sus contribuciones a la energía electrónica del sistema pueden calcularse utilizando la teoría de perturbaciones. De acuerdo con la ecuación [26] sólo los términos bilineales en el campo magnético externo y el momento magnético dipolar deben considerarse en el cálculo de los tensores de apantallamiento. Utilizando la teoría de perturbaciones de primer orden, el término \hat{H}_3 , llamado término diamagnético, contribuye a la energía debido a que es bilineal en $\hat{\mu}$ y \hat{B}_0 . Para una función de onda electrónica, \hat{H}_1 y \hat{H}_2 no contribuyen al apantallamiento en primer orden de la teoría de perturbaciones, pero en el segundo orden presentan una contribución bilineal en μ y B_0 a través de un término

cruzado al que se denomina contribución paramagnética. Cuando el origen de coordenadas se selecciona en el núcleo en el que se calcula el apantallamiento, generalmente los desplazamientos químicos y la anisotropía de los tensores de apantallamiento están dominados por la contribución paramagnética [EBRAHEEM, 1977]. Los efectos de tercer orden son considerados de menor importancia en átomos de la primera fila de la tabla periódica, pero hay evidencias de que su contribución podría ser importante en moléculas conteniendo átomos pesados [CHEREMISIN, 1984].

Por tanto, en el nivel de aproximación de segundo orden en la teoría de perturbaciones, sólo \hat{H}_3 y el producto de \hat{H}_1 y \hat{H}_2 contribuyen al apantallamiento. La interacción involucrada en el término \hat{H}_3 (ec. [37]) es similar a la fórmula clásica de Lamb para expresar el apantallamiento electrónico en un átomo [HARRIS, 1983]. Por esta razón, se asocia este término al "movimiento" de los electrones inducida por un campo magnético externo de manera tal que se produce un campo magnético secundario opuesto al primero (efecto diamagnético), y disminuyendo por tanto, la frecuencia necesitada para que ese núcleo entre en resonancia. Por este motivo, el término \hat{H}_3 recibe el nombre de término diamagnético. La presencia de otros núcleos en una molécula "frenaría" la rotación de la nube electrónica alrededor del núcleo cuyo apantallamiento está siendo considerado (dado que por cierto la mayoría de los electrones probablemente estén asociados con otros núcleos y enlaces). Esta observación indicaría que en sistemas moleculares, existe además del término de Lamb ("apantallamiento atómico"), una contribución al apantallamiento que normalmente se opone al efecto diamagnético, y que por tanto se denomina efecto paramagnético (o "apantallamiento molecular"). El término que surge del producto de \hat{H}_1 y \hat{H}_2 se denomina entonces término paramagnético. Cuando el origen de coordenadas se selecciona en el núcleo en consideración, los términos diamagnético y paramagnético están dados respectivamente por:

$$\sigma_{\alpha\beta}^{(d)} = \frac{1}{2c^2} \langle \psi_0 \left| \sum_k \frac{r_k^2}{r_k^3} \delta_{\alpha\beta} - \frac{r_{ka} r_{k\beta}}{r_k^3} \right| \psi_0 \rangle \quad [38]$$

$$\sigma_{\alpha\beta}^{(p)} = -\frac{1}{2c^2} \sum_{n \neq 0} \frac{\langle \psi_0 | \sum_k \frac{L_{k\alpha}}{r_k^3} | \psi_n \rangle \langle \psi_n | L_{k\beta} | \psi_0 \rangle + \text{C.C.}}{(E_n - E_0)} \quad [39]$$

donde C.C. es el complejo conjugado del término previo, $|\psi_0\rangle$ es la función de onda electrónica del estado fundamental con autovalor E_0 y $|\psi_n\rangle$ son las funciones de onda de los estados excitados de \hat{H}_0 con autovalores E_n

Una de las dificultades encontradas en la computación de las ec. [38] y [39] está asociado con la selección del origen de coordenadas, que en estas dos ecuaciones se tomó en el núcleo que se está considerando. Otras opciones son igualmente válidas, y mientras las contribuciones diamagnéticas y paramagnéticas dependen de la elección del origen del "gauge", el apantallamiento total dado por:

$$\sigma = \sigma^{(d)} + \sigma^{(p)} \quad [40]$$

no depende de esa elección, siempre que las funciones de onda electrónicas exactas sean empleadas en el cálculo. Por tanto, se debe tomar particular cuidado en la elección del esquema perturbativo utilizado en el cálculo de los tensores de apantallamiento. Se debe notar que un cálculo exacto no es posible para ninguna molécula dado que las funciones de onda y las energías exactas para todos los autoestados de \hat{H}_0 son imposibles de obtener para su utilización en las ec. [38] y [39]. La utilización de bases truncadas puede introducir errores significativos en el cálculo de los tensores de apantallamiento, y por tanto la selección del "gauge" es siempre problemático en su cálculo. Un ejemplo numérico de problemas de elección de "gauge" ha sido recientemente ilustrado en cálculos realizados por Holler y Lischka [HOLLER, 1980].

II.4.3- Métodos *ab initio* para el cálculo de apantallamiento químico

Los métodos para el cálculo de apantallamiento químico utilizando tanto métodos *ab initio* o semiempíricos han sido recopilados por Ebraheem y Webb [EBRAHEEM, 1977]. Desde su publicación, nuevos avances han sido informados anualmente en "Specialist Periodical Reports on NMR Spectroscopy" [JAMESON, 1987].

Tres de los más efectivos métodos *ab initio* utilizados corrientemente para el cálculo de tensores de apantallamiento químico son el GIAO (Gauge Invariant Atomic Orbitals) [DITCHFIELD, 1974], el IGLO (Individual Gauge for Localized Orbitals) [KUTZELNIGG, 1980] y el LORG (Localized Orbital/Local Origin) [HANSEN, 1985]. Los métodos GIAO, IGLO y LORG acotan los problemas asociados con la elección del origen de coordenadas al utilizar diferentes esquemas para evitar los efectos espúrios que surgen en el cálculo del término paramagnético utilizando una base atómica incompleta en la expansión de la función de onda electrónica [EPSTEIN, 1980].

La utilización de los métodos GIAO, IGLO y LORG ha tenido un impacto significativo en el cálculo de tensores de apantallamiento permitiendo el cálculo *ab initio* de desplazamientos químicos en moléculas de hasta 8-9 átomos distintos de hidrógeno, con recursos computacionales corrientes. En base a las mejoras en software y hardware, es dable esperar que en un futuro próximo el tamaño de las moléculas que se puedan calcular con estos métodos se duplique [FACELLI, 1989].

II.4.3.a- El método GIAO

En el método GIAO [DITCHFIELD, 1974] se desarrolla la función de onda electrónica en una combinación lineal de funciones centradas en diferentes núcleos de la molécula que están relacionados con los de la base habitual por:

$$\chi_{\mu} = \sum_{\mu} f_{\mu} \phi_{\mu} \quad [41]$$

donde los "factores de medida" f_{μ} están dados por :

$$f_{\mu} = \exp \left(- \frac{i}{c} \hat{\mathbf{A}}_{\mu} \cdot \hat{\mathbf{r}} \right) \quad [42]$$

siendo $\hat{\mathbf{A}}_{\mu}$ el potencial vectorial de $\hat{\mathbf{B}}_0$ en la posición donde está centrado el orbital atómico ϕ_{μ} , de la forma:

$$\hat{\mathbf{A}}_{\mu} = \frac{1}{2} \hat{\mathbf{B}}_0 \times \hat{\mathbf{R}}_{\mu} \quad [43]$$

donde $\hat{\mathbf{R}}_{\mu}$ es la posición del núcleo μ desde el origen. Las funciones χ_{μ} reciben el nombre de orbitales atómicos invariantes con respecto al origen (GIAO), a pesar de que explícitamente dependen del origen de coordenadas. La inserción de estos OAs en las expresiones para la función de onda llevan a expresiones del apantallamiento que son formalmente independientes de la elección del origen de coordenadas.

En general se pueden obtener buenos resultados con este método. Ditchfield *et al.* han utilizado este método para el análisis del efecto del puente de hidrógeno y de la temperatura en moléculas pequeñas [McMICHAEL-ROHLFING, 1982]. Otra aplicación importante de este método fue en el cálculo de propiedades en moléculas de interés biológico [RIBAS PRADO, 1982].

II.4.3.b- El método IGLO

Las dos ideas básicas introducidas en la teoría de perturbaciones CHF para poder desarrollar la teoría IGLO [KUTZELNIGG, 1980] del apantallamiento son:

- 1) las ecuaciones CHF son resueltas en una base localizada de orbitales moleculares (OML), y
- 2) para cada orbital molecular localizado el origen de coordenadas se elige en el centroide de carga del OM

El método es formalmente independiente de la elección del origen, dado que al imponer las condiciones 1) y 2) no queda ningún grado de libertad para la elección del origen. Dentro de la aproximación de Hartree-Fock, los OMs canónicos $|\phi_i\rangle$ satisfacen:

$$\hat{F}|\phi_i\rangle = \epsilon_i|\phi_i\rangle \quad [44]$$

donde \hat{F} es el operador de Fock y ϵ_i son las energías orbitales. La energía electrónica total no varía por mezclado dentro de una capa (combinaciones lineales de OM dentro de los sets ocupados o vacantes no varían la energía electrónica total del sistema), y por tanto, es posible elegir aquellos orbitales ocupados, obtenidos mediante combinación lineal de los OM canónicos, que satisfagan ciertas propiedades. Por ejemplo, el criterio de localización de Boys [BOYS, 1960] es utilizado en el método IGLO para la obtención de orbitales localizados utilizados en cálculos perturbativos. Como las expresiones para la teoría CHF se derivan usualmente asumiendo orbitales canónicos, la utilización de orbitales localizados, que no diagonalizan al operador de Fock de la ecuación [44] requieren un nuevo conjunto de expresiones para la teoría CHF [KUTZELNIGG, 1980; SCHINDLER, 1983]. Si bien éstas no se desarrollan en el presente capítulo, están incluidas en la expresiones finales para el apantallamiento dadas más abajo.

La segunda idea del método IGLO invoca la utilización de diferentes orígenes para cada orbital molecular localizado. Esto se logra mediante la introducción de un nuevo conjunto de orbitales, $|\psi_k\rangle$, definidos:

$$|\phi_k\rangle = e^{i\Delta_k}|\psi_k\rangle \quad [45]$$

donde,

$$\Delta_k = \frac{1}{2c} \left(\hat{\mathbf{R}}_k \times \hat{\mathbf{B}}_0 \right) \cdot \hat{\mathbf{r}} \quad [46]$$

y $\hat{\mathbf{R}}_k$ es elegido en el centro de gravedad del orbital $|\phi_{k0}\rangle$. De esta manera, las ecuaciones CHF quedan (se sigue la notación de las

referencias: KUTZELNIGG, 1980; SCHINDLER, 1983):

$$\left\{ \hat{F}_{kl} - \hat{P}_{kl} \hat{F}_0 \right\} |\Psi_{k0}\rangle + \hat{F}_0 |\Psi_{kl}\rangle = 0 \quad [47]$$

El tensor de apantallamiento está dado por:

$$\sigma = 2 \sum_{k=0}^{oc} \left\{ \langle \Psi_{k0} | \tilde{h}'_{k2} | \Psi_{k0} \rangle - 2 \langle \Psi_{k0} | \tilde{h}'_1 | \Psi_{k0} \rangle \right\} \quad [48]$$

donde las contribuciones diamagnética y paramagnética están definidas:

$$\sigma_{xy}^{(d)} = \langle \Psi_{(x-y)_0} | \tilde{h}'_{k2} | \Psi_{(x-y)_0} \rangle \quad [49]$$

$$\sigma_{xy}^{(p)} = \langle \Psi_{(x-y)_0} | \tilde{h}'_1 | \Psi_{(x-y)_1} \rangle \quad [50]$$

Los operadores \tilde{h}'_{k2} y \tilde{h}'_1 son:

$$\tilde{h}'_1 = -\frac{1}{c} \frac{\mu \times (r - \rho)}{|r - \rho|^3} \cdot p \quad [51]$$

$$\tilde{h}'_{k2} = \frac{1}{2c^2} \frac{(\hat{B}_0 \times (r - R_k)) (\mu \times (r - \rho))}{|r - \rho|^3} \quad [52]$$

donde ρ es la posición del núcleo bajo consideración. Estas expresiones se han utilizado para lograr una interpretación física del desplazamiento químico en términos de las contribuciones de orbitales localizados individuales [FACELLI, 1987].

El método IGLO ha sido utilizado satisfactoriamente no sólo para la predicción de desplazamientos químicos de carbono isotrópicos en una gran cantidad de moléculas [SCHINDLER, 1982; 1983], sino también para la asignación de componentes tensoriales de tensores de apantallamiento de ^{13}C medidos a baja temperatura [SOLUM, 1986;

ORENDT, 1988]. Una de las ventajas del método IGLO es la habilidad que presenta para predecir los apantallamientos razonablemente bien, aún cuando una base moderadamente pequeña se utilice en los cálculos.

II.4.3.c- El método LORG

El método LORG, recientemente propuesto por Hansen y Bouman [HANSEN, 1985], es similar al método IGLO. Las principales diferencias son la implementación para la computadora y el uso de la aproximación RPA (Random Phase Approximation) como esquema perturbativo [JØRGENSEN, 1981]. Utilizando la notación del trabajo de Hansen y Bouman [HANSEN, 1985], las fórmulas del método LORG para el apantallamiento químico de un núcleo colocado en el origen de coordenadas son:

$$\sigma = \sum_{\alpha} \sigma^d(\alpha, \alpha) + \sum_{\alpha, \beta} \sigma^d(\alpha, \beta) + \sum_{\alpha} \sigma^p(\alpha, \alpha) + \sum_{\alpha, \beta} \sigma^p(\alpha, \beta) \quad [53]$$

donde

$$\sigma_{ij}^d(\alpha, \alpha) = c^{-2} \langle \alpha | \left\{ (\hat{r} - \hat{R}_{\alpha}) \cdot \hat{r} \delta_{ij} - \left[\epsilon_i \cdot (\hat{r} - \hat{R}_{\alpha}) \right] (\epsilon_j \cdot \hat{r}) \right\} / r^3 | \alpha \rangle \quad [54]$$

$$\sigma_{ij}^d(\alpha, \beta) = ic^{-2} \left[\epsilon_i \cdot \langle \alpha | \frac{L}{r^3} | \beta \rangle \right] \left[\epsilon_j \cdot \left\{ (\hat{R}_{\alpha} - \hat{R}_{\beta}) \times \langle \alpha | \hat{r} | \beta \rangle \right\} \right] \quad [55]$$

$$\sigma_{ij}^p(\alpha, \alpha) = -2c^{-2} \sum_{m, n} \left[\epsilon_i \cdot \langle \alpha | \frac{L}{r^3} | m \rangle \right] (A - B)_{\alpha m, \alpha n}^{-1} \left[\epsilon_j \cdot \langle n | L^{(\alpha)} | \alpha \rangle \right] \quad [56]$$

$$\sigma_{ij}^p(\alpha, \beta) = -2c^{-2} \sum_{m, n} \left[\epsilon_i \cdot \langle \alpha | \frac{L}{r^3} | m \rangle \right] (A - B)_{\alpha m, \beta n}^{-1} \left[\epsilon_j \cdot \langle n | L^{(\alpha)} | \beta \rangle \right] \quad [57]$$

En las ecuaciones [55] a [57] $|\alpha\rangle$ y $|\beta\rangle$ representan OM localizados y $(A - B)^{-1}$ es el propagador de polarización a primer orden para una perturbación compleja, que depende del estado fundamental y los estados excitados de la molécula.

Dependiendo de la selección de \hat{R}_α se obtienen diferentes estimaciones del apantallamiento químico. Si se elige $\hat{R}_\alpha = 0$ (es decir, un origen de coordenadas común para todos los orbitales localizados) entonces se está en la situación en que todos los esquemas estándar CHF son conservados y no son aplicadas las ventajas computacionales del uso de "orígenes de coordenadas" locales. Para la utilización de "orígenes de coordenadas" locales se han propuesto dos valores para \hat{R}_α [HANSEN, 1985]:

i) el LORG completo (FULL LORG) utiliza $\hat{R}_\alpha = \langle \alpha | \hat{r} | \alpha \rangle$, es decir, \hat{R}_α se toma en el centro de carga de cada orbital localizado $|\alpha\rangle$ para todos los orbitales. Esta selección es similar a la que se realiza en el método IGLO.

ii) el método LORG simple (LORG) utiliza $\hat{R}_\alpha = 0$ para todos los orbitales localizados $|\alpha\rangle$ que se encuentran directamente enlazados al núcleo que se está considerando. Para todo el resto de los orbitales de la molécula se toma \hat{R}_α en el centro de carga del orbital, es decir, $\hat{R}_\alpha = \langle \alpha | \hat{r} | \alpha \rangle$.

Empíricamente se ha encontrado que la posibilidad ii) permite calcular resultados mejores para una gran variedad de bases de orbitales atómicos [BOUMAN, 1990]. Los resultados para el cálculo del tensor de apantallamiento utilizando el método LORG son similares en calidad a los resultados obtenidos con el método IGLO, y en general reproducen razonablemente las tendencias experimentales [FACELLI, 1989].

II.5- Formulación teórica y cálculo de las constantes de acoplamiento spin-spin

II.5.1- Acoplamiento entre spines nucleares y electrones

El acoplamiento directo (dipolar) entre spines nucleares se promedia a cero debido al movimiento molecular en líquidos isótropos. Sin embargo, el acoplamiento entre spines nucleares aún ocurre, como lo indica la observación de particiones finas en los espectros de RMN. Por tanto, tales acoplamientos deben ser indirectos, es decir transmitidos vía los electrones del sistema. Esto implica la existencia de acoplamiento entre los núcleos y los electrones. Estas interacciones pueden ocurrir por más de un mecanismo:

II.5.1.a- Interacción spin-orbital :

La interacción entre los momentos magnéticos debidos al spin nuclear y al movimiento orbital del electrón puede pensarse en términos clásicos, dado que cada momento magnético nuclear va a inducir ciertas "corrientes" electrónicas, que a su vez van a inducir un campo magnético secundario a los demás núcleos. Esto requiere un término en el hamiltoniano de la forma:

$$\hat{H}_{SO} = \frac{\mu_0}{4\pi} g_L \mu_B g_N \hbar \sum_e 2\hat{L}_e \cdot \hat{I}_N r_{eN}^{-3} \quad [58]$$

donde e y N se refieren al electrón y al núcleo respectivamente, \hat{L} es el operador momento angular,

$$\hat{L} \equiv \mathbf{r} \times \nabla$$

(\mathbf{r} es el vector posición desde el origen y ∇ es el operador vectorial *nabla*), $\mu_B = e\hbar/4\pi m_e$ es el magnetón de Bohr (m_e es la masa del electrón; $\hbar = h/2\pi$, donde h es la constante de Planck) y g_L es el factor g

orbital del electrón (= 1). Al expandir el término spin-orbital, \hat{H}_{SO} , para todos los núcleos y electrones del sistema, quedan dos términos que involucran los spines nucleares, $\hat{H}_{SO}^{(a)}$ y $\hat{H}_{SO}^{(b)}$:

$$\hat{H}_{SO}^{(a)} = e\mu_B \hbar \sum_{N'} \sum_N \gamma_N \gamma_{N'} \sum_e (\hat{I}_{N'} \cdot \hat{r}_{eN'} / r_{eN'}^3) (\hat{I}_N \cdot \hat{r}_{eN} / r_{eN}^3) \quad [59]$$

$$= e\mu_B \hbar \sum_{N'} \sum_N \gamma_N \gamma_{N'} \sum_e r_{eN}^{-3} r_{eN'}^{-3} \left((\hat{I}_N \cdot \hat{I}_{N'}) (\hat{r}_{eN} \cdot \hat{r}_{eN'}) - (\hat{I}_N \cdot \hat{r}_{eN'}) (\hat{I}_{N'} \cdot \hat{r}_{eN}) \right) \quad [60]$$

$$\hat{H}_{SO}^{(b)} = 2\mu_B \hbar \sum_N \gamma_N \hat{I}_N \cdot \sum_e r_{eN}^{-3} (\hat{r}_{eN} \times \nabla_e) \quad [61]$$

Estos términos, $\hat{H}_{SO}^{(a)}$ y $\hat{H}_{SO}^{(b)}$, reciben respectivamente el nombre de término spin-orbital diamagnético, \hat{H}_{SOD} , y término spin-orbital paramagnético, \hat{H}_{SOP} , por la semejanza con los términos diamagnético y paramagnético de la constante de apantallamiento (*vide supra*).

II.5.1.b- Interacción spin-dipolar:

La energía de interacción clásica entre dos dipolos magnéticos puntuales $\vec{\mu}_1$ y $\vec{\mu}_2$ está dada por

$$U = \left\{ \frac{\vec{\mu}_1 \cdot \vec{\mu}_2}{r^3} - 3 \frac{(\vec{\mu}_1 \cdot \vec{r})(\vec{\mu}_2 \cdot \vec{r})}{r^5} \right\} \frac{\mu_0}{4\pi}$$

donde \vec{r} es el vector distancia entre $\vec{\mu}_1$ y $\vec{\mu}_2$. Por tanto el término en el hamiltoniano debido a esta interacción (término spin-dipolar) será

$$\hat{H}_{SD} = - \frac{\mu_0}{4\pi} g_S \mu_B \gamma_N \hbar \sum_e \left(r_{eN}^{-3} \hat{I}_N \cdot \hat{S}_e - 3r_{eN}^{-5} (\hat{I}_N \cdot \hat{r}_{eN}) (\hat{S}_e \cdot \hat{r}_{eN}) \right) \quad [62]$$

donde \hat{r}_{eN} es el vector distancia entre el electrón e y el núcleo N . Sin embargo, la ec. [62] no contempla completamente este tipo de interacción debido a que se asumen dipolos puntuales y por tanto no es adecuada para cuando $r \rightarrow 0$. Esta ecuación no permite adecuadamente la posibilidad de que el electrón pueda estar en la misma región del espacio que el núcleo. De acuerdo con la mecánica cuántica esto es posible, y por ende es necesario incluir un nuevo término que tome en cuenta este factor.

II.5.1.c- Interacción de contacto de Fermi:

El término que se incluye de modo de "permitir" que el electrón pueda estar en la misma región del espacio que el núcleo se denomina término de contacto de Fermi. Este término puede deducirse de la mecánica cuántica relativista [FERMI, 1930], y presenta una contribución al hamiltoniano del siguiente tipo

$$\hat{H}_{CF} = - \frac{2}{3} \mu_0 g_S \mu_B \gamma_N \hbar \sum_e \delta(r_{eN}) \hat{I}_N \cdot \hat{S}_e \quad [63]$$

donde $\delta(r_{eN})$ es la función de delta de Dirac (1 si $r_{eN} = 0$, y cero en cualquier otro caso). La utilización de la función delta le confiere significado a la palabra "contacto" utilizada para nombrar a este término. Tanto para la ecs. [62] y [63] el factor g del spin del electrón, g_S , se puede tomar como 2.

II.5.2- Acoplamiento electrónico entre spines nucleares

Para continuar con el desarrollo de la teoría del acoplamiento de spin entre dos núcleos N y N' es necesario explicar la aparición de términos en el hamiltoniano que dependan en forma bilineal de ambos spines nucleares, es decir que incluyan el producto escalar $\hat{I}_N \cdot \hat{I}_{N'}$. Esto ocurre en un hamiltoniano empírico como el de la ec. [25], que normalmente se evalúa utilizando funciones de onda de spin nuclear solamente. Sin embargo, debe ser posible igualar este término a otros que surjan del hamiltoniano total que incluye todas las interacciones físicas posibles. Dado que las interacciones físicas en consideración son de energías muy pequeñas comparadas con la energía electrónica total del sistema, sus efectos pueden evaluarse mediante la teoría de perturbaciones. Ya que las interacciones directas entre los spines nucleares se promedian a cero para un líquido isotrópico, es necesario considerar las interacciones entre los spines nucleares y electrónicos considerados en la sección II.3.1:

$$\hat{H}_{eN} = \hat{H}_{SOD} + \hat{H}_{SOP} + \hat{H}_{SD} + \hat{H}_{CF} \quad [64]$$

Al tomar a estos cuatro términos como hamiltonianos perturbativos, se obtiene que uno de ellos, \hat{H}_{SOD} , el término spin-orbital diamagnético, lleva a una expresión bilineal en los spines nucleares en su término de primer orden. Los otros tres, \hat{H}_{SOP} , \hat{H}_{SD} y \hat{H}_{CF} (spin-orbital paramagnético, spin dipolar y contacto de Fermi, respectivamente) presentan esa dependencia en el término correctivo de segundo orden.

Los términos perturbativos de primer orden son del tipo $\langle \psi | \hat{H}_{eN} | \psi \rangle$, donde \hat{H}_{eN} es la perturbación y ψ es la función de onda molecular del estado fundamental. Los términos perturbativos de segundo orden presentan una contribución a la energía del estado fundamental de la forma:

$$- \sum_{n \neq 0} \langle \psi_0 | \hat{H}_{eN} | \psi_n \rangle \langle \psi_n | \hat{H}_{eN} | \psi_0 \rangle / (U_n - U_0) \quad [65]$$

En este término ψ_0 y ψ_n se refieren a las funciones de onda del estado fundamental y del estado n -excitado, calculadas antes de incluir la perturbación electrónica-nuclear \hat{H}_{eN} ; U_n y U_0 son las energías de ψ_n y ψ_0 . Dado que este término [65] contiene a \hat{H}_{eN} dos veces va a presentar contribuciones bilineales en los spines nucleares. Por tanto, el problema de evaluar la constante de acoplamiento $J_{NN'}$ se reduce a calcular los términos correspondientes de la ec. [32] en la ec. [65]. y en $\langle \psi_{\text{nuclear}} | \hat{H} | \psi_{\text{nuclear}} \rangle$, donde \hat{H} viene dado por la ec. [25].

Se acepta [STEVENS, 1963] que los términos de segundo orden son los que dominan en la mayoría de las situaciones prácticas. El término spin-orbital diamagnético es en general pequeño [POPLE, 1964] y ha sido sistemáticamente despreciado en cálculos de acoplamientos. Su evaluación involucra integrales con singularidades en la posición de los núcleos, por lo que requiere de técnicas numéricas particulares. Sólo recientemente han aparecido métodos de cálculo de este término en la literatura [LEE, 1979; MATSUOKA, 1980; PÉREZ, 1990]. En el presente trabajo sólo se consideran los términos restantes, que dan contribuciones a $J_{NN'}$, cuando se los trata en el segundo orden.

Los tres términos \hat{H}_{SOP} , \hat{H}_{SD} y \hat{H}_{CF} pueden escribirse en la forma:

$$\hat{H}^I = \sum_N \hat{V}_N^I \cdot \hat{I}_N \quad [66]$$

donde

$$\hat{V}_N^{SOP} = 2\mu_B \hbar \gamma_N \cdot \sum_e \frac{\hat{L}_e}{r_{eN}} \quad [67]$$

$$\hat{V}_N^{SD} = 2\mu_B \hbar \gamma_N \sum_e \left(\frac{3(\hat{S}_e \cdot \hat{r}_{eN}) \hat{r}_{eN} - r_{eN}^2 \hat{S}_e}{r_{eN}^5} \right) \quad [68]$$

$$\hat{V}_N^{FC} = -\frac{16\pi}{3} \mu_B \hbar \gamma_N \sum_e \delta(\hat{r}_{eN}) \cdot \hat{S}_e \quad [69]$$

La perturbación que debe considerarse a segundo orden es entonces:

$$V = \sum_N \hat{V}_N \cdot \hat{I}_N \quad [70]$$

donde

$$\hat{V}_N = \hat{V}_N^{SOP} + \hat{V}_N^{SD} + \hat{V}_N^{FC} \quad [71]$$

Los términos de segundo orden se pueden expresar como

$$J_{NN'}^{AB} = 1/3 \text{tr} \sum_{n \neq 0} \langle 0 | \hat{V}_N | n \rangle \langle n | \hat{V}_{N'} | 0 \rangle / (E_n - E_0) \quad [72]$$

donde tr indica que debe tomarse la traza, y \hat{V}_N y $\hat{V}_{N'}$ simbolizan las perturbaciones de la ec. [71]; $|0\rangle$ representa el estado electrónico fundamental y $|n\rangle$ simboliza los estados excitados, con E_0 y E_n como sus energías respectivas.

Reemplazando en la ec. [72] \hat{V}_N y $\hat{V}_{N'}$ por sus expresiones de la ec. [71], quedan nueve términos: los términos que conducen a los tensores cruzados CF-SOP, SOP-CF, SD-SOP y SOP-SD se anulan si el $|0\rangle$ es un estado de capa cerrada, ya que \hat{V}_N^{SD} y \hat{V}_N^{FC} contienen el operador de spin, y por lo tanto, conectan dicho estado sólo con estados excitados triplete, mientras que \hat{V}_N^{SOP} lo conecta con estados singlete, de modo que el producto que aparece en cada término se anula siempre; los términos que conducen a los tensores cruzados CF-SD y SD-CF se puede demostrar que tienen traza nula y, por lo tanto, no contribuyen a J en fase isotrópica; los términos que dan origen a los tensores CF-CF, SD-SD y SOP-SOP tienen traza no nula. Esto quiere decir que, dejando de lado el término de primer orden, la constante de acoplamiento indirecto en fase isotrópica se puede expresar:

$$J_{NN'} = 1/3 \text{tr}(J_{NN'}) = J_{NN'}^{SOP} + J_{NN'}^{SD} + J_{NN'}^{FC} \quad [73]$$

II.5.3- Formalismo del propagador de polarización

Para el cálculo de energías de estado se han desarrollado métodos que se basan en la función de onda N-electrónica del estado estacionario (ver sección II.2); para el cálculo directo de propiedades transicionales pueden utilizarse las funciones de Green o funciones de respuesta [JØRGENSEN, 1981; LINDEMBERG, 1973]. El tratamiento de las funciones de Green permite obtener información transicional en un orden dado en la teoría de perturbaciones mediante un cálculo directo, sin el cálculo explícito de los estados y energías de ese orden. Por ejemplo, la función de Green de una partícula (llamada propagador del electrón) permite evaluar el potencial de

ionización y las afinidades electrónicas, mientras que la función de Green de dos partículas (llamada propagador de polarización) permite obtener información sobre energías de excitación electrónicas y fuerzas de osciladores, que pueden luego utilizarse para el cálculo de muchos otros observables (por ejemplo, polarizabilidades o constantes de acoplamiento spin-spin). Dado que los estados estacionarios no pueden, estrictamente hablando, observarse como tales a través de experimentos, dado que la observación involucra la interacción del sistema con "perturbaciones" externas, los análisis teóricos focalizados en el cálculo de observables llevan inmediatamente al estudio de propagadores de polarización como una entidad básica. La evaluación del propagador se lleva a cabo de un modo más manejable mediante la introducción del formalismo de superoperadores, en la que se considera el espacio de operadores $\{\hat{V}_N\}$ y sobre el mismo, se introducen los superoperadores identidad y hamiltoniano [GOSCINSKI, 1970].

Se considera a continuación la forma explícita de evaluar las constantes de acoplamiento de spin isotrópica para un sistema de capa cerrada con el formalismo del propagador de polarización. En general, la correlación de segundo orden a la energía se expresa como:

$$E_{NN'}^{(2)} = \frac{1}{2} \text{Re} \langle\langle \hat{V}_N; \hat{V}_{N'} \rangle\rangle_{E=0} = \sum_{n \neq 0} \langle 0 | \hat{V}_N | n \rangle \langle n | \hat{V}_{N'} | 0 \rangle / (E_n - E_0) \quad [74]$$

donde $\langle\langle \hat{V}_N; \hat{V}_{N'} \rangle\rangle$ representa la transformada de Fourier de la función de Green de dos tiempos para los operadores \hat{V}_N y $\hat{V}_{N'}$.

Una aproximación ampliamente difundida, y que es la utilizada en los cálculos llevados a cabo en este trabajo, es la conocida como FOPPA (First Order PP Aproximation), TDHF (Time dependent Hartree-Fock) o RPA (Random Phase Approximation). La misma ha sido derivada en diferentes contextos. Con el formalismo de superoperadores, ella se obtiene tomando como estado fundamental $|0\rangle$ del sistema al estado Hartree-Fock $|HF\rangle$, y truncando la base de operadores a los de excitación y desexcitación de una partícula. Un

operador monoeléctrico se puede escribir como:

$$\hat{V}_N = \sum_{i,j} \hat{V}_{ij} a_i^\dagger a_j \quad [75]$$

donde a_i^\dagger y a_j representan el operador de creación de un estado i y destrucción de un estado j respectivamente. Luego la ec. [74] se puede expresar como:

$$E_{NN'}^{(2)} = \frac{1}{2} \text{Re} \sum_{i,j} \hat{V}_{ij}(N) \hat{V}_{kl}(N') \langle\langle a_i^\dagger a_j; a_k^\dagger a_l \rangle\rangle \Big|_{E=0} \quad [76]$$

Se introducen los operadores de excitación y desexcitación del sistema tal que:

$$q_n^\dagger = a_i^\dagger a_j \quad \text{con } \langle n_i \rangle < \langle n_j \rangle$$

$$q_n = a_i^\dagger a_j \quad \text{con } \langle n_i \rangle > \langle n_j \rangle$$

donde $\langle n_i \rangle$ y $\langle n_j \rangle$ representan los números de ocupación; se puede construir el siguiente superoperador:

$$\hat{P}(E) = \begin{vmatrix} \langle\langle q_n; q_s^\dagger \rangle\rangle & \langle\langle q_n; q_s \rangle\rangle \\ \langle\langle q_n^\dagger; q_s^\dagger \rangle\rangle & \langle\langle q_n^\dagger; q_s \rangle\rangle \end{vmatrix} \quad [77]$$

que se llama propagador de polarización (PP). Al escribir la ec. [74] en función de la ec. [77] y de las matrices de los operadores [75], queda:

$$E_{NN'}^{(2)} = \frac{1}{2} \text{Re} (\hat{V}_N \hat{V}_{N'}) \hat{P}(E) \Big|_{E=0} \begin{vmatrix} \hat{V}_{N'} \\ \hat{V}_N \end{vmatrix} \quad [78]$$

Mediante la consideración explícita del hecho de que se trabaja con un estado $|HF\rangle$ de capa cerrada, es posible separar la parte de spin de la parte espacial de los orbitales, lo que conduce a la partición del propagador en ocho bloques y permite simplificar la expresión de los tres términos de la ec. [73]:

$$J_{NN'}^{SOP} = -\frac{4}{\hbar} (2\beta\hbar)^2 (\gamma_N \gamma_{N'} / 3) \sum_{1a, Jb} V_{1a, N}^{SOP, \alpha} ({}^1A + {}^1B)_{1a, Jb}^{-1} V_{Jb, N'}^{SOP, \alpha} \quad [79]$$

$$J_{NN'}^{SD} = -\frac{4}{\hbar} (\beta\hbar)^2 (\gamma_N \gamma_{N'} / 3) \sum_{1a, Jb} V_{1a, N}^{SD, \alpha, \beta} ({}^3A - {}^3B)_{1a, Jb}^{-1} V_{Jb, N'}^{SD, \alpha, \beta} \quad [80]$$

$$J_{NN'}^{FC} = -\frac{4}{\hbar} \left(\frac{4\pi\beta\hbar}{3} \right) \gamma_N \gamma_{N'} \sum_{1a, Jb} V_{1a, N}^{CF} ({}^3A - {}^3B)_{1a, Jb}^{-1} V_{Jb, N'}^{CF} \quad [81]$$

donde $1, j$ representan orbitales ocupados; a, b orbitales virtuales, y $1a, Jb$ excitaciones propias; α y β son componentes cartesianas. Las matrices $({}^3A - {}^3B)^{-1}$ y $({}^1A + {}^1B)^{-1}$ representan, respectivamente, los propagadores triplete y singulete, y $V_{1a, N}$ son los elementos de las matrices columna que representan los "perturbadores" que corresponden

a los hamiltonianos de las ec. [61], [62] y [63]. Ellos son:

$$V_{1a,N}^{SOP,\alpha} = \langle a | L_N^\alpha / \hbar r_N^3 | 1 \rangle \quad [82]$$

$$V_{1a,N}^{SD,\alpha,\beta} = \langle a | (3r_{N\alpha}r_{N\beta} - r_N^2\delta_{\alpha\beta}) / r_N^5 | 1 \rangle \quad [83]$$

$$V_{1a,N}^{CF} = \langle a | \delta(\hat{R}_N) | 1 \rangle \quad [84]$$

donde las cantidades que aparecen tienen sus significados habituales:

$\delta(\hat{R}_N)$ = función delta de Dirac cuyo argumento es el vector posición respecto del núcleo N

L_N^α = componente α del operador momento angular centrado en el núcleo N

\hat{r}_N = operador posición medido desde el núcleo N

$\delta_{\alpha\beta}$ = delta de Kroenecker

II.5.4- Contribuciones locales a la constante de acoplamiento de spin

El cálculo de constantes de acoplamiento indirecto de spin puede llevarse a cabo con las técnicas descritas en los puntos anteriores, usando distintos grados de aproximación tanto para la evaluación de la función de onda molecular como del propagador de polarización. Los métodos para el cálculo de constantes de acoplamiento utilizando tanto métodos *ab initio* o semiempíricos han sido recopilados por Kowalewski [KOWALEWSKI, 1977]. Desde su publicación, nuevos avances han sido informados anualmente en

"Specialist Periodical Reports on NMR Spectroscopy" [JAMESON, 1987]. Para profundizar en el estudio electrónico de este parámetro se han desarrollado los métodos IPPP (Inner Projections of the Polarization Propagator) [ENGELMANN, 1983] y CLOPPA (Contributions from Localized Orbitals within the Polarization Propagator Approach) [RUIZ DE AZÚA, 1986; DIZ, 1990]. los mismos permiten realizar un estudio de los mecanismos de transmisión, es decir de los factores fundamentales de la distribución electrónica molecular que dan origen al acoplamiento de spin. Dicho estudio se lleva a cabo en términos de nociones intuitivas de enlaces, pares no ligantes y antienlaces, identificando los fragmentos moleculares que definen un mecanismo dado de transmisión en términos que ponen explícitamente de manifiesto la relación entre el acoplamiento de spin y la estructura molecular.

Los elementos fundamentales para realizar un análisis CLOPPA-IPPP son el uso de orbitales localizados (OMLs) y de proyecciones internas del propagador de polarización.

II.5.4.a- Localización de orbitales moleculares

La técnica de localización que se usa fue desarrollada por Engelmann y Contreras [ENGELMANN, 1983], y se basa en el método de Verwoerd [VERWOERD, 1979]. El criterio de localización se refiere a la densidad electrónica y se aplica en forma independiente a los n orbitales canónicos ocupados $\{\phi_i\}$ y a los m vacantes $\{\phi_a\}$ de un cálculo de Hartree-Fock. Esto garantiza que el determinante de Slater construido con los n orbitales transformados $\{\psi_i\}$ representa exactamente la misma función de onda del sistema molecular que el determinante original.

A continuación se describe brevemente la técnica de localización para los orbitales ocupados. La localización de orbitales vacantes sigue un proceso totalmente análogo. El objetivo es, mediante una transformación unitaria de los n orbitales canónicos ocupados $\{\phi_i\}$, obtener un nuevo conjunto de OMs $\{\psi_i\}$ de modo que un subconjunto de los mismos esté "localizado" en un fragmento molecular dado.

El fragmento molecular se define a priori por medio de los OAs ortogonales de los átomos contenidos en el mismo $\{\chi_\mu\}$. Lo que se pide es que la población electrónica en ese fragmento tenga un máximo para una cantidad predeterminada s ($s < n$) de OMLs $\{\psi_i\}$. Sea \mathbf{P} el proyector sobre el fragmento L :

$$\mathbf{P} = \sum_{\mu \in L} |\chi_\mu\rangle\langle\chi_\mu| \quad [85]$$

Para los s OMs localizados en ese fragmento, la población electrónica está dada por:

$$L = \sum_{i=1}^s \langle\psi_i|\mathbf{P}|\psi_i\rangle = \sum_{i=1}^s \sum_{\mu \in L} |\langle\psi_i|\chi_\mu\rangle|^2 \quad [86]$$

Se pide además la ortogonalidad del nuevo conjunto de OMs:

$$S_{ij} = \langle\psi_i|\psi_j\rangle = \delta_{ij} \quad [87]$$

Siguiendo el método de multiplicadores de Lagrange, se buscan orbitales que hagan estacionario a:

$$G = L - \sum_{i,j} \lambda_{ij} S_{ij} \quad [88]$$

lo que conduce a la siguiente ecuación para los OMLs:

$$P|\psi_j\rangle = \sum_j \lambda_{ij}|\psi_j\rangle \quad [89]$$

Dados los s OMLs, una transformación unitaria entre ellos no cambia la función de localización L . Por lo tanto están definidos a menos de una transformación unitaria, hecho que puede aprovecharse para requerir que la matriz de coeficientes λ_{ij} sea diagonal. En consecuencia, sin pérdida de generalidad la ec. [89] queda planteada como un problema de autovalores y autovectores:

$$P|\psi_i\rangle = \lambda_i|\psi_i\rangle \quad [90]$$

en el subespacio generado por los n orbitales canónicos ocupados $\{\phi_i\}$. Una vez hallados $\{\lambda_i, |\psi_i\rangle\}$ se tiene que:

$$\langle\psi_i|P|\psi_i\rangle = \lambda_i \quad [91]$$

es decir que λ_i es el valor de la proyección del orbital $|\psi_i\rangle$ en el subespacio "local" generado por los OAs $\{\chi_\mu \quad \mu \in L\}$. La diagonalización de P da n orbitales nuevos $\{|\psi_i\rangle\}$, ortogonales entre sí y tales que generan exactamente la misma función de onda unideterminantal para el estado fundamental que los orbitales canónicos. Debe notarse que desapareció la preferencia explícita al número s . Si dicho número estaba bien determinado, debe haber s orbitales $\{|\psi_i\rangle\}$ con autovalor cercano a 1.0, que son los que maximizan la función L y son por lo tanto los OMLs.

Cuando se trabaja con una base mínima de valencia, el número de OMLs ocupados corresponde al número de uniones y pares no ligantes contenidos en el fragmento de interés. Los OMLs vacantes corresponden

a los antienlaces contenidos en dicho fragmento.

En el método CLOPPA, este procedimiento se implementa de un modo iterativo para obtener OMLs identificables como las uniones, pares no ligantes y antienlaces del sistema molecular completo o de algún fragmento de interés.

II.5.4.b- Proyecciones internas del propagador de polarización

Una vez identificado el conjunto de OMLs ocupados y vacantes en el fragmento de interés se determina la componente "local" J^L (es decir lo transmitido por dicho fragmento) mediante el uso de proyecciones internas del propagador de polarización [LÖWDIN, 1965] Suponiendo que existen s OMLs ocupados y t OMLs vacantes en el fragmento de interés, se definen las matrices S y T , tal que S es la matriz que rota los OMs canónicos dando los transformados $\{|\psi_1\rangle\}$ ocupados y luego selecciona los s contenidos en el fragmento de interés, y análogamente T selecciona los t OMLs vacantes. Definiendo el proyector:

$$R = S \otimes T \quad [92]$$

tal que

$$R_{|a,jb} = S_{|j} T_{ab}$$

puede escribirse formalmente el propagador proyectado en función de las matrices nA y nB totales como:

$$W = R^+ \left(R({}^nA \pm {}^nB)R^+ + \alpha(1 - R) \right)^{-1} R \quad [93]$$

donde $\alpha \neq 0$ es una constante de la cual W no depende [LÖWDIN, 1962]. Llamando W' a la inversa de dicha matriz y calculando los elementos de matriz de la perturbación directamente en términos de los OMs localizados, la componente "local" del acoplamiento entre los núcleos n y n' transmitida por un fragmento L se define como:

$$J_{NN'}^L = \sum_{l a, j b}^L U_{l a, N} W'_{l a, j b} U_{j b, N'} \quad [94]$$

donde los índices l, j se refieren a OMLs ocupados del fragmento L de interés, y a, b se refieren a OMLs vacantes del fragmento L de interés. Este es el método IPPP [ENGELMANN, 1983] para obtener la contribución a la transmisión del acoplamiento de un fragmento molecular dado.

II.5.4.c- Descomposición CLOPPA del acoplamiento indirecto de spin

La descomposición CLOPPA (Contributions from Localized Orbitals within the Polarization Propagator Approach) [RUIZ DE AZÚA, 1986; DIZ, 1990] permite la identificación de los principales enlaces, pares no ligantes y orbitales antiligantes que definen un mecanismo dado de transmisión. Se tomará como ejemplo la descomposición CLOPPA del término de contacto de Fermi. El uso de la técnica de localización permite reescribir la expresión del término de contacto de Fermi como:

$$J_{NN'}^{CF} = - \frac{16\pi}{3} \beta \hbar \gamma_N \sum_{l a, j b} U_{l a, N} ({}^3A - {}^3B)_{l a, j b}^{-1} U_{j b, N'} \quad [95]$$

donde ahora los índices se refieren a los OMLs (enlaces, pares no ligantes y antienlaces) de toda la molécula. Se puede escribir:

$$J_{NN'}^{CF} = \sum_{1a \leq 1b} J_{1a,1b} \quad [96]$$

donde

$$J_{1a,1b} = \begin{cases} [U_{1a,N} U_{1b,N'} + U_{1b,N} U_{1a,N'}] (\mathbf{A} - \mathbf{B})_{1a,1b}^{-1} & 1a \neq 1b \\ [U_{1a,N} U_{1a,N} (\mathbf{A} - \mathbf{B})_{1a,1a}^{-1}] & 1a = 1b \end{cases} \quad [97]$$

Cada término $J_{1a,1b}$ involucra a lo sumo cuatro OMLs diferentes, y puede interpretarse como la contribución al acoplamiento originada por la presencia de esos orbitales. Cada término conecta dos excitaciones virtuales $1 \rightarrow a$ y $1 \rightarrow b$ formando lo que se llamará un "camino de transmisión". La magnitud relativa de los términos $J_{1a,1b}$ en la suma de la ec. [96] da una medida de la importancia de los orbitales de cada "camino de transmisión" en la determinación del acoplamiento. Esta descomposición permite por lo tanto efectuar una interpretación directa e intuitiva de los mecanismos de transmisión. De todos modos, en situaciones normales existe una gran dispersión en la magnitud de los términos $J_{1a,1b}$ haciendo muy difícil el análisis. Sin embargo cuando existe algún mecanismo dominante, sólo unos pocos términos $J_{1a,1b}$ son significativos, lo que permite identificar con claridad cuáles son los "caminos de transmisión" y los OMLs que lo definen.

Cada camino de transmisión puede analizarse en sus dos elementos constitutivos:

a) los perturbadores $U_{1a,N}$ y $U_{1b,N'}$:

El perturbador es el elemento de matriz de la perturbación particular entre los orbitales 1 y a . Indica la intensidad con que la misma conecta esos dos orbitales. En particular, para el término de contacto de Fermi toma la forma:

$$U_{1a,N} = \langle 1 | \delta(r - R_N) | a \rangle = \psi_1(R_N) \cdot \psi_a(R_N) \quad [98]$$

que corresponde a superposición ("overlap") entre los orbitales 1 y a en la posición del núcleo n. Dado el carácter fuertemente local de esta interacción, al trabajar con OMs localizados hay sólo unos pocos perturbadores que toman valores significativos. En particular toman valores máximos cuando ambos orbitales pertenecen al entorno electrónico del núcleo n. Una interpretación análoga corresponde a $U_{jb,N'}$.

Cuando se trabaja con la aproximación monocéntrica, para evaluar $\psi_1(R_N)$ sólo se retiene de la CLOA el coeficiente asociado al orbital s del átomo n, por lo que el perturbador toma la forma :

$$U_{1a,N} = C_{1,s_N} \cdot C_{a,s_N} \cdot s_N^2(0) \quad [99]$$

El factor $s_N^2(0)$ es la densidad electrónica en la posición del núcleo n asociada a su orbital atómico s. Puede tomarse de cálculos atómicos. En general, sin embargo, en los métodos semiempíricos se le asigna un valor empírico que se determina de modo tal de minimizar la dispersión entre valores de acoplamientos calculados y medidos con dicho núcleo.

b) el elemento del propagador $W_{1a,jb}$

El propagador expresa la función respuesta del sistema molecular ante una perturbación, y es en principio independiente de la misma (sólo se particiona según su carácter real o imaginario y según su simetría de spin). El término $W_{1a,jb}$ conecta los perturbadores $1 \rightarrow a$ y $j \rightarrow b$. Debe notarse que si bien en $W_{1a,jb}$ aparecen explícitamente los OMs 1, j, a, b su valor depende de todos los OMs, expresando la respuesta de toda la molécula.

Desde el punto de vista matemático, $W_{ia,jb}$ surge de la evaluación de los propagadores que pueden definirse con los operadores de excitación a_i , i_a , j_b y b_j con la simetría de spin adecuada (triplete en el caso de CF). A su vez, cada uno de esos propagadores expresa la amplitud de probabilidad de que si una perturbación conecta los orbitales j y b , como resultado de la "propagación" de esa alteración se encuentre al sistema en el estado $a_i^\dagger|0\rangle$ (ó $i_a^\dagger|0\rangle$). Por "propagación" se entiende la modificación de la distribución electrónica molecular originada en la perturbación, dando lugar a un estado corregido $|\tilde{0}\rangle$. El elemento $W_{ia,jb}$ puede identificarse con la contribución del orbital ϕ_a al spin corregido $\tilde{\phi}_i$ cuando hay una perturbación; indica, por lo tanto, que el orbital ϕ_a (vacante) está parcialmente ocupado. Por este motivo, al analizar los efectos de segundo orden de una perturbación, debe prestarse atención no sólo a los orbitales ocupados del cálculo HF, sino también a los vacantes.

Cuando se trabaja a partir del estado de Hartree-Fock de capa cerrada, en que i,j son orbitales ocupados y a,b vacantes, el elemento $W_{ia,jb}$ representa la amplitud de probabilidad de que si la perturbación acopla los orbitales j y b (produce la "excitación virtual" $j \rightarrow b$), como resultado de la misma el electrón en i pasa al orbital a (se produce la "excitación virtual" $i \rightarrow a$). Estrictamente hablando esto significa encontrar el sistema electrónico en el estado $a_i^\dagger|HF\rangle$, que es un estado en el que el orbital a está ocupado. Es decir que en el estado corregido $|\tilde{0}\rangle$, el orbital a está parcialmente ocupado, produciendo acoplamiento de spin al interactuar con electrones en los restantes orbitales. El elemento $W_{ia,jb}$ es una medida de ese cambio en la distribución electrónica involucrando los orbitales i,j,a,b . De este modo se pone explícitamente de manifiesto la forma en que intervienen los orbitales vacantes. En consecuencia, su orientación y extensión espacial juegan un papel crucial en la definición de los mecanismos de transmisión del acoplamiento.

De lo discutido en a) y b) puede verse que los perturbadores y los elementos del propagador expresan aspectos complementarios de la transmisión: los primeros tienen que ver con la intensidad con que la perturbación produce la excitación $i \rightarrow a$, mientras que los últimos expresan la capacidad del sistema molecular para conectar dos excitaciones $i \rightarrow a$ y $j \rightarrow b$.

Las ideas del método CLOPPA se extienden también al análisis de los términos spin-orbital y spin-dipolar [DIZ, 1990]. Los elementos $W_{ia,jb}$ no dependen de la perturbación en sí, sino sólo de su simetría de spin y de su carácter real o imaginario. Por este motivo, las tendencias de estos elementos son las mismas para las interacciones CF y SD.

Entre los problemas principales estudiados con los métodos IPPP e IPPP-CLOPPA figuran la descomposición σ - π [ENGELMANN, 1983], la transmisión a través del espacio ya sea directa, o a través de un enlace C-H intermedio [CONTRERAS, 1985] y la aditividad de caminos en compuestos cíclicos y multicíclicos [CONTRERAS, 1984; TUFRÓ, 1986].

II.6- Referencias

- BINGHAM, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H.; 1975; J. Am. Chem. Soc. 97, 1285
- BLINDER, S. M.; 1965; "Advances in Quantum Chemistry" vol. II, editado por P.O.Lówdin, Academic Press, pág. 47
- BORN, M.; Oppenheimer, J. R.; 1927; Ann. Phys. 84, 457
- BOUMAN, T. D.; Hansen, A. E.; 1990; Chem. Phys. Lett., en prensa
- BOYS, S. F.; 1950; Proc. Roy. Soc.(London) A200, 542
- BOYS, S. F.; 1960; Rev. Modern Phys. 32, 296
- CHEREMISIN, A. A.; Schastnev, P. V.; 1984; J. Magn. Reson. 40, 459
- CONTRERAS, R. H.; Scusería, G. E.; 1984; Org. Magn. Reson. 22, 411
- CONTRERAS, R. H.; Natiello, M. A.; Scusería, G. E.; 1985; Magn. Reson. Rev. 9, 239
- DEWAR, M. J. S.; Haddon, R. C.; Weiner, P. K.; 1974; J. Am. Chem. Soc. 96, 253
- DEWAR, M. J. S.; Thiel, W.; 1977; J. Am. Chem. Soc. 99, 4899
- DIZ, A. C.; Ruiz de Azúa, M. C.; Giribet, C. G.; Contreras, R. H.; 1990; Int. J. Quantum Chem., en prensa
- DITCHFIELD, R.; 1974; Mol. Phys. 27, 789
- EBRAHEEM, K. A. K.; Webb, G. A.; 1977; Progress in NMR Spectroscopy, 11, 149
- EPSTEIN, S. T.; 1980; Isr. J. Chem. 19, 154
- FACELLI, J. C.; Grant, D. M.; Michl, J.; 1987; Int. J. Quantum Chem. Soc. 31, 45
- FACELLI, J. C.; Grant, D. M.; 1989; "Topics in Stereochemistry", prensa
- FERMI, E.; 1930; Z. Physik 60, 320
- FERRARO, M. B.; Natiello, M. A.; Contreras, R. H.; 1986; J. Quantum Chem. 30, 77
- GOSCINSKI, O.; Lukman, B.; 1970; Chem. Phys. Lett. 7, 573
- GRIFFIN, R. G.; Ellet, J. D.; Mehring, M.; Bullit, J. G.; Waugh, J. S.; 1972; J. Chem. Phys. 57, 2147

- HALL, G. G.; 1951; Proc. Roy. Soc.(London) A205, 541
- HANSEN, A. E.; Bouman, T. D.; 1985; J. Chem. Phys. 82, 5035
- HARRIS, R. K.; 1983; "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Pitman, London
- HEHRE, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A.; 1970; J. Chem. Phys. 53, 932
- HOLLER, R.; Lischka, H.; 1980; Mol. Phys. 41, 1017
- JAMESON, C. J.; 1981; Bull. Magn. Reson. 3, 1
- JAMESON, C. J.; 1987; "Specialist Periodical Reports on NMR Spectroscopy", Webb, G. A. (Ed.), The Chemical Soc. London
- JØRGENSEN, P.; Simons, J.; 1981; "Second Quantization-Based Methods in Quantum Chemistry", Academic Press, London-New York, cap. 6
- KOWALEWSKI, J.; 1977; Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 11, 1
- KUTZELNIGG, W.; 1980; Isr. J. Chem. 19, 193
- LEE, W. S.; Schulman, J. M.; 1979; J. Chem. Phys. 70, 1530
- LINDEMBERG, J.; Öhrn, Y.; 1973; "Propagators in Quantum Chemistry", Academic Press, London-New York
- LÖWDIN, P. O.; 1959; Adv. Chem. Phys. 2, 207
- LÖWDIN, P. O.; 1962; J. Math. Phys. 3, 969
- LÖWDIN, P. O.; 1965; Phys. Rev. 139, A357
- MATSUOKA, O.; Aoyama, T.; 1980; J. Chem. Phys. 73, 5718
- McLEAN, A. D.; 1960; J. Chem. Phys. 32, 1595
- McMICHAEL-ROHLFING, C.; Allen, L. C.; Ditchfield, R.; 1982; Chem. Phys. Lett. 86, 380
- McWEENY, R.; Sutcliffe, B. T.; 1969; "Methods of Molecular Quantum Mechanics", Academic Press, London
- ORENDT, A. M.; Arnold, B. R.; Radziszewski, J. G.; Facelli, J. C.; Malsch, K. D.; Strub, H.; Grant, D. M.; Michl, J.; 1988; J. Am. Chem. Soc. 110, 2648
- PÉREZ, J. E.; Ortiz, F. S.; Contreras, R. H.; Giribet, C. G.; Ruiz de Azúa, M. C.; 1990; J. Molec. Struct. (Theochem).
- POPLE, J. A.; Santry, D. P.; 1964; Mol. Phys. 8, 1

POPLE, J. A.; 1965; J. Chem. Phys. 43, S192

POPLE, J. A.; 1967; J. Chem. Phys. 47, 2026

POPLE, J. A.; Beveridge, D. L.; 1970; "Aproximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill, New York

RAMSEY, N. F.; 1950; Phys. Rev. 78, 699

RAMSEY, N. F.; 1953; Phys. Rev. 91, 303

RIBAS PRADO, F.; Griessner-Prettre, C.; 1982; J. Magn. Reson. 47, 103

ROOTHAAN, C. C. J.; 1960; Rev. Mod. Phys. 32, 239

RUIZ DE AZÚA, M. C.; Diz, A. C.; Giribet, C. G.; Contreras, R. H.; Rae, I. D.; 1986; Int. J. Quantum Chem. S20, 585

SCHINDLER, M.; Kutzelnigg, W.; 1983; J. Am. Chem. Soc. 105, 1360

SCHNEIDER, R. F.; 1968; J. Chem. Phys. 48, 4905

SHAVITT, I.; Karplus, M.; 1962; J. Chem. Phys. 36, 550

SHAVITT, I.; 1977; "Modern Theoretical Chemistry", vol III, H.F.Schaefer III (Ed.), Plenum, New York

SLATER, J. C.; 1929; Phys. Rev. 34, 1293

SOLUM, M. S.; Facelli, J. C.; Michl, J.; Grant, D. M.; 1986; J. Am. Chem. Soc. 108, 6464

STEVENS, R. M.; Pitzer, R. M.; Lipscomb, W. N.; 1963; J. Chem. Phys. 38, 550

TUFRÓ, M. F.; Contreras, R. H.; 1986; Z. Phys. Chemie, Leipzig 267, 873

VERWOERD, W. S.; 1979; Chem. Phys. Lett. 44, 151

CAPITULO III : CONFORMACION DE METIL ETERES AROMATICOS

- III.1- Introducción
- III.2- Procesos rotacionales
- III.3- Conformación de metil éteres aromáticos
 - III.2.1- Conformación del anisol
 - III.2.2- Conformación de metil éteres aromáticos *orto*-sustituídos
 - III.2.3- Conformación de metil éteres aromáticos no sustituídos en posición *orto*
- III.4- Preferencia conformacional y estructura
 - III.4.1- Efectos que inciden en la preferencia conformacional en metil éteres aromáticos
 - III.4.2- Efectos que inciden en la preferencia conformacional en el metil vinil éter
- III.5- Efecto de la conformación de metil éteres aromáticos sobre los parámetros de RMN
- III.6- Referencias

III.1- Introducción

La preferencia conformacional de metil-éteres aromáticos constituye actualmente un tópico de gran interés [BREEN, 1989; HUMMEL, 1988; ONDA, 1986; YAMAMOTO, 1986; NYBURG, 1986; KRUSE, 1985; SCHAEFER, 1985; OIKAWA, 1985; JARDON, 1984; KONSHIN, 1984; RITHNER, 1983; MAKRIYANNIS, 1982; ANDERSON III, 1979]. Mientras que las diferencias geométricas entre las diversas conformaciones posibles de este sustituyente son grandes, la determinación del mínimo de energía del estado fundamental para este sustituyente aromático es extremadamente difícil.

III.2- Procesos rotacionales

Cada grupo aril-metoxilo está sujeto a dos posibles procesos rotacionales: uno alrededor del enlace $C_{Ar}-O$, y el otro alrededor del enlace $O-C_{Me}$. De éstos, se espera que la rotación alrededor del enlace $C_{Ar}-O$ sea la más lenta debido a una barrera rotacional considerablemente más alta, resultado del carácter parcial de doble enlace de este enlace [MAKRIYANNIS, 1982]. Los cálculos teóricos han consustanciado esta observación [KONSCHIN, 1981; HOFER, 1978]. Las tres conformaciones posibles que surgen de la rotación alrededor del enlace $C_{Ar}-O$ para metil-éteres aromáticos son coplanar (1), perpendicular (2) y *gauche* (3) (ver Figura III.1). Para cada una de estas conformaciones principales, a su vez, surgen otras conformaciones posibles, de menor diferencia energética entre sí, de la rotación del enlace $O-C_{Me}$ cuya barrera de rotación es más baja que la del enlace $C_{Ar}-O$. En el caso de los conformeros coplanares, habría dos conformaciones principales que surgen de la rotación del metilo: la eclipsada (1a), y la sesgada o estrellada (1b), de menor energía (ver Figura III.2).

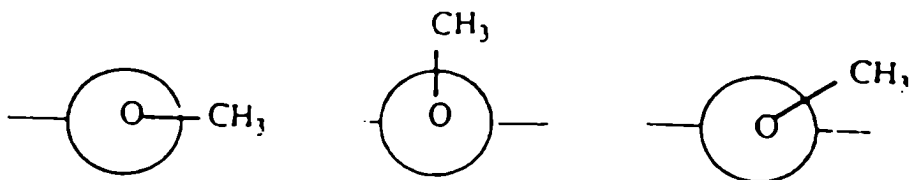
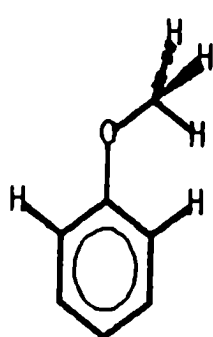
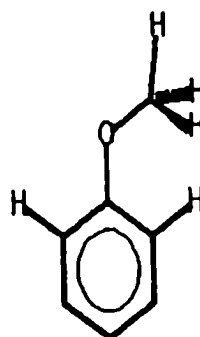


Figura III.1: Conformaciones que surgen de la rotación del enlace $C_{Ar}-O$ para metil-éteres aromáticos



1a

coplanar eclipsada



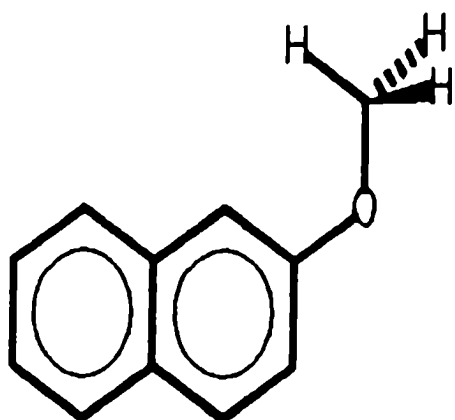
1b

coplanar sesgada

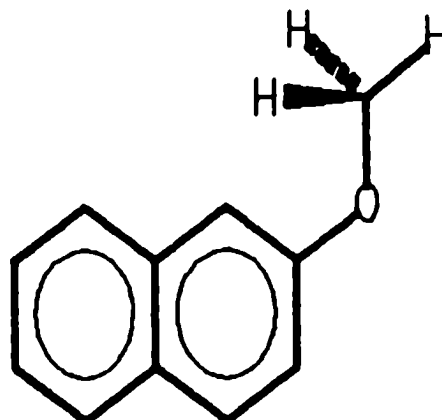
Figura III.2: Conformaciones que surgen de la rotación del enlace $O-C_{Me}$ para metil-éteres aromáticos en conformación coplanar (1)

Si comparamos las conformaciones 1, 2 y 3 con las conformaciones análogas para compuestos aromáticos conteniendo un grupo alquilo primario como sustituyente (por ejemplo, Ar-O-CH_3 vs $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_3$), una conformación perpendicular 2 es preferida en este último grupo de compuestos, probablemente debido a las interacciones estéricas entre el $\text{C}_{\text{orto}}\text{-H}$ y el grupo lateral alquilo que aparentemente desestabilizarían la conformación planar [BERG, 1985]. Sin embargo, en ausencia de sustituyentes en posición *orto*, los sustituyentes con pares no ligantes (NL) unidos a anillos aromáticos prefieren una conformación coplanar (1) a las conformaciones *gauche* (3) o perpendicular (2) [ANDERSON III, 1979]. La maximización de la conjugación entre el orbital del par NL del tipo *p* del sustituyente y el sistema aromático es comúnmente invocado para justificar esta preferencia [RADOM, 1972; KRUSE, 1982].

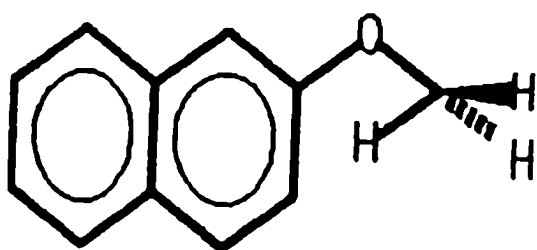
De la rotación alrededor del enlace $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$, se puede ver que para los metil éteres aromáticos existen dos posibles conformeros coplanares. Cuando es necesario distinguir entre sí estos conformeros, por lo general se los denomina *cis* o *trans* a algún sustituyente en particular, según el metoxilo se encuentre "volcado" hacia ese sustituyente o hacia el lado contrario de ese sustituyente. En sistemas aromáticos que presenten una característica estructural "fija" que se pueda utilizar como referencia, en general se los denomina *Z* o *E* según el metoxilo se encuentre "volcado" hacia esa característica estructural o hacia el lado contrario. Por ejemplo, en el caso del 2-metoxi-naftaleno, se denomina a ambos conformeros coplanares *Z* o *E*, según el metoxilo se halle hacia al anillo adyacente o hacia el lado contrario. En la Figura III.3 se indican los conformeros coplanares para el 2-metoxi-naftaleno.



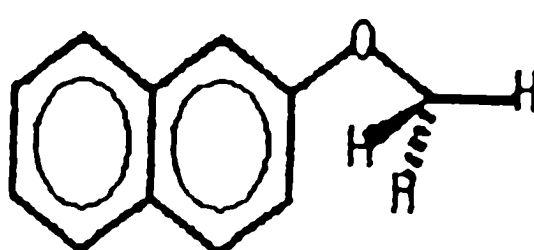
Z eclipsado



Z sesgado



E eclipsado



E sesgado

Figura III.3: Conformaciones coplanares para el 2-metoxi-naftaleno

III.3- Conformación de metil éteres aromáticos

III.3.1- Conformación del anisol

Los estudios recientes de RMN [RITHNER, 1983; JARDON, 1984; SCHAEFER, 1985] y de microondas [ONDA, 1986] han coincidido con los estudios teóricos [ANDERSON III, 1979; MAKRIYANNIS, 1982; KONSCHIN, 1984] en que el anisol existe en una conformación coplanar (1) tanto en solución como en fases gaseosa y sólida. La evidencia experimental presentada en estos trabajos para las conformaciones del anisol en solución y en fase gaseosa es "indirecta", es decir no ha sido informada la observación directa de conformaciones individuales "congeladas". Recientemente, mediante un estudio de Espectroscopía de Masa de Tiempo de Vuelo (TOFMS), Breen *et al.* han presentado evidencia "directa" de que existe una única conformación de mínima energía del grupo metoxilo en el caso del anisol en fase gaseosa [BREEN, 1989]. En realidad, en el caso del anisol en fase gaseosa o en solución, habría dos posibles conformeros coplanares al sistema π , cada conformero presentando al $-CH_3$ del metoxilo volcado con una orientación hacia un lado o hacia el otro del enlace $C_{Ar}-O$. Existe consenso de que ocurre una rápida interconversión entre los dos rotámeros coplanares del anisol en solución a temperatura ambiente [SCHAEFER, 1984]. Dada la situación estructural-electrónica simétrica que presenta el anisol, la población de ambos conformeros coplanares es la misma, y las propiedades que puedan depender de la conformación del metoxilo en este compuesto están promediadas.

III.3.2- Conformación de metil éteres aromáticos *orto*-sustituídos

En el caso de las conformaciones de metoxiarilos polisustituídos básicamente pueden plantearse dos situaciones estructurales diferentes según el equilibrio dinámico entre ambos conformeros coplanares se vea impedido o no. El caso de equilibrio impedido puede darse cuando una de las posiciones *orto* al metoxilo

está sustituida, o cuando ambas posiciones *orto* están sustituidas. Cuando ambas posiciones *orto* al metoxilo están sustituidas, existe probada evidencia de que el metoxilo adopta una conformación perpendicular (2) al plano del anillo, para compuestos tanto en solución como en fase sólida y fase gaseosa [ANDERSON III, 1979]. Un indicativo de esta conformación para el grupo metoxilo es el valor del desplazamiento químico del carbono del metoxilo [DHAMI, 1966; MAKRIYANNIS, 1982], así como el desplazamiento químico de los carbonos del anillo en posiciones *orto* y *para* [KALABIN, 1982].

Para compuestos con sólo una posición *orto* sustituida, ha habido cierta controversia en los últimos años, en particular con la conformación del *o*-dimetoxibenceno. En el estado sólido, el *o*-dimetoxibenceno prefiere una orientación planar de los átomos pesados, probablemente debida a fuerzas de empaquetamiento cristalino. En la fase vapor, el espectro fotoelectrónico puede ser interpretado como surgiendo de una conformación en la que un grupo metoxilo está coplanar, y el otro está perpendicular al plano del anillo. Los cálculos STO-3G de optimización parcial de la geometría para este compuesto encontraron que las conformaciones "toda coplanar" y la "uno coplanar-uno perpendicular" diferían sólo en 0.1 kJ/mol de energía. En esa situación, los términos de entropía favorecerían a las formas no planares en el equilibrio conformacional. Los resultados STO-3G también implicarían que en la conformación planar las interacciones electrónicas más que las estéricas serían el factor causante de la no planaridad [ANDERSON III, 1979]. En solución, el momento dipolar observado, el coeficiente de partición y los tiempos de relajación dieléctrica aparentemente requerirían formas no planares del *o*-dimetoxibenceno. Se ha sugerido que los espectros de RMN protónico [MARTIN, 1963] y de carbono [DHAMI, 1966] tendrían las mismas implicancias, pero aparentemente los desplazamientos químicos de carbono también son consistentes con una conformación planar del grupo metoxilo si presenta un solo sustituyente en posición *orto*. Los tiempos de relajación spin-red de los carbonos de los metoxilos han dado clara evidencia de la conformación planar de ambos metoxilos [KNITTEL, 1981]. Se arriba a la misma conclusión sobre la conformación de este compuesto con mediciones de la constante de acoplamiento a

cinco enlaces entre los protones del metilo y el protón *orto cis* al grupo metoxilo, $^5J_{H,CH_3}^{orto}$, en este compuesto [SCHAEFER, 1983]. Se ha observado que esta constante de acoplamiento es indicativa de la conformación del metoxilo, y que la transmisión de la información de spin ocurre predominantemente por un mecanismo a través del espacio [DE KOWALEWSKI, 1981]. Breen *et al.*, en el estudio de Espectrometría de Masa de Tiempo de Vuelo ya mencionado (*vide supra*), llegan a la conclusión que el *o*-dimetoxibenceno en fase gaseosa existiría en una única conformación, pero no pueden establecer ésta sin ambigüedad [BREEN, 1989]. Si bien esta discusión no está cerrada, ya que aparentemente las diferentes técnicas conducen a distintas conformaciones para este compuesto, los estudios de desplazamiento químico de carbono (Capítulo IV), de las constantes de acoplamiento C-H (Capítulo V) y de desplazamiento químico de oxígeno (Capítulo VI) realizados en esta Tesis para son consistentes con una conformación "toda coplanar" para este compuesto [BIEKOFYSY, 1989; 1990a; 1990b].

III.3.3- Conformación de metil éteres aromáticos no sustituidos en posición *orto*

Finalmente estaría el caso de aril-metoxi compuestos polisustituídos en los que no se encuentra impedido el equilibrio entre los dos conformeros coplanares (siempre hablando de estos compuestos en solución o en fase gaseosa). Acá habría que distinguir dos casos: aquellos compuestos que presentan una situación estructural-electrónica simétrica, y aquellos que presentan una situación estructural-electrónica asimétrica. En el primer caso, al igual que en el anisol, la población de ambos conformeros coplanares es la misma, y las propiedades que dependen de la conformación del metoxilo se observan promediadas [SCHAEFER, 1984]. En aquellos compuestos que presentan una situación estructural-electrónica asimétrica, probablemente la población de los conformeros no sea la misma, y el metoxilo adopte una conformación preferencial. Tal es el caso, por ejemplo, del 2-metoxinaftaleno. En este compuesto, el metoxilo adopta preferencialmente una conformación coplanar Z, es

decir orientado hacia C(1) [MERSH, 1983]. Otro ejemplo es la 4-metoxi-2-nitroanilina, en la que se observó inequívocamente que el metoxilo adopta una conformación coplanar *cis* al grupo nitro [CONTRERAS, 1982]. En ese trabajo, se postula que la preferencia conformacional del metoxilo en la 4-metoxi-2-nitroanilina está relacionado con el efecto conjugativo que presentan las *orto*-nitroanilinas.

III.4- Preferencia conformacional y estructura

III.4.1- Efectos que inciden en la preferencia conformacional en metil éteres aromáticos

Si bien la estructura y la conformación de un compuesto se dan como un fenómeno global, la racionalización de los procesos intramoleculares, es decir, cómo una parte de una molécula modifica y es modificada por el resto, resulta de suma utilidad tanto por la ganancia en la comprensión de la estructura de la materia como por la ganancia en predictibilidad para procesos aún no estudiados. A tal fin, es conveniente tomar modelos simplificados en los que se aísla una porción considerando los procesos y los mecanismos como independientes del resto. En el caso de la conformación de metil éteres aromáticos, en una primera aproximación podemos distinguir dos problemáticas interrelacionadas que resultan difícilmente separables: la incidencia de la estructura del resto de la molécula sobre la conformación que adopta el metoxilo, y la incidencia de la conformación del metoxilo sobre la estructura del resto de la molécula.

a) incidencia de la estructura del resto de la molécula sobre la conformación que adopta el metoxilo

Para los casos en que la interconversión entre ambos conformeros coplanares se halla impedida, generalmente por la presencia de un sustituyente en posición *orto*, la conformación adoptada por el metoxilo sería la coplanar "no impedida" y es razonable la suposición de que ese compuesto se halla en un 100 % en ese conformero, a pesar de los resultados contradictorios en la literatura sobre este punto (*vide supra*). Con respecto al caso en que la interconversión entre ambos conformeros coplanares no se halla impedida, y cuando se presenta una situación estructural-electrónica asimétrica, resulta de interés el análisis de los factores estructurales que deciden la preferencia conformacional del metoxilo. Sobre este aspecto no hay una comprensión acabada, y en la literatura se manejan una serie de hipótesis al respecto. Un estudio estructural similar realizado recientemente para éteres insaturados revela la complejidad de los estudios de esta naturaleza [BOND, 1990] (*vide infra*). A continuación se detallan algunas hipótesis de la literatura referidos a los factores estructurales que deciden la conformación del metoxilo:

El conformero de menor energía para los metil éteres aromáticos, con el grupo metoxilo coplanar al anillo aromático, tiene como principales estructuras canónicas de resonancia a las formas (A) y (B) de la Figura III.4 . Sin embargo, la conocida [KARABATSOS, 1970; LARSON, 1978; HINE, 1981] y ahora espectroscópicamente distinguible [MERSH, 1981] preferencia por la orientación *cis* del metil-vinil-éter sugeriría que la forma de resonancia (A) debería tener mayor peso en la composición de las estructuras de resonancia para este conformero del anisol [KRUSE, 1982]. Una descripción orbital molecular adicional complementaria sugiere que los metil éteres aromáticos prefieren una orientación *cis* a la posición *orto* de mayor densidad π -electrónica [KRUSE, 1985]. Los grupos metoxilo en sistemas aromáticos para los cuales las contribuciones de las formas resonantes principales no son equivalentes muestran una marcada preferencia conformacional. Esta

preferencia es menor que la que ocurre en metil-vinil-éteres debido a que en los sistemas aromáticos ambos enlaces $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ presentan un carácter parcial de doble enlace debido a la resonancia aromática.

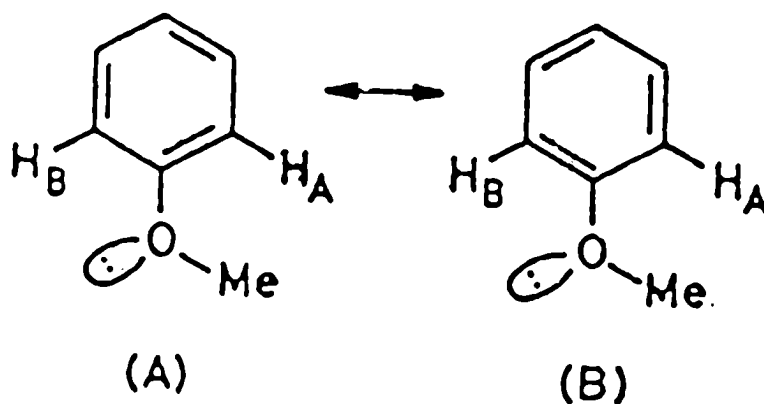


Figura III.4: Principales formas canónicas de resonancia para el anisol

b) incidencia de la conformación del metoxilo sobre la estructura del resto de la molécula

El análisis de la estructura totalmente optimizada para el anisol coplanar permite evaluar este punto. En la Figura III.5 se presenta la geometría totalmente optimizada *ab initio* a nivel STO-3G para el anisol coplanar [KONSCHIN, 1983].

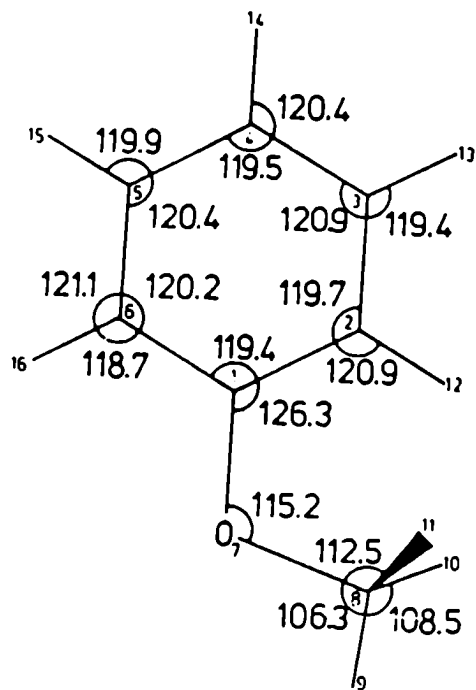
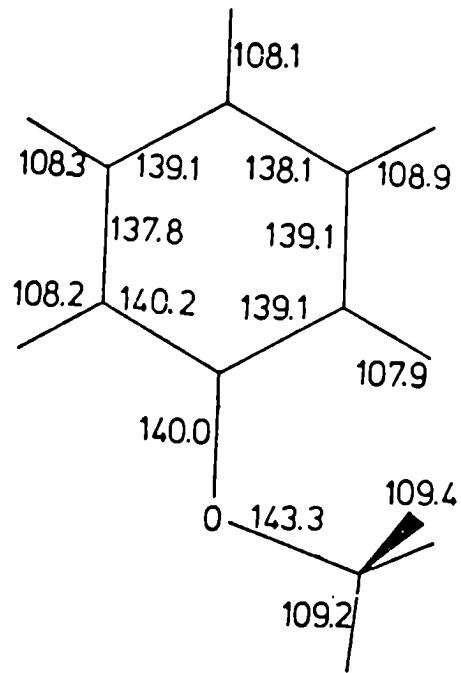


Figura III.5: Geometría totalmente optimizada *ab initio* a nivel STO-3G para el anisol coplanar.

Los cálculos STO-3G de optimización global para la geometría del confórmero planar del anisol muestran una marcada asimetría en cuanto a las longitudes de enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ (1.3914 Å para el enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ *cis* al grupo metoxilo y 1.4020 Å para el enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ *trans*) [KONSCHIN, 1983]. Recientes experimentos de RMN sugieren que la orientación de un sustituyente asimétrico como el grupo metoxilo en el anisol planar afecta a las longitudes de enlace de manera tal que el enlace más corto, i.e. el enlace de mayor carácter de doble enlace, está *cis* al enlace $O-C_{\text{Me}}$ [SCHAEFER, 1984]. Se ha sugerido que un aumento en la preferencia conformacional sería paralelo a un incremento de la fuerza del enlace [KRUSE, 1985]. Asimismo, se observa del análisis de los parámetros geométricos para el anisol completamente optimizado STO-3G [KONSCHIN, 1983], que la longitud del enlace C-H que se encuentra *cis* al grupo metoxilo coplanar, 1.0786 Å, es menor que la respectiva longitud de enlace *trans*, 1.0822 Å.

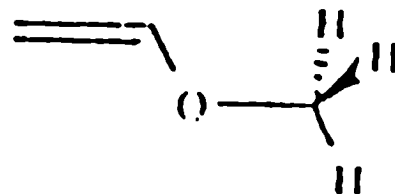
III.4.2- Efectos que inciden en la preferencia conformacional en el metil vinil éter

El metil vinil éter constituye un excelente modelo para el estudio de las interacciones involucradas en la preferencia conformacional de los metil éteres aromáticos. Recientemente, Bond *et al.* han realizado un estudio *ab initio* en el que evaluaron teóricamente los diversos efectos postulados para explicar la preferencia conformacional de este compuesto [BOND, 1990]. Dada la semejanza estructural entre el metil vinil éter y los metil éteres aromáticos, es probable que la incidencia de esos efectos en estos compuestos sea similar.

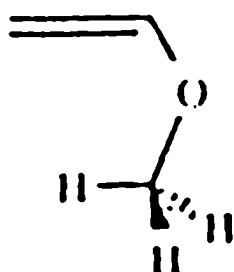
La preferencia conformacional del metil vinil éter ha sido estudiada extensamente durante los últimos años, tanto desde el punto de vista experimental como teórico [BOND, 1990; KLESSINGER, 1982; CADIOLI, 1982; NOBES, 1981; BERNARDI, 1976]. Se ha demostrado que este compuesto adopta la conformación *syn* (1a) preferencialmente a la *anti* (1b). La causa por la que se favorece la conformación aparentemente más congestionada ha sido objeto de numerosas hipótesis.



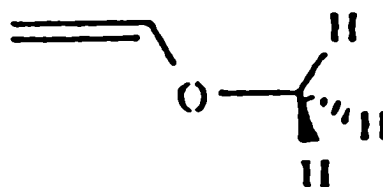
syn sesgada (1a)



anti sesgada (1b)



syn eclipsada (1c)



anti eclipsada (1d)

Figura III.6: Conformaciones del metil vinil éter

A continuación se detallan las principales interacciones que se evaluaron en el estudio de la preferencia conformacional del metil vinil éter [BOND, 1990]:

- Pseudoaromaticidad:

Bernardi *et al.* propusieron que las interacciones no enlazantes serían las responsables de la conformación preferencial *syn* para este compuesto. Sugirieron la combinación fuera de fase de orbitales *s* entre los hidrógenos del metilo salidos del plano (como un pseudo orbital *p*) y el orbital *p* del carbono del metilo, formando un orbital del tipo π para este fragmento molecular. Mediante la combinación de este orbital de tipo π , con el orbital π del enlace C-C y el par no ligante tipo *p* del oxígeno, se obtiene un sistema de cinco centros y seis electrones π . En la conformación *syn* sesgada (1a) esta interacción daría lugar a una estabilización de pseudoaromaticidad, que no sería posible en la conformación *anti*. Esta interacción de pseudoaromaticidad no podría establecerse cuando el grupo metoxilo es rotado a la conformación *anti*-sesgada (1b), ni cuando el metilo es rotado a la conformación *syn*-eclipsada (1c). Por tanto, debido a la estabilización de pseudoaromaticidad, las barreras rotacionales para el conformero *syn*-sesgado deberían ser bastante elevadas. En contraste, la barrera de rotación del metilo al pasar de la conformación *anti*-sesgada a la *anti*-eclipsada debería ser menor dado que en este caso no se "rompería" la pseudoaromaticidad [BERNARDI, 1976]. El concepto básico que sostiene esta hipótesis fue sugerido por Hehre para explicar la preferencia que presentan los grupos metilos de eclipsar a dobles enlaces [HEHRE, 1973]. Si bien las preferencias conformacionales de una serie de compuestos han sido racionalizadas utilizando esta explicación, se demostró que este factor no es determinante en la conformación del metil vinil éter [BOND, 1990].

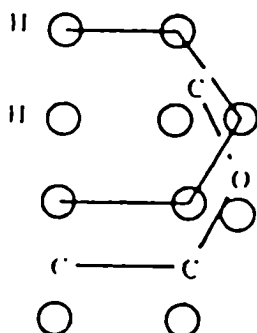


Figura III.7: Interacciones orbitales para la configuración pseudoaromática de seis electrones y cinco centros.

- Interacciones electrostáticas:

Bond *et al* encontraron que existe una proporcionalidad directa entre la diferencia en el momento dipolar de los dos conformeros y la diferencia en la energía de éstos. En el conformero *syn* las componentes vectoriales del dipolo tienden a cancelarse, mientras que en el conformero *anti* tienden a reforzarse. Se encontró que el dipolo molecular es el factor primario que determina la preferencia *syn* para la serie de compuestos $H_n X=CHOR$ ($X = B, C, N, O$, y $R = H, CH_3$) [BOND, 1990].

- Interacciones orbitales:

a) Interacciones hiperconjugativas del par no ligante del oxígeno del tipo sp^2 :

Larson *et al.* sugirieron que las interacciones hiperconjugativas entre el par no ligante del oxígeno que se encuentra en el plano y los orbitales C-C σ^* ó C-H σ^* podrían ser los responsables de la conformación adoptada por el metil vinil éter. En la Figura III.8 se ejemplifican estas interacciones para el vinil alcohol. Estos autores argumentan que el orbital C-C σ^* sería un mejor aceptor que el C-H σ^* ; por lo tanto, la conformación *syn* estaría favorecida con respecto a la *anti* [LARSON, 1978].

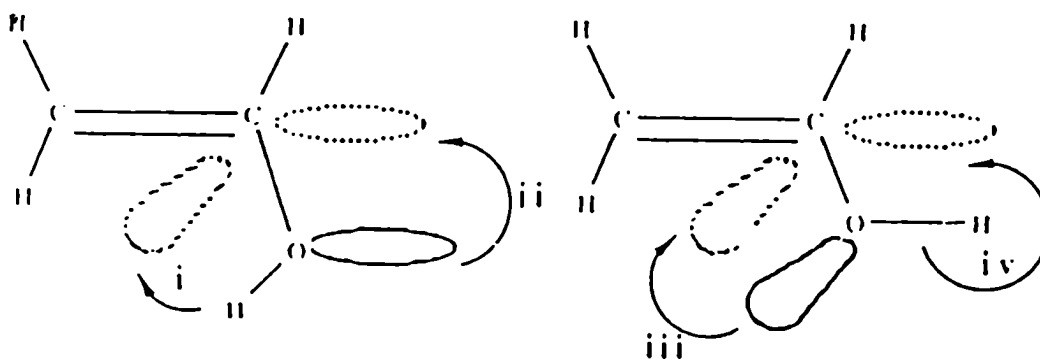


Figura III.8: Interacciones hiperconjugativas entre (i) O-H σ y C-H σ^* (ii) par no ligante del oxígeno y C-C σ^* (iii) par no ligante del oxígeno y C-H σ^* (iv) O-H σ y C-C σ^*

Las interacciones hiperconjugativas $\sigma \rightarrow \sigma^*$ mencionadas fueron evaluadas en el metil vinil éter y se encontró que no eran relevantes en la determinación de la conformación de este compuesto [BOND, 1990]. Es interesante mencionar que Bond *et al.* incluyeron en este cálculo lo que denominan interacciones del "lóbulo trasero" del par no ligante. La no inclusión de esta interacción sería el principal factor que hacía inconsistentes a los análisis previos. Estas interacciones se dan con el orbital C-C σ^* en la conformación *anti* y con el C-H σ^* en la conformación *syn*, y serían de magnitud considerable dado que el par no ligante del tipo sp^2 posee un carácter *s* significativamente mayor (44% vs 22%) que el que posee el orbital O-H, y por tanto, presenta mayor densidad electrónica en su parte posterior que el orbital O-H.

b) Interacciones hiperconjugativas del enlace O-C_{Me} :

El enlace O-C_{Me} no se hiperconjuga tan efectivamente con los orbitales C-C σ^* ó C-H σ^* como lo hace el par no ligante del oxígeno del tipo sp^2 . Sin embargo, hay una pequeña contribución debida a estas interacciones (1.9 Kcal/mol) que favorece la conformación *syn* para el metil vinil éter [BOND, 1990].

c) Interacciones hiperconjugativas del enlace C-O:

Existe una interacción que favorece la conformación *syn* en 1.1 Kcal/mol con respecto a la *anti*. Esta interacción se origina en la débil superposición del orbital C-O σ^* con el enlace C-H del metilo que se encuentra *trans* al enlace C-O σ . Esta interacción se ve reforzada al aumentar el ángulo de enlace C-C-O, desplazando de esta manera el orbital antiligante al orbital C-H σ . Esto es lo que ocurre cuando la conformación cambia de *anti* a *syn* dado que el ángulo de enlace C-C-O es mayor en el conformero *syn* que en el *anti* [BOND, 1990].

d) Interacciones conjugativas del par no ligante tipo p del oxígeno :

Contrariamente a lo comunmente pensado de que "no existen diferencias significativas en las interacciones π de ambos conformeros para estos sistemas" [LARSON, 1978], Bond *et al.* encontraron una energía de conjugación 6.1 Kcal/mol mayor para la conformación *syn* que para la *anti* en el metil vinil éter. El ángulo de enlace C-C-O es mayor en el conformero *syn* que en el *anti*. En los sistemas alílicos, los átomos terminales portan toda la densidad electrónica de los orbitales no enlazantes y tienen signos matemáticos opuestos. Por lo tanto, al apartar los lóbulos de ambos orbitales, como sucede al aumentar el ángulo de enlace C-C-O , decrece la repulsión permitiendo así una mayor ocupación del orbital [BOND, 1990].

III.5- Efecto de la conformación de metiléteres aromáticos sobre los parámetros de RMN

Se han informado diversos efectos de la conformación del metoxilo sobre una serie de propiedades medibles mediante experimentos de resonancia magnética nuclear (los efectos relacionados con los desplazamientos químicos de carbono, con las constantes de acoplamiento carbono-protón, y con los desplazamientos químicos de oxígeno se comentan en los capítulos IV, V y VI respectivamente):

- Se ha informado un desapantallamiento del protón *orto-cis* al metoxilo en conformación coplanar [CONTRERAS, 1985]. Una estimación cuantitativa del efecto de desapantamiento protónico producido por un entorno congestionado fue obtenida experimentalmente, en base a las desviaciones de la regla de aditividad de los protones *orto* al grupo metoxilo en anisoles *orto*-sustituídos. La influencia de este cambio conformacional sobre el δ_H fue también analizado desde el punto de vista teórico. Los cálculos del tensor de apantallamiento magnético se realizaron en el nivel INDO de aproximación con el método GIAO (Gauge Invariant Atomic Orbitals) [LONDON, 1937].

- Una constante de acoplamiento interprotón a cinco enlaces de signo negativo fue medida en una conformación *cis* del grupo metoxilo [SCHAEFER, 1976a; 1976b]. La constante de acoplamiento fue estudiada teóricamente mediante el método PRMO (Partially Restricted Molecular Orbital) [ENGELMANN, 1981] en el nivel INDO, y se encontró que este acoplamiento a cinco enlaces era principalmente transmitido mediante un mecanismo a través del espacio [DE KOWALEWSKI, 1981]. Este efecto se utilizó para la determinación de la conformación del grupo metoxilo en compuestos en los que el efecto estérico no es el determinante de la conformación [CONTRERAS, 1982; SCHAEFER, 1984; BLONSKI, 1984; SALMAN, 1985].

- Los experimentos de efecto nuclear de Overhauser (NOE) y las mediciones de relajación, han sido sugeridos para la evaluación de la preferencia conformacional de metil éteres aromáticos, así también para su utilización como sonda sensitiva de la densidad Π -electrónica aromática [KRUSE, 1985].

- Los acoplamientos $^1J_{C_{Me}-H}$ del grupo metoxilo en conformación coplanar son sensibles a los efectos de sustituyentes en anisoles sustituidos en posiciones *meta*, *para* [YODER, 1969] y *orto* [HESS, 1971]. La maximización de la conjugación entre el orbital del par no ligante del oxígeno del tipo *p* y el sistema aromático, que se produce en la conformación coplanar del metoxilo, permitirían la transmisión de los efectos de los sustituyentes del anillo sobre el enlace $C_{Me}-H$. Esta sería una prueba indirecta de la conformación coplanar que adoptan estos compuestos en solución. Se ha encontrado una correlación lineal entre la constante de acoplamiento $C_{Me}-H$ a un enlace, y los σ_m y σ_p de Hammet para anisoles *meta*- y *para*-sustituidos [YODER, 1969]. La constante de acoplamiento $C_{Me}-H$ a un enlace se sugirió como sonda de los efectos *orto* de sustituyentes. Dado que los acoplamientos C-H son independientes de los efectos anisotrópicos, y generalmente se considera que son función de la carga nuclear efectiva del carbono y el carácter *s* del enlace C-H [GRANT, 1965], este parámetro se sugirió como sonda de la naturaleza electrónica del estado fundamental de

compuestos aromáticos *orto*-sustituídos, que generalmente no son incluidos en correlaciones lineales de energía libre [HESS, 1971].

III.6- Referencias

- ANDERSON III, G. M.; Kollman, P. A.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N.; 1979; J. Am. Chem. Soc. 101, 2344
- BERG, U.; Liljefors, T.; Roussel, C.; Sandström, J.; 1985; J. Acc. Chem. Res. 18, 80
- BERNARDI, F.; Epiotis, N. D.; Yates, R. L.; Schlegel, H. B.; 1976; J. Am. Chem. Soc. 98, 2385
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1989; Magn. Reson. Chem. 27, 158
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; 1990a; J. Molec. Struct. (Theochem) 210, 211
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; 1990b; J. Phys. Chem. 94, 7418
- BLONSKI, W. J. P.; Hruska, F. E.; Wildman, T. A.; 1984; Org. Magn. Reson. 20, 40
- BOND, D.; von Ragué Schleyer, P.; 1990; J. Org. Chem. 55, 1003
- BREEN, P. J.; Bernstein, E. R.; Secor, H. V.; Seeman, J. I.; 1989; J. Am. Chem. Soc. 111, 1958
- CADIOLI, B.; Gallinello, E.; Pincelli, U.; 1982; J. Mol. Struct. 78, 215
- CONTRERAS, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1982; J. Mol. Struct. (Theochem) 81, 147
- CONTRERAS, R. H.; Ferraro, M. B.; de Kowalewski, D. G.; Díaz, L.; 1985; Magn. Reson. Chem. 23, 296
- DE KOWALEWSKI, D. G.; Contreras, R. H.; Engelmann, A. R.; Facelli, J. C.; Durán, J. C.; 1981; Org. Magn. Reson. 17, 199
- DHAMI, K. S.; Stothers, J. B.; 1966; Can. J. Chem. 44, 2855
- ENGELMANN, A. R.; Contreras, R. H.; Facelli, J. C.; 1981; Theoret. Chim. Acta 59, 17
- GRANT, D. M.; Litchman, W. M.; 1965; J. Am. Chem. Soc. 87, 3994
- HEHRE, W. J.; Salem, L.; 1973; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 754
- HESS, R. E.; Schaefer Jr., C. D.; Yoder, C. H.; 1971; J. Org. Chem. 36, 2201
- HINE, J.; Linden, S. M.; 1981; J. Org. Chem. 46, 1635

HOFER, O.; 1978; Monatsh. Chem. 109, 405

HUMMEL, W.; Huml, K.; Bürgi, H. B.; 1988; Helv. Chim. Acta 71, 1291

JARDON, P. W.; Vickery, E. H.; Pahler, L. F.; Pourahmady, N.; Mains, G. J.; Eisenbraun, E. J.; 1984; J. Org. Chem. 49, 2130

KALABIN, G. A.; Kushnarev, D. F.; Valeyev, R. B.; Trofimov, B. A.; Fedotov, M. A.; 1982; Org. Magn. Reson. 18, 1

KARABATSOS, G. J.; Fenoglio, D. J.; 1970; Topics Stereochem. 5, 167

KLESSINGER, M.; Zywiets, A.; 1982; J. Mol. Struct. (Theochem) 7, 341

KNITTEL, J. J.; Makriyannis, A.; 1981; J. Med. Chem. 24, 906

KONSCHIN, H.; Tylli, H.; Grundfelt-Forsius, C.; 1981; J. Mol. Struct.(Theochem) 77, 51

KONSCHIN, H.; 1983; J. Mol. Struct. (Theochem) 105, 213

KONSCHIN, H.; 1984; J. Mol. Struct. (Theochem) 110, 311

KRUSE, L. I.; Cha, J. K.; 1982; J. Chem. Soc., Chem. Commun. 23, 1329

KRUSE, L. I.; DeBrosse, C. W.; Kruse, C. H.; 1985; J. Am. Chem. Soc. 107, 5435

LARSON, J. R.; Epiotis, N. D.; Bernardi, F.; 1978; J. Am. Chem. Soc. 100, 5713

LONDON, F.; 1937; J. Phys. Radium 8, 397

MAKRIYANNIS, A.; Fesik, S.; 1982; J. Am. Chem. Soc. 104, 6462

MARTIN, J. S.; Dailey, B. P.; 1963; J. Chem. Phys. 39, 1722

MERSH, J. D.; Sanders, J. K. M.; 1981; Tetrahedron Lett., 4029

MERSH, J. D.; Sanders, J. K. M.; Matlin, S. A.; 1983; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 306

NOBES, R. H.; Radom, L.; Allinger, N. L.; 1981; J. Mol. Struct. (Theochem) 85, 185

NYBURG, S. C.; Faerman, C. H.; 1986; J. Mol. Struct. (Theochem) 140, 347

ONDA, M.; Toda, A.; Mori, S.; Mikami, N.; Ito, M.; 1986; Chem. Phys. Lett. 116, 50

OIKAWA, A.; Abe, H.; Mikami, N.; Ito, M.; 1985; Chem. Phys. Lett. 116, 50

- RADOM, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A.; Carlson, G. L.; Fateley, W. G.; 1972; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 308
- RITHNER, C. D.; Bushweller, C. H.; Gensler, W. J.; Hoogasian, S.; 1983; J. Org. Chem. 48, 1491
- SALMAN, S. R.; 1985; Magn. Reson. Chem. 23, 119
- SCHAEFER, T.; Chum, K.; 1976a; Can. J. Chem. 54, 2231
- SCHAEFER, T.; Gesser, H. D.; Rowbotham, J. B.; 1976b; Can. J. Chem. 54, 2235
- SCHAEFER, T.; Laatikainen, R.; 1983; Can. J. Chem. 61, 224
- SCHAEFER, T.; Wildman, T. A.; Peeling, J.; 1984; J. Magn. Reson. 56, 144
- SCHAEFER, T.; Salman, S. R., Wildman, T. A.; Penner, G. H.; 1985; Can. J. Chem. 63, 782
- YAMAMOTO, S.; Okuyama, K.; Mikami, N.; Ito, M.; 1986; Chem. Phys. Lett. 125, 1
- YODER, C. H.; Tuck, R. H.; Hess, R. E.; 1969; J. Am. Chem. Soc. 91, 539

**CAPITULO IV : EFECTO CONFORMACIONAL DEL GRUPO METOXILO SOBRE LOS
DESPLAZAMIENTOS DE CARBONO**

- IV.1- Introducción
- IV.2- Estudio de los efectos de sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de carbono
 - IV.2.1- Introducción
 - IV.2.2- Efectos electrónicos introducidos por un sustituyente Y sobre un anillo aromático
 - IV.2.3- Correlaciones entre parámetros de sustituyente (σ) y los desplazamientos químicos inducidos por el sustituyente (SCS)
 - IV.2.4- Interacción de dos o más sustituyentes entre sí
- IV.3- Estudio del efecto de la conformación del grupo metoxilo sobre δ_c
 - IV.3.1- Introducción
 - IV.3.2- Valores experimentales de anisoles *orto*-sustituídos
 - IV.3.3- Estimación experimental del efecto
 - IV.3.4- Cálculo teórico de los desplazamientos químicos de carbono para el anisol coplanar
- IV.4- Efecto conformacional del metoxilo coplanar "fijo" sobre δ_c para sistemas aromáticos no bencénicos
- IV.5- Efecto de la preferencia conformacional del metoxilo no determinada por interacciones estéricas
- IV.6- Referencias

IV.1- Introducción

Desde el comienzo de la década del '70, la espectroscopía de resonancia magnética nuclear del núcleo de carbono-13 (^{13}C -RMN) se ha convertido en una poderosa herramienta para la elucidación estructural de compuestos orgánicos. Un número creciente de libros de texto, monografías, artículos y colecciones de datos han sido publicados referidos tanto al método como prácticamente a toda variedad de compuestos [DUDDECK, 1986; LEVY, 1980; BREITMAIER, 1979; WEHRLI, 1976; STOTHERS, 1972; y otras citas incluidas en estos trabajos]. La espectroscopía de ^{13}C -RMN presenta una serie de ventajas sobre la espectroscopía de ^1H -RMN cubre un rango mucho mayor que la de hidrógeno (ca. 250 ppm para moléculas orgánicas neutras), es más sensible a cambios estructurales que ésta, y más aún, permite el monitoreo del esqueleto de una molécula orgánica y no de su periferia. Por otro lado, la dependencia estructural de los desplazamientos químicos de carbono (δ_{C}) es más intrincada que la de los protones: la posición de una resonancia de carbono está sujeta a una variedad de influencias estructurales, y comúnmente resulta difícil la evaluación individual de esas contribuciones. Incluso, puede desconocerse si esas contribuciones son aditivas, cooperativas u opuestas. Finalmente, el encuadre físico de muchas de estas influencias estructurales, como los efectos de los sustituyentes, no es comprendido teóricamente en su totalidad.

En el presente capítulo se estudió la influencia de la conformación del grupo metoxilo sobre los desplazamientos químicos de carbonos aromáticos. Para poder evaluar este efecto, se decidió estudiar una familia de anisoles *orto*-sustituídos, en las que el grupo metoxilo adopta una conformación coplanar "fija". Se realizaron los espectros de ^{13}C -RMN de estos compuestos. Los valores experimentales se compararon con los valores calculados mediante las reglas de aditividad encontrándose una diferencia sistemática entre éstos para los carbonos en posiciones *orto* a los grupos metoxilo. Se encontró que los desplazamientos químicos inducidos por el metoxilo en conformación coplanar "fija" no eran equivalentes para ambos carbonos *orto*, y se realizó una determinación cuantitativa del efecto. A fin de lograr un

mayor esclarecimiento de la naturaleza de este efecto, este estudio se complementó con un estudio teórico de los desplazamientos químicos de carbono realizado con el método IGLO (Individual Gauge for Localized Orbitals) [BIEKOFISKY, 1989].

IV.2- Estudio de los efectos de sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de carbono

IV.2.1- Introducción

En los últimos años ha mejorado considerablemente la precisión con que los desplazamientos químicos de carbono pueden medirse, y por tanto, esta situación ha llevado a una mayor comprensión de los factores estructurales que influyen en estos desplazamientos. En particular, ha habido un marcado esfuerzo dirigido hacia la cuantificación de efectos de sustituyentes sobre los desplazamientos de carbono. Uno de los requerimientos usuales para este tipo de estudio es que el sustituyente y el sitio de "probe" se encuentren separados por una estructura molecular rígida, y en estas condiciones se obtienen correlaciones razonables entre parámetros de sustituyente (σ) y los desplazamientos químicos inducidos por el sustituyente (SCS).

En esta sección se analizarán en primer lugar los mecanismos de transmisión de los efectos introducidos por un sustituyente en un anillo aromático independientemente del tipo de observación experimental que se pueda realizar de éstos. Luego se correlacionarán estos efectos con los desplazamientos químicos de carbono inducidos por el sustituyente para bencenos monosustituídos (en particular en las posiciones *orto*). Por último, se considera la interacción de estos efectos en el caso de haber más de un sustituyente.

IV.2.2- Efectos electrónicos introducidos por un sustituyente Y sobre un anillo aromático

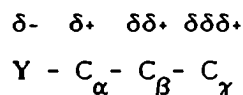
Los efectos electrónicos de los sustituyentes sobre los átomos de carbono sp^2 pertenecientes a sistemas insaturados han sido ampliamente interpretados en términos de efectos inductivos, mesoméricos, de campo, y otros mecanismos, y han sido correlacionados con cálculos de densidades de carga o parámetros fisicoquímicos como las constantes de Hammett. Si bien las interpretaciones que correlacionan el desplazamiento químico de carbono (δ_c) con cálculos o parámetros fisicoquímicos son más sencillos para sistemas π que para sistemas σ , muchos de los términos comúnmente utilizados para nombrar estos efectos son empleados con diferentes sentidos por distintos grupos de autores.

Katritzky y Topsom han detallado convenientemente los diferentes tipos de efectos electrónicos introducidos por sustituyentes unidos a anillos aromáticos, en vista de la confusa terminología comúnmente utilizada para nombrar estos efectos en la literatura por diferentes grupos de autores [KATRITZKY, 1970; 1971]. Evitando la terminología o símbolos usualmente utilizados, y sin considerar si estos efectos pueden distinguirse experimentalmente, estos autores han considerado los diferentes modos de perturbación eléctrica que contribuyen al efecto eléctrico total introducido por un sustituyente sobre un anillo aromático. La separación en estos efectos podría parecer alejada de la realidad; sin embargo, estos efectos han sido considerados en la literatura. Cálculos teóricos se han basado en estos efectos, y se han designado sistemas modelo para realizar mediciones de la importancia relativa de algunos de ellos. La introducción de éstos es necesaria para la clarificación de términos y símbolos. A continuación se enumeran los diferentes efectos eléctricos introducidos por un sustituyente Y sobre un anillo aromático, siguiendo la clasificación sugerida por estos autores (los nombres y símbolos que figuran entre paréntesis fueron introducidos por Topsom en un trabajo posterior [TOPSOM, 1976]):

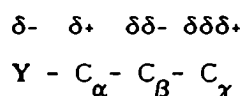
a) Efectos que surgen solamente en el esqueleto σ :

Considerando el hipotético sistema C_6H_5Y donde los seis electrones π están ausentes pero la neutralidad se mantiene, aún se esperan efectos eléctricos del tipo observado en compuestos alifáticos del tipo ciclohexil-Y :

Efecto 1 (efecto σ -inductivo, σ_I): Si la electronegatividad de Y difiere de la del átomo de carbono al que está unido, entonces se induce un dipolo en el enlace C_α -Y. Esto origina una carga inducida en el C_α , que a su vez inducirá una carga en el C_β , y luego en C_γ , etc. Esta inducción de cargas disminuye con el largo de la cadena y puede representarse



para un sustituyente más electronegativo que el carbono. Se sugirieron factores de 1/3 para la proporción de carga inducida de un átomo de carbono al siguiente [EHRENSON, 1964]. Los cálculos teóricos sugieren una inducción de cargas alternadas para compuestos alifáticos [POPLE, 1967],



que aparentemente se refleja en datos experimentales [PEHK, 1971]. Se espera que este efecto ocurra en el esqueleto σ del sistema C_6H_5Y aunque posiblemente alterado con respecto a su análogo alifático debido al factor del cambio de hibridización de los átomos de carbono de sp^3 (alifático) a sp^2 (benceno). Posteriormente, se ha demostrado que el mecanismo de transmisión a través de enlaces σ es de importancia despreciable para los átomos más alejados que el átomo directamente unido al sustituyente polar, proveniendo los efectos inductivos sobre los átomos alejados principalmente por una interacción electrostática a través del espacio (Efecto 2) [BROWNLEE, 1976].

Efecto 2 (interacción electrostática a través del espacio, o efecto de campo, sobre el sistema σ , σ_F): La presencia de cargas o dipolos en Y, o de un dipolo en el enlace C_α -Y debería tener un efecto electrostático a través del espacio sobre la densidad electrónica del resto de la molécula. Este efecto debería disminuir bastante rápidamente con la distancia de la carga o del dipolo.

b) Efectos que surgen solamente en el sistema π -electrónico:

El sistema π -electrónico del núcleo del benceno puede modificarse de manera directa por el sustituyente, en básicamente dos modalidades: con transferencia de carga entre el sustituyente y el anillo (Efecto 3), o sin transferencia de carga entre el sustituyente y el anillo (es decir, una polarización o redistribución de carga π en el anillo) (Efectos 4 y 5).

Efecto 3 (efecto de transferencia de carga π o efecto mesomérico): Si el sustituyente posee orbitales externos completos del tipo p de tamaño y simetría adecuados, pueden mezclarse con los orbitales π del anillo (resonancia). Esta situación en el lenguaje de enlace de valencia se representa como contribuciones de las estructuras canónicas del tipo de las mostradas en la Figura IV.1, donde Y puede ser un sustituyente como -OMe, -NH₂ o -F

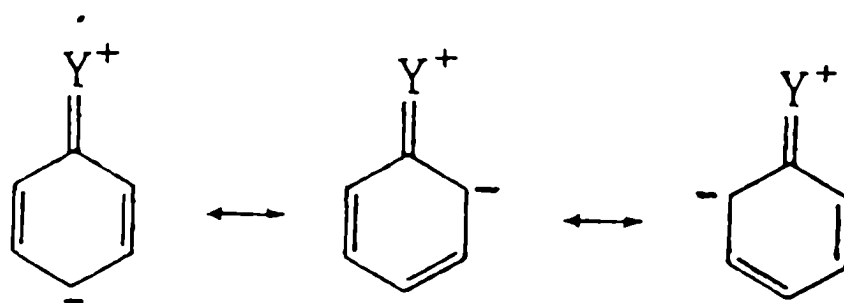


Figura IV.1

Los sustituyentes que pueden poseer orbitales del tipo p de simetría adecuada, también pueden delocalizar electrones π del anillo, una situación que en el lenguaje de enlace de valencia se representa como contribuciones de las estructuras canónicas del tipo de las mostradas en la Figura IV.2, donde Y puede ser un sustituyente como $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ o $-\text{COR}$.

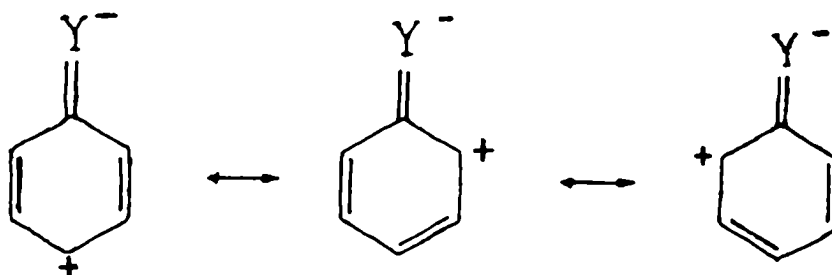


Figura IV.2

Si el sustituyente posee pseudo-orbitales del tipo p se habla de una interacción de hiperconjugación. Este tipo de efectos conduce a una transferencia de carga entre el sustituyente y el anillo. La interacción entre electrones π del benceno y orbitales incompletos d del tamaño y simetría adecuados en el sustituyente es un ejemplo especial de este efecto.

Efecto 4 (interacción orbital, π_{orb}): La distribución π del anillo aromático va a depender de las interacciones entre los orbitales del sistema π con los orbitales completos del sustituyente. En este efecto va a ser significativa la orientación espacial relativa entre el orbital completo del sustituyente y el sistema π , dado que el orbital no precisa estar localizado en el átomo directamente unido al anillo. Si el orbital se encontrara centrado principalmente en el C(1), este efecto conduciría a una distribución de los electrones π como la que se indica en la Figura IV.3.

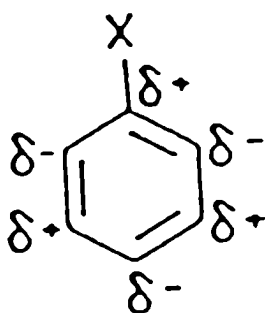


Figura IV.3

Efecto 5 (efecto de interacción electrostática a través del espacio, o efecto de campo, sobre el sistema π , π_f): El sistema π -electrónico también puede polarizarse por carga o dipolos localizados sobre el sustituyente. Este efecto sería análogo al Efecto 2 sobre los electrones σ . En la Figura IV.4 se ejemplifica este efecto para un sustituyente Y más electronegativo que el carbono.

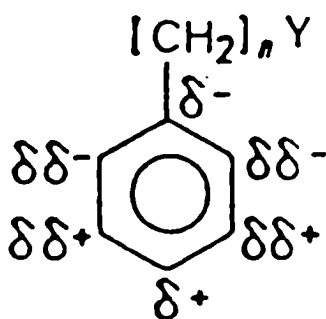


Figura IV.4

c) Efectos de interacción entre el sistema σ y el sistema π (efectos de segundo orden):

Para poder dar cuenta del cambio de densidades electrónicas observado al pasar de C_6H_6 al C_6H_5Y , es necesario considerar los efectos de interacción entre los sistemas π y σ ; éstos serían los cambios que surgen en el sistema π debido a los cambios en la distribución de carga del esqueleto σ (Efecto 6), y viceversa (Efecto 7).

Efecto 6 (π_σ): La inducción de diferencia de carga en un esqueleto σ subyacente puede llevar a cambios compensatorios en la distribución π -electrónica. Así, un sustituyente Y más electronegativo que el carbono puede inducir a una redistribución de carga del sistema π como la representada por las formas canónicas de la Figura IV.5. Como la inducción de cargas a lo largo de una cadena disminuye rápidamente, es razonable suponer que este efecto va a manifestarse predominantemente en el C(1), no siendo importante para átomos más alejados.

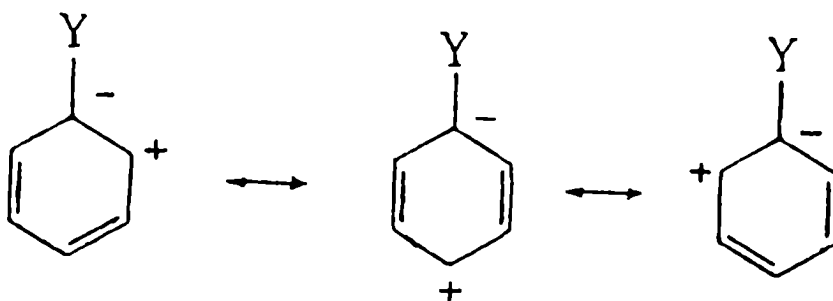


Figura IV.5

Efecto 7 (σ_π): cambios que surgen en el sistema σ debido a los cambios en la polarización del sistema π . El Efecto 7 no ha sido mayormente discutido debido a la dificultad en poder detectarlo, sin embargo, los cálculos teóricos sugieren que podría ser significativo. Los Efectos 6 y 7 están obviamente interrelacionados, dado que un efecto del sistema σ sobre el sistema π , a su vez, puede generar un efecto sobre el esqueleto σ .

Los efectos recién mencionados no necesariamente pueden distinguirse experimentalmente. Es importante también recordar que los métodos actualmente empleados para la estimación de las densidades electrónicas en átomos, de alguna manera perturban el sistema. Las mediciones de las resonancias protónicas o de carbono, o las intensidades de los modos del anillo en IR proporcionan mediciones de la molécula C_6H_5Y . Sin embargo, estas mediciones no están todas directamente relacionadas a las diversas densidades electrónicas: por ejemplo, los desplazamientos protónicos probablemente incluyen contribuciones substanciales tanto de los términos de corriente del anillo que surgen al ubicar la molécula en un campo magnético, como del efecto de anisotropía magnética que se produce cuando un grupo contribuye a la susceptibilidad en forma anisotrópica.

Tradicionalmente para denominar estos efectos suelen utilizarse los términos efecto inductivo, efecto mesomérico y efecto de campo.

El término "inductivo" fue originalmente empleado para incluir los efectos 1 y 2, aunque el efecto 1 era considerado más importante. El efecto 5 (efecto de campo sobre los electrones π), fue incorporado al efecto inductivo. Cuando la posibilidad del efecto 6 fue considerada, se lo llamó efecto inductivo "no-clásico".

El efecto "de campo" formalmente correspondería a los efectos 2 y 5 (interacción electrostática sobre el sistema σ y π , respectivamente), aunque resulta muy difícil su observación como un efecto puro. Existen evidencias que indican que el Efecto 2 es más importante que el Efecto 1 en la transmisión de carga en sistemas alifáticos o de esqueleto σ , y se ha sugerido que el efecto "inductivo" principalmente vendría dado por un efecto de interacción electrostática a través del espacio (efecto 2) [BROWNLEE, 1976]. Esta evidencia se refiere a la interacción entre el sustituyente y algún centro de reacción remoto o "probe" introducida. En el esqueleto σ del anillo considerado la distinción entre ambos efectos resultaría difícil.

El efecto 3 generalmente es conocido como efecto "mesomérico", siendo los efectos 4 y 7 generalmente no mencionados específicamente. La división de efectos realizada por Taft *et al.* en términos de valores de σ_I y σ_R , en contraste, incluye los efectos 1 y 2 en σ_I (σ -inductivo) y todos los efectos sobre el sistema π en σ_R (σ -resonancia). Por tanto, los efectos 5 y 6 estarían incluidos en el término de resonancia. Los términos "inductoelectromérico" o " π -inductivo" fueron aplicados más tarde por Dewar al efecto 6. El efecto 4 podría ser incluido en este término. Por contraste, el término " σ -inductivo" se ha utilizado para el efecto 1 (y, en algunos casos, para los efectos 1 y 2).

Los efectos en los que la densidad π -electrónica del anillo bencénico está polarizada (redistribuida) por el sustituyente sin que hubiese una transferencia neta de carga, han sido denominados efectos π -inductivos [BROWNLEE, 1976]. Se pueden visualizar formalmente tres mecanismos mediante los cuales el sustituyente produciría una redistribución de los electrones π sin transferencia neta de carga entre el sustituyente y el anillo aromático: los efectos 4 (π_{orb}), 5 (π_F) y 6 (π_σ). Por oposición, se denomina σ -inductivos a los efectos 1 (σ_I), 2 (σ_F) y 7 (σ_π), siendo el efecto 3 llamado efecto mesomérico.

IV.2.3- Correlaciones entre parámetros del sustituyente (σ) y los desplazamientos químicos inducidos por el sustituyente (SCS)

Una de las primeras correlaciones entre parámetros del sustituyente (σ) y los desplazamientos químicos inducidos por el sustituyente (SCS) fue una relación sencilla del tipo Hammett entre los SCS para los carbonos *para* y valores de constantes de sustituyente de Hammett, σ_p , en bencenos monosustituídos [SPIESECKE, 1961]. Luego, el método más sofisticado de DSP (Dual Substituent Parameter) [WELLS, 1968; EHRENSON, 1973] mostró que estos valores de *para*-SCS podían correlacionarse por una combinación lineal de σ_I y σ_R , y también podían serlo con densidades electrónicas en los carbonos [HEHRE, 1976].

Similarmente, se obtuvieron correlaciones razonables para valores de *meta*-SCS [HEHRE, 1976]; sin embargo, los valores comienzan a desviarse de la relación cuando el sitio de medición está más próximo al sustituyente. Así, las correlaciones entre los valores de σ para SCS para carbonos *orto* (e *ipso*) son pobres, lo que en general se atribuye a efectos estéricos, u otros efectos. Esta falta de entendimiento de *orto*-SCS limita el uso de ecuaciones de correlación con el propósito de asignación. Sin embargo, se han propuesto diferentes modelos para la correlación de los efectos *orto* en sistemas aromáticos [MEMBREY, 1985; CRAIK, 1981].

Los efectos de sustituyente sobre los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN en posiciones *orto* pueden clasificarse en una primera aproximación como electrónicos, estéricos y anisotrópicos. Los dos últimos se consideran los responsables de las complicaciones adicionales que surgen en las posiciones *orto* cuando son comparadas con las posiciones *meta* y *para*, en donde estos efectos son despreciables debido a su rápida disminución con el aumento de la distancia [CRAIK, 1981].

- Efectos electrónicos: Los efectos *orto* electrónicos, en general, van a ser similares a los efectos en las posiciones *para* (equivalencia *orto-para*). Una importante diferencia es la posibilidad de un cambio significativo en la importancia relativa de los efectos inductivos y de resonancia. Así, mientras que los efectos de resonancia se espera que sean razonablemente similares en ambas posiciones, la gran diferencia en la distancia interatómica entre cada sitio y el sustituyente sugeriría que los efectos de campo e inductivos van a ser bastante diferentes. Mientras que en la posición *orto* los efectos clásicos de campo van a ser mayores (debido a la menor distancia al sustituyente), los efectos inductivos transmitidos por la nube π (es decir, efectos inductivos de polarización π similares al Efecto 5 de Katritzky y Topsom) van a ser menores debido a que la posición *orto* se halla desplazada del eje principal de polarización.

- Efectos estéricos: En los efectos estéricos se incluyen todos aquellos fenómenos que resultan en cambios estructurales en el sitio medido. Estos pueden incluir efectos debidos directamente al efecto del tamaño del sustituyente (efectos atractivos o repulsivos de Van der Waals), así como cambios de los ángulos de enlace y de las longitudes de enlace en la posición *orto* inducidos por cambios estructurales vía la posición *ipso* adyacente.

- Efectos anisotrópicos Los efectos anisotrópicos surgen de la anisotropía en la susceptibilidad magnética de grupos cercanos, y, en general, tienen una contribución relativa menor en los apantallamientos de carbono y de oxígeno que en los de hidrógeno.

Si bien la separación en los tres tipos de contribuciones puede resultar conveniente, no siempre es posible lograr una separación completa de estos efectos, dado que éstos son interdependientes. Así, por ejemplo, en el fragmento conjugado que se muestra en la Figura IV.6 , los diferentes efectos inductivos y conjugativos del sustituyente X e Y pueden modificar el ángulo de

enlace adyacente. Las distorsiones angulares, relacionadas a los efectos electrónicos del sustituyente, se conocen, por ejemplo, para la serie de bencenos sustituidos [DOMENICANO, 1975]. Estos cambios estructurales pueden modificar ambas contribuciones estéricas y anisotrópicas al SCS del carbono en posición β . Por lo tanto, una diferencia en las propiedades electrónicas del sustituyente, puede resultar en cambios relacionados en los términos no electrónicos.



Figura IV.6

IV.2.4- Interacción de dos o más sustituyentes entre sí

Los valores de desplazamiento químico inducidos por sustituyentes son una herramienta importante para la asignación de espectros de ^{13}C -RMN, y han sido informados para distintos tipos de sustituyentes, especialmente para aquellos unidos a sistemas aromáticos [EWING,1979]. Sin embargo la aplicación de tales parámetros generales a sistemas aromáticos complejos, como los que se encuentran en productos naturales, y en el caso de *orto*-sustitución, suelen dar resultados poco confiables debido a interacciones electrónicas inconsistentes. Los valores de SCS que se han determinado para benceno, por tanto, sólo tienen una aplicación limitada. Para sistemas aromáticos complejos corrientes es más satisfactorio calcular conjuntos individuales de parámetros SCS a partir de los δ de los diferentes derivados por sustitución del anillo del grupo particular de compuestos en cuestión [VEERPORTE, 1984].

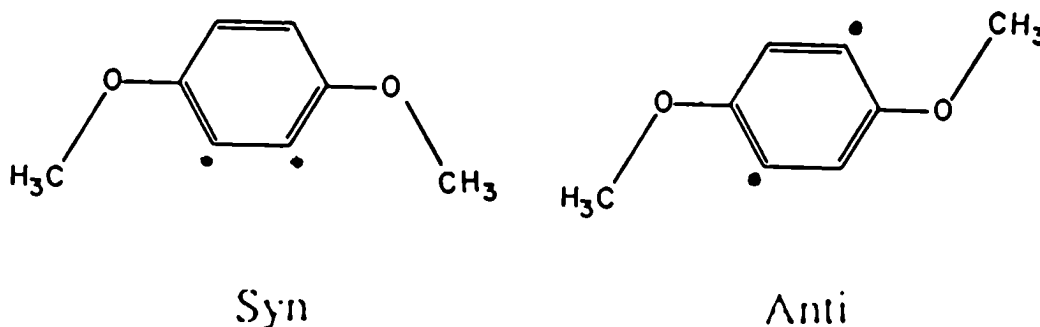
La asignación de espectros de compuestos aromáticos se realiza en base a tablas de valores estándar de desplazamientos químicos inducidos por sustituyentes (SCS) para las posiciones *ipso*, *orto*, *meta* y *para* de bencenos monosustituídos [LEVY, 1980; STOTHERS, 1972]. En estudios preliminares fue sugerido que estos desplazamientos químicos inducidos por sustituyente serían aditivos (regla de aditividad de sustituyentes) [LAUTERBUR, 1961]. En algunos casos, estos métodos se han aplicado satisfactoriamente a otras series de compuestos aromáticos di- o polisustituídos para la predicción de desplazamientos químicos; sin embargo, en muchos casos la aditividad no se cumple estrictamente y se presentan discrepancias entre los desplazamientos predichos y los observados. Los análisis recientes han permitido explicar el origen de muchas de estas desviaciones para bencenos *para*-sustituídos [BROMILOW, 1980] y para bencenos *meta*-sustituídos [BROMILOW, 1986]. Así, para los bencenos *para*- y *meta*-sustituídos la no-aditividad se interpretó en términos de dos efectos: (a) interacciones electrónicas entre los sustituyentes que modifican la cantidad de carga delocalizada por cada sustituyente, y (b) un fenómeno en el que un sustituyente modifica la sensibilidad a los efectos del otro sustituyente de un carbono en un sitio adyacente al primero.

Sin embargo, si bien la aditividad no se cumple de manera estricta, la aditividad en rasgos generales suele cumplirse y resulta en muchos casos la única herramienta posible de asignación, sobre todo en el caso de compuestos naturales de los que, por lo general, se tiene poca masa como para realizar otro tipo de estudios. Asimismo, para una familia de compuestos estructuralmente relacionados y en la que las variaciones estructurales se mantienen en un mínimo, una desviación sistemática de la aditividad puede revelar tendencias de potencial utilidad para la elucidación estructural, así como permitir la evaluación de interacciones estéricas o electrónicas sobre la distribución de la densidad electrónica [KIEHLMANN, 1988].

IV.3- Efecto de la conformación del grupo metoxilo sobre los desplazamientos químicos de carbono

IV.3.1- Introducción

La prevención de la rotación alrededor del enlace $C_{Ar}-O$ resulta en dos carbonos *orto* no equivalentes. Se observó en los espectros de RMN de sólidos de aril-alcoxi-compuestos la aparición de dos señales, mientras que en el espectro del mismo compuesto en solución aparece un solo pico. Maricq y Waugh realizaron el espectro de ^{13}C -RMN de 1,4-dimetoxibenceno en polvo [MARICQ, 1977]. El espectro obtenido coincide con el espectro del mismo compuesto en solución, excepto que la resonancia de los carbonos aromáticos no sustituidos se halla partida. Estos autores postulan que seguramente se debe a una conformación *syn* o *anti* de la molécula en el cristal y no realizaron una asignación de estas señales.



Lippmaa *et al.* señalaron que esta molécula en el estado cristalino se halla fijada en una única conformación *anti*, y no en una mezcla de los dos posibles isómeros [LIPPMAA, 1977; 1978]. En un trabajo posterior, Waugh *et al.* señalaron que el carbono en posición 2 presenta lo que se llama un "desplazamiento 1,4" asociado con el grupo metilo *cis* [WAUGH, 1978; MARICQ, 1979]. En un trabajo posterior, Hays informó el espectro de ^{13}C -RMN en fase sólida del ácido *p*-metoxibenzoico, en donde los carbonos *orto* al grupo metoxilo están separados en un doblete de 5.5 ppm [HAYS, 1983]. La estructura de rayos X de este compuesto indica

que ésto es debido a la orientación fija del grupo metoxilo con respecto al anillo aromático [BRYAN, 1967]. Contrariamente a lo informado por Waugh *et al.*, Hays asignó la señal de menor frecuencia (110.7 ppm) al C(3) *trans* al OMe-, y la de mayor frecuencia (116.2 ppm) al C(5) *cis* al OMe- Wilson *et al.*, basándose en el trabajo de Hays, asignaron la señal de mayor δ_c (115.8 ppm) del espectro de ^{13}C -RMN sólido del compuesto I al carbono *cis* al grupo metoxilo, y la de menor δ_c (112.9 ppm) al carbono *trans* al grupo metoxilo [WILSON, 1986].

Por otro lado, un apantallamiento del carbono *orto cis* al grupo metoxilo en una conformación coplanar fija fue informado para algunos sistemas moleculares en solución:

- Buchanan *et al.* informaron que cuando se sustituye la posición 2 de un anisol con un grupo alquilo aparece un apantallamiento de ca. 3 ppm en el C-6 [BUCHANAN, 1974]. Estos autores adjudican este efecto a un acercamiento espacial del carbono del metoxilo al C-6 como consecuencia de la congestión estérica en C-2. Como resultado "surge" una interacción estérica " γ ", y por consiguiente, un apantallamiento en C-6. Los autores de este trabajo señalan que con el mismo argumento sería esperable un apantallamiento del carbono del metoxilo, pero sin embargo, no aparece ninguna diferencia en el corrimiento químico de este carbono. Sugieren también que quizás el apantallamiento de los carbonos *orto cis* al metoxilo sean debidos a la orientación de los pares no ligantes del oxígeno, pero sin embargo, la clara existencia de tal efecto debería demostrarse. Como efecto γ se conocen dos efectos, en general aplicados en compuestos alifáticos: efecto " γ gauche" y efecto " γ anti". El efecto del metoxilo sobre C-6 sería del tipo " γ gauche" (γ_g): las señales de los átomos de carbono en posición γ_g con respecto a un sustituyente X son generalmente desplazadas a campo alto (apantalladas) comparadas con las señales de referencia de los compuestos relacionados con X = H Este efecto, generalmente conocido como "efecto γ diamagnético", aunque diagnósticamente es el más útil de los efectos de sustituyentes, su significado físico y los mecanismos involucrados no se han comprendido aún [DUDDECK, 1986; STOTHERS, 1972].

- Jardon *et al.* observaron un apantallamiento sistemático del carbono C(6) para algunos anisoles 2-sustituídos con grupos alquilo [JARDON, 1984]. Estos autores sugieren que este efecto podría ser explicado asumiendo que el carbono del grupo metoxilo está en el plano del anillo y alejado del grupo alquilo en posición 2, y que el consiguiente conglomeramiento en la posición 6 es el factor responsable de que el C(6) se encuentre apantallado. Sin embargo, al aumentar el tamaño del sustituyente en posición 2 (metilo, etilo, *i*-propilo, *t*-butilo), hay un leve desapantallamiento de este carbono ($\delta_{C(6)} = 109.6$ ppm para 2-metilanisol; 109.9 ppm para el 2-etilanisol; 110.1 ppm para el 2-*i*-propilanisol; 111.4 ppm para el 2-*t*-butilanisol), contrariamente a lo esperado en base a la explicación de estos autores.

IV.3.2- Valores experimentales de anisoles *orto*-sustituídos

Con el objeto no sólo de clarificar la información contradictoria que había en la literatura sobre el efecto de la conformación del metoxilo sobre δ_C , sino además de profundizar en el origen electrónico de esta diferencia, así como de realizar una estimación más precisa de este efecto de modo tal que pudiera utilizarse en cálculos de aditividad de efectos de sustituyentes, se realizó un estudio sobre este efecto. Para ello, se realizaron los espectros de ^{13}C -RMN de un grupo de anisoles *orto*-sustituídos, en los cuales el impedimento estérico entre los dos grupos adyacentes define una conformación coplanar *cis* al carbono en posición 6, y *trans* al carbono en posición 2 (ver Figura IV.7). En esta familia de anisoles 2-sustituídos se tomaron sustituyentes de diferente naturaleza dadora-aceptora de electrones.

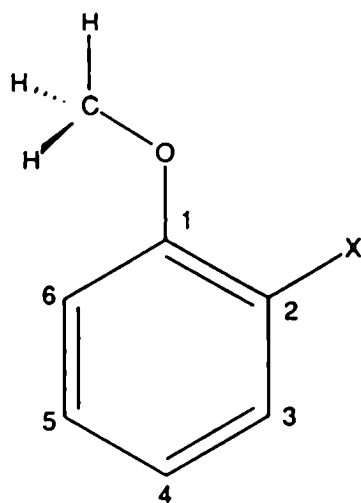


Figura IV.7: Numeración de los carbonos del anillo aromático en los anisoles 2-X-sustituídos

Se asignaron las señales de los espectros de ^{13}C -RMN de los anisoles *orto*-X-sustituídos. Los desplazamientos químicos de estos compuestos se encuentran en la Tabla IV.1. A fin de poder restar el efecto sobre el δ_{C} debido al sustituyente X y poder evaluar el efecto sobre el δ_{C} debido al metoxilo coplanar, se realizaron también los espectros de ^{13}C -RMN de los bencenos X-monosustituídos en las mismas condiciones que los anteriores. Los desplazamientos químicos de los bencenos X-monosustituídos se encuentran en la Tabla IV.2.

Tabla IV.1: Desplazamientos químicos de carbono para los anisoles *orto*-X-sustituídos

X	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
OMe ^b	149.9	149.9	112.1	121.0	121.0	112.1
NH ₂ ^c	146.9	136.3	114.6	121.0	117.7	110.3
NCOCH ₃ ^b	147.6	127.5	120.8	119.7	123.5	109.8
CH ₃ ^c	157.6	126.5	130.4	120.4	126.6	109.4
I ^c	157.7	86.0	139.1	122.0	129.0	110.5
Br ^c	155.7	111.8	133.1	121.4	128.1	111.7
Cl ^c	155.1	122.6	130.1	121.0	127.5	111.8
F ^b	147.6	152.3	115.8	120.7	124.1	113.4
CHO ^b	161.6	124.7	128.1	120.4	135.9	111.6
COCH ₃ ^c	158.8	128.2	130.2	120.7	133.2	111.4
COOH ^b	156.3	119.9	129.2	118.7	131.5	111.1
NO ₂ ^c	152.6	139.9	125.1	120.0	133.8	113.4

^a Los desplazamientos químicos están en ppm con respecto a TMS

^b Espectro realizado en solución de CCl₃D a 25.2 MHz

^c Espectro realizado en solución de CCl₄ a 20 MHz

Tabla IV.2: Desplazamientos químicos de carbono para los bencenos X-monosustituídos

X	<i>ipso</i>	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
OMe ^b	159.5	113.7	129.1	120.4
NH ₂ ^c	146.5	115.2	129.4	118.7
NCOCH ₃ ^b	138.1	120.2	128.9	124.3
CH ₃ ^c	137.1	128.8	128.0	125.2
I ^c	94.3	137.1	129.8	126.9
Br ^c	122.5	131.3	129.7	126.5
Cl ^c	134.3	128.5	129.4	126.1
F ^b	162.7	114.9	129.9	123.9
CHO ^c	136.6	129.4	128.7	133.9
COCH ₃ ^b	137.6	128.6	128.5	133.7
COOH ^b	129.4	130.2	128.4	133.7
NO ₂ ^c	148.2	123.2	129.1	134.2

^a Los desplazamientos químicos están en ppm con respecto a TMS

^b Espectro realizado en solución de CCl₃D a 25.2 MHz

^c Espectro realizado en solución de CCl₄ a 20 MHz

IV.3.3- Estimación experimental del efecto

Para poder evaluar el efecto de la conformación del metoxilo sobre los desplazamientos químicos de carbono en estos anisoles *orto*-sustituídos, es necesario restar al desplazamiento químico de los carbonos de cada anisol *orto*-X-sustituído el efecto que introduce cada sustituyente X. Para ello, fue necesario realizar los espectros de los bencenos X-monosustituídos en las mismas condiciones de solvente, temperatura y concentración que los respectivos anisoles *orto*-X-sustituídos (Tabla IV.2). Se calcularon los desplazamientos químicos debidos al sustituyente (SCS) para el grupo metoxilo en una conformación coplanar fija, restando al valor de desplazamiento químico para un C(i) del anisol *orto*-X-sustituído, $\delta_{C(i)}$ tomado de la Tabla IV.1, el correspondiente valor para el benceno X-monosustituído de la Tabla IV.2. El efecto del metoxilo sobre los desplazamientos químicos así calculados se informan en la Tabla IV.3.

El cálculo del efecto del metoxilo sobre el desplazamiento químico se basa en suponer la validez de la regla de aditividad de los sustituyentes, es decir en suponer la total independencia de los efectos de los sustituyentes X y el metoxilo. Si esta regla se cumpliera estrictamente, entonces todos los efectos del grupo metoxilo para un dado carbono (es decir, una columna de la Tabla IV.3) deberían ser constantes, es decir no se verían afectados por la naturaleza del sustituyente X. Se observa de la Tabla IV.3, que la aditividad estricta no se cumple, consistentemente con los resultados informados en estudios sobre la aditividad de efectos de sustituyentes en bencenos 1,4- [BROMILOW, 1980] y 1,3-disustituídos [BROMILOW, 1986]. De todos modos, si bien los valores tienen una cierta dispersión debido a este factor, la no equivalencia de los carbonos en posición *orto* al grupo metoxilo (y en un orden menor la no equivalencia de los carbonos en *meta*) se desprende claramente del análisis de la Tabla IV.3. Al pie de la Tabla IV.3 se informa el promedio de los efectos del metoxilo sobre cada carbono, así como la desviación estándar. El efecto que presenta mayor dispersión es el efecto del metoxilo sobre el carbono *ipso* ($\delta = 4.0$ ppm), mientras que los efectos sobre los demás carbonos presentan desviaciones cercanas a 1.0 ppm.

Tabla IV.3: Efecto del metoxilo sobre los desplazamientos químicos de carbono para los anisoles *orto*-X-sustituídos^{a)}

X	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
OMe	36.2	-9.7	-1.6	-8.1	0.7	-17.0
NH ₂	31.7	-10.2	-0.6	-8.4	-1.0	-19.2
NCOCH ₃	27.4	-10.6	0.6	-9.2	-0.8	-19.1
CH ₃	28.8	-11.0	1.6	-7.6	1.4	-18.6
I	20.6	-8.3	2.0	-7.8	2.1	-19.3
Br	24.4	-10.7	1.8	-8.3	1.6	-18.0
Cl	26.6	-11.7	1.6	-8.4	1.4	-17.5
F	32.7	-10.4	0.9	-9.2	0.2	-16.5
CH ₃	32.2	-11.9	-1.3	-8.3	2.0	-17.1
COCH ₃	30.2	-9.4	1.6	-7.8	-0.5	-17.1
COOH	26.1	-9.5	-1.0	-9.7	-2.2	-17.3
NO ₂	29.4	-8.3	1.9	-9.1	-0.4	-15.7
Prom.	28.9	-10.1	0.6	-8.5	-0.4	-17.7
σ^b	4.0	1.1	1.3	0.6	1.3	1.1

^{a)}Todos los valores en ppm. Los valores positivos de SCS corresponden a desapantallamientos, los valores negativos, a apantallamientos. La numeración es como en la Figura IV.7

^{b)}Desviación estándar

Existe una diferencia de 6-11 ppm (7.1 ppm promedio) entre los efectos del metoxilo sobre los carbonos *orto*. En el C-6, que se encuentra *cis* al grupo metoxilo, los valores están consistentemente más apantallados que en el caso del anisol, mientras que un comportamiento opuesto se encuentra para el caso del C-2, que se encuentra *trans* al metoxilo. Los valores promedio de los efectos *orto cis* y *trans* del grupo metoxilo en una conformación coplanar "fija" son respectivamente -17.7 ppm y -10.1 ppm. El valor que se obtiene al

promediar estos dos efectos, -13.9 ppm, coincide razonablemente dentro del error experimental con el efecto *orto* del grupo metoxilo en el caso del anisol en solución, es decir -14.6 ppm ; este último valor puede calcularse de los valores de la Tabla IV.2: $\delta_{C(\text{orto})}^{\text{anisol}}$ (113.7 ppm) - $\delta_C^{\text{benceno}}$ (128.3 ppm) = -14.6 ppm. Esto es consistente con la predicción de que ocurre una rápida interconversión entre los dos rotámeros coplanares del anisol en solución y a temperatura ambiente [SCHAEFER, 1983]. Además, es importante señalar que en la literatura (ver sección IV.3.2) se hizo hincapié en el efecto de apantallamiento del carbono *orto cis* (el "efecto γ " de Buchanan [BUCHANAN, 1974] o el "desplazamiento 1,4" considerado por Waugh [WAUGH, 1978]), pero el efecto del desapantallamiento del carbono *orto trans* al metoxilo no fue tenido en cuenta.

Generalmente se asume que los efectos de los sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN en posiciones *orto* pueden ser clasificados como electrónicos, estéricos y anisotrópicos [CRAIK, 1981; MEMBREY, 1985], los dos primeros siendo más significativos, dado que los efectos anisotrópicos generalmente son mucho menores que los otros, para el caso de desplazamientos químicos de carbono. Los efectos estéricos incluyen todos aquellos fenómenos que resultan en cambios estructurales sobre el sitio de medición, tales como cambios en longitudes de enlaces y en ángulos de unión, y efectos debidos al tamaño del sustituyente. Es razonable considerar que el grupo metoxilo tiene poca interacción estérica con el carbono *orto* en posición *trans*, mientras que este tipo de interacción ocurre principalmente con el carbono *orto cis*. Suponiendo válida esta consideración, el efecto *orto trans* (-10.1 ppm) sería principalmente un efecto *orto* electrónico, mientras que el efecto *orto cis* (-17.7 ppm) sería la suma de un efecto *orto* electrónico (-10.1 ppm) y un efecto *orto* estérico (-7.6 ppm). Es interesante resaltar que el efecto *orto* electrónico (-10.1 ppm) es similar al efecto *para* electrónico (-8.5 ppm promedio de la Tabla IV.3 y -8.0 ppm para el anisol en la tabla IV.2). Este resultado es razonable considerando que la pequeña diferencia entre estos valores puede deberse a cambios de importancia relativa de efectos inductivos y de resonancia debidos a la diferencia en distancia entre las posiciones en cuestión y el sustituyente.

IV.3.4- Cálculo teórico de los desplazamientos químicos de carbono para el anisol coplanar

A fin de obtener mayor claridad con respecto al origen estructural del efecto conformacional del metoxilo sobre los desplazamientos de carbono se realizó un cálculo mecanocuántico de este efecto utilizando el método IGLO [KUTZELNIGG, 1980; SCHINDLER, 1983]. Los cálculos sobre el anisol coplanar y el benceno se realizaron utilizando una versión VAX del programa IGLO. Para realizar los cálculos se utilizó una geometría experimental del benceno [SUTTON, 1958] y la geometría STO-3G completamente optimizada del anisol coplanar [KONSCHIN, 1983].

En la Tabla IV.4 se informan los efectos calculados, y se comparan con los obtenidos experimentalmente, para los anisoles *orto*-sustituídos, y con valores experimentales de RMN en fase sólida para monocristales de metoxibencenos sustituídos [IMASHIRO, 1983]. Se observa una excelente correspondencia entre los valores obtenidos con ambos métodos experimentales y los valores calculados. La gran diferencia calculada de -10 ppm observada entre el efecto sobre el C-2 y el efecto sobre el C-6 reproduce la tendencia observada experimentalmente. Es interesante notar que si se utiliza una geometría ideal para el anisol, es decir con un anillo bencénico no distorsionado por el grupo metoxilo, la diferencia entre los C-2 y C-6 que se obtiene es de -2 ppm. Por tanto, la distorsión del anillo bencénico debida a la interacción estérica con el metoxilo [KONSCHIN, 1983; CARTER, 1988] es fundamental en la determinación del apantallamiento del carbono *orto-cis*.

Tabla IV.4: Comparación entre efectos de sustituyente sobre $\delta(C)$ del grupo metoxilo obtenidos experimentalmente y calculados teóricamente para metoxibencenos^{a)}

carbono	teórico	experimental	
	(anisol ^{b)})	<i>o</i> -metoxibencenos ^c	RMN fase sólida ^d
C-1	33.8	28.9 ± 4.0	33.2 ± 3.0
C-2	-6.4	-10.1 ± 1.0	-4.5 ± 2.0
C-3	4.3	0.6 ± 1.0	-1.5 ± 2.0
C-4	-6.5	-8.5 ± 0.6	-9.4 ± 3.0
C-5	3.9	-0.4 ± 1.0	-1.5 ± 2.0
C-6	-16.4	-17.7 ± 1.0	-16.3 ± 3.0

a) Todos los valores en ppm. Los valores positivos de SCS corresponden a desapantallamientos, los valores negativos, a apantallamientos. La numeración está indicada en la Figura IV.7.

b) Desplazamientos químicos de carbono calculados para el anisol en una conformación coplanar fija y restados al desplazamiento químico de carbono calculado para el benceno. Los cálculos se realizaron con el método IGLO.

c) Valores promedio tomados de la Tabla IV.3 para anisoles *orto*-sustituídos en solución

d) Valores tomados de Imashiro *et al.* para monocristales de metoxibencenos polisustituídos [IMASHIRO, 1983].

IV.4- Efecto conformacional del metoxilo coplanar "fijo" sobre $\delta(C)$ para sistemas aromáticos no bencénicos

A partir de la determinación del efecto conformacional para el grupo metoxilo en anisoles *orto*-sustituídos surgieron una serie de interrogantes. En vista de que la distorsión del anillo bencénico es un factor fundamental para la determinación teórica del efecto de apantallado del carbono *orto cis* al grupo metoxilo, se analizó el efecto del volcado del metoxilo en otros sistemas aromáticos distintos del anillo bencénico. En una primera instancia, y a fin de poder comparar directamente con la magnitud del efecto del metoxilo coplanar "fijo" determinado para anisoles, se analizan sistemas aromáticos no bencénicos en los que el metoxilo se encuentra 100 % en un conformero. En estos sistemas, el metoxilo se encuentra en una conformación coplanar fijada por interacción estérica con sustituyentes en posición *orto* al metoxilo.

El efecto conformacional del metoxilo para los compuestos de la Figura IV.5 se determinó restando a los desplazamientos de carbono de las posiciones *orto* de los anillos metoxi-sustituídos, los desplazamientos de carbono de las mismas posiciones de los anillos sin sustituir. En la Tabla IV.5 se informan los valores de los efectos *orto cis* y *trans* (E_{cis}^{OMe} y E_{trans}^{OMe}), del efecto promedio (E_{prom}^{OMe}) y de la diferencia entre los efectos *cis* y *trans*. La magnitud del efecto conformacional puede evaluarse de la diferencia $E_{cis}^{OMe} - E_{trans}^{OMe}$. Los valores de la Tabla IV.5 se informan en valor decreciente de la magnitud del efecto conformacional.

Tabla IV.5: Efecto conformacional del metoxilo sobre los desplazamientos de los carbonos *orto cis* y *trans* para compuestos aromáticos con metoxilos *orto*-sustituídos^{a,b}

Compuesto	E_{cis}^{OMe}	E_{trans}^{OMe}	$E_{prom.}^{OMe}$	E_{cis}^{OMe}	E_{trans}^{OMe}
1	-27.2	-4.9	-16.1	-22.2	
2	-25.7	-4.5	-15.1	-21.2	
3	-23.0	-6.5	-14.75	-16.5	
4	-22.0	-7.5	-14.75	-14.5	
5	-22.0	-7.9	-14.95	-14.1	
6	-20.6	-9.1	-14.85	-11.5	
7	-20.3	-9.2	-14.75	-11.1	
8	-19.6	-9.8	-14.7	-9.8	
9	-18.7	-10.7	-14.7	-8.0	
10	-18.5	-10.8	-14.65	-7.7	
11	-17.7	-10.1	-13.9	-7.6	
12	-17.4	-10.0	-13.7	-7.4	
13	-18.0	-10.7	-14.35	-7.3	
14	-16.6	-10.9	-13.75	-5.7	
15	-15.1	-9.7	-12.4	-5.4	
16	-16.0	-10.9	-13.45	-5.1	
17	-16.2	-11.5	-13.85	-4.7	
18	-12.3	-14.2	-13.25	+1.9	

^a Todos los valores en ppm. Los valores positivos corresponden a efectos de desapantallamiento, los valores negativos, apantallamiento.

^b Referencias:

- 3-metoxi-2-piridona (1) [DE KOWALEWSKI, 1991];
- 4-metoxi-2-quinolona (2) [COPPOLA, 1981]
- 2-metoxi-3-bromonaftaleno (3) [SEITA, 1978]
- 4-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (4) [WILBUR, 1982]
- 1-metoxi-naftaleno (5) [SEITA, 1978]
- 1-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (6) [WILBUR, 1982]
- 4-metoxi-indol (7) [VERPOORTE, 1984]
- 7-metoxi-indol (8) [VERPOORTE, 1984]
- 5-metoxi-1-hidroxi-tetralina (9) [SCHNEIDER, 1984] (cont.)

- 5-metoxi-1-tetralona (10) [SCHNEIDER, 1984]
- anisoles *orto*-X-susituídos (11) [BIEKOFSKY, 1989] (valores promedio)
- 8-metoxi-flavona (12) [KINGSBURY, 1975]
- 5-metoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (13) [TÍMÁR, 1988]
- 8-metoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (14) [TÍMÁR, 1988]
- 5-metoxi-flavona (15) [KINGSBURY, 1975]
- 11-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (16) [WILBUR, 1982]
- 8-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (17) [WILBUR, 1982]
- 2-metoxi-1-bromonaftaleno (18) [SEITA, 1978]

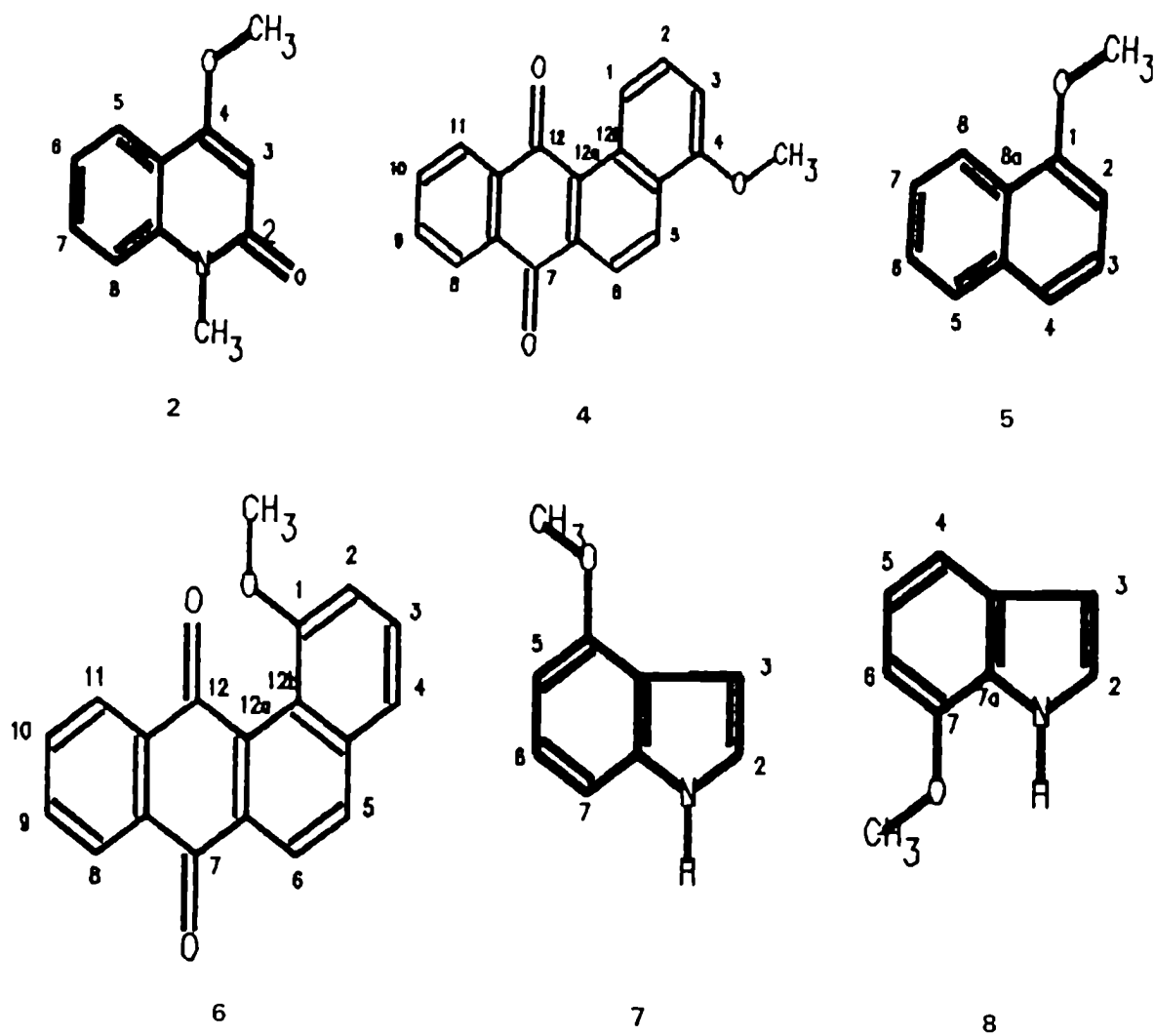
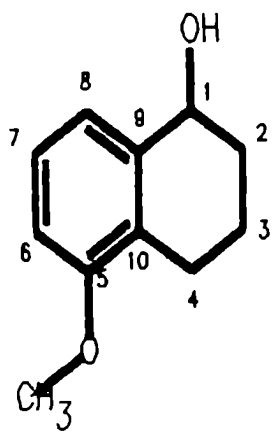
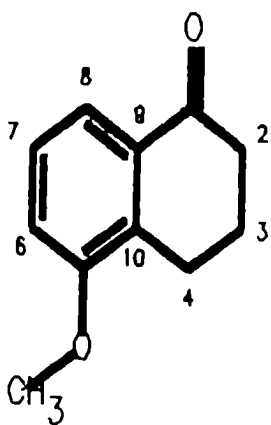


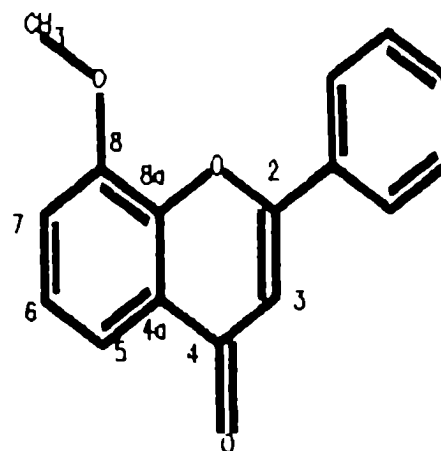
Figura IV.5



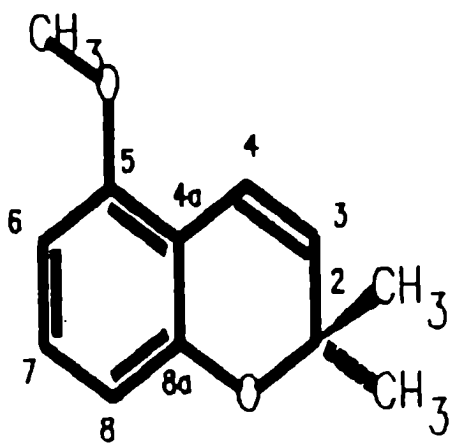
9



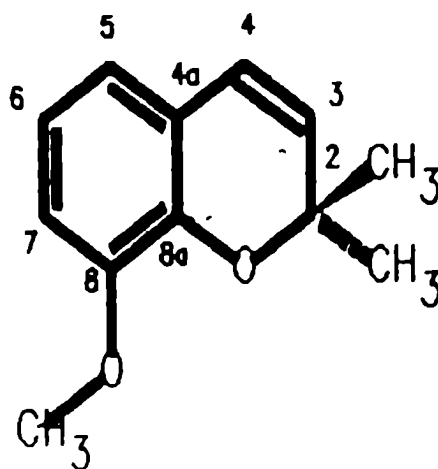
10



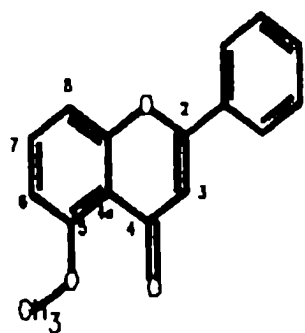
12



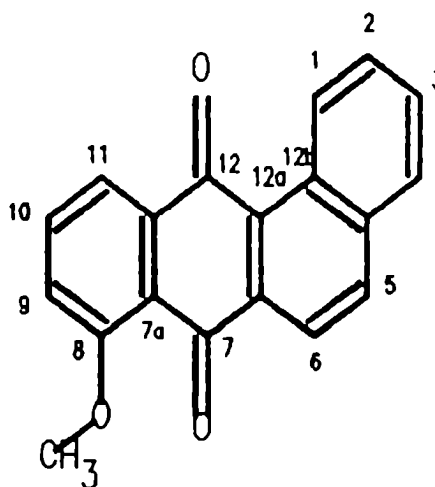
13



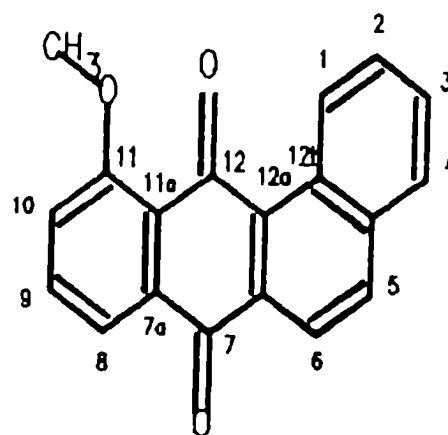
14



15



16



17

Figura IV.5 (cont.)

Una primera conclusión que se desprende de la Tabla IV.5 es que si bien en estos compuestos el grupo metoxilo se encuentra en una conformación coplanar "fija" la magnitud del efecto conformacional del metoxilo no es constante, es decir que depende de la estructura del anillo y la posición a la que se encuentra unido este grupo. Se desprende también de la Tabla IV.5 que el promedio de los efectos *cis* y *trans* es aproximadamente constante. El valor del efecto promedio es aproximadamente igual al efecto *orto* determinado para el anisol en solución a T ambiente (-14.6 ppm). En el anisol, se promedian los efectos *cis* y *trans* debido a la rápida interconversión entre ambos conformeros coplanares.

La magnitud del efecto conformacional del metoxilo puede evaluarse de la diferencia $E_{cis}^{OMe} - E_{trans}^{OMe}$. Esta diferencia sería mayor cuanto mayor carácter de doble enlace tuviera el enlace C-C al que se vuelca el metoxilo, es decir el enlace *cis*.

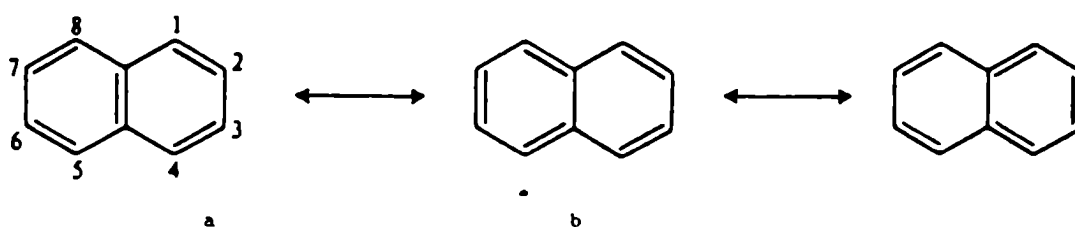


Figura IV.6: Principales estructuras canónicas de resonancia para el naftaleno.

Por ejemplo, el efecto conformacional del metoxilo sobre δ_C para el 1-metoxi-naftaleno es de 22.0 ppm para el carbono *orto cis* y de 7.9 ppm para el carbono *orto trans*, mientras que para la 5-metoxi-tetralina es de 18.4 ppm para el carbono *orto cis* y de 10.0 ppm para el carbono *orto trans*. En ambos compuestos el grupo metoxilo se halla unido al anillo aromático con un sustituyente en posición *orto*. Comparando las estructuras canónicas de resonancia para ambos compuestos, se observa que el enlace C-C *cis* al metoxilo tiene mayor carácter de doble enlace en el 1-metoxi-naftaleno (dado que en las formas resonantes a y b de la Figura IV.6 el enlace C(1)-C(2) es doble y sólo en la forma resonante c ese enlace es simple) que en la 5-metoxi-tetralina (en que en una primera aproximación ambas formas resonantes de este compuesto contribuirían por igual). Suponemos para sacar esta conclusión que el volcado del metoxilo no modifica mayormente el peso de las distintas formas resonantes de la base canónica (probablemente esto ocurra pero sea un factor de menor magnitud). Se observa que en las tetralinas el efecto orientacional es aproximadamente igual a los valores promedio obtenidos para los anisoles *orto*-sustituídos, en donde también se puede considerar que las dos principales formas resonantes tienen igual peso en una primera aproximación.

El efecto observado para la 2-quinolona de 25.7 ppm para el carbono *orto cis* y de 4.5 ppm para el carbono *orto trans* condice esta hipótesis, dado que en este compuesto la forma tautomérica cetónica predomina sobre la enólica.

Es interesante analizar el caso del 2-metoxi-1-bromonaftaleno en el que el metoxilo es "forzado" por el bromo a volcarse hacia el enlace de menor grado π si bien en este caso los efectos *cis* y *trans* son semejantes, el carbono más apantallado es el *trans*.

IV.5- Efecto de la preferencia conformacional del metoxilo no determinada por interacciones estéricas sobre $\delta(C)$

En los compuestos en los que la interconversión entre los dos conformeros coplanares no se halla impedida por interacción estérica, la conformación preferencial del metoxilo surge del promedio de las poblaciones de ambos conformeros. La preferencia conformacional de uno de los conformeros sólo se manifiesta en el caso de que el anillo aromático presente una asimetría estructural que estabilice a uno de los conformeros por sobre el otro. Aparentemente, en estos compuestos el metoxilo se volcaría hacia el enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ que presenta mayor carácter de doble enlace. Sin embargo, las interacciones que definen esta preferencia no se conocen.

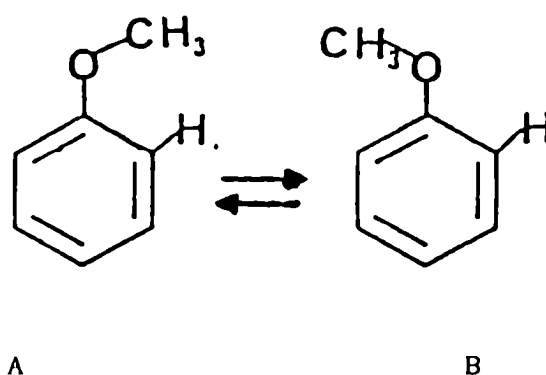


Figura IV.7: Equilibrio conformacional entre conformeros coplanares

Suponiendo el equilibrio conformacional entre los conformeros coplanares A y B indicado en la Figura IV.7, el efecto del metoxilo sobre el C(6) y sobre el C(2) vienen dados respectivamente por:

$$E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(6)}} = E_{\text{trans}}^{\text{OMe,C(6)}}(\text{rot.A}) \times \%(\text{rot.A}) + E_{\text{cis}}^{\text{OMe,C(6)}}(\text{rot.B}) \times \%(\text{rot.B})$$

$$E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(2)}} = E_{\text{cis}}^{\text{OMe,C(2)}}(\text{rot.A}) \times \%(\text{rot.A}) + E_{\text{trans}}^{\text{OMe,C(2)}}(\text{rot.B}) \times \%(\text{rot.B})$$

Por tanto, la diferencia entre los efectos sobre C(6) y C(2) viene dada por:

$$E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(6)}} - E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(2)}} = \left(E_{\text{trans}}^{\text{OMe,C(6)}}(\text{rot.A}) - E_{\text{cis}}^{\text{OMe,C(2)}}(\text{rot.A}) \right) \times \%(\text{rot.A}) + \left(E_{\text{cis}}^{\text{OMe,C(6)}}(\text{rot.B}) - E_{\text{trans}}^{\text{OMe,C(2)}}(\text{rot.B}) \right) \times \%(\text{rot.B})$$

Si las poblaciones de ambos rotámeros son iguales

$$\%(\text{rot.A}) = \%(\text{rot.B})$$

entonces,

$$E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(6)}} - E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(2)}} = 0$$

$$E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(6)}} = E_{\text{prom}}^{\text{OMe,C(2)}}$$

Si, por ejemplo, el enlace C(1)-C(2) presenta mayor grado de enlace π , esto va a afectar por un lado, al % poblacional, es decir

$$\%(\text{rot.A}) > \%(\text{rot.B})$$

y por otro lado, va a afectar a la magnitud del efecto (por lo visto en la Sección IV.4), es decir

$$|E_{\text{cis}}^{\text{OMe,C}(2)}(\text{rot.A})| > |E_{\text{cis}}^{\text{OMe,C}(6)}(\text{rot.B})|$$

$$|E_{\text{trans}}^{\text{OMe,C}(6)}(\text{rot.A})| < |E_{\text{trans}}^{\text{OMe,C}(2)}(\text{rot.B})|$$

Por lo tanto, se desprende del razonamiento anterior que el grado de enlace π modificará tanto la población de los conformeros, como la intensidad del efecto. Ambos efectos van en el mismo sentido, es decir que el metoxilo prefiere "volcarse" hacia el enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ con mayor grado π , y el efecto *orto cis* es mayor en módulo (o el *orto trans* es menor en módulo) cuanto mayor (menor) sea el grado de enlace π del enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$.

El efecto conformacional del metoxilo para los compuestos de la Figura IV.8 se determinó restando a los desplazamientos de carbono de las posiciones *orto* de los anillos metoxi-sustituídos, los desplazamientos de carbono de las mismas posiciones de los anillos sin sustituir. En la Tabla IV.6 se informan los valores de los efectos *orto cis* y *trans* ($E_{\text{cis}}^{\text{OMe}}$ y $E_{\text{trans}}^{\text{OMe}}$), del efecto promedio ($E_{\text{prom}}^{\text{OMe}}$) y de la diferencia entre los efectos *cis* y *trans*. La diferencia $E_{\text{cis}}^{\text{OMe}} - E_{\text{trans}}^{\text{OMe}}$ en este caso es indicativa de la preferencia conformacional en estos compuestos, así como de la diferencia en magnitud del efecto conformacional entre ambos conformeros. Los valores de la Tabla IV.6 se informan en valor decreciente de la diferencia $E_{\text{cis}}^{\text{OMe}} - E_{\text{trans}}^{\text{OMe}}$.

Tabla IV.6: Efecto conformacional del metoxilo sobre los desplazamientos de los carbonos *orto cis* y *trans* para compuestos aromáticos con metoxilos cuya conformación no esta determinada por interacciones estéricas

Compuesto	E_{cis}^{OMe}	E_{trans}^{OMe}	$E_{prom.}^{OMe}$	E_{cis}^{OMe}	E_{trans}^{OMe}
19	-22.2	-6.9	-14.55	-15.3	
20	-22.0	-6.9	-14.45	-15.1	
21	-21.8	-7.4	-14.6	-14.4	
22	-20.6	-9.9	-15.25	-10.7	
23	-18.6	-9.7	-14.15	-8.9	
24	-17.7	-10.8	-14.25	-6.9	
25	-16.6	-10.0	-13.3	-6.6	
26	-17.7	-11.7	-14.7	-6.0	
27	-17.2	-12.7	-14.95	-4.5	
28	-16.9	-12.8	-14.85	-4.1	
29	-16.0	-13.2	-14.6	-2.8	
30	-14.6	-12.2	-13.4	-2.4	
31	-15.7	-13.8	-14.75	-1.9	
32	-15.6	-13.8	-14.7	-1.8	
33	-15.1	-13.4	-14.25	-1.7	
34	-14.3	-14.2	-14.25	-0.1	
35	-14.6	-14.6	-14.6	0.0	

^a Todos los valores en ppm. Los valores positivos corresponden a efectos de desapantallamiento, los valores negativos, apantallamiento.

^b Referencias:

- 2-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (19) [WILBUR, 1982]
- 2-metoxi-naftaleno (20) [SEITA, 1978]
- 3-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (21) [WILBUR, 1982]
- 6-metoxi-flavona (22) [KINGSBURY, 1975]
- 5-metoxi-indol (23) [VERPOORTE, 1984]
- 7-metoxi-flavona (24) [KINGSBURY, 1975]
- 6-metoxi-indol (25) [VERPOORTE, 1984]
- 7-metoxi-1-tetralona (26) [SCHNEIDER, 1984]
- 9-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (27) [WILBUR, 1982] (cont.)

- 10-metoxi-benz(a)-antraceno-7,12-diona (28) [WILBUR, 1982]
- 7-metoxi-1-hidroxi-tetralina (29) [SCHNEIDER, 1984]
- 6-metoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (30) [TÍMÁR, 1988]
- 6-metoxi-1-tetralona (31) [SCHNEIDER, 1984]
- 6-metoxi-1-hidroxi-tetralina (32) [SCHNEIDER, 1984]
- 6-metoxi-tetralina (33) [SCHNEIDER, 1984]
- 7-metoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (34) [TÍMÁR, 1988]
- anisol (35)

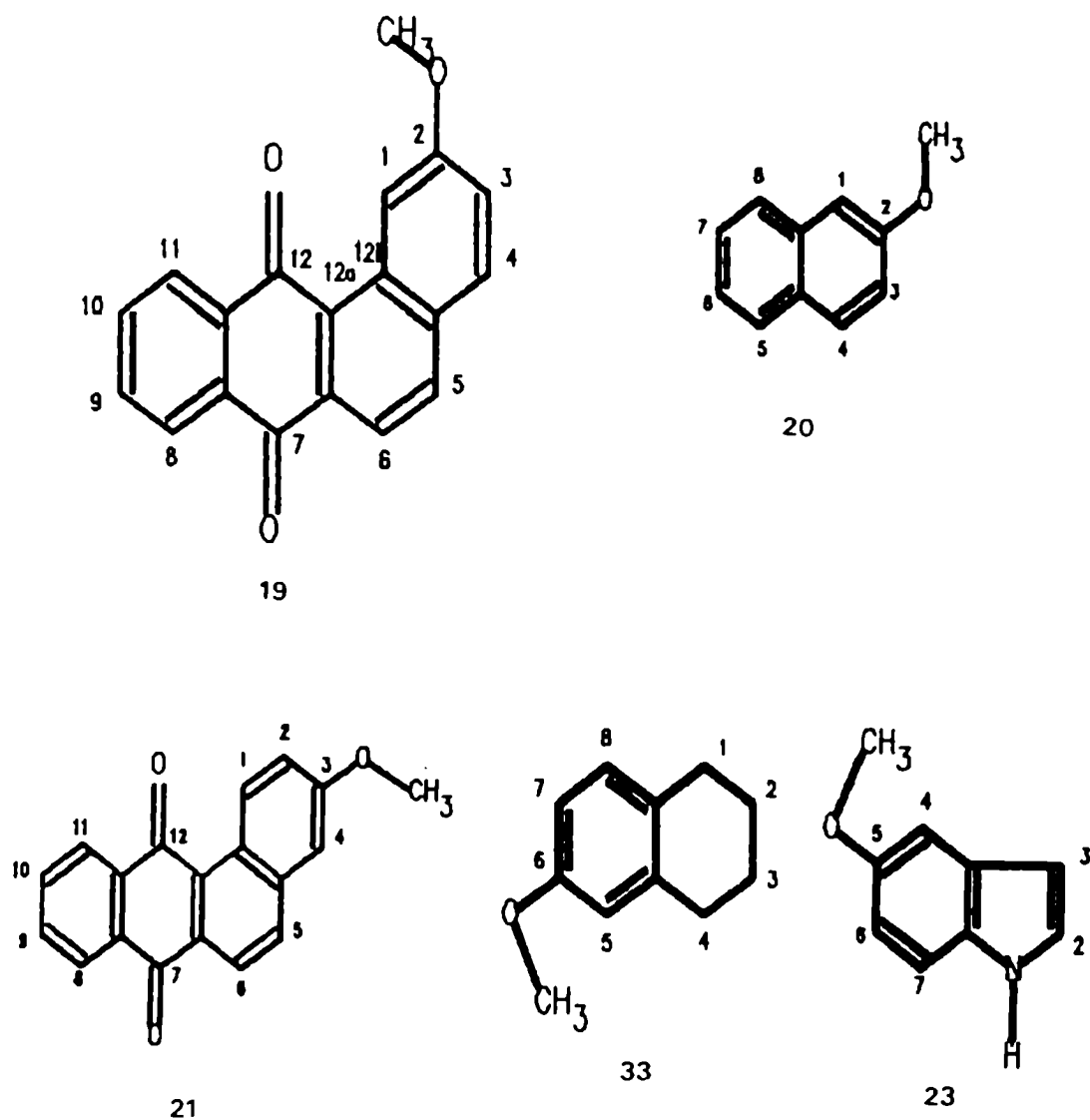


Figura IV.8

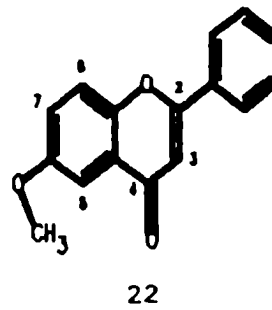
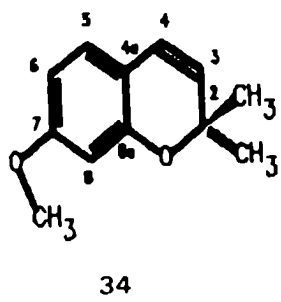
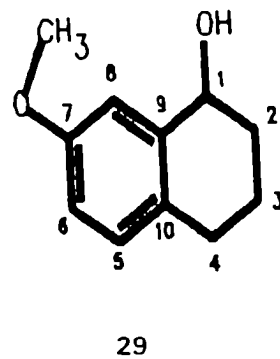
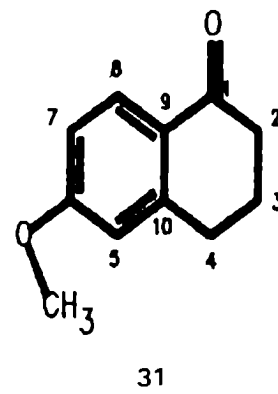
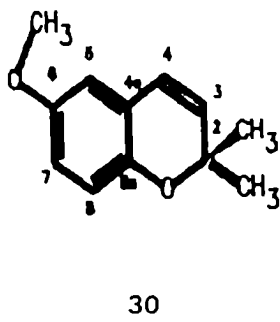
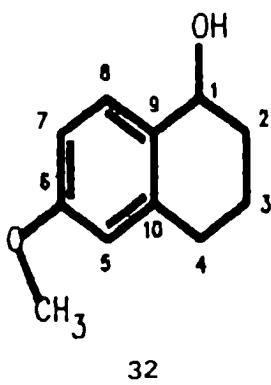
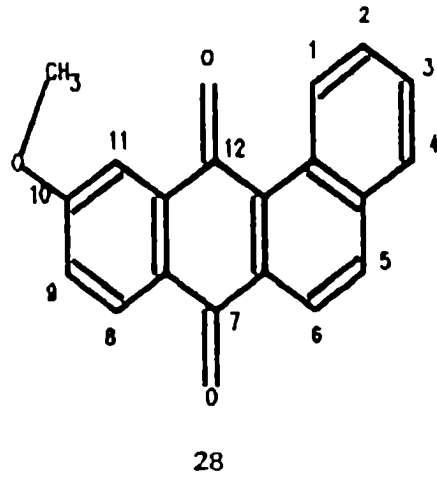
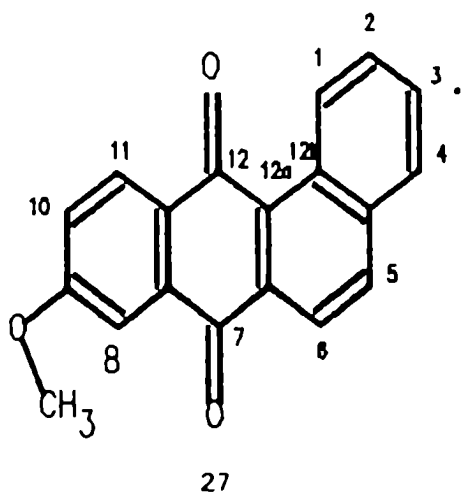
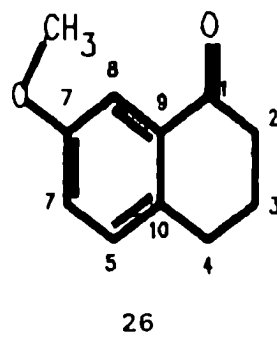
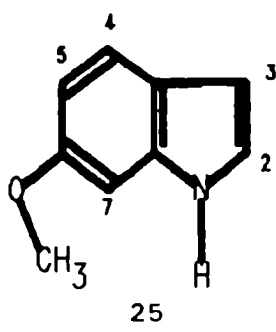
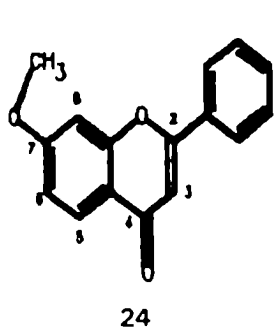


Figura IV.8 (cont.)

En este caso, el equilibrio dinámico entre ambos conformeros coplanares del metoxilo para cada compuesto no se ve impedido. Sin embargo, puede evidenciarse la preferencia conformacional de uno de los conformeros coplanares según la situación estructural de cada molécula. La evaluación de los efectos *orto* del metoxilo sobre los desplazamientos químicos de carbono permite predecir hacia que carbono se produce el volcado, y la magnitud del efecto conformacional permite predecir el grado de preferencia conformacional. Aparentemente, en estos compuestos el metoxilo se volcaría hacia el enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ que tiene mayor carácter de doble enlace. Los datos tomados de la literatura son consistentes con esta hipótesis. Así, por ejemplo, en el 2-metoxi-naftaleno el metoxilo estaría volcado preferentemente hacia el C(1) (22.0 ppm para el carbono *orto cis* y 6.9 para el carbono *orto trans*), mientras que en las 6-metoxi-tetralinas habría un leve volcado hacia C(5) (15.1 ppm para el C(5) y 13.4 ppm para el C(7)). Esta hipótesis está fundamentada con la observación experimental de que el metil-vinil-éter adopta la conformación *cis* [BOND, 1990].

En el caso de anillos heterocíclicos la situación estructural es mas compleja, ya que los heteroátomos introducen características estructurales particulares que se suman a los factores ya enumerados. Así, por ejemplo, es interesante mencionar que se observa que en compuestos con un carbonilo en *meta* al metoxilo el efecto conformacional es mayor. Esto se observa para la 6-metoxi-flavona (un efecto de 20.6 ppm para C(5) y 9.9 ppm para C(7)) en comparación con la 7-metoxi-flavona (un efecto de 17.7 ppm para C(8) y 10.8 ppm para C(6)). También se observa para la 7-metoxi-1-tetralona (un efecto de 17.7 ppm para C(8) y 11.7 ppm para C(6)) en comparación con la 6-metoxi-1-tetralona (un efecto de 15.7 ppm para C(5) y 13.8 ppm para C(7)). En los dos casos mencionados, la preferencia conformacional del grupo metoxilo es mayor cuando se orienta hacia el grupo atractor ubicado en *meta*. Probablemente, este efecto esté relacionado con el volcado hacia el grupo nitro del grupo metoxilo observado para la 2-nitro-4-metoxi-anilina [CONTRERAS, 1982].

IV.6- Referencias

- ANDERSON III, G. M.; Kollman, P. A.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N.; 1979; J. Am. Chem. Soc. 101, 2344
- BERG, U.; Liljefors, T.; Roussel, C.; Sandström, J.; 1985; J. Acc. Chem. Res. 18, 80
- BERGER, Y.; Berger-Dequéé, M.; Catonguay, A.; 1981a; Org. Magn. Reson. 15, 244
- BERGER, Y.; Berger-Dequéé, M.; Catonguay, A.; 1981b; Org. Magn. Reson. 15, 303
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1989; Magn. Reson. Chem. 27, 158
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; 1990a; J. Mol. Struct. (Theochem) 210, 211
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; 1990b; J. Phys. Chem. 94, 7418
- BOND, D.; von Ragué Schleyer, P.; 1990; J. Org. Chem. 55, 1003
- BREEN, P. J.; Bernstein, E. R.; Secor, H. V.; Seeman, J. I.; 1989; J. Am. Chem. Soc. 111, 1958
- BREITMAIER, E.; Voelter, W.; 1978; "¹³C NMR Spectroscopy", Verlag Chemie: Weinheim
- BROMILOW, J.; Brownlee, R. T. C.; Craik, D. J.; Sadek, M.; Taft, W.; 1980; J. Org. Chem. 45, 2429
- BROMILOW, J.; Brownlee, R. T. C.; Craik, D. J.; Sadek, M.; 1986; Magn. Reson. Chem. 24, 862
- BROWNLEE, R. T. C.; Butt, G.; Chan, M. P.; Topsom, R. D.; 1976; J. Chem. Soc. Perkin II, 1486
- BRYAN, R. F.; 1967; J. Chem. Soc. B , 1311
- BUCHANAN, G. W.; Montaudo, G.; Finocchiaro, P.; 1974; Can. J. Chem. 52, 767
- CARTER, C. M.; Facelli, J. C.; Grant, D. M.; Alderman, D. W.; 1988; J. Chem. Soc., Faraday Trans. II 84, 3673
- CONTRERAS, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1982; J. Mol. Struct. 81, 147
- COPPOLA, G. M.; Kahle, A. D.; Shapiro, M. J.; 1981; Org. Magn. Reson. 17, 242

CRAIK, D. J.; Ternai, B.; 1981; *Org. Magn. Reson.* 15, 268

DE KOWALEWSKI, D. G.; Contreras, R. H.; Engelmann, A. R.; Facelli, J. C.; Durán, J. C.; 1981; *Org. Magn. Reson.* 17, 199

DHAMI, K. S.; Stothers, J. B.; 1966; *Can. J. Chem.* 44, 2855

DOMENICANO, A.; Vaciago, A.; Coulson, C. A.; 1975; *Acta Crystallogr. Sect. B* 31, 221

DUDDECK, H.; 1986; *Top. Stereochem.* 16, 219

EWING, D. F.; 1979; *Org. Magn. Reson.* 12, 499

HAYS, G. R.; 1983; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* , 1049

HINE, J.; Linden, S. M.; 1981; *J. Org. Chem.* 46, 1635

HOFER, O.; 1978; *Monatsh. Chem.* 109, 405

HUMMEL, W.; Huml, K.; Bürgi, H. B.; 1988; *Helv. Chim. Acta* 71, 1291

IMASHIRO, F.; Maeda, S.; Takegoshi, K.; Terao, T.; Saika, A.; 1983; *Chem. Phys. Lett.* 99, 189

JARDON, P. W.; Vickery, E. H.; Pahler, L. F.; Pourahmady, N.; Mains, G. J.; Eisenbraun, E. J.; 1984; *J. Org. Chem.* 49, 2130

KALABIN, G. A.; Kushnarev, D. F.; Valeyev, R. B.; Trofimov, B. A.; Fedotov, M. A.; 1982; *Org. Magn. Reson.* 18, 1

KARABATSOS, G. J.; Fenoglio, D. J.; 1970; *Topics Stereochem.* 5, 167

KATRITZKY, A. R.; Topsom, R. D.; 1970; *Angew. Chem.* 82, 106

KATRITZKY, A. R.; Topsom, R. D.; 1971; *J. Chem. Ed.* 48, 427

KIEHLMANN, E.; Tracey, A. S.; 1988; *Magn. Reson. Chem.* 26, 204

KINGSBURY, C. A.; Looker, J. H.; 1975; *J. Org. Chem.* 40, 1120

KNITTEL, J. J.; Makriyannis, A.; 1981; *J. Med. Chem.* 24, 906

KONSCHIN, H.; Tylli, H.; Grundfelt-Forsius, C.; 1981; *J. Mol. Struct. (Theochem)* 77, 51

KONSCHIN, H.; 1983; *J. Mol. Struct. (Theochem)* 105, 213

KONSCHIN, H.; 1984; *J. Mol. Struct. (Theochem)* 110, 311

KRUSE, L. I.; Cha, J. K.; 1982; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 23, 1329

KRUSE, L. I.; DeBrosse, C. W.; Kruse, C. H.; 1985; *J. Am. Chem. Soc.* 107, 5435

- KUTZELNIGG, W.; 1980; *Isr. J. Chem.* 19, 193
- LARSON, J. R.; Epiotis, N. D.; Bernardi, F.; 1978; *J. Am. Chem. Soc.* 100, 5713
- LAUTERBUR, P. C.; 1961; *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1846
- LEVY, G. C.; Lichter, R. L.; Nelson, G. L.; 1980; "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Wiley, New York
- LIPPMAA, E. T.; Alla, M. A.; Tuherm, T.; 1977; "Proceedings of the XIX Congress Ampère", Groupment Ampère, Heidelberg/Geneva, p. 113
- LIPPMAA, E. T.; Alla, M. A.; Pehk, T. J.; Engelhardt, G.; 1978; *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1929
- MAKRIYANNIS, A.; Fesik, S.; 1982; *J. Am. Chem. Soc.* 104, 6462
- MARICQ, M. M.; Waugh, J. S.; 1977; *Chem. Phys. Lett.* 47, 327
- MARICQ, M. M.; Waugh, J. S.; 1979; *J. Chem. Phys.* 70, 3300
- MARTIN, J. S.; Dailey, B. P.; 1963; *J. Chem. Phys.* 39, 1722
- MEMBREY, F.; Duvernoy, J.; 1985; *Spectrochim. Acta, Part A*, 41, 765
- MERSH, J. D.; Sanders, J. K. M.; 1981; *Tetrahedron Lett.*, 4029
- MERSH, J. D.; Sanders, J. K. M.; Matlin, S. A.; 1983; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 306
- NYBURG, S. C.; Faerman, C. H.; 1986; *J. Mol. Struct.* 140, 347
- ONDA, M.; Toda, A.; Mori, S.; Mikami, N.; Ito, M.; 1985; *Chem. Phys. Lett.* 116, 50
- OIKAWA, A.; Abe, H.; Mikami, N.; Ito, M.; 1985; *Chem. Phys. Lett.* 116, 50
- PEHK, T.; Lippmaa, E.; 1971; *Org. Magn. Reson.* 3, 679
- RADOM, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A.; Carlson, G. L.; Fateley, W. G.; 1972; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 308
- RITHNER, C. D.; Bushweller, C. H.; Gensler, W. J.; Hoogasian, S.; 1983; *J. Org. Chem.* 48, 1491
- SCHAEFER, T.; Laatikainen, R.; 1983; *Can. J. Chem.* 61, 224
- SCHAEFER, T.; Wildman, T. A.; Peeling, J.; 1984; *J. Magn. Reson.* 56, 144
- SCHAEFER, T.; Salman, S. R., Wildman, T. A.; Penner, G. H.; 1985; *Can. J. Chem.* 63, 782

- SCHINDLER, M.; Kutzelnigg, W.; 1983; J. Am. Chem. Soc. 105, 1360
- SCHNEIDER, H. J.; Agrawal, P. K.; 1984; Org. Magn. Reson. 22, 180
- SEITA, J.; Sandström, J.; Drakenberg, T.; 1978; Org. Magn. Reson. 11, 239
- SPIESECKE, H.; Schneider, W. G.; 1961; J. Chem. Phys. 35, 731
- STOTHERS, J. B.; 1972; "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic Press, New York, pág 55
- SUTTON, L. E.; 1958; "Tables of interatomic distances", Chemical Society, London
- TÍMÁR, T.; Sebók, P.; Kóver, K. E.; Jászberényi, J. C.; 1988; Magn. Reson. Chem. 26, 303
- TOPSOM, R. D.; 1976; Progr. Phys. Org. Chem. 12
- VERPOORTE, R.; van Beek, T. A.; Riegman, R. L. M.; Hylands, P. J.; Bisset, N. G.; 1984; Org. Magn. Reson. 22, 328
- WAUGH, J. S. , Maricq, M. M.; Cantor, R.; 1978; J. Magn. Reson. 29, 183
- WEHRLI, F. W.; Wirthlin, T.; 1976; "Interpretation of Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra", Heyden, London
- WILBUR, D.; Manning, W. B.; Hilton, B. D.; Muschik, G. M.; 1982; Org. Magn. Reson. 18, 63
- WILSON, M. A.; Vassallo, A. M.; Burgar, M. I.; Collin, P. J.; Skelton, B. W.; White, A. H.; 1986; J. Phys. Chem. 90, 3944
- YAMAMOTO, S.; Okuyama, K.; Mikami, N.; Ito, M.; 1986; Chem. Phys. Lett. 125, 1

**CAPITULO V : ^{13}C -RMN : ANALISIS DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO
DE SPIN DE LOS COMPUESTOS MODELO**

- V.1- Introducción
- V.2- Influencia de los pares no ligantes de electrones sobre las constantes de acoplamiento
 - V.2.1- Introducción
 - V.2.2- Mecanismos mediante los cuales los pares no ligantes pueden modificar la J
 - V.2.3- Sistematización de tipos de efectos de pares no ligantes sobre J
- V.3- Estudio de las constantes de acoplamiento experimentales de los compuestos modelo
 - V.3.1- Introducción
 - V.3.2- Valores experimentales para los compuestos modelo
 - V.3.3- Otros efectos de pares NL sobre $^1J_{C-H}$ relacionados con la conformación de grupos alcoxilo
 - V.3.4- Otros efectos de pares NL sobre $^1J_{C-H}$ de la categoría A3 debido a un par NL ubicado en un heteroátomo próximo
- V.4- Estudio teórico de las constantes de acoplamiento de spin-spin
- V.5- Estudio teórico del efecto orientacional de los pares NL del O sobre $^1J_{C-H}$ en 1,2-metilendioxibenceno y 1,2-dimetoxibenceno
 - V.5.1- Introducción
 - V.5.2- Optimización de geometrías
 - V.5.3- Cálculo de las constantes de acoplamiento totales
 - V.5.4- Análisis CLOPPA del acoplamiento $^1J_{C(3)-H(3)}$
 - V.5.5- "Destripe" del término $J_{33,33}$
 - V.5.6- Comparación con otros análisis CLOPPA realizados para el estudio de efectos de pares NL sobre J
- V.6- Referencias

V.1- Introducción

El creciente interés en el estudio de las constantes de acoplamiento se basa probablemente en la gran aplicabilidad de estas constantes a una diversidad de campos de la química. En particular en la química orgánica son usadas extensivamente para la asignación de señales de espectros de RMN, en la elucidación estructural, en estudios estereoquímicos, estudios de población de rotámeros y estudios de efectos de sustituyentes; son aplicadas en el estudio de la estructura y equilibrio de iones carbonio, para el estudio de sitios preferenciales de litación, para el monitoreo de equilibrios tautoméricos, para la predicción de acidez, para la demostración de la existencia de puentes de hidrógeno y para la determinación de órdenes de enlace.

En el presente capítulo se realizó un estudio de las constantes de acoplamiento de los compuestos modelo con grupos metoxilo y metilendioxilo. Se realizaron los espectros de ^{13}C -RMN desacoplados y totalmente acoplados para estos compuestos, y se determinaron las constantes de acoplamiento carbono-hidrógeno ($J_{\text{C-H}}$). Una tendencia experimental consistente relacionada con la conformación de los grupos metoxilo y metilendioxilo surgió del análisis de las constantes de acoplamiento a un enlace ($^1J_{\text{C-H}}$) para estos compuestos. Esta tendencia en las $^1J_{\text{C-H}}$ parece atribuible a la orientación relativa de los pares no ligantes del oxígeno de los grupos alcoxilo con respecto al enlace C-H en cuestión. La diferencia entre $^1J_{\text{C-H}}$ para los enlaces C-H *cis* y *trans* al par no ligante (NL) tipo sp^2 del oxígeno del alcoxilo se estudió teóricamente a fin de lograr un mayor esclarecimiento de la naturaleza de este efecto. Los resultados del estudio teórico permiten hacer una interpretación del mecanismo mediante el cual la orientación de los pares NL del oxígeno de un alcoxilo modifican $^1J_{\text{C-H}}$ de un enlace C-H próximo [BIEKOFKY, 1990].

V.2- Influencia de los pares no ligantes de electrones sobre las constantes de acoplamiento

V.2.1- Introducción

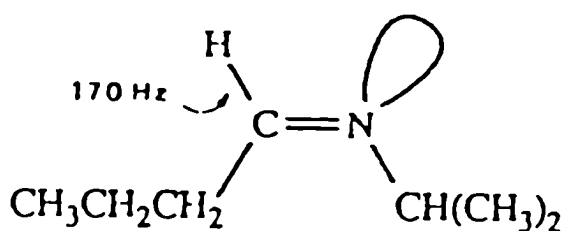
El concepto de par de electrones no ligantes en moléculas es extremadamente útil en campos tan diversos de la química como la geometría molecular, momento eléctrico dipolar, interacciones intermoleculares y de no enlace, acidez y basicidad, reacciones de complejación, espectroscopía electrónica y de RMN. En particular, los efectos de pares no ligantes sobre las constantes de acoplamiento de spin ya es conocido desde unos 20 años atrás. Se observó por primera vez el efecto de pares no ligantes de electrones sobre las constantes de acoplamiento a dos enlaces protón-protón [EWING, 1975] y nitrógeno-protón [JENNINGS, 1972]. Estudios en oximas y aziridinas mostraron que los pares no ligantes afectan a $^1J_{C-H}$ de tal manera que el acoplamiento es mayor cuando el par no ligante del N está *cis* al enlace C-H que cuando está *trans* a este enlace [GIL, 1970]. Esta observación fue consustanciada mediante cálculo teórico [GOPINATHAN, 1971]. Se han realizado estudios de estos efectos sobre una gran variedad de sistemas [GIL, 1989; JAMESON, 1987; WITANOWSKI, 1986; HANSEN, 1981; MARTIN, 1981; KOWALEWSKI, 1977; WASYLISHEN, 1974; AXENROD, 1973].

La importancia de los efectos de pares no ligantes sobre las constantes de acoplamiento puede sintetizarse en los siguientes aspectos :

a) información configuracional y conformacional

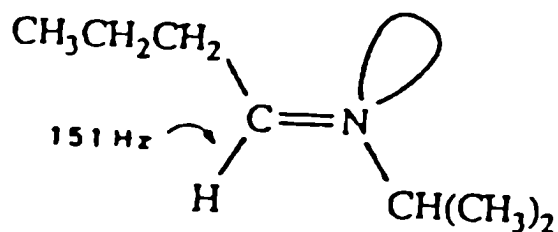
La dependencia orientacional de los efectos de pares no ligantes sobre J constituye un medio importante para obtener información configuracional y conformacional [GIL, 1989]. A modo ilustrativo se mencionan los siguientes ejemplos:

- Es posible distinguir los isómeros *syn* y *anti* de las iminas teniendo en cuenta el efecto del par NL tipo sp^2 del N sobre las constantes de acoplamiento a un enlace C-H, dependiendo si el enlace C-H está *cis* o *trans* al orbital del par NL [FRASER, 1983]. Mientras que el valor de $^1J_{C-H}$ para la imina *syn* es mayor que el de etileno (156 Hz), el valor para la imina *anti* es menor.



$$^1J_{C-H} = 170 \text{ Hz}$$

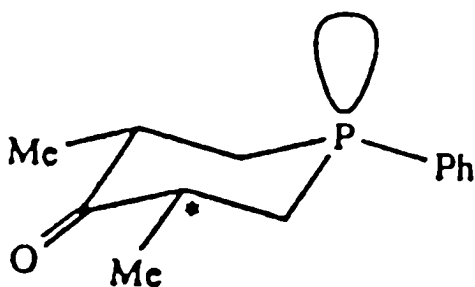
syn



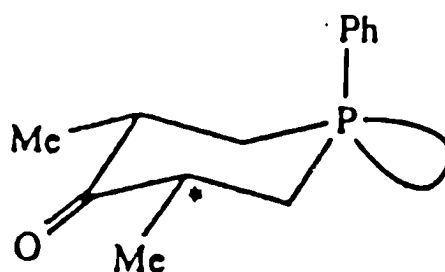
$$^1J_{C-H} = 151 \text{ Hz}$$

anti

- Los valores de $^2J_{P-C}$ en 1-fenil-4-fosforinanonas proporcionan un ejemplo del efecto de pares NL sobre las constantes de acoplamiento a dos enlaces [PIETRUSIEWICZ, 1983].

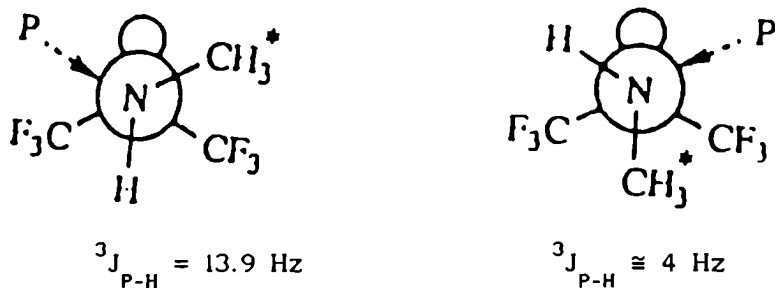


$$^2J_{P-C} = 9.8 \text{ Hz}$$



$$^2J_{P-C} \cong 0 \text{ Hz}$$

- Como ejemplo del efecto de pares NL sobre las constantes de acoplamiento a tres enlaces se puede mencionar a ${}^3J_{\text{P-H}}$ en los isómeros rotacionales de metilamino-bis(trifluorometil)fosfina, $\text{CH}_3\text{NHP}(\text{CF}_3)_2$ [COWLEY, 1970].

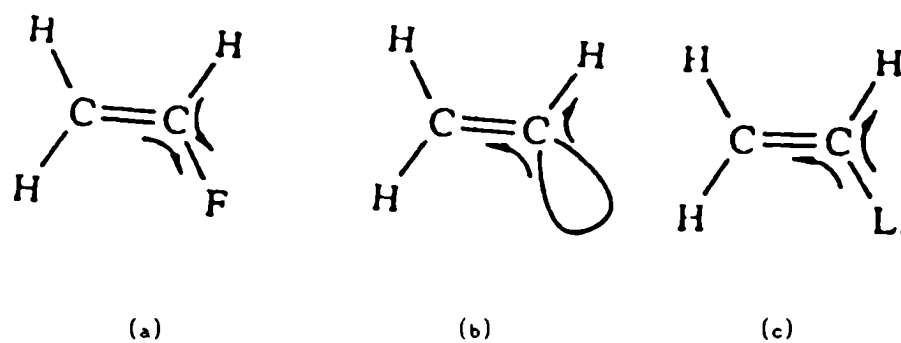


Se observa un valor mayor cuando el par NL del fósforo está *gauche* más que *anti* al grupo metilo.

b) Efectos inductivos de sustituyente

La comprensión del efecto de pares NL sobre las constantes de acoplamiento de spin es también de gran importancia en la interpretación de los efectos de electronegatividad de sustituyentes. El efecto de un par NL de un heteroátomo X se espera debe ser aproximadamente equivalente al de un enlace X-Y, donde Y es un pseudo-átomo de electronegatividad mínima [BENT, 1960; 1961]. La polarización del enlace deja un O.M. lleno, $\psi = \lambda\phi_x + \mu\phi_y$ prácticamente idéntico a un orbital del tipo ϕ_x ($\lambda \gg \mu$). Por ende, un efecto σ inductivo atractor del sustituyente Y resultaría en cambios de la constante de acoplamiento de signo opuesto a aquéllas debidas a un par NL del heteroátomo X que tiene la orientación del enlace X-Y. Como ejemplo, la transferencia en el esqueleto σ del fluoretileno (a) al antienlace σ orbital C-F sería de signo opuesto al del ión etenilo (b) y al del vinillitio (c). Por tanto, despreciando otras contribuciones (efecto donador de e^- de los pares NL del F o

cambios geométricos), entonces las diferencias en las constantes de acoplamiento en relación al etileno deberían ser opuestas para (a) y (c). Esto ocurre con los distintos acoplamientos H-H:



	$^2J_{\text{H-H}}$	$^3J_{\text{H-H}}(\text{cis})$	$^3J_{\text{H-H}}(\text{trans})$	
(a)	-3.2	4.7	12.8	i)
etileno	2.3	11.5	19.5	ii)
(c)	7.1	19.3	23.9	iii)

* todos los valores en Hz.

i)[BANWELL, 1960; 1962]

ii)[REDDY, 1962; GRAHAM, 1963]

iii)[JOHNSON, 1961]

V.2.2- Mecanismos mediante los cuales los pares no ligantes pueden modificar J

El concepto de par no ligante es una noción básica tan corriente en el lenguaje químico que, en general, se le atribuye una realidad física particular que entra en conflicto con la distribución total de densidad electrónica y algunas veces con las energías electrónicas, determinadas estas experimental o teóricamente. Esto es así particularmente cuando los pares no ligantes son descritos por orbitales atómicos híbridos, es decir orbitales sp^n híbridos. Es dable mencionar, a modo de ejemplo, que los dos orbitales NL para la molécula de agua no están confinados "por detrás" del átomo de oxígeno como usualmente se la representa; además, los orbitales sp^n no son autofunciones del Hamiltoniano electrónico (incluso en un nivel aproximado de la teoría), y consecuentemente las energías electrónicas dadas por la espectroscopía electrónica para la molécula de agua no conforman la representación usual de dos orbitales no ligantes idénticos (y dos orbitales ligantes idénticos, todos llenos). Esta descripción de la estructura electrónica del agua es el resultado de una transformación unitaria de la base canónica de O.M. (ocupados) completamente delocalizados que conduce a una base equivalente de O.M. (ocupados) quasi-localizados. Esta transformación no implica ninguna alteración de la función de onda electrónica, pero los nuevos orbitales aunque puedan ser usados para, por ejemplo, visualizar porciones de la nube electrónica y para la interpretación de momentos dipolares, no son apropiados para la construcción de diagramas de niveles de energía. Como consecuencia de esto, se debe tener particular cuidado cuando se discuten propiedades en términos de mezcla de estados fundamentales y excitados en la teoría de perturbaciones de segundo orden.

Existe siempre una infinidad de bases equivalentes de O.M.s más o menos localizados, pero usualmente se pone interés en aquella base para la cual las interacciones entre orbitales moleculares han sido minimizadas con algun criterio. Lo mismo ocurre con la descripción de la estructura molecular de la teoría del Enlace de Valencia (E.V.). Aunque eventualmente minimizada, la delocalización

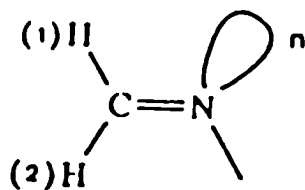
residual puede ser importante para algunas propiedades: éste es ciertamente el caso de las constantes de acoplamiento de spin (J) En consecuencia, la reproducción teórica de valores de J requiere o un tratamiento de O.M. o E.V. completamente delocalizado, o la inclusión de interacciones de conjugación como perturbaciones de las funciones de O.M. o E.V. totalmente delocalizadas. El hablar de efectos de pares NL de electrones implica el segundo acercamiento. Por lo tanto, los efectos de pares NL surgen como una corrección de adoptar la representación clásica de enlaces localizados.

A continuación se detallan los principales tipos de efectos de pares NL sobre las constantes de acoplamiento:

1- Efectos relacionados con la delocalización residual de pares NL

La naturaleza y orientación de orbitales de electrones NL quasi-localizados es dependiente de la geometría molecular, y para una dada geometría depende del resultado del procedimiento de mínima delocalización empleado. Por tanto, el hablar de efectos de pares NL sobre las constantes de acoplamiento de spin, se refiere principalmente (ver abajo otros efectos) a reconocer la importancia de la delocalización residual que atañe a los pares NL. Es decir que los pares de electrones NL (pares "solitarios") afectan a los acoplamientos en tanto que no estén rigurosamente "solos". De hecho, el efecto absoluto de delocalización no es lo que en general interesa, sino (a) la dependencia orientacional de los efectos de pares NL y (b) el efecto diferencial entre los efectos de un par NL de un átomo X y de un enlace, particularmente en grupos isoelectrónicos X , Y-H , X-H⁺ (i.e. X = N , Y = C).

El efecto de orientación relativa de los pares no ligantes sobre J (a) se relaciona directamente a las interacciones de conjugación dependientes de la geometría que involucran el orbital del par NL y el O.M. en cuestión. Por ejemplo, en el caso de la metanimina, las interacciones del orbital n con los O.M.s localizados en los enlaces C-H(1) y C-H(2) son diferentes. Se debe notar que el efecto dependiente de la orientación de un par NL no puede dissociarse



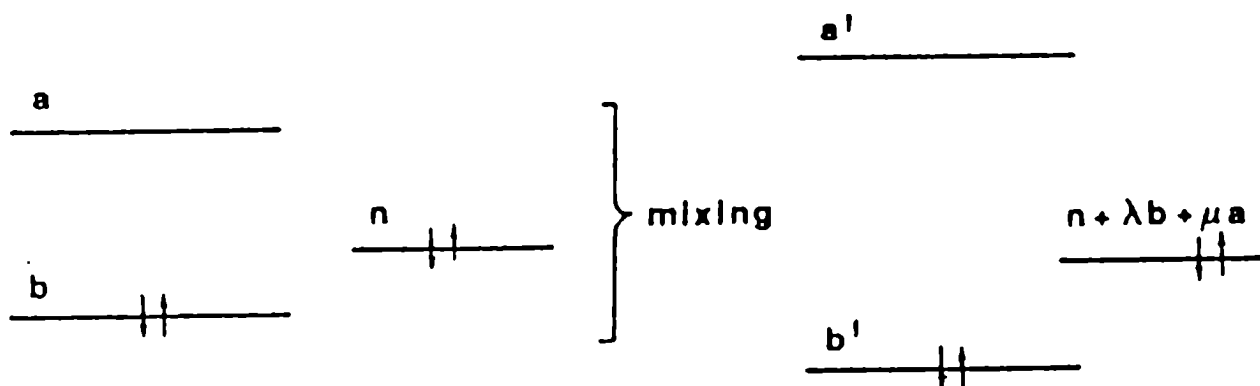
del efecto dependiente de la orientación de los otros O.M.s centrados en el mismo átomo, como es el caso del enlace N-H en el ejemplo, si bien este hecho se considera de menor importancia.

En relación a ésto, el efecto diferencial (b) se atribuye principalmente a la delocalización del orbital NL y a veces se lo menciona como un efecto "a través del espacio" (efecto "through-space"). Otras contribuciones que pueden acompañar a estos efectos son cambios en la geometría, y diferencia de ionicidad de los enlaces y de las densidades electrónicas de orbitales *s* en el núcleo. Un orbital NL de un átomo X se considera que tiene mayor carácter *s* que el correspondiente orbital híbrido en comparación con grupos isoelectrónicos Y-H o X-H⁺, quedando por ende mayor carácter *p* para el enlace Z-X. Sin embargo, el considerar una redistribución de carácter *s* no corresponde exactamente a un efecto diferente sino mas bien aparece como una manera alternativa de describir de un modo parcial y cualitativo, cambios en O.M.s quasi-localizados debidos a la conjugación de O.M.s y a cambios en la geometría.

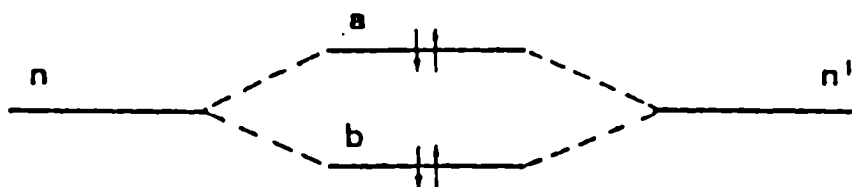
2- Efectos relacionados con los cambios energéticos de los niveles electrónicos debido al "mezclado" (conjugación) de orbitales

La conjugación de un orbital NL con O.M.s enlazantes puede ser cualquiera del siguiente tipo: $\pi-\pi$, $\sigma-\sigma$, $\sigma-\pi$ y $\pi-\sigma$, y en general involucra una transferencia electrónica neta desde el par NL. Sin embargo, igual de importante es un factor de energía. En términos de O.M. la diferencia entre, por ejemplo, un enlace N-H y un par no ligante del N es que, en este último caso, un O.M. quasi-localizado enlazante (ocupado) y uno antienlazante (vacante) dan lugar a un O.M. no enlazante (ocupado) de energía intermedia. Luego, la delocalización de pares NL no sólo implica una contribución a los órdenes de enlace (lo cual no ocurriría si el par NL estuviera completamente localizado), pero también a un cambio en las energías de excitación electrónica, ambas quedando relacionadas mediante la teoría de perturbaciones con la interpretación de las interacciones de spin nuclear (y también en el desplazamiento químico de RMN).

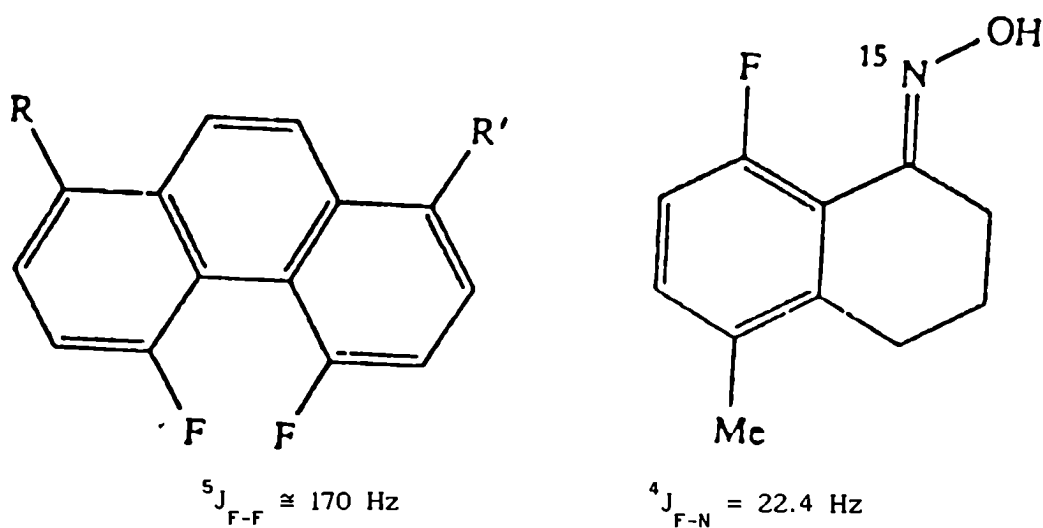
En particular, el orbital NL adquiere algún carácter enlazante o antienlazante cuando se produce la conjugación (o mezclado) de un orbital n con uno enlazante b y uno antienlazante a .



También puede ocurrir mezclado entre dos pares NL próximos acompañado por modificaciones en los niveles de energía, como se encuentra en la interpretación de espectros de absorción electrónica (transiciones $n-\pi^*$).



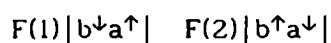
Este efecto permite explicar en parte el acoplamiento a través del espacio entre átomos de F [HIRAO, 1972; 1973; MALLORY, 1973; BUCKINGHAM, 1974; HILTON, 1975], por ejemplo en la familia de 4,5-difluorofenantrenos [SERVIS, 1968], y entre los átomos de F y N en el ejemplo de la oxima.



Los pares NL tienen un rol importante en acoplamientos transmitidos a través del espacio también a través de una manera adicional: por la consideración de configuraciones electrónicas instantáneas para los O.M.s ligante b y antiligante a construidas sobre la base de dos orbitales n interactuantes, uno sobre cada átomo [JAMESON, 1987]. Para átomos de F por ejemplo, y como una extensión de la regla de Hund, la configuración electrónica instantánea



que hace una contribución positiva al acoplamiento F(1)-F(2) a través del espacio (es decir, una contribución que tiende a alinear los spines de los núcleos de F de una manera antiparalela vía el mecanismo de contacto de Fermi) va a ser más probable con respecto a



La probabilidad relativa de la primera configuración va a ser función de la diferencia energética $E_a - E_b$ que, a su vez, depende del solapamiento de los dos orbitales n interactuantes.

3- Efecto de polarización de electrones s de core

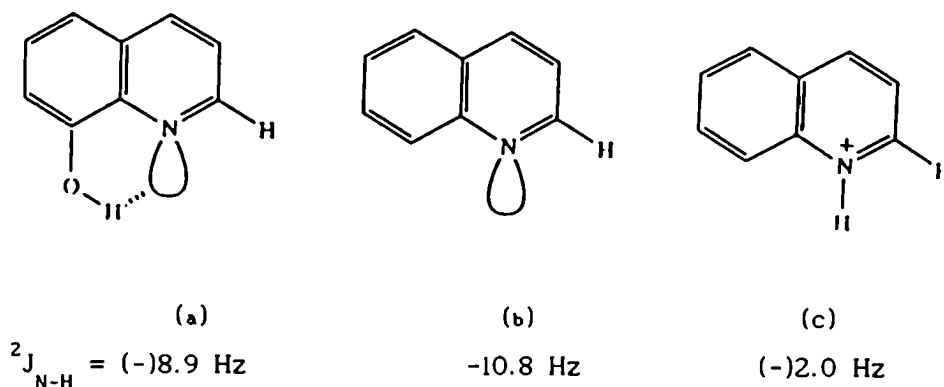
La polarización de electrones s de core es una contribución importante, particularmente para acoplamientos a un enlace que pueden ser afectados por pares NL [JAMESON, 1969].

4- Efecto de polarización a través del espacio de la nube electrónica molecular

La distribución asimétrica de carga asociada a la existencia de pares NL (es decir, al momento dipolar local) es responsable de polarización de la nube electrónica molecular a través del espacio. Este efecto puede producir cambios en las constantes de acoplamiento. Generalmente no es considerado un efecto mayoritario.

5- Efectos debidos a interacciones *intra-* o *inter-*moleculares (i.e. puente de hidrógeno, efectos de solvente)

Los efectos de pares NL sobre las constantes de acoplamiento son sensibles a interacciones *intra-* e *inter-*moleculares, por ejemplo un puente de hidrógeno en el que intervenga el orbital del par NL, en general, reduce la magnitud del efecto del par NL. Esto está ejemplificado en el caso del puente de hidrógeno intramolecular en la 8-hidroxiquinolina (a) en la que el ${}^2J_{\text{N-H}}$ se encontró (-)8.9 Hz (el signo es supuesto) comparado con la quinolina (b) (-10.8 Hz) y la quinolina N-protonada (c) ((-)2.0 Hz).



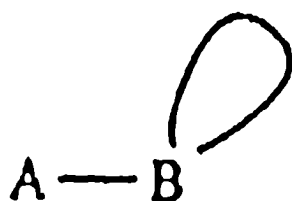
De la misma manera, la quelación del ión 8-hidroxiquinolato reduce la magnitud de ${}^2J_{\text{N-H}}$ a menos de 3 Hz [JAIN, 1985]. Efectos similares se observan cuando el nitrógeno de la piridina interviene en la formación de puente de hidrógeno intermolecular. Así, ${}^2J_{\text{N-H}}$ en la 3,5-dimetilpiridina varía gradualmente de (-)11.05 Hz en hexano a (-)8.25 Hz en 2-fluorofenol, como se encontró en un estudio donde fueron investigados 27 solventes de polaridad creciente y diferente capacidad para formar puente de hidrógeno [CREPAUX, 1968].

V.2.3- Sistematización de tipos de efectos de pares NL sobre J

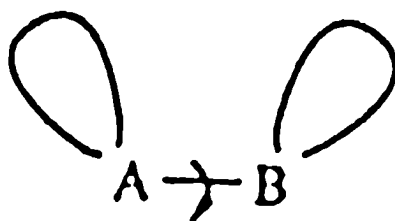
Existe en la literatura una gran cantidad de datos de estos efectos que involucran núcleos diversos de razones magnetogíricas positivas o negativas, y en diversas situaciones estructurales. Gil *et al.* han propuesto la siguiente sistematización en nueve categorías [Gil,1989] :

A- Acoplamientos a un enlace en sistemas del tipo:

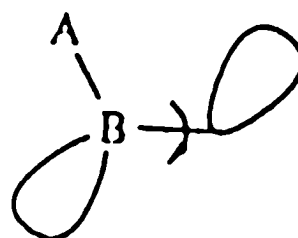
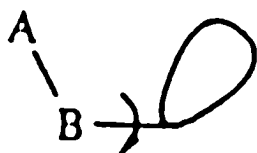
A1- par NL en uno de los átomos acoplados



A2- pares NLs en ambos átomos acoplados

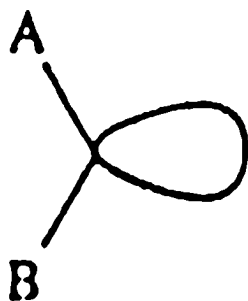


A3- par NL en átomo adyacente

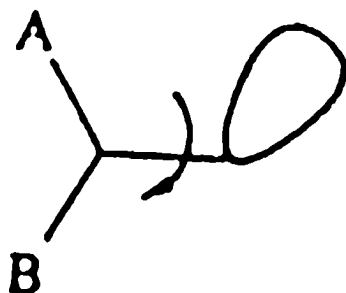


B- Acoplamientos geminales en sistemas del tipo:

B1- par NL en el átomo central



B2- par NL en posición α

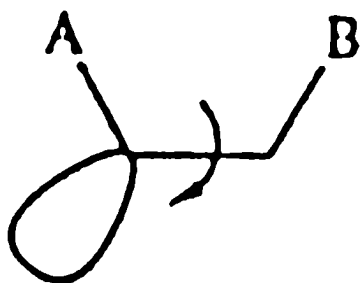


B3- par NL en uno o ambos átomos acoplados

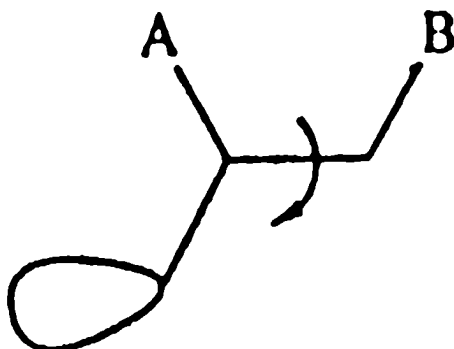


C- Acoplamientos vecinales en sistemas del tipo

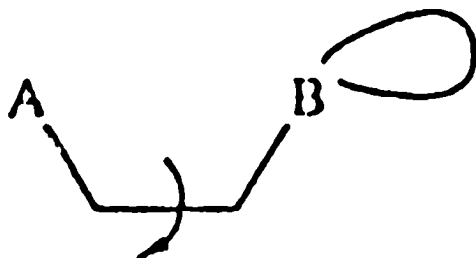
C1- par NL en átomo de conexión



C2- par NL en átomo adyacente



C3- par NL en uno de los átomos acoplados



V.3- Estudio de las constantes de acoplamiento experimentales de los compuestos modelo

V.3.1- Introducción

El oxígeno se presenta en las moléculas orgánicas básicamente en dos situaciones de enlace: el oxígeno del tipo carbonilo (monocoordinado o con conectividad uno) y el oxígeno del tipo etéreo (dicoordinado o con conectividad dos). A su vez, el oxígeno dicoordinado de los grupos alcoxilo, cuando está unido a un átomo de carbono, puede presentar principalmente dos situaciones estructurales diferentes:

- el oxígeno del alcoxilo puede estar unido a un carbono con hibridización sp^3 , en cuyo caso los pares no ligantes del oxígeno presentarían una orientación preferencial en el espacio en orbitales del tipo sp^3 ;

- el oxígeno del alcoxilo puede estar unido a un carbono con hibridización sp^2 , en cuyo caso un par de electrones no ligantes del tipo p se conjuga con el C sp^2 y el otro quedaría orientado en un orbital del tipo sp^2 en el plano del sistema π .

Mientras que en el primer caso la población de rotámeros posibles que surgen de la rotación alrededor del enlace C(sp^3)-O es función de la naturaleza de los sustituyentes unidos al C sp^3 , en el segundo caso como el enlace C(sp^2)-O tiene carácter de doble enlace, habría dos posibles conformeros coplanares al sistema π (salvo que por impedimento estérico el grupo alcoxilo se vea "forzado" a salir fuera del plano). Ambos conformeros coplanares presentan al par NL del tipo sp^2 en el plano del sistema π con una orientación hacia un lado o hacia el otro del enlace C(sp^2)-O. Según el tipo de molécula y la

situación estructural-electrónica de que se trate el grupo alcoxilo puede hallarse en un equilibrio dinámico entre ambos confórmeros (en solución) o adoptar una conformación preferencial. En una situación estructural-electrónica simétrica la población de ambos confórmeros es la misma, y las propiedades que puedan depender de la conformación del alcoxilo van a estar promediadas, no obteniéndose, por lo tanto, información conformacional. Tal es el caso del anisol en solución (ver Sección IV.2). En una situación estructural-electrónica asimétrica el alcoxilo adopta una conformación preferencial con lo cual se obtiene información conformacional de uno de los confórmeros, siendo en general difícil obtener datos de la conformación coplanar opuesta. Tal es la situación de los anisoles *orto*-sustituídos, del metil-vinil-éter o del 1- y del 2-metoxinaftaleno.

Dado que el anisol en solución a temperatura ambiente se encuentra en una rápida interconversión entre ambos confórmeros coplanares [SCHAEFER, 1983], $^1J_{C-H}$ medidas para los carbonos en posición *orto* al grupo metoxilo están promediadas y son iguales entre sí. Se ha informado un valor de 158.52 Hz para este acoplamiento [ERNST, 1977]. Tanto en el caso de los derivados del 1,2-dimetoxibenceno (veratrol) como del 1,2-metilendioxibenceno, los grupos metoxilo y metilendioxilo se encuentran en una conformación fija. En el caso del grupo metilendioxilo la rotación alrededor del enlace $C_{Ar}-O$ está impedida por la formación del ciclo 1,3-dioxol, quedando el par de electrones no ligantes en una orientación *cis* al enlace $C_{Ar}-H$ adyacente. La rotación alrededor del enlace $C_{Ar}-O$ también está impedida en el caso de los derivados del veratrol debido al impedimento estérico entre ambos grupos metoxilos. En solución ambos grupos metoxilos son coplanares con el anillo aromático [MAKRIYANNIS, 1982 ; SCHAEFER, 1983], y cada metilo de los grupos metoxilos se encuentra *cis* al enlace $C_{Ar}-H$ adyacente, mientras que el par NL del oxígeno queda en una orientación *trans* a este enlace.

V.3.2- Valores experimentales para los compuestos modelo

Se realizaron los espectros de ^{13}C -RMN acoplados y totalmente desacoplados de los compuestos 1-9 de la Figura V.1. Los espectros de algunos de estos compuestos se presentan en la Figura V.2. Se asignaron los desplazamientos químicos y se determinaron las constantes de acoplamiento C-H para estos compuestos. En la Tabla V.1 se informan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento carbono-hidrógeno a un enlace, $^1J_{\text{C-H}}$. En las Tablas V.2, V.3, V.4 y V.5, se comparan estas constantes de acoplamiento para compuestos con el mismo patrón de sustitución.

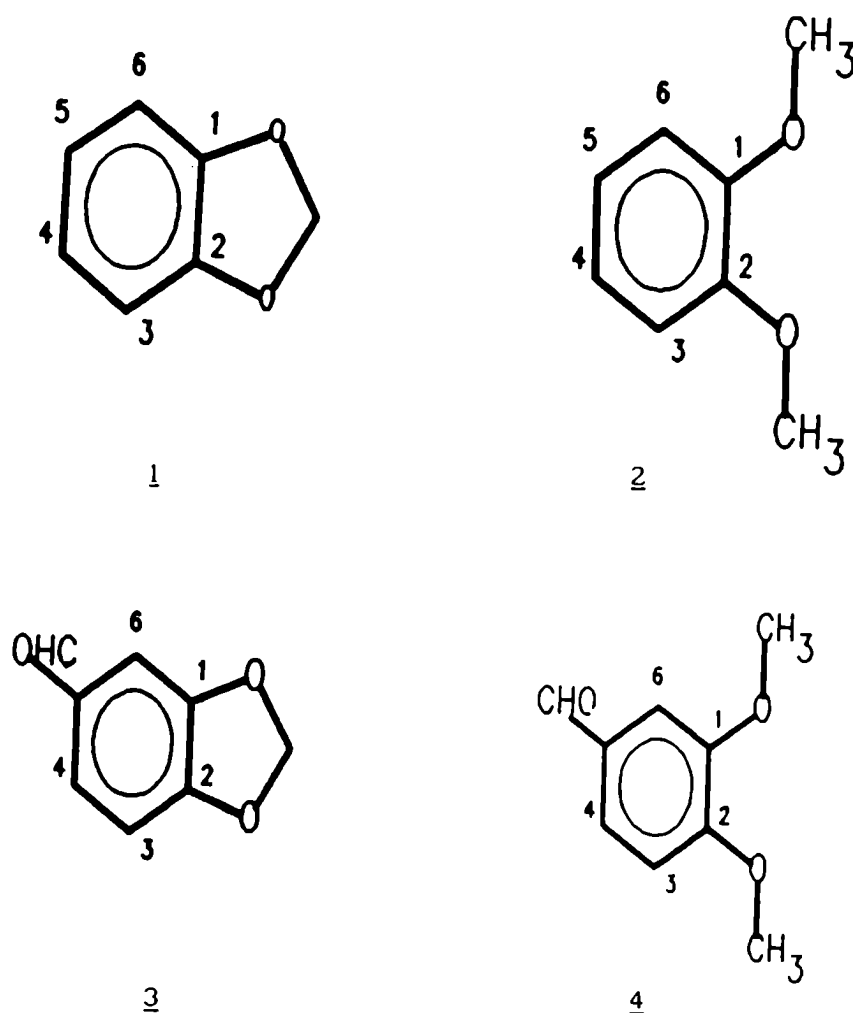


Figura V.1: Compuestos 1 - 4

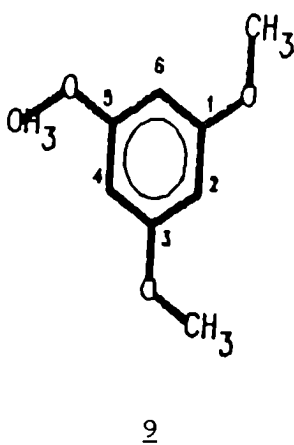
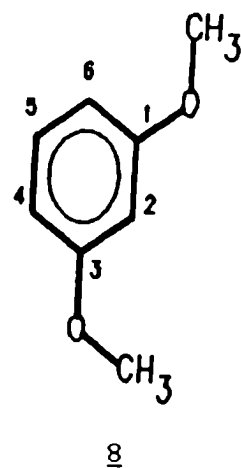
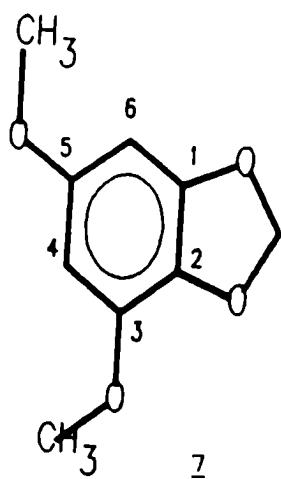
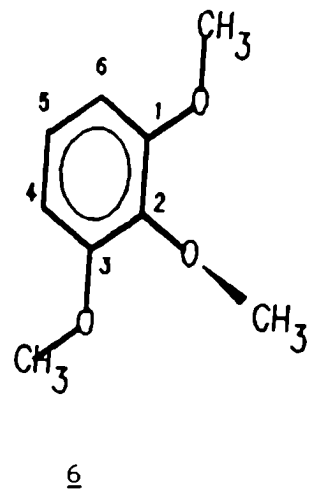
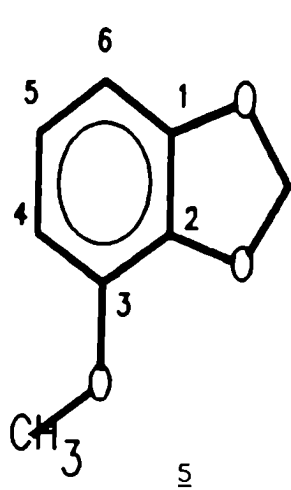


Figura V.1 (cont.): Compuestos 5 - 9

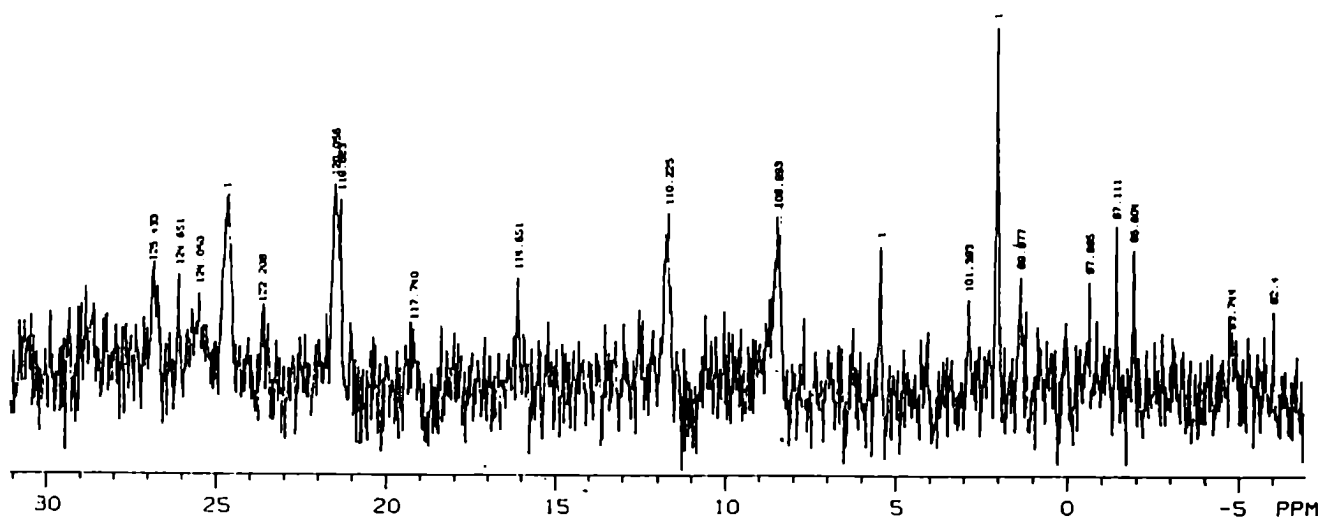
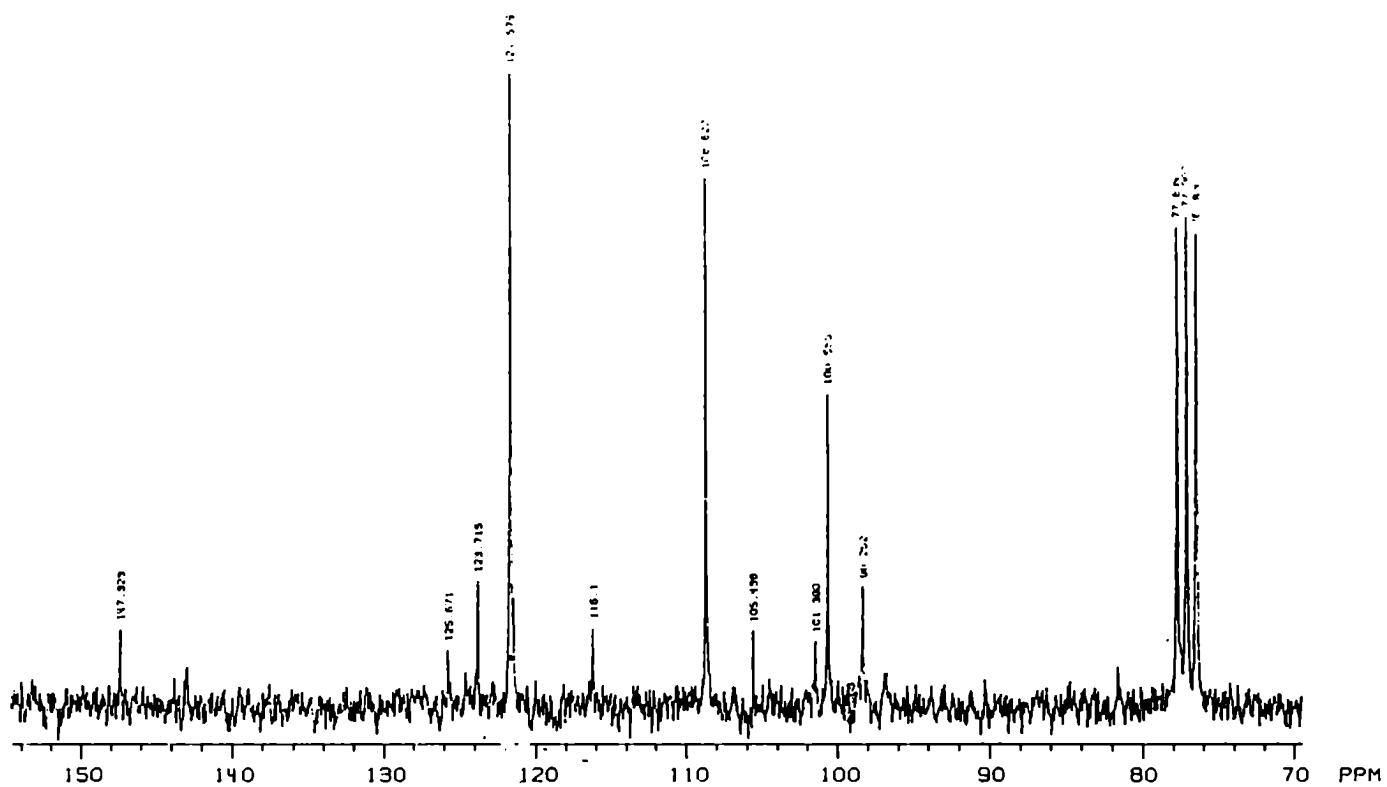


Figura V.2: Espectros de ^{13}C -RMN acoplado y desacoplado del compuesto **1**

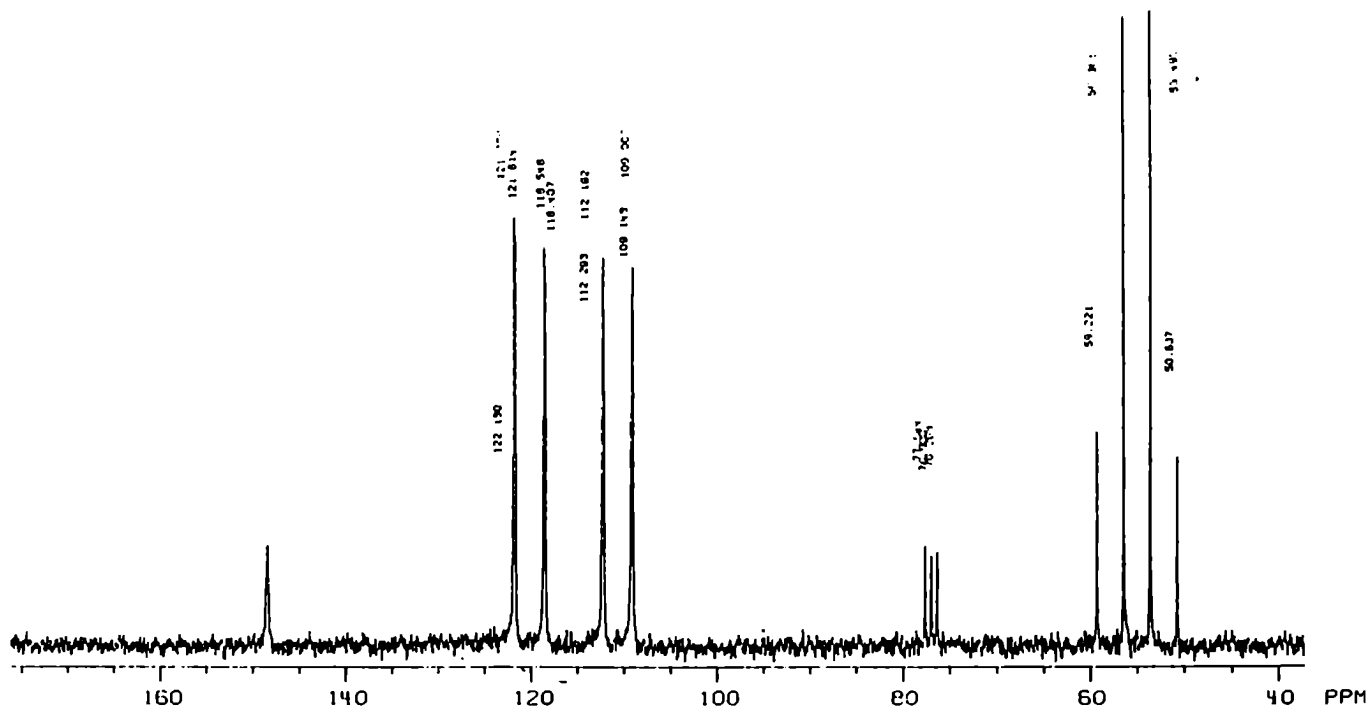
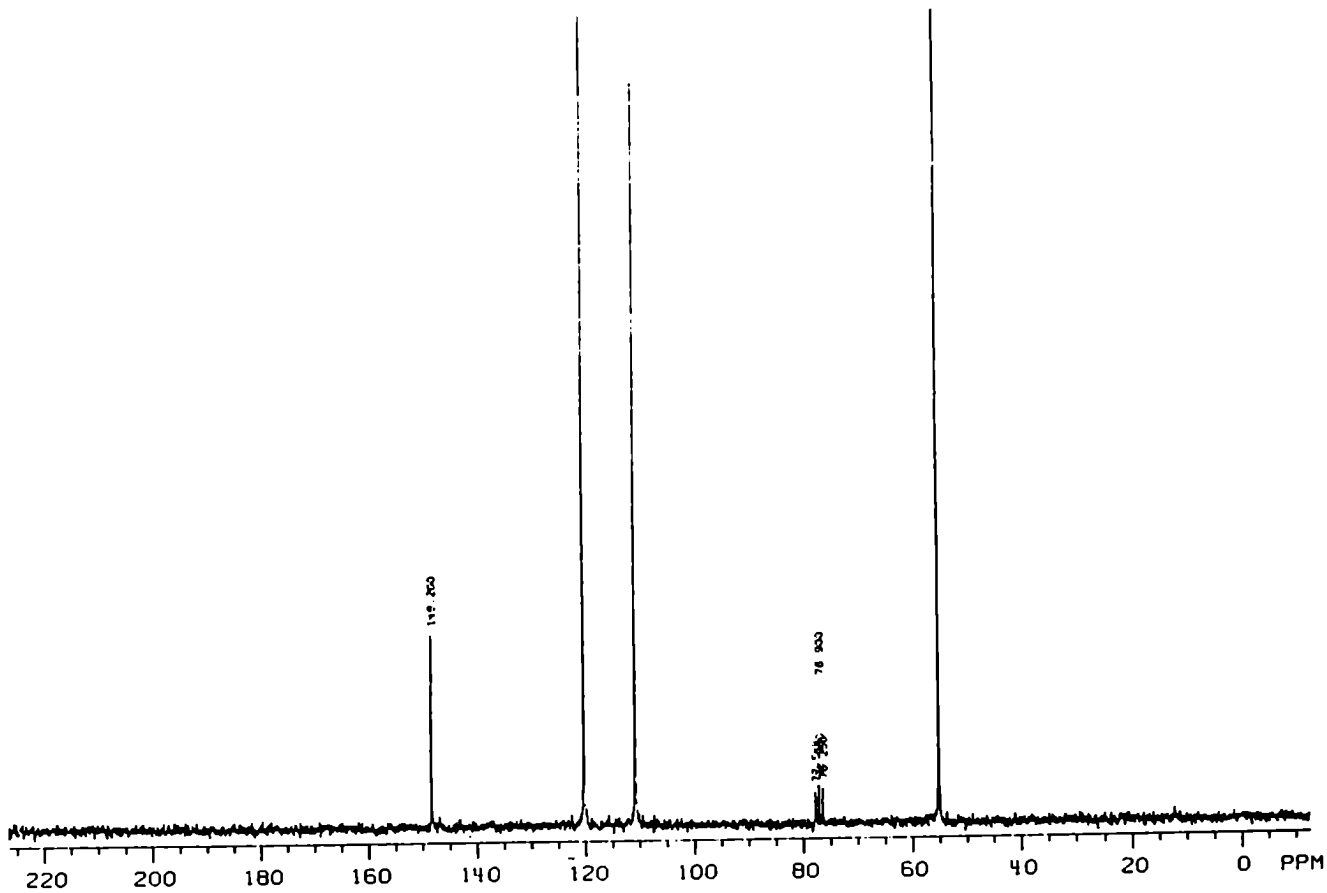


Figura V.2 (cont.): Espectros de ^{13}C -RMN acoplado y desacoplado del compuesto 2

Tabla V.1: Desplazamientos químicos de carbono y acoplamientos C-H a un enlace para los compuestos 1-9

Compuesto	Atomo					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>1</u>	147.3 ^a	147.3	108.6	121.6	121.6	108.6
			(164.9) ^b	(163.0)	(163.0)	(164.9)
<u>2</u>	148.3	148.3	110.6	120.1	120.1	110.6
			(157.1)	(163.5)	(163.5)	(157.1)
<u>3</u>	148.4	152.8	106.5	128.3	131.6	108.1
			(166.2)	(162.7)		(167.7)
<u>4</u>	149.3	154.1	108.7	126.4	129.8	110.2
			(160.3)	(163.3)		(160.8)
<u>5</u>	148.6	135.0	143.9	107.3	121.8	102.2
				(160.6)	(162.5)	(166.3)
<u>6</u>	153.1	137.7	153.1	104.9	123.3	104.9
				(159.1)	(159.4)	(159.1)
<u>7</u>	149.0	129.2	143.6	93.8	155.7	89.7
				(159.0)		(165.0)
<u>8</u>	160.8	100.3	160.8	106.0	129.7	106.0
		(157.9)		(160.5)	(158.5)	(160.5)
<u>9</u>	161.3	92.7	161.3	92.7	161.3	92.7
		(160.0)		(160.0)		(160.0)

^a Desplazamientos químicos de carbono en ppm con respecto a TMS.

^b Entre paréntesis se indican los valores de acoplamientos C-H a un enlace dados en Hz.

Tabla V.2: Comparación de $^1J_{C-H}$ para los compuestos 1 y 2

1J	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1 - 2</u>
C(3)-H(3)	164.9	157.1	7.8
C(4)-H(4)	163.0	163.5	-0.5

a) todos los valores en Hz

Tabla V.3: Comparación de $^1J_{C-H}$ para los compuestos 3 y 4

1J	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>3 - 4</u>
C(3)-H(3)	166.2	160.3	5.9
C(4)-H(4)	162.7	163.3	-0.6
C(6)-H(6)	167.7	160.8	6.9

a) todos los valores en Hz

Tabla V.4: Comparación de $^1J_{C-H}$ para los compuestos 5 y 6

1J	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>5 - 6</u>
C(4)-H(4)	160.6	159.1	1.5
C(5)-H(5)	162.5	159.4	3.1
C(6)-H(6)	166.3	159.1	7.2

a) todos los valores en Hz

Tabla V.5: Comparación de $^1J_{C-H}$ para los compuestos 8 y 9

1J	<u>9</u>	<u>8</u>	<u>9 - 8</u>
C(2)-H(2)	160.0	157.9	2.1
C(4)-H(4)	160.5	160.0	0.5

a) todos los valores en Hz

En la Tabla V.6 se comparan los valores experimentales de $^1J_{C-H}$ orto al grupo metilendioxiolo con los correspondientes valores experimentales de $^1J_{C-H}$ orto al grupo metoxilo en compuestos con el mismo patrón de sustitución o en posiciones simétricas de un mismo compuesto. En todos los casos, $^1J_{C-H}$ orto a un grupo metilendioxiolo se encontró que es ca. 6.6 Hz mayor que el correspondiente $^1J_{C-H}$ orto cis a un grupo metoxilo en conformación coplanar fija. En principio, parece razonable atribuir esta tendencia experimental encontrada a la influencia de la orientación de los pares no ligantes del oxígeno que se encuentra adyacente al enlace $C-H$. Este efecto entraría en la categoría A3 de la sistematización propuesta por Gil (ver sección V.2.3), es decir, sería un efecto sobre el acoplamiento carbono-hidrógeno a un enlace debido a un par NL de un heteroátomo adyacente ubicado a dos enlaces.

Tabla V.6: Comparación de $^1J_{C-H}$ experimentales adyacentes al par NL del oxígeno y adyacentes al grupo metilo^{a)}

Comp.	$^1J_{C-H}$ adyacente al par NL del O	Comp.	$^1J_{C-H}$ adyacente al grupo metilo	Dif.
<u>1</u>	$^1J_{C(3)-H(3)}$ 164.9	<u>2</u>	$^1J_{C(3)-H(3)}$ 157.1	7.8
<u>3</u>	$^1J_{C(3)-H(3)}$ 166.2	<u>4</u>	$^1J_{C(3)-H(3)}$ 160.3	5.9
<u>3</u>	$^1J_{C(6)-H(6)}$ 167.7	<u>4</u>	$^1J_{C(6)-H(6)}$ 160.8	6.9
<u>5</u>	$^1J_{C(6)-H(6)}$ 166.3	<u>5</u>	$^1J_{C(4)-H(4)}$ 160.6	5.7
<u>5</u>	$^1J_{C(6)-H(6)}$ 166.3	<u>6</u>	$^1J_{C(6)-H(6)}$ 159.1	7.2
<u>7</u>	$^1J_{C(6)-H(6)}$ 165.0	<u>7</u>	$^1J_{C(4)-H(4)}$ 159.0	6.0
Promedio				6.6

a) todos los valores en Hz

El efecto estudiado en este capítulo sería de utilidad para la asignación de señales de espectros de compuestos con este tipo de sustituyentes. Así, por ejemplo, para la asignación de los carbonos C-4 y C-6 del compuesto 7. Dada la distribución simétrica de los sustituyentes oxigenados a lo largo del plano que pasa por C-2 y C-5 perpendicular al plano del anillo, los desplazamientos químicos de carbono para C-4 y C-6 son similares (93.8 ppm y 89.7 ppm respectivamente), resultando difícil la asignación de estas señales utilizando criterios de aditividad de efectos de sustituyentes. Fue posible asignar correctamente estos carbonos al realizar los espectros totalmente acoplados y teniendo en cuenta la tendencia señalada.

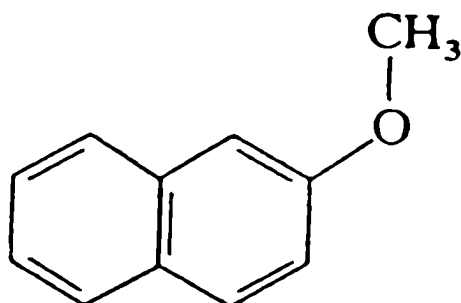
De la Tabla V.2 se desprende que el efecto de los grupos metoxilo y metilendioxilo sobre las constantes de acoplamiento $^1J_{C-H}$ en posición *para* es semejante. El efecto del grupo metoxilo sobre $^1J_{C-H}$ del enlace en posición *para* que surge de la comparación de los compuestos 8 y 9 (Tabla V.5) es de 2.1 Hz, comparable con el efecto *para* del grupo metoxilo sobre $^1J_{C-H}$ en el caso del anisol en comparación con el benceno (2.0 Hz) [ERNST, 1977]

Comparando $^1J_{C(5)-H(5)}$ para los compuestos 5, 6 y 8 es posible evaluar la influencia de la rotación fuera del plano del grupo metoxilo sobre $^1J_{C-H}$ en posición *para*. La diferencia de 3.1 Hz entre $^1J_{C(5)-H(5)}$ de los compuestos 5 y 6 se puede justificar considerando que el metoxilo en posición 2 del compuesto 6 se encuentra en una conformación fuera del plano debido al impedimento estérico con los dos grupos en *orto* [MAKRIYANNIS, 1982; JARDON, 1984]. El valor de este acoplamiento se acerca más al valor de $^1J_{C(5)-H(5)}$ del compuesto 8.

V.3.3- Otros efectos de pares NL sobre $^1J_{C-H}$ relacionados con la conformación de grupos alcoxilo

En esta sección se comentan otros efectos de pares NL sobre $^1J_{C-H}$ relacionados con la conformación de grupos alcoxilo:

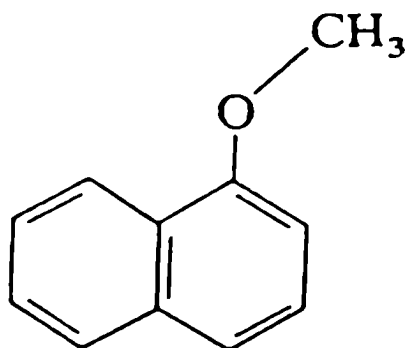
- El grupo metoxilo en el 2-metoxinaftaleno adopta preferentemente una conformación *Z* [SEITA, 1978]. Del análisis de datos de $^1J_{C-H}$



Z

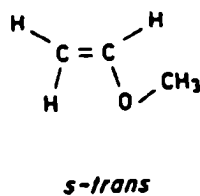
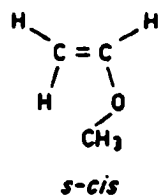
informados en la literatura para naftalenos sustituidos [SEITA, 1978] se puede ver que un grupo metoxilo en posición 2 aumenta el acoplamiento $^1J_{C(3)-H(3)}$ en unos 3.0 Hz, disminuyendo el acoplamiento $^1J_{C(1)-H(1)}$ en 1.0 Hz, ambos con respecto al naftaleno sin sustituir. La diferencia entre los efectos *orto cis* y *trans* de 4.0 Hz para el 2-metoxinaftaleno es algo menor en comparación con los 6.6 Hz observados para los metoxi- y metilendioxi-bencenos. Esto podría deberse a que el 2-metoxinaftaleno no se encuentra en una conformación "fija", sino en un equilibrio dinámico entre los conformeros *Z* y *E* donde predominaría el conformero *Z*. Este efecto es directamente comparable al efecto que se estudia en el presente capítulo (es decir un efecto de la conformación del grupo metoxilo de la categoría A3 con el par NL en un heteroátomo a dos enlaces).

- El grupo metoxilo en el 1-metoxinaftaleno adopta preferentemente una conformación *E* [SEITA, 1978]. Del análisis de datos de $^1J_{C-H}$ informados en la literatura para naftalenos sustituidos [SEITA, 1978] se puede ver que un grupo metoxilo en posición 1 aumenta el acoplamiento $^1J_{C(8)-H(8)}$ en unos 4.0 Hz con respecto al naftaleno sin sustituir. Este sería un efecto de la conformación del metoxilo del tipo A3 con el par NL en un heteroátomo a tres enlaces.

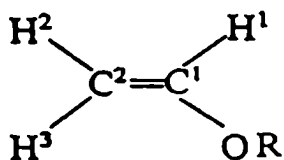


E

- El compuesto metil-vinil-éter adopta una conformación *cis*, es decir se halla en el plano del doble enlace y volcado hacia este [OWEN, 1964; 1970; CAHILL, 1968; BERNARDI, 1976]. En un estudio sobre las constantes de acoplamiento carbono-proton de alquil-vinil-éteres Koole *et al.* midieron $^1J_{C-H}$ para el metil-vinil-éter [KOOLE, 1984]. En base al valor de $^1J_{C-H}$ para el *cis*-dimetoxivinilo y cálculos de aditividad de acoplamientos se puede estimar $^1J_{C(1)-H(1)}$ para el metil-vinil-éter en conformación *trans*. La diferencia entre el valor de $^1J_{C(1)-H(1)}$ para la conformación *cis* y *trans* es de 5.6 Hz, y es interesante resaltar que el efecto del par NL es el de aumentar el acoplamiento. En base a la clasificación de Gil (ver sección V.3.3), éste sería un efecto de la categoría A3 con el heteroátomo a un enlace de distancia. El efecto del par NL sobre $^1J_{C(3)-H(3)}$ (efecto de par NL de la categoría A3 con el heteroátomo a dos enlaces de distancia), que sería del mismo tipo que el efecto estudiado en la presente tesis, no puede ser estimado con los datos de este trabajo (para invertir la conformación del metoxilo en C(1) se debe agregar un sustituyente en C(2), con lo cual no se puede medir el acoplamiento del enlace C(3)-H(3)).



- En un estudio sobre acoplamiento carbono-protón y carbono-carbono Kalabin *et al.* informaron los siguientes valores para los siguientes alquil-vinil-éteres [KALABIN, 1985]:



R	Me	Et	Pr	Bu	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu
$^1J_{C(1)-H(1)}$	181 ^{a)}	180	180	180	176	172
$^1J_{C(1)-C(2)}$	78.6	78.5	78.6	78.7	79.6	82.2

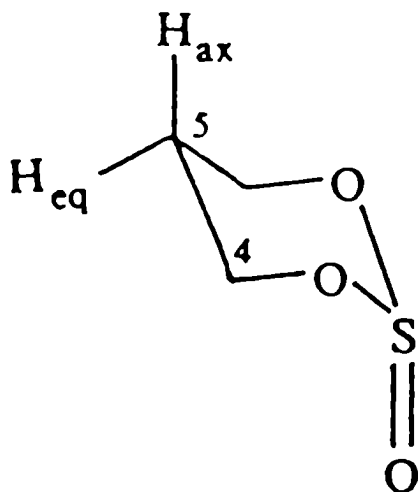
^{a)}Todos los valores en Hz

Mientras que para R = Me, Et, Pr y Bu la conformación adoptada por el grupo -OR es *cis*, en el caso de R = *t*-Bu adopta una conformación *trans* probablemente debido al impedimento estérico entre el *t*-Bu y el resto de la molécula. Para R = *i*-Pr los valores son intermedios. Con los resultados de este trabajo, se confirma experimentalmente el valor estimado con los datos de Koole, para $^1J_{C(1)-H(1)}$ para la conformación *trans*. Si bien en este caso se obtuvo la conformación *trans* sin sustituir el C(2), los autores de este trabajo no informaron los valores de $^1J_{C(3)-H(3)}$. Es interesante destacar que, independientemente que J corresponda a acoplamiento C-H o C-C, el par NL de electrones siempre aumenta el valor de J.

V.3.4- Otros efectos de pares NL sobre $^1J_{C-H}$ de la categoría A3 debido a un par NL ubicado en un heteroátomo adyacente a dos enlaces

En esta sección se comentan otros datos experimentales informados en la literatura no directamente relacionados con la conformación del grupo alcoilo, pero de la misma categoría que el efecto estudiado, es decir de la categoría A3 debido a un par NL ubicado en un heteroátomo adyacente a dos enlaces. Un común denominador que presentan estos datos es que en todos los casos $^1J_{C-H}$ cis al par NL es mayor que $^1J_{C-H}$ trans. Es probable que al tener las mismas características estructurales, la transmisión de la información de spin de los núcleos acoplados de estos compuestos esté influenciada por los mismos factores (sección V.5). Merece destacarse que en ninguno de los efectos informados en la literatura que se mencionan en esta sección, fue analizado el mecanismo mediante el cual se produce el efecto de los pares NL sobre el acoplamiento.

- Albriksen *et al.* informaron que en el trimetilensulfito (a) el acoplamiento $^1J_{C(5)-H(5)_{eq}}$ es menor que el $^1J_{C(5)-H(5)_{ax}}$, estando el enlace C(5)-H(5)_{ax} cis a los pares NL de los oxígenos [ALBRIKTSSEN, 1973]. Un efecto similar fue informado para el 2,4,6-trimetil-1,3-dioxano [GORENSTEIN, 1977].



(a)

- Se han realizado estudios experimentales que evalúan la influencia de los pares NL del grupo carbonilo sobre $^1J_{C-H}$ a dos enlaces. Egli *et al.* analizaron la posible influencia del grupo carbonilo peptídico sobre $^1J_{C\alpha-H\alpha}$ [EGLI, 1978]. Se observó que en el 2-metil-2-*ter*-butil-4,6-dioxo-1,3-dioxano $^1J_{C(5)-H(5)}$ es diferente para los protones axiales y ecuatoriales (129.0 Hz y 138.3 Hz respectivamente) [ÄYRÄS, 1976]. Werstiuk *et al.* observaron que el acoplamiento a un enlace del protón cabeza de puente α al grupo carbonilo en compuestos carbonílicos bi- y tricíclicos es mayor que para los respectivos hidrocarburos [WERSTIUK, 1973], mientras que con compuestos acíclicos los valores prácticamente coinciden con los de los respectivos hidrocarburos [ELLIS, 1970].

V.4- Estudio teórico de las constantes de acoplamiento de spin-spin

El descubrimiento de particiones independientes del campo en las líneas de RMN de líquidos, realizado independientemente por Gutowsky *et al.* [GUTOWSKY, 1951a; 1951b] y por Hahn y Maxwell [HAHN, 1951; 1952], data de los primeros días de la resonancia magnética nuclear. No pasaron muchos años antes de que Ramsey formulara la teoría de este efecto en términos de interacciones "vía-electrones" entre spines nucleares [RAMSEY, 1953]. La constante de acoplamiento para la molécula HD estimada por Ramsey en este trabajo coincidía razonablemente con el valor experimental. El desarrollo de diferentes métodos de cálculo, así como las aplicaciones de éstos a diversos problemas estructurales ha crecido considerablemente hasta hoy día. Un número considerable de trabajos han revisado y compilado tanto los métodos de cálculo como la aplicación de estos métodos [MURRELL, 1971; KOWALEWSKI, 1977; 1982; CONTRERAS, 1985; y referencias de estos trabajos].

La racionalización de algunos de los efectos de pares NL sobre $^1J_{C-H}$ ha sido posible gracias al tratamiento teórico de acoplamientos carbono-protón directamente acoplados [HANSEN, 1980]. Se mencionan algunos estudios de este tipo a modo de ejemplo:

- Gil y Teixeira-Dias [GIL, 1968] demostraron que una contribución negativa a $^1J_{C-H}$ debe esperarse si el par NL en un átomo adyacente y el enlace C-H están en una posición antiperiplanar, mientras que una contribución positiva resulta si tienen una relación *cis* entre sí. También predijeron una forma de aditividad si más de un par NL se encuentra presente.

- Augé y David [AUGÉ, 1976] realizaron cálculos *ab initio* STO-3G sobre 2-cloro-tetrahidropirano como compuesto modelo en sus dos conformaciones silla posibles, a fin de investigar la causa de la diferencia existente entre $^1J_{C(1)-H(1)_{eq}}$ y $^1J_{C(1)-H(1)_{ax}}$ para, por ejemplo, carbohidratos. Los cálculos predijeron que los enlaces C-H ecuatoriales adyacentes al oxígeno del anillo tenían mayor "carácter s" que los axiales, mientras que todos los demás enlaces C-H tenían prácticamente el mismo "carácter s". Asumiendo una proporcionalidad directa entre "carácter s" y $^1J_{C-H}$ las diferencias experimentales observadas en los acoplamientos pueden ser explicadas cualitativamente. La diferencia en carácter s es considerada una consecuencia de la interacción del par NL del tipo 2p del oxígeno con el orbital antienlazante σ_{C-H} del enlace C-H axial. Los cálculos también predijeron que el efecto anomérico es proporcional a la diferencia de energía entre los pares NL del tipo p y s.

- Samitov *et al.* [SAMITOV, 1975] calcularon los acoplamientos $^1J_{C-H}$ para los compuestos CH_3POCl_2 , $(CH_3)_2PO(OH)$, $(CH_3)_3PO$, CH_3PH_2 , $(CH_3)_2PH$, $(CH_3)_3P$. En los compuestos tetracoordinados y para CH_3POCl_2 se consideró la orientación del enlace P-O, mientras que para los tricoordinados se tuvo en cuenta la orientación de los pares NL. En todos los casos quedó claro que el acoplamiento $^1J_{C-H}$ es sensible a la orientación espacial de los átomos cercanos.

V.5- Estudio teórico del efecto orientacional de los pares NL del O sobre $^1J_{C-H}$ en 1,2-metilendioxibenceno y 1,2-dimetoxibenceno

V.5.1- Introducción

Del análisis de los valores experimentales (sección V.3) se observó que, en todos los casos analizados, $^1J_{C-H}$ del enlace $C_{Ar}-H$ orto a un grupo metilendioxilo es ca. 6.6 Hz mayor que el correspondiente $^1J_{C-H}$ del enlace $C_{Ar}-H$ orto cis a un grupo metoxilo con conformación coplanar fija. Para los compuestos analizados, la orientación en el espacio de los pares NL del oxígeno está fijada debido a la rotación restringida del enlace $C_{Ar}-O$. Por lo tanto, esta tendencia de $^1J_{C-H}$ parecería atribuible a un efecto de la orientación de los pares NL.

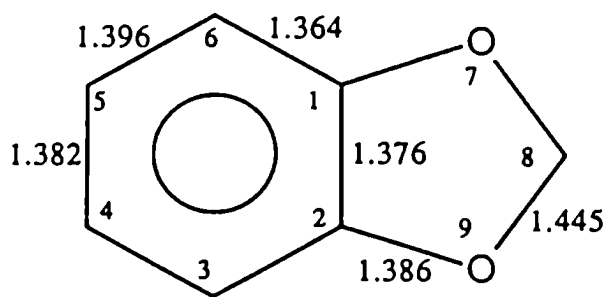
A fin de lograr una mayor comprensión de los factores en juego que dan lugar a la diferencia de $^1J_{C-H}$ observada experimentalmente se realizó un análisis teórico de este efecto. Para ello, se utilizaron como modelo los compuestos 1,2-metilendioxibenceno (1) y 1,2-dimetoxibenceno (2).

V.5.2- Optimización de las geometrías

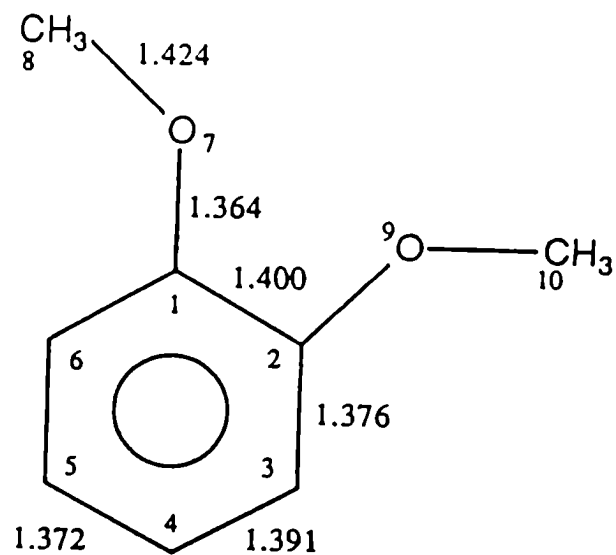
Los parámetros estructurales de la geometría optimizada *ab initio* a nivel STO-3G para 1,2-dimetoxibenceno fueron tomados de la literatura [KONSCHIN, 1983]. La geometría para 1,2-metilendioxibenceno se optimizó mediante un cálculo *ab initio* a nivel STO-3G, utilizando el programa GAUSSIAN 86.

Las geometrías completamente optimizadas a nivel STO-3G de 1,2-metilendioxibenceno (1) y 1,2-dimetoxibenceno (2) son presentadas en la Figura V.3. Las geometrías STO-3G calculadas para estos compuestos son esencialmente planas, consistentemente con resultados experimentales. El modelo STO-3G es bastante satisfactorio para investigaciones de moléculas grandes, a pesar de las predicciones pesimistas de Dewar [DEWAR, 1985].

a) Longitudes de enlace

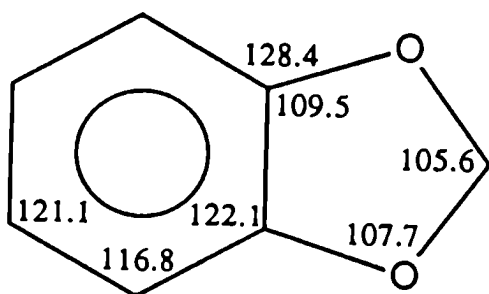


(1)

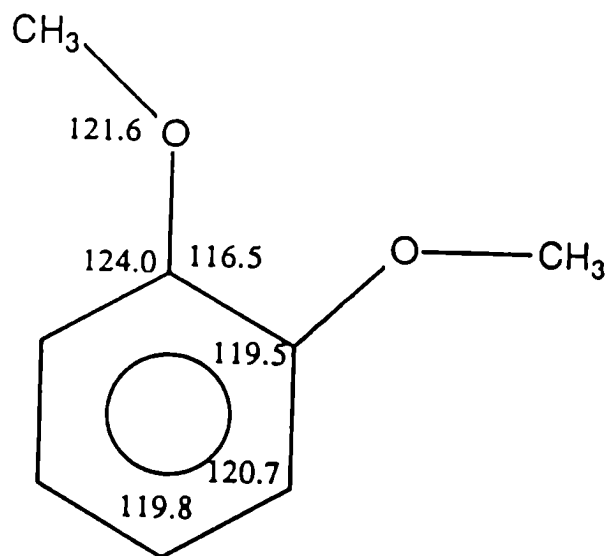


(2)

b) Ángulos de enlace



(1)



(2)

Figura V.3: Geometrías completamente optimizadas STO-3G para 1,2-metilendioxybenzene (1) y para 1,2-dimetoxibenceno (2)

Con respecto a la disposición de los sustituyentes para 1,2-dimetoxibenceno los resultados de optimización parcial informados por Anderson *et al.* [ANDERSON, 1979] son una estructura de equilibrio no-planar y un mínimo local planar, con una diferencia de energía muy pequeña entre ellas. Sin embargo, experimentos para veratrol en solución [MAKRIYANNIS, 1982; SCHAEFER, 1983], así como cálculos *ab initio* posteriores [KONSCHIN, 1983], han sido interpretados a favor de una conformación planar.

V.5.3- Cálculo de la constantes de acoplamiento totales

Se realizó el cálculo de las constantes de acoplamiento C-H totales para las estructuras optimizadas de 1,2-metilendioxi-benceno (1) y 1,2-dimetoxibenceno (2). Las constantes de acoplamiento totales a un enlace $^1J_{C-H}$ calculadas a nivel RPA-INDO [ODDERSHEDE, 1978] son comparadas en la Tabla V.7 para ambos compuestos. Para la mayoría de los acoplamientos en los que intervienen protones y átomos de la primera fila, el mecanismo de contacto de Fermi es la contribución dominante a la constante de acoplamiento [KOWALEWSKI, 1977]. Considerando sólo las integrales monocéntricas sobre los orbitales atómicos, las contribuciones spin-orbital paramagnética y spin-dipolar son distintas de cero sólo si los orbitales $2p$ (u orbitales distintos de s de otros niveles) centrados en ambos núcleos acoplados están contenidos en la base atómica. En el nivel de aproximación en el que sólo es razonable conservar integrales monocéntricas (aproximación monocéntrica), estas funciones no están localizadas sobre los átomos de hidrógeno.

Tabla V.7: Comparación de $^1J_{C-H}$ calculados para 1,2-metilendioxicbenzo (1) y 1,2-dimetoxicbenzo (2)^a

1J	1	2	Δ 1-2
C(3)-H(3)	139.9	134.9	5.0
C(4)-H(4)	139.6	141.1	-1.5

^a Todos los valores en Hz.

Comparando las diferencias Δ 1-2 para los valores calculados y para los valores experimentales, se observa que los valores calculados presentan la misma tendencia que la encontrada experimentalmente, y en particular para el acoplamiento $^1J_{C-H}$ orto a los grupos metoxilo y metilendioxico vemos que entre los valores calculados hay una diferencia de 5 Hz .

V.5.4- Análisis CLOPPA del acoplamiento $^1J_{C(3)-H(3)}$

A fin de lograr una mayor comprensión de los factores que dan lugar a la diferencia en $^1J_{C(3)-H(3)}$ para estos compuestos, y poder evaluar la influencia del par NL del oxígeno sobre la constante de acoplamiento se realizó un análisis detallado del término de contacto de Fermi (CF) que da lugar a esta diferencia. Para ello se empleó el método CLOPPA [DIZ, 1990].

Según el método CLOPPA el término de CF total puede ser expresado como

$$[I] \quad J_{NN'}^{FC} = -\frac{4}{h} \left(\frac{4\pi\beta h}{3}\right)^2 \frac{\gamma_N \gamma_{N'}}{3} \sum_{ia, jb} U_{ia, N} {}^3P_{ia, jb} U_{jb, N'}$$

donde γ_N y $\gamma_{N'}$ son las razones magnetogíricas de los núcleos N y N' , ia y jb son excitaciones desde los OMs ocupados i y j a los vacantes a y b respectivamente, β es el magnetón de Bohr, h es la constante de Planck, 3P es la matriz del PP (propagador de polarización) triplete RPA que se puede describir en términos de cantidades orbitales como

$$[2] \quad \left({}^3P^{-1} \right)_{1a,1b} = (\epsilon_a - \epsilon_b) \delta_{ab} \delta_{1j} - (ab|1j) - (aj|b1)$$

y $U_{1a,N}$ es el llamado perturbador de CF

$$[3] \quad U_{1a,N} = \langle 1 | \delta(\bar{r}_N) | a \rangle$$

donde $\delta(\bar{r}_N)$ es la función delta de Dirac con \bar{r}_N = vector posición del núcleo N .

La suma de la ec. [1] se efectúa sobre todos los orbitales moleculares (OMs) ocupados y vacantes obtenidos mediante el método utilizado para calcular la función de onda unideterminantal del estado fundamental. En el presente estudio, los OMs fueron obtenidos dentro de la aproximación INDO [POPLE, 1970] Dado que el enfoque RPA es equivalente al CHF [STEVENS, 1963], el término de CF calculado como en la ec. [1] tiene exactamente el mismo valor que el obtenido con el método SCPT [BLIZZARD, 1971; 1973], siempre que se haya utilizado la misma función de onda del estado fundamental. Dado que el propagador de polarización (PP) RPA es invariante frente a transformaciones unitarias aplicadas independientemente a OMs ocupados y vacantes, la ec. [1] también se aplica a orbitales moleculares localizados (OML) Si las transformaciones unitarias son elegidas correctamente, entonces los OML resultantes representan antienlaces siempre que una base mínima de valencia se haya empleado para el cálculo de la función de onda del estado fundamental. La técnica de localización utilizada para el cálculo de los acoplamientos fue descrita por Engelmann y Contreras [ENGELMANN, 1983], modificada como se describió en trabajos más recientes [RUIZ DE AZÚA, 1986; DIZ, 1987]. La técnica de Engelmann es una versión modificada de la de Verwoerd [VERWOERD, 1979].

Por lo tanto el término total de CF puede expresarse como

$$[4] \quad J_{NN'} = \sum_{1a,1b} J_{1a,1b}^{(NN')}$$

es decir, como una sumatoria de términos $J_{1a,1b}^{(NN')}$ donde

$$[5] \quad J_{1a,jb}^{(NN')} = k \sum_{1a,jb} U_{1a,N} {}^3P_{1a,jb} U_{jb,N'}$$

Cada término de la ec. [4] se denomina "camino de acoplamiento", cada uno de los cuales depende como máximo de dos orbitales ligantes o no ligantes (i y j), y de dos orbitales antiligantes (a y b). Se puede pensar que cada término $J_{1a,jb}^{(NN')}$ de la ec. [4] representa la componente de J transmitida por el camino de transmisión individual que involucra los enlaces o pares no ligantes i y j , y los antienlaces a y b . La importancia relativa de cada camino de transmisión en la construcción del término de CF total brinda una interesante descripción de la relación entre las constantes de acoplamiento y la estructura molecular. Además cada camino de transmisión puede analizarse numéricamente en las contribuciones del propagador y del perturbador (ec. [5]). El perturbador de CF, $U_{1a,N}$ (ec. [3]) tiene una interpretación física sencilla: representa el solapamiento entre el OML i (enlace o par NL) y el vacante a en el sitio del núcleo acoplado N . Sin embargo, el elemento PP corresponde a dos excitaciones virtuales y es independiente de la perturbación en sí. (sólo depende de la simetría de spin y de su carácter real o imaginario). Esta descomposición permite hacer un análisis intuitivo de los mecanismos de transmisión de los acoplamientos de spin. El nombre CLOPPA (Contributions from Localized Orbitals within the Polarization Propagator Approach) se ha utilizado para este tipo de análisis [DIZ, 1990].

Es importante notar que los perturbadores dependen sólo de los OML que aparecen en sus índices y no de los restantes de la molécula (ec. [3]). En cambio no sucede así con el propagador (ec. [2]) pues al figurar allí los elementos de la matriz inversa en principio, todos los OMs que componen la molécula contribuyen a su valor. Esta observación indica que se puede hablar de una contribución directa (a través de los perturbadores) y una contribución indirecta (a través del propagador).

Al estudiar los términos $J_{1a,jb}$ que contribuyen en forma más significativa al acoplamiento total $J_{C(3)-H(3)}$ en los compuestos **1** y

2 , se encontró que en ambos compuestos hay un solo término que es preponderante, y es el que liga las excitaciones virtuales del enlace C(3)-H(3) con su antienlace. Por lo general, en el caso de 1J , este término (llamado local o diagonal) suele ser el principal.

En la Tabla V.8 se compara este término ($J_{33,33}$) en ambos compuestos, y se informan además los elementos de matriz del propagador (${}^3P_{33,33}$) y los perturbadores $U_{33,C(3)}^{CF}$ y $U_{33,H(3)}^{CF}$ para el término $J_{33,33}$ del acoplamiento ${}^1J_{C(3)-H(3)}$. La numeración de los orbitales es la siguiente :

- OML ocupado 3 corresponde al enlace C(3)-H(3)
- OML vacante 3 corresponde al antienlace C(3)-H(3) .

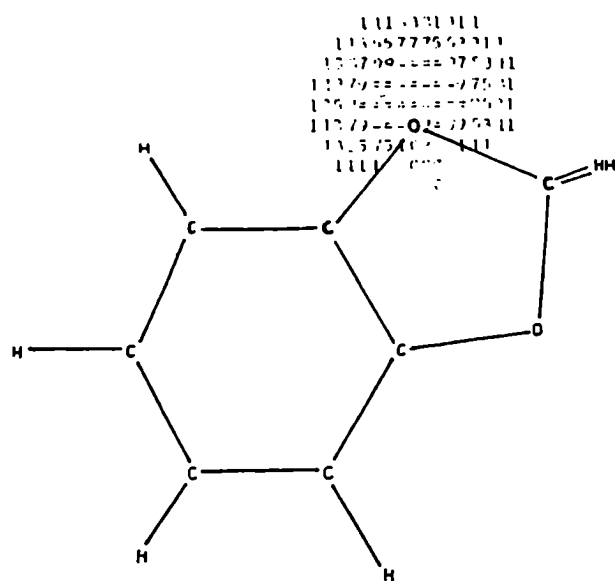
Tabla V.8: Elementos de matriz del propagador (${}^3P_{33,33}$) y los perturbadores $U_{33,C(3)}^{CF}$ y $U_{33,H(3)}^{CF}$ para el término $J_{33,33}$ del acoplamiento ${}^1J_{C(3)-H(3)}$ para 1,2-metilendioxibenceno (1) y para 1,2-dimetoxibenceno (2)

Comp.	$J_{33,33}$ (en Hz)	${}^3P_{33,33}$	$U_{33,C(3)}$	$U_{33,H(3)}$
<u>1</u>	201.2	2.5827	0.5493	0.1862
<u>2</u>	195.9	2.5906	0.5332	0.1862
Dif.	5.3			

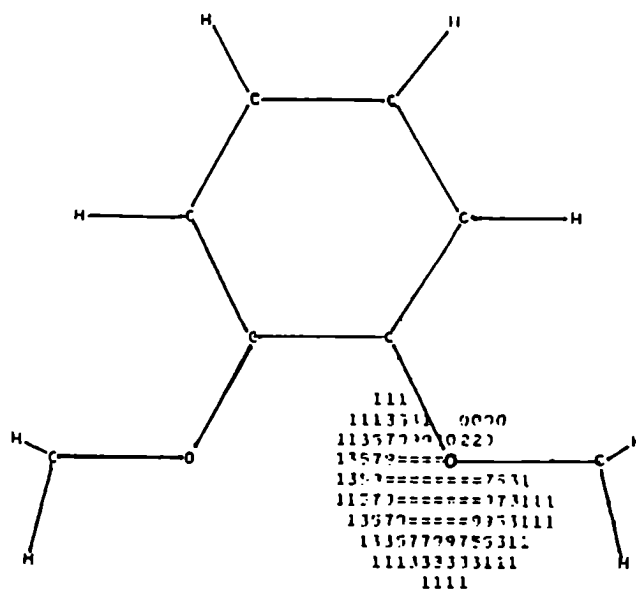
Comparando el término $J_{33,33}$ en ambos compuestos, vemos que la diferencia entre éstos (201.2 Hz - 195.9 Hz = 5.3 Hz) prácticamente coincide con la diferencia de los acoplamientos totales (ver Tabla V.7) (139.9 Hz - 134.9 Hz = 5 Hz) lo que implicaría que este término $J_{33,33}$ prácticamente es el responsable de la diferencia de J total observada, encontrándose el origen de la diferencia en este término (es decir, que la diferencia de la suma de todas las demás contribuciones $J_{1a,jb}$ para ambos compuestos va a ser prácticamente cero).

En la Figura V.4 se muestran gráficos de los pares NL del oxígeno, el enlace C-H y su antienlace para los compuestos 1 y 2. Estos gráficos corresponden a densidades orbitales de los respectivos OML, y se obtuvieron con una versión modificada del programa MOMAP [SPANGET-LARSEN, QCPE]

a) OML para el par NL del tipo sp^2 del oxígeno

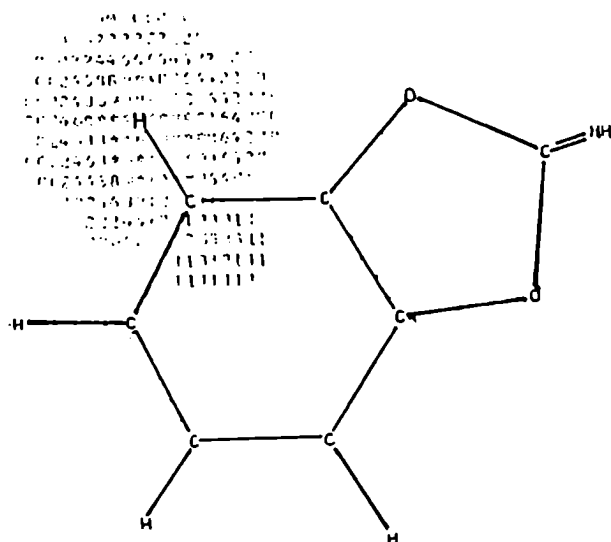


(1)

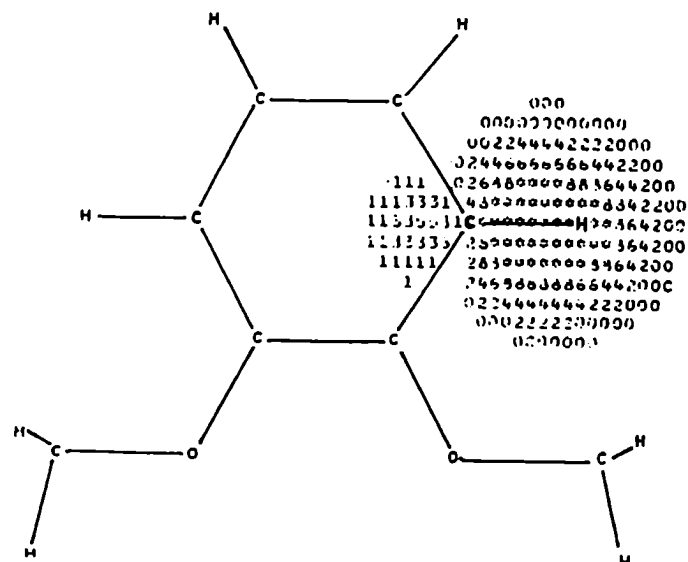


(2)

b) OML para el enlace C(3)-H(3)



(1)



(2)

Figura V.4: Densidad orbital en el plano del anillo de algunos OML del compuesto 1 y 2.

V.5.5- "Destripe" del término $J_{33,33}$

De la Tabla V.8 puede observarse que los responsables de la diferencia de $J_{33,33}$, y por tanto de la diferencia de ${}^1J_{C(3)-H(3)}$, deberán ser o la diferencia en el propagador ${}^3P_{33,33}$ o la diferencia en el perturbador $U_{33,C(3)}^{CF}$ (dado que el perturbador $U_{33,H(3)}^{CF}$ es igual tanto para el compuesto 1 como para el compuesto 2). Para ver la importancia relativa de estos factores se puede calcular la diferencia porcentual que introduce cada término :

- para el perturbador $U_{33,C(3)}^{CF}$:

$$\left(\frac{0.5493 - 0.5332}{0.5493} \right) \cdot 100 \cong 3\%$$

- para el propagador ${}^3P_{33,33}$:

$$\left(\frac{2.5827 - 2.5906}{2.5827} \right) \cdot 100 \cong 0.3\%$$

y como la diferencia en ${}^1J_{C-H}$ calculada es de aproximadamente 3 %, ya que:

$$\left(\frac{(201 \text{ Hz}) \cdot 3\%}{100} \right) \cdot 100 \cong 6 \text{ Hz},$$

se ve que el principal factor responsable de la disminución de ${}^1J_{C(3)-H(3)}$ al pasar del compuesto 1 al 2 sería la disminución del perturbador $U_{33,C(3)}^{CF}$.

Se debe recordar que los perturbadores $U_{1a,N}$ de la ec. [3] son calculados con la aproximación monocéntrica [McCONNELL, 1956]:

$$[6] \quad U_{1a,N} = \Omega C_{a,s(N)} C_{1,s(N)} \frac{s^2(0)}{N}$$

donde $C_{a,s(N)}$ y $C_{l,s(N)}$ son los coeficientes del OML i correspondiendo al OA s del átomo N , y $s_N^2(0)$ es un factor semiempírico que representa la densidad electrónica en la posición del núcleo N . Para un dado núcleo N , el factor $\Omega_N^2(0)$ es un factor constante, y el perturbador es definido por el producto $C_{a,s(N)} C_{l,s(N)}$ que depende de las amplitudes de los OML asociados con el OA s del átomo N . Las amplitudes de los OML del enlace y el antienlace C(3)-H(3) se encuentran en la Tabla V.9.

Tabla V.9: Amplitudes ($C_{a,s(N)}$ y $C_{l,s(N)}$) de los OML del enlace y el antienlace C(3)-H(3) en los sitios C(3) y H(3) para 1,2-metilendioxicibenceno (1) y para 1,2-dimetoxicibenceno (2)

Comp.	Orbital	Átomo	
		C(3)	H(3)
1	OML 3 ocupado	0.3681	0.7091
	OML 3 vacante	0.3701	0.7051
2	OML 3 ocupado	0.3616	0.7111
	OML 3 vacante	0.3658	0.7031

El origen de la diferencia en $^1J_{C(3)-H(3)}$ puede entonces racionalizarse del siguiente modo: en el compuesto 1 el enlace C(3)-H(3) se encuentra *cis* al par NL del oxígeno; debido a esto, el par de electrones que corresponde al enlace C(3)-H(3) en este compuesto está desplazado hacia el átomo de C(3). Esta conclusión se desprende de la Tabla V.9 al analizar las amplitudes de los OML ocupados para los átomos de C(3) y H(3): la amplitud de C(3) es mayor para el compuesto 1 que para el compuesto 2, mientras que la amplitud de H(3) es menor para el compuesto 1 que para el compuesto 2. Es decir que, en la construcción del OML ocupado que representa al enlace C(3)-H(3) en el compuesto 1 hay mayor contribución del OA s del C(3) y menor contribución del OA s del H(3), que en el compuesto 2. Es interesante observar que el efecto del par NL del oxígeno sobre el OML vacante C(3)-H(3) es opuesto al del OML ocupado C(3)-H(3), como se desprende de la Tabla V.9.

Por lo tanto, el mecanismo que explicaría este efecto sería del tipo 4 de la sección V.2.2 , es decir un efecto de polarización de la nube electrónica molecular a través del espacio debido a la distribución asimétrica de carga asociada a la orientación del par no ligante tipo sp^2 del oxígeno.

V.5.6- Comparación con otros análisis CLOPPA realizados para el estudio de efectos de pares NL sobre J

Resulta interesante la comparación de los resultados obtenidos con un análisis similar realizado para estudiar el efecto del par NL del nitrógeno en la $^1J_{C-C}$ de la acetoxima [KRIVDIN, 1989]. En la Tabla V.10 se informan los valores experimentales y calculados para $J(\epsilon)$ y $J(z)$ de la acetoxima [KRIVDIN, 1989]. Se desprende de la Tabla V.10 que la diferencia entre $^1J_{C-C}(\epsilon)$ y $^1J_{C-C}(z)$ calculados sigue la misma tendencia que los valores experimentales y que fundamentalmente viene dado por el término de contacto de Fermi. Al realizarse el análisis de las contribuciones $J_{Ia, Ib}$, se ve que en este caso hay una serie de caminos de transmisión que involucran excitaciones del par NL del nitrógeno. La suma de todos los términos $J_{Ia, Ib}$ en los que interviene el par NL del nitrógeno da una diferencia de 4.62 Hz que es responsable de casi toda la diferencia de J calculada. Al comparar estos resultados con los obtenidos en el caso del par NL en los compuestos 1 y 2 , se llega a la conclusión que aunque en ambos casos la presencia del par NL produce un incremento del acoplamiento, este incremento se produce por mecanismos diferentes en cada caso. Mientras que en la acetoxima la diferencia de $^1J_{C-C}$ se origina en excitaciones en las que interviene el par NL del nitrógeno (efecto del tipo 1 de la sección V.2.2), en el caso estudiado en esta tesis la diferencia surge debido a modificaciones de los OML de la función de onda del estado fundamental, lo que probablemente pueda atribuirse a un efecto de campo eléctrico debido a la orientación del par NL de electrones del oxígeno (efecto del tipo 4 de la sección V.2.2).

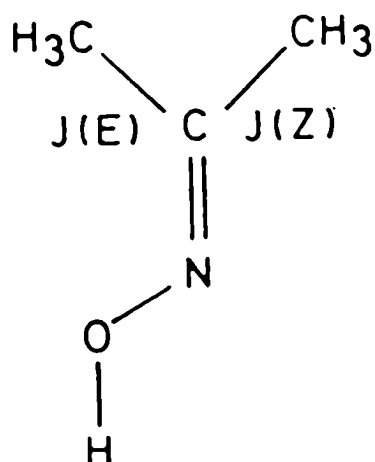


Tabla V.10: Valores experimentales y calculados para $^1J_{\text{C}-\text{C}}(Z)$ y $^1J_{\text{C}-\text{C}}(E)$ para la acetoxima

	$^1J_{\text{C}-\text{C}}(Z)$	$^1J_{\text{C}-\text{C}}(E)$	Dif.	
Exp. ^a	49.3	41.4	7.9	
Calc. ^b	CF	58.84	53.12	5.72
	SO	-3.08	-3.08	0.00
	SD	1.84	1.94	-0.10
Par NL del N ^c	57.60	51.98	5.62	

^aTodos los valores en Hz

^bCF = término de contacto de Fermi

SO = término spin-orbital

SD = término spin-dipolar

^cSuma de todas las contribuciones $J_{1a,jb}$ en las que interviene el par NL del N

V.6- Referencias

- ALBRIKTSEN, P.; 1973; Acta Chem. Scand. 27, 3889
- ANDERSON III, G. M.; Kollman, P. A.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N.; 1979; J. Am. Chem. Soc. 101, 2344
- AUGÉ, J. ; David, S.; 1976; Nouveau J. Chim. 1, 57
- ÄYRÄS, P.; 1976; Acta Chem. Scand. B30, 957
- AXENROD, T.; 1973; "Nitrogen NMR", editado por M.Witanowski y G.A.Webb, Plenum Press, New York
- BANWELL, C. N.; Sheppard, N.; Turner, J. J.; Spectrochim. Acta 16, 794
- BANWELL, C. N.; Sheppard, N.; 1962; Discuss. Faraday Soc. 34, 115
- BENT, H. A.; 1960; Can. J. Chem. 38, 1235
- BENT, H. A.; 1961; Chem. Rev. 61, 275
- BERNARDI, F.; Epiotis, N. D.; Yates, R. L.; Schlegel, H. B.; 1976; J. Am. Chem. Soc. 98, 2385
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; 1990; J. Mol. Struct. (Theochem) 210, 211
- BLIZZARD, A. C.; Santry D. P.; 1971; J. Chem. Phys. 55, 950
- BLIZZARD, A. C.; Santry D. P.; 1973; J. Chem. Phys. 58, 4714
- BUCKINGHAM, A. D.; 1960; Can. J. Chem. 38, 300
- BUCKINGHAM, A. D. ; Cordle J. E.; 1974; J. Chem. Soc., Faraday Trans II 70, 994
- CAHILL, P.; Gold, L. P.; Owen, N. L.; 1968; J. Chem. Phys. 48, 1620
- CONTRERAS, R. H.; Natiello, M. A.; Scuseria, G. E.; 1985; Magn. Reson. Rev. 2, 239
- CONTRERAS, R. H.; Ruiz de Azúa, M. C.; Giribet, C. G.; Ferraro, M. B.; Diz, A. C.; 1989; "Química Teórica II: estructura, interacciones y reactividad", editado por S.Fraga, RYCAR, S.A., Madrid, cap.16
- CONTRERAS, R. H.; 1990; comunicación personal
- COWLEY, A.H.; Dewar, M. J. S.; Jackson, W. R.; Jennings, W. B.; 1970; J. Am. Chem. Soc. 92, 1085
- CREPAUX, D.; Lehn, J. M.; Dean, R. R.; 1968; Mol. Phys. 15, 547

- DEWAR, M. J. S.; 1985; J. Phys. Chem. 89, 2145
- DIZ, A. C.; Giribet, C. G.; Ruiz de Azúa, M. C.; Contreras, R. H.; Aucar, G. A.; 1987; Magn. Reson. Chem. 25, 883
- DIZ, A. C.; Ruiz de Azúa, M. C.; Giribet, C. G.; Contreras, R. H.; 1990; Int. J. Quantum Chem., en prensa
- EGLI, H.; Vögeli, U.; von Philipsborn, W.; 1978; "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Biology", editado por B. Pullman, D. Reidel, Dordrecht
- ELLIS, P. D.; Maciel, G. E.; 1970; J. Am. Chem. Soc. 92, 5829
- ENGELMANN, A. R.; Contreras, R. H.; 1983; Int. J. Quantum Chem. 23, 1033
- ERNST, L.; Wray, V.; Chertkov, V. A.; Sergeyev, N. M.; 1977; J. Magn. Reson. 25, 123
- EWING, D. F.; 1975; "Ann. Rep. on NMR Spectroscopy", editado por E.F.Mooney, vol. 7, Academic Press, London
- FRASER, R. R.; Bresse M.; 1983; Can. J. Chem. 61, 576
- GIL, V. M. S.; Teixeira-Días, J. J. C.; 1968; Mol. Phys. 15, 47
- GIL, V. M. S.; Pinto, A. J. L.; 1970; Mol. Phys. 19, 573
- GIL, V. M. S.; von Philipsborn, W.; 1989, Magn. Reson. Chem. 27, 409
- GOPINATHAN, M. S.; Narasimhan, P. T.; 1971; Mol. Phys. 22, 473
- GORENSTEIN, D. G.; 1977; J. Am. Chem. Soc. 99, 2254
- GUTOWSKY, H. S.; McCall, D. W.; 1951; Phys. Rev. 82, 748
- GUTOWSKY, H. S.; McCall, D. W.; Slichter, C. P. ; 1951; Phys. Rev. 84, 589
- GRAHAM, D. M.; Holloway, C. E.; 1963; Can. J. Chem. 41, 2114
- HAHN, E. L.; Maxwell, D. E.; 1951; Phys. Rev. 84, 1246
- HAHN, E. L.; Maxwell, D. E.; 1952; Phys. Rev. 88, 1070
- HANSEN, P. E.; 1981; Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc., editado por J.W.Emsley, J.Feeney y L.H.Sutcliffe, Pergamon Press, Oxford, 14, 175
- HILTON, J.; Sutcliffe, L. H.; 1975; J. Chem. Soc., Faraday Tans. II 71, 1395

- HIRAO, K.; Nakatsuji, H.; Kato, H.; Yonezawa, T.; 1972; J. Am. Chem. Soc. 94, 4078
- HIRAO, K.; Nakatsuji, H.; Kato, H.; 1973; J. Am. Chem. Soc. 95, 31
- JAIN, V. K.; Mason J.; Saraswat, B. S.; Mehrotra, R. C.; 1985; Polyhedron 4, 2089
- JAMESON, C. J.; Gutowsky, H. S.; 1969; J. Chem. Phys. 51, 2790
- JAMESON, C. J.; 1987; "Multinuclear NMR", editado por J.Mason, p. 89, Plenum Press, New York
- JARDON, P. W.; Vickery, E. H.; Pahler, L. F.; Pourahmady, N.; Mains, G. J.; Eisenbraun, E. J.; 1984; J. Org. Chem. 49, 2130
- JENNINGS, W. B.; Boyd, D. R.; Watson, C. G.; Becker, E. D.; Bradley, R.B.; Jerina, D. M.; 1972, J. Am. Chem. Soc. 94, 8501
- JOHNSON, Jr, C. S.; Weiner, M. A.; Waugh, J. S.; Seyferth, D.; 1961; J. Am. Chem. Soc. 83, 1306
- KALABIN, G. A.; Krivdin, L. B.; 1985; Zh. Org. Chim. 21, 1137
- KONSCHIN, H.; 1983; J. Mol. Struct. (Theochem) 105, 213
- KOOLE, N. J.; de Bie, M. J. A.; Hansen, P. E.; 1984; Org. Magn. Reson. 22, 146
- KOWALEWSKI, J.; 1977; Prog. NMR Spectrosc., 11, 1
- KOWALEWSKI, J.; 1982; Ann. Repts. NMR Spectrosc. 12, 81
- KRIVDIN, L. B.; Zinchenko, S. V.; Scherbakov, V. V.; Kalavin, G. A.; Contreras, R. H.; Tufró, M. F.; Ruiz de Azúa, M. C.; Giribet, C. G.; 1989; J. Magn. Reson. 84, 1
- MAKRIYANNIS, A.; Fesik, S.; 1982; J. Am. Chem. Soc. 104, 6462
- MALLORY, F. B.; 1973; J. Am. Chem. Soc. 95, 7747
- MARTIN, G. J.; Martin, M. L.; Goucsnard; "NMR Basic Principles and Progress", editado por P.Diehl y R.Kosfeld, 18, Springer, Berlin
- McCONNELL, H. M.; 1956; J. Chem. Phys. 24, 460
- MURRELL, J. N.; 1971; Prog. NMR Spectrosc. 6, 1
- ODDERSHEDE, J.; 1978; "Advances in Quantum Chemistry", editado por P.O.Lówdin, Academic Press, New York
- OWEN, N. L.; Sheppard, N.; 1964; Trans. Faraday Soc. 60, 634

- OWEN, N. L.; Seip, H. M.; 1970; Chem. Phys. Lett. 5, 162
- PIETRUSIEWICZ, K. M.; 1983; Org. Magn. Reson. 21, 345
- POPLE, J. A.; Belveridge, D. L.; 1970; "Approximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill, New York, cap. 3
- RAMSEY, N. F.; 1953; Phys. Rev. 91, 303
- REDDY, G. S.; Goldstein, J. H.; 1962; J. Mol. Spectrosc. 8, 475
- RUIZ DE AZÚA, M. C.; Diz, A. C.; Giribet, C. G.; Contreras, R. H.; Rae, I. D.; 1986; Int. J. Quantum Chem. S20, 585
- SAMITOV, Y. Y.; Saphyullin, R. K.; Aminova, R. M.; Chuvylkin, N. D.; Zhidomirov, G. M.; 1975; Phosphorous 5, 151
- SCHAEFER, T.; Laatikainen, R.; 1983; Can. J. Chem. 61, 224
- SEITA, J.; Sandström, J.; Drakenberg, T.; 1978; Org. Magn. Reson. 11, 239
- SERVIS, K. L.; Fang, K. N.; 1968; J. Am. Chem. Soc. 90, 6712
- SPANGET-LARSEN, J.; Programa 313 (MOMAP), QCPE, Universidad de Indiana, Bloomington, Indiana, USA
- STEVENS, R. M.; Pitzer, R. M.; Lipscomb, W. N.; 1963; J. Chem. Phys. 38, 550
- VERWOERD, W. S.; 1979; Chem. Phys. 44, 151
- WASYLISHEN, R.; 1974, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Nuclei Other than Protons", editado por T. Axenrod y G. A. Webb, p 105, Wiley-Interscience, New York
- WERSTIUK, N. H.; Taillefer, R.; Bell, R. A.; Sayer, B.; 1973; Canad. J. Chem. 51, 3010
- WITANOWSKI, M.; Stefaniak, L.; Webb, G. A.; 1986; Ann. Rep. NMR Spectrosc., editado por G. A. Webb, Academic Press, New York, 18, 1

**CAPITULO VI: ^{17}O -RMN : ANALISIS DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE
OXIGENO DE LOS COMPUESTOS MODELO**

- VI.1- Introducción
- VI.2- Espectroscopía de ^{17}O -RMN
- VI.3- Efecto *orto* de sustituyentes oxigenados sobre los desplazamientos químicos de oxígeno
- VI.4- Contribuciones electrónica y estérica al efecto *orto* de sustituyentes oxigenados
 - VI.4.1- Introducción
 - VI.4.2- Estimación experimental
 - a) Efecto *orto* electrónico
 - b) Efecto *orto* estérico
 - c) Efectos inductivos a través de los enlaces simples de las cadenas laterales
 - d) Efectos geométricos relacionados con la ciclación
 - VI.4.3- Cálculo de geometrías y órdenes de enlace
- VI.5- Contribución de puente hidrógeno al efecto *orto* de sustituyentes oxigenados
 - VI.5.1- Introducción
 - VI.5.2- Estimación experimental
 - a) Efecto aceptor de puente hidrógeno
 - b) Efecto donador de puente hidrógeno
 - VI.5.3- Cálculo teórico de los desplazamientos químicos de ^{17}O
 - VI.5.4- Tensores de apantallamiento químico para el 2-metoxifenol
 - VI.5.5- Contribuciones de enlace al apantallamiento químico para el 2-metoxifenol
- VI.6- Referencias

VI.1- Introducción

En la presente tesis, se decidió realizar un estudio de ^{17}O -RMN de los metoxi-, hidroxí- y metilendioxibencenos en estudio, dado que en estos grupos el oxígeno presenta un rol fundamental en la articulación del grupo funcional al anillo aromático. En estos grupos funcionales el oxígeno es el núcleo que se enlaza directamente al anillo aromático, y en el que, por tanto, los efectos estereoelectrónicos a través de los enlaces se van a mostrar con mayor intensidad. A su vez, el núcleo de oxígeno es el más involucrado en los procesos rotacionales de estos grupos funcionales, permitiendo la obtención de información estructural más sensible para una mejor comprensión de la naturaleza que rige la conformación de este tipo de compuestos. La particularidad en común de todos estos compuestos es la de presentar grupos laterales con oxígeno dicoordinado en los que el oxígeno está directamente unido al anillo aromático. Los compuestos con oxígeno enlazado mediante enlace simple a un sistema planar rígido son modelos simples y convenientes para la mayor profundización en la comprensión de las interacciones que definen la estructura y la conformación: la rigidez del esqueleto carbonado, la transmisión de efectos a través del sistema π aromático, el plano del anillo que reduce notablemente las posibilidades de rotación del oxígeno, son elementos que permiten acotar el número y la complejidad de interacciones estructurales de modo de permitir "aislar" contribuciones y poder determinar cuantitativamente sus magnitudes.

Se realizaron los espectros de ^{17}O -RMN de los compuestos modelo y del análisis de éstos resultó de interés el estudio de los efectos *orto* del sustituyente sobre el desplazamiento de ^{17}O para grupos funcionales con oxígeno dicoordinado directamente unido a un anillo aromático. Se organizaron los datos experimentales de la siguiente manera: en primer lugar, se estudian compuestos en los que sólo se toman en cuenta contribuciones electrónicas y estéricas al efecto *orto* de sustituyente [BIEKOFISKY, 1990], y en segundo lugar, se analizan compuestos que además de las contribuciones anteriores presentan la contribución de puente de hidrógeno [BIEKOFISKY, 1991].

Asimismo, es dable destacar que gran parte de los espectros de ^{17}O -RMN de los compuestos de esta tesis no eran conocidos en la literatura.

VI.2- Espectroscopía de ^{17}O -RMN

La aplicación de la espectroscopía de ^{17}O -RMN a la química orgánica, como método para elucidación estructural y conformacional así como sonda para la distribución de la densidad electrónica, ha recibido recientemente una considerable atención [BOYKIN, 1989a; McFARLANE, 1987; KINTZINGER, 1983]. El relativamente limitado número de trabajos anteriores puede atribuirse en parte a la baja abundancia natural (0.037%) y a las propiedades cuadripolares (número de spin $I = 5/2$, momento cuadripolar $eQ = -0.0263 \times 10^{-24} \text{ ecm}^2$) del núcleo de oxígeno-17 [KINTZINGER, 1983]. A pesar de todas estas dificultades, las primeras señales de RMN de oxígeno fueron informadas por Alder y Yu en 1951 [ALDER, 1951], y este campo de estudio en la actualidad se encuentra en pleno desarrollo. Las dificultades, líneas anchas y baja cociente señal/ruido, encontradas previamente han sido reducidas notablemente mediante el uso de espectrómetros de FT RMN de alto campo, llevando a cabo las mediciones a altas temperaturas y a relativamente bajas concentraciones de soluto, y con solventes poco viscosos [KINTZINGER, 1983]. El enriquecimiento, cuando conveniente, también mejora notablemente la obtención de espectros de ^{17}O -RMN, y puede llevarse a cabo por intercambio isotópico o síntesis [KABALKA, 1989].

El gran rango de desplazamiento químico y la amplia distribución del oxígeno en los compuestos orgánicos hacen al oxígeno-17 un núcleo especialmente atractivo para el estudio de estructura y reactividad. Los rangos de los desplazamientos químicos de RMN de algunos grupos funcionales comunes son ilustrados en la Figura VI.1. Se ha encontrado que los desplazamientos químicos de oxígeno son más sensibles a variaciones estructurales que los núcleos de carbono y nitrógeno [KLEMPERER, 1983]. Además de proporcionar una

sonda para la distribución electrónica molecular, mucha información estructural valiosa se puede obtener de los datos de ^{17}O -RMN. Así, por ejemplo, Boykin *et al.* han comprobado que la espectroscopía de ^{17}O -RMN es un método poderoso para la detección y estudio de efectos estéricos sobre la estructura molecular en sistemas orgánicos [BOYKIN, 1989a].

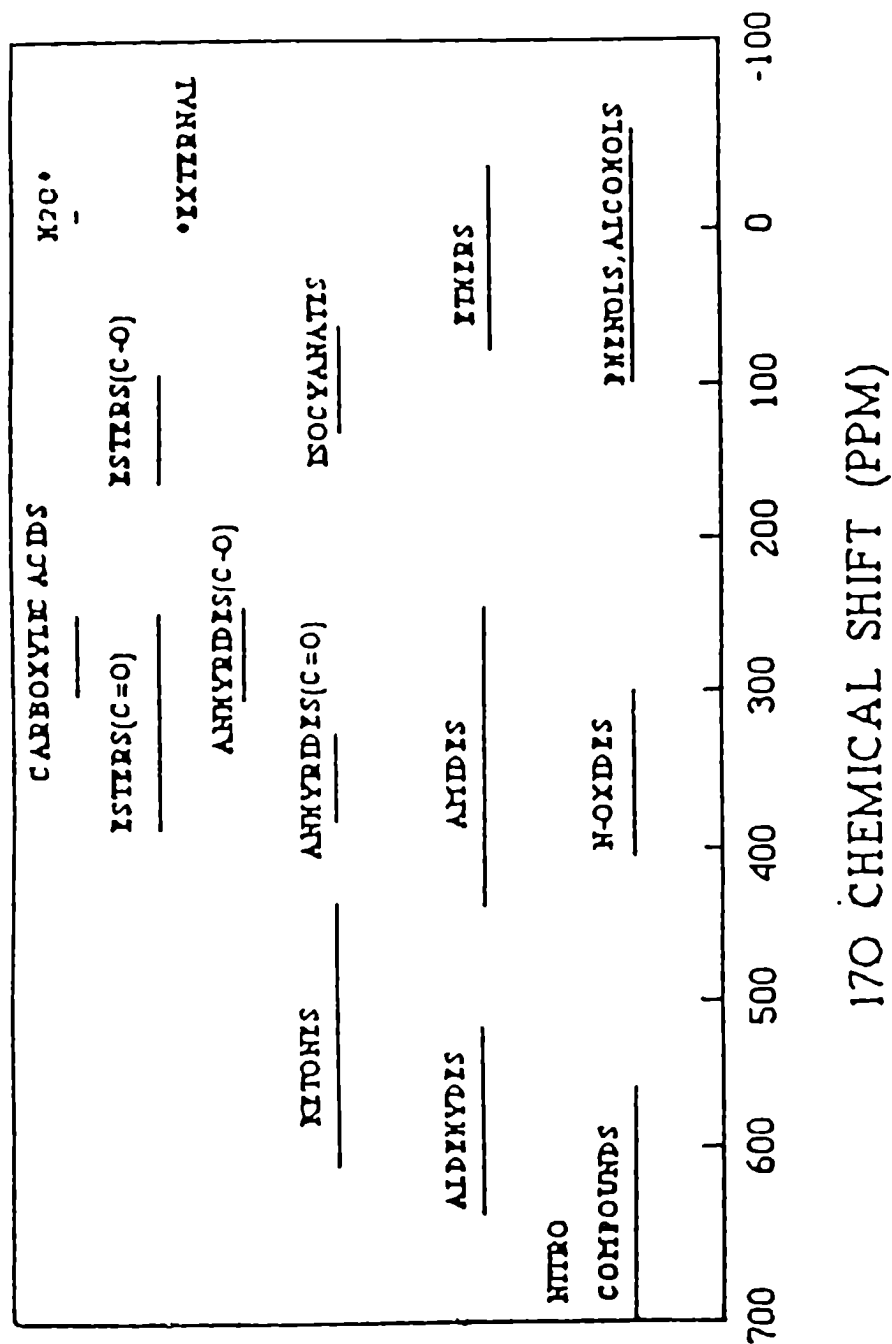


Figura VI.1: Desplazamientos químicos de ^{17}O -RMN para grupos funcionales comunes (tomado de la referencia [BOYKIN, 1989a]).

VI.3- Efectos *orto* de sustituyentes oxigenados sobre los desplazamientos químicos de oxígeno

Los compuestos tomados como modelo en la presente tesis se caracterizan por presentar grupos laterales con oxígeno dicoordinado en los que el oxígeno está directamente unido a un anillo aromático. La relación de estos grupos laterales oxigenados entre sí, que justamente se vincula con la conformación que adoptan estos grupos laterales y con las propiedades que de estas conformaciones se desprenden, es la proximidad. Los efectos de proximidad son quizás los más difíciles de analizar debido a la complejidad de interacciones que entran en juego, y a la variedad de maneras en que las diversas influencias estructurales pueden coexistir entre sí: adición, cooperación, inhibición, oposición. Del análisis de los espectros de oxígeno de los compuestos modelo surgió de manera natural, el estudio de los efectos de sustituyente sobre los desplazamientos químicos de ^{17}O en posición *orto*. El esclarecimiento de las diversas contribuciones a los efectos *orto* de sustituyente es de fundamental importancia para la mejor comprensión de correlaciones de $\delta(^{17}\text{O})$ vs estructura.

Los efectos de sustituyente sobre los desplazamientos de ^{17}O en la posición *orto* pueden ser influenciados por efectos electrónicos, de proximidad y anisotrópicos [BOYKIN, 1989a; BOYKIN, 1989b]. Los efectos de anisotropía magnética sobre los desplazamientos químicos de ^{17}O pueden ser despreciados dado que son mucho más pequeños que otras contribuciones, siendo sólo importantes para los desplazamientos de protón [DITCHFIELD, 1974]. Los efectos *orto* electrónicos pueden ser estimados considerando que son, en general, similares a los efectos de sustituyentes en posición *para* (equivalencia *orto-para*). A su vez, los efectos de proximidad pueden ser separados en contribuciones estéricas y de puente de hidrógeno. A fin de poder estimar cada una de estas contribuciones se debe asumir, en una primera aproximación, que son esencialmente independientes. El análisis de los resultados experimentales se basa en el principio de equivalencia *orto-para* de

los efectos electrónicos; por tanto, desviaciones significativas de la regla de equivalencia *orto-para* indican contribuciones de importancia de las interacciones estéricas y de puente de hidrógeno.

Los cálculos cuánticos aportaron una herramienta poderosa para el análisis estructural de estos efectos dado que en los cálculos es posible controlar efectos estructurales que no podrían ser variados experimentalmente sin introducir a su vez cambios significativos de los efectos electrónicos. Los cálculos teóricos de los desplazamientos químicos de ^{17}O de los compuestos estudiados convalidan fuertemente la utilización de la regla de equivalencia *orto-para* para el análisis de los efectos de sustituyente sobre los desplazamientos químicos de ^{17}O .

Los compuestos modelo en estudio presentan fundamentalmente tres grupos funcionales: el metoxilo, el metilendioxilo y el hidroxilo. Se organizaron los datos experimentales de la siguiente manera: en primer lugar, se estudian compuestos en los que sólo se toman en cuenta contribuciones electrónicas y estéricas al efecto *orto* de sustituyente (sección VI.4), y en segundo lugar, se analizan compuestos que además de las contribuciones anteriores presentan la contribución de puente de hidrógeno (sección VI.5).

VI.4- Contribuciones electrónica y estérica al efecto *orto* de sustituyentes oxigenados

VI.4.1- Introducción

Se ha demostrado que los desplazamientos químicos de ^{17}O son muy sensibles a los efectos electrónicos de los sustituyentes en anisoles sustituidos [KATOH, 1977] y en el oxígeno dicoordinado de aril acetatos [BOYKIN, 1988]. Un efecto de apantallamiento debido a inhibición estérica de la conjugación con el anillo aromático fue observado en anisoles [WYSOCKI, 1987; KALABIN, 1987], así como en el oxígeno dicoordinado de aril acetatos [BOYKIN, 1988]. Un efecto de desapantallamiento, probablemente debido a interacciones de Van der

Waals repulsivas, fue observado en sistemas con gran conglomerado estérico [WYSOCKI, 1987]. Los desplazamientos químicos de ^{17}O de anisoles sustituidos señalan la evidencia de que la interacción de resonancia de los grupos metoxilo en la conformación perpendicular al plano del anillo aromático se encuentra influenciada por la naturaleza estérica de los sustituyentes en posición *orto* [SHUSTER, 1988].

Estos estudios demuestran la posibilidad de la utilización de la espectroscopía de ^{17}O -RMN para la determinación de la conformación, así como de efectos estructurales, de fragmentos conteniendo oxígeno dicoordinado.

VI.4.2- Estimación experimental

Los desplazamientos químicos de ^{17}O de los compuestos estudiados en esta sección se presentan en la Tabla VI.1. El rango de desplazamiento químico para los oxígenos dicoordinados de estos compuestos va de 0 ppm para el O(9) en el 1,2,3-trimetoxibenceno a 79 ppm para el O(7) del 2,3-metilendioxi-anisol (ver numeración de los oxígenos de la Figura VI.2). La amplitud de este rango de desplazamiento químico señala la sensibilidad del átomo de oxígeno a factores estructurales, dado que todos los oxígenos dicoordinados presentados en la Tabla VI.1 están unidos a un carbono aromático y a un metilo o metileno.

Como rasgo general puede verse que las señales de desplazamiento de oxígeno del grupo metilendioxi-ilo aparecen en una región más desapantallada que las señales de los grupos metoxilos. Este hecho probablemente está relacionado con los cambios geométricos relacionados con la ciclación, así como con los efectos inductivos a través de los enlaces simples de las cadenas laterales, que probablemente dejan al núcleo de oxígeno más desapantallado que en el caso de los grupos metoxilo.

Tabla VI.1: Desplazamientos químicos de ^{17}O de abundancia natural de compuestos aromáticos con oxígeno dicoordinado^{a)}

Compuesto	$\delta(^{17}\text{O})$	P_{C-O}^{Ar} ^{b)}
anisol (1)	45	0.1695
1,4-dimetoxibenceno	36	-
1,2-dimetoxibenceno (2)	30	0.1967
1,2,3-trimetoxibenceno (3):		
O(7,11)	31	0.1932
O(9)	0	0.2621
1,2-metilendioxi-benceno (4)	78	0.0948
2,3-metilendioxi-anisol (5):		
O(7)	79	0.0931
O(9)	66	0.1082
O(10)	27	0.1896
1,4-benzodioxano (6)	48	0.1452

a) Todos los valores están dados en ppm con referencia a H_2O a temperatura ambiente; condiciones experimentales y solventes son informados en el texto.

b) Los ordenes de enlace calculados con una base 4-31G con las geometrías completamente optimizadas

El núcleo de oxígeno-17 en el 1,2-dimetoxibenceno está apantallado en 15 ppm con respecto al anisol. El efecto *orto* electrónico de un grupo metoxilo sobre el desplazamiento de ^{17}O del metoxilo puede estimarse considerando que los efectos *orto* electrónicos son, en general, similares a los efectos *para* electrónicos (equivalencia *orto-para*). El desplazamiento químico del 1,4-dimetoxibenceno está 9 ppm a campo más alto que el anisol. Por lo tanto, si se asumen efectos estéricos y electrónicos independientes, el apantallamiento de 15 ppm permitiría estimar como efecto *orto*

estérico de un metoxilo sobre el desplazamiento de ^{17}O de otro metoxilo a un apantallamiento de 6 ppm. Este efecto estérico ha sido recientemente atribuido a una rotación fuera del plano del metoxilo debido a la repulsión entre los pares no ligantes de ambos oxígenos [WYSOCKI, 1987]. Sin embargo, esta explicación contradice resultados previos que conducen a una conformación coplanar de ambos metoxilos en el 1,2-dimetoxibenceno en solución [MAKRIYANNIS, 1982; SCHAEFER, 1983]. Los cálculos *ab initio*, así como los estudios de ^{13}C -RMN, realizados en esta tesis para este compuesto, también coinciden con este resultado. Al asumir una conformación toda coplanar para el 1,2-dimetoxibenceno en solución, el apantallamiento de 6 ppm correspondiente al efecto estérico puede atribuirse a la interacción de los pares no ligantes tipo sp^2 (efecto de campo eléctrico más interacción de Van der Waals), y no a la rotación fuera del plano de uno de los grupos. El reemplazo de grupos metoxilo en posición *orto* por grupos más voluminosos (por ejemplo *ter*-butilo) produciría un desapantallamiento del oxígeno del metoxilo, aparentemente por desplazar al par no ligante tipo *p* al anillo [SCHUSTER, 1988]. Aparentemente, el desapantallamiento por conjugación podría estar compensado por el efecto de apantallamiento de localización del par no ligante tipo sp^2 sobre el oxígeno.

Para poder realizar una comparación entre los efectos en el 1,2-dimetoxibenceno y el 1,2-metilendioxibenceno sería necesario estimar los siguientes efectos:

- (i) efectos inductivos a través de los enlaces simples de las cadenas laterales
- (ii) cambios en las orientaciones relativas de los pares no ligantes
- (iii) efectos geométricos relacionados con la ciclación.

El reemplazo de un hidrógeno metílico por un grupo metoxilo en el dimetiléter produce un desapantallamiento de 52 ppm del oxígeno etéreo [SUGAWARA, 1979]. En una primera aproximación puede considerarse éste como el efecto inductivo (i). El efecto *orto* estérico podría

considerarse nulo debido a la ausencia de interacción de pares no ligantes entre los oxígenos del grupo metilendioxilo (ii). Con estas consideraciones, y tomando como -9 ppm el efecto *orto* electrónico de un sustituyente oxigenado (*vide supra*), se puede calcular el desplazamiento de oxígeno del metilendioxilo a partir del valor del anisol (45 ppm):

$$45 \text{ ppm} + 52 \text{ ppm} - 9 \text{ ppm} = 88 \text{ ppm} .$$

La diferencia de - 10 ppm entre el valor calculado (88 ppm) y el experimental (78 ppm) para este compuesto podría razonablemente ser adjudicada a los efectos geométricos relacionados con la ciclación.

Haciendo las mismas consideraciones es posible también realizar una comparación entre los efectos en el 1,2-dimetoxibenceno y el 1,4-benzodioxol. El reemplazo de un hidrógeno metílico por un grupo metoxilo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OCH}_3$) en el dimetiléter produce un desapantallamiento de 19 ppm del oxígeno etéreo [SUGAWARA, 1979]. En una primera aproximación puede considerarse éste como el efecto inductivo (i). El efecto *orto* estérico podría considerarse nulo debido a la ausencia de interacción de pares no ligantes entre los oxígenos del grupo metilendioxilo (ii). Con estas consideraciones, y tomando como -9 ppm el efecto *orto* electrónico de un sustituyente oxigenado (*vide supra*), se puede calcular el desplazamiento de oxígeno en el 1,4-benzodioxol a partir del valor del anisol (45 ppm):

$$45 \text{ ppm} + 19 \text{ ppm} - 9 \text{ ppm} = 55 \text{ ppm} .$$

El valor calculado para este compuesto (55 ppm) presenta una diferencia de - 7 ppm con respecto al valor experimental (48 ppm).

Si bien la determinación de la contribución relativa del efecto de ciclación no es posible con los presentes datos, es interesante detallar que este efecto quizás se relacione con la longitud de enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ (ver Figura VI.2), que resulta de 1.385 Å para el 1,2-metilendioxibenceno (efecto geométrico de ciclación - 10 ppm), de 1.373 Å para el 1,4-benzodioxol (efecto geométrico de ciclación - 7 ppm) y de 1.364 Å para el 1,2-dimetoxibenceno (efecto

geométrico de ciclación nulo). La mayor longitud del enlace $C_{Ar}-O$, así como el mayor apantallamiento del oxígeno del metoxilo, se relacionan con la menor transferencia de electrones del sustituyente oxigenado al anillo aromático [SCHUSTER, 1988].

El 2,3-metilendioxi-anisol presenta desplazamientos de oxígeno a 79 ppm, 66 ppm y 27 ppm (Tabla VI.1). El grupo metoxilo en este compuesto está apantallado en -18 ppm con respecto al anisol (45 ppm). Este apantallado se corresponde bien con el valor esperado considerando el efecto *orto* de -15 ppm debido a efectos estéricos y electrónicos observados en el 1,2-dimetoxibenceno, y efecto *meta* nulo. El átomo de oxígeno del metilendioxi que se encuentra *meta* con respecto al grupo metoxilo en este compuesto resuena a 79 ppm, prácticamente no mostrando variación en su desplazamiento en comparación con el 1,2-metilendioxi-benceno (78 ppm). El átomo de oxígeno del metilendioxi que se encuentra *orto* con respecto al grupo metoxilo en este compuesto resuena a 66 ppm, y se encuentra apantallado en -12 ppm con respecto al 1,2-metilendioxi-benceno. Considerando los efectos *orto* estérico y electrónico para el grupo metoxilo se esperaría un valor de -15 ppm. Probablemente el efecto electrónico en este compuesto esté parcialmente inhibido dado que el oxígeno en posición 2 en este compuesto presenta dos grupos *orto*-oxigenados; ésta sería una clara manifestación de la saturación de efectos *orto*.

El 1,2,3-trimetoxibenceno presenta desplazamientos de oxígeno a 31 ppm y 0 ppm (Tabla VI.1). El desplazamiento de oxígeno de los metoxilos en posición 1 y 3 en este compuesto es de 31 ppm, apantallado en -14 ppm con respecto al anisol. Si el efecto *meta* se considera despreciable, esto indicaría que el efecto *orto* del grupo metoxilo es independiente de la conformación de éste, o que las contribuciones de los efectos *orto* estérico y electrónico del metoxilo fuera del plano sumadas darían un efecto *orto* análogo al del metoxilo coplanar. El metoxilo en posición 2 en este compuesto resuena a 0 ppm (está apantallado en -45 ppm con respecto al anisol) y se encuentra en una conformación fuera del plano [MAKRIYANNIS, 1982; CARTER, 1988]. Experimentalmente, el efecto de rotación fuera del plano sobre el desplazamiento de oxígeno para el metoxilo puede estimarse en -27 ppm,

a partir del valor de desplazamiento para el 2,6-dimetilanol [KALABIN, 1987] y restando el efecto *orto* de ambos grupos metilos (-1 ppm por cada grupo metilo [KALABIN, 1987]). Restando este efecto de -27 ppm de rotación fuera del plano al apantallamiento de -45 ppm :

$$- 45 \text{ ppm} - (- 27 \text{ ppm}) = - 18 \text{ ppm}$$

quedan -18 ppm que son debidos al efecto *orto* de los metoxilos en posición 1 y 3. El efecto *orto* de cada metoxilo coplanar sobre el desplazamiento de oxígeno del metoxilo fuera del plano en este compuesto sería de - 9 ppm, siendo posible asignar este valor a la suma del efecto *orto* electrónico de un grupo metoxilo coplanar sobre el metoxilo fuera del plano, que probablemente es menor que para dos metoxilos coplanares, y del efecto *orto* estérico de un grupo metoxilo coplanar sobre el metoxilo fuera del plano, que probablemente también es menor que para dos metoxilos coplanares debido a la remoción de la interacción de los pares no ligantes por la rotación fuera del plano del metoxilo en posición 2.

VI.4.3- Cálculo de geometrías y ordenes de enlace

Las estructuras optimizadas *ab initio* 4-31G para estos compuestos se informan en la Figura VI.2 . Los parámetros geométricos obtenidos se encuentran dentro de los valores esperables para este tipo de compuesto y situación estructural. Cuando se pudo realizar una comparación con geometrías experimentales, se encontró una buena correlación de los datos [CARTER, 1988].

Se calculó el orden de enlace entre el carbono aromático y el átomo de oxígeno para cada enlace $C_{Ar}-O$ de los compuestos 1-6. Los órdenes de enlace calculados se informan en la Tabla VI.1. El grado de enlace π para el enlace $C_{Ar}-O$ es indicativo del grado de conjugación del par no ligante del oxígeno perpendicular al plano del anillo, y por lo tanto se relaciona con el apantallamiento del oxígeno. En la Figura VI.3 se graficaron los órdenes de enlace vs. los desplazamientos químicos de ^{17}O para los oxígenos de los compuestos

I-6. Si bien la correlación es razonablemente buena, con un coeficiente de correlación de 0.95, está lejos de la idealidad. Esto indica claramente que los desplazamientos de ^{17}O están determinados por un conjunto de diversas interacciones y que quizás sólo el cálculo mecanocuántico completo de los apantallamientos de ^{17}O pueda proveer una mayor profundización sobre los orígenes y los factores determinantes de los desplazamientos químicos de oxígeno de estos compuestos.

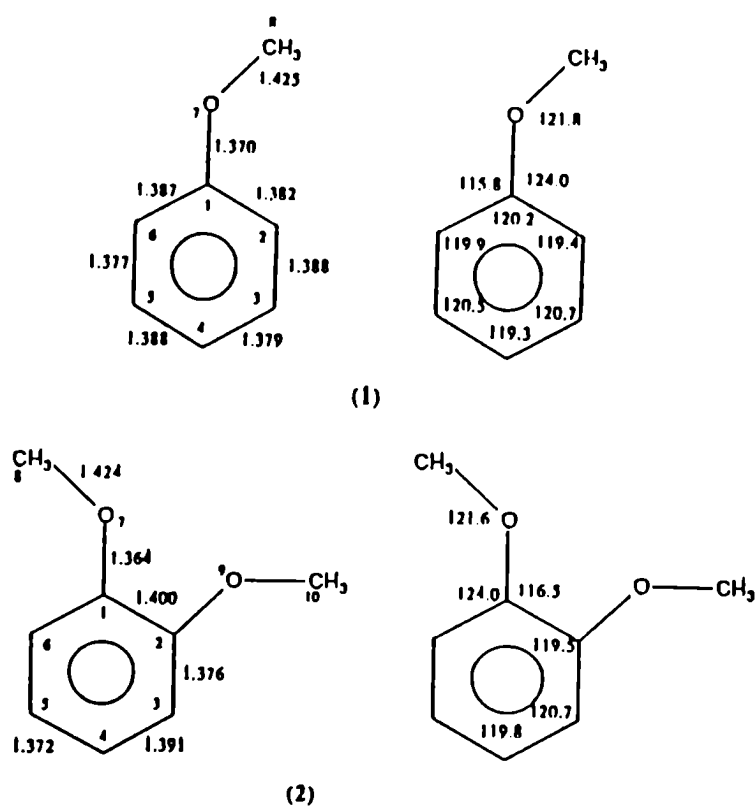
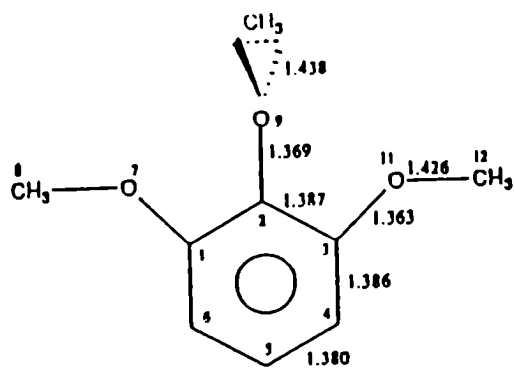
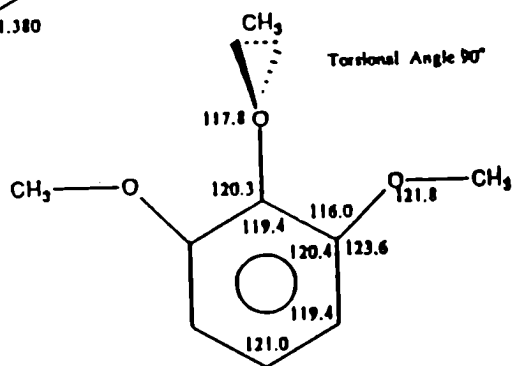


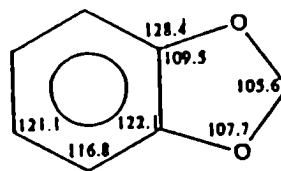
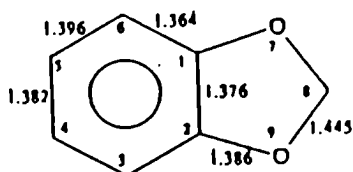
Figura VI.2: Geometrías optimizadas para los compuestos I-6. Todas las longitudes de enlace están dadas en Å y los ángulos en grados. Se informan sólo los parámetros geométricos de átomos distintos de hidrógeno.



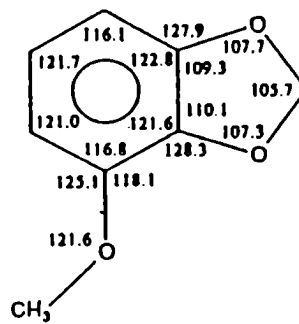
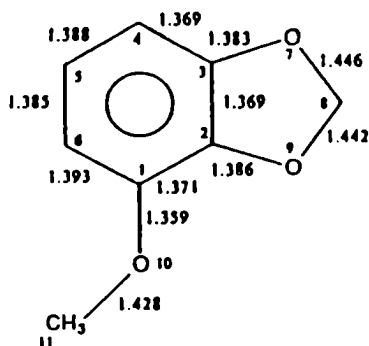
(3)



(4)



(5)



(6)

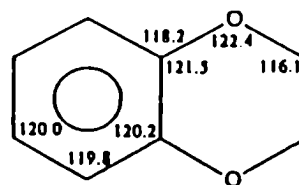
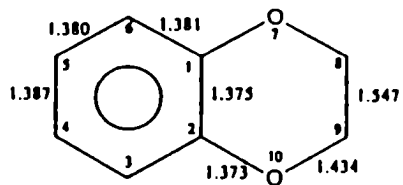


Figura VI.2 (cont.)

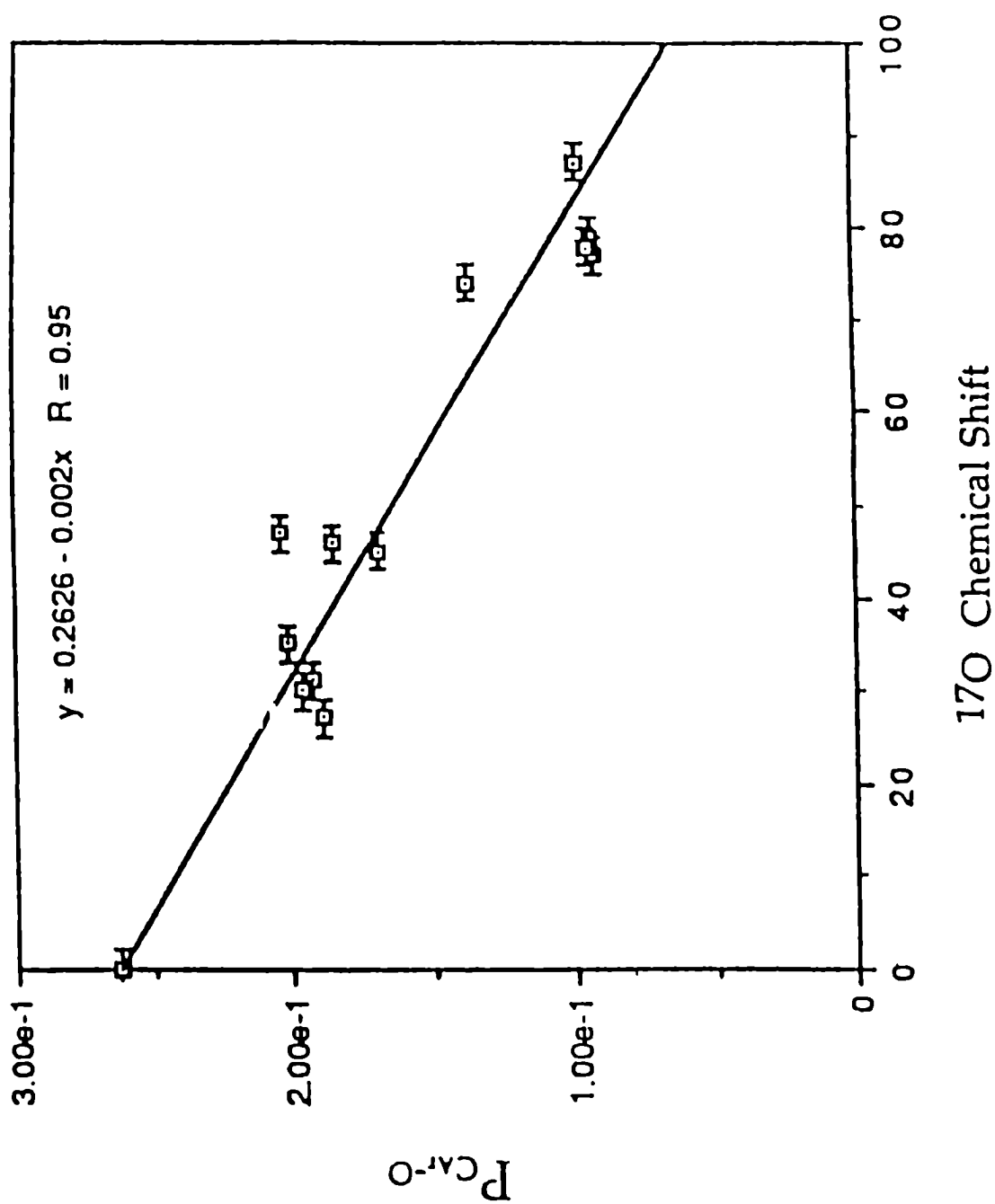


Figura VI.3: Gráfico de la correlación entre desplazamientos químicos de ^{17}O y órdenes de enlace para los enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$.

VI.5- Contribución de puente de hidrógeno al efecto orto de sustituyentes oxigenados

VI.5.1- Introducción

La formación de puente de hidrógeno es considerado como uno de los tópicos fundamentales de los sistemas químicos y biológicos [SCHUSTER, 1976], y la espectroscopía de ^{17}O -RMN resulta ser particularmente útil para su estudio dado que el átomo de oxígeno está directamente involucrado en la formación de esta interacción. Los desplazamientos químicos de ^{17}O pueden proporcionar información sobre la fuerza de la interacción de puente de hidrógeno, la distancia O-H, y otras propiedades moleculares [JACCARD, 1986]. Al analizar el efecto de la formación de puente hidrógeno sobre los desplazamientos químicos del oxígeno dicoordinado, se deben considerar dos situaciones estructurales diferentes:

- a) el oxígeno puede estar en el sitio aceptor del puente de hidrógeno, como es el caso del grupo metoxilo, o
- b) cuando el oxígeno forma un enlace covalente con hidrógeno, el oxígeno puede estar en el sitio donador del puente de hidrógeno, como es el caso del grupo hidroxilo.

En el caso en el que el oxígeno aceptor del puente de hidrógeno (a) es monocoordinado, ha sido claramente demostrado para una gran variedad de compuestos carbonílicos, que el efecto del puente de hidrógeno intramolecular sobre el desplazamiento químico de ^{17}O es un orden de magnitud mayor que los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes [JACCARD, 1986; ST. AMOUR, 1981]. Un apantallamiento de ca. 70 ppm ha sido establecido como el efecto aceptor de protón sobre el desplazamiento químico de ^{17}O para grupos carbonilo [JACCARD, 1986]. Para el caso del grupo metoxilo (oxígeno dicoordinado), el efecto de la formación de puente hidrógeno en el ácido *o*-anísico y en la *o*-anisamida ha sido informado como un efecto de apantallamiento, al igual que en el grupo carbonilo [JACCARD, 1988].

El efecto donador de protón sobre el desplazamiento químico de ^{17}O (b) para el grupo hidroxilo (oxígeno dicoordinado) ha sido mencionado como mucho más pequeño que el efecto aceptor de protón del grupo carbonilo (oxígeno monocoordinado), y ha sido estimado como un efecto de desapantallamiento [JACCARD, 1986]. También fue postulado un incremento en el efecto de desapantallamiento del oxígeno hidroxílico a medida que aumenta la fuerza de la interacción de puente de hidrógeno [LIEPINS, 1989]. Sin embargo, en estos trabajos otros efectos comparables en magnitud, y que por tanto no pueden ser despreciados, al efecto donador de protón del grupo hidroxilo no fueron tenidos en cuenta.

Dado que en los compuestos que presentan funciones con oxígeno dicoordinado los efectos de formación de puente de hidrógeno sobre el desplazamiento químico de ^{17}O , tanto donador como aceptor de protón, son pequeños y comparables en magnitud a los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes, es de suma importancia la determinación de las contribuciones relativas de este conjunto de efectos a fin de profundizar en la interpretación de los desplazamientos de oxígeno. En la sección VI.4 de este capítulo se consideraron contribuciones estructurales sobre el desplazamiento químico de oxígenos dicoordinados distintas del puente de hidrógeno.

VI.5.2- Estimación experimental

a) Efecto aceptor del puente de hidrógeno

De modo de estudiar el efecto aceptor del puente de hidrógeno sobre el desplazamiento químico de ^{17}O se realizaron los espectros de los siguientes compuestos: anisol, 4-metoxifenol, 2-metoxifenol, 4-metoxianilina, 2-metoxianilina. Los valores de desplazamiento químico de ^{17}O para los grupos metoxilo de estos compuestos se encuentran en la Tabla VI.2.

Se ha demostrado que la conformación del grupo hidroxilo en el 2-metoxifenol es *cis* (ver Figura VI.4), consistente con un puente de hidrógeno de fuerza intermedia [SCHAEFER, 1979]. Se realizaron

cálculos *ab initio* para las conformaciones *cis* y *trans* del 2-metoxifenol que también permiten predecir la mayor estabilidad del conformero *cis*, siendo éste 7.9 kcal/mol más estable que el conformero *trans* en base a estos cálculos.

Tabla VI.2: Desplazamientos químicos de ^{17}O de abundancia natural de grupos metoxilo para anisoles sustituidos^{a)}

Compuesto	$\delta(^{17}\text{O})$
anisol (1)	45
4-metoxifenol (7)	37
2-metoxifenol (8)	25
4-metoxianilina (9)	33
2-metoxianilina (10)	29

^{a)} Todos los valores están dados en ppm con referencia al H_2O a temperatura ambiente; las condiciones experimentales y los solventes son informados en el texto.

Experimentalmente el oxígeno del grupo metoxilo en el 2-metoxifenol está apantallado en 20 ppm con respecto al metoxilo en el anisol, mientras que el 4-metoxifenol está apantallado en sólo 8 ppm. Considerando la contribución *orto* electrónica del grupo hidroxilo como -8 ppm en base a la regla de equivalencia *orto-para*, se llega a un valor de -12 ppm para la contribución debida a la proximidad. Considerando cualquier otra contribución como despreciable se puede atribuir estos -12 ppm a campo alto al efecto aceptor de puente de hidrógeno del oxígeno del grupo metoxilo.

Mediante un razonamiento similar para el otro par de compuestos de la Tabla VI.2, se encuentra una contribución de 4 ppm al efecto *orto* de sustituyente debida a la proximidad para el par 4-metoxianilina/2-metoxianilina.

En ambos casos, la contribución encontrada sigue la misma tendencia que el efecto de la formación de puente de hidrógeno para el grupo metoxilo informado para el ácido *o*-anísico y la *o*-anisamida [JACCARD, 1988].

b) Efecto donador del puente de hidrógeno

De modo de estudiar el efecto donador del puente de hidrógeno sobre el desplazamiento químico de ^{17}O se realizaron los espectros de los siguientes compuestos: fenol, 4-metoxifenol, 2-metoxifenol, 4-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxibenzaldehído, 4-nitrofenol, 2-nitrofenol. Los valores de desplazamiento químico de ^{17}O para los grupos hidroxilo de estos compuestos se encuentran en la Tabla VI.3.

Tabla VI.3: Desplazamientos químicos de ^{17}O de abundancia natural de grupos hidroxilo para fenoles sustituidos^{a)}

Compuesto	$\delta(^{17}\text{O})$
fenol (11)	71
4-metoxifenol (7)	64
2-metoxifenol (8)	52
4-hidroxibenzaldehído (12)	85 ^{b)}
2-hidroxibenzaldehído (13)	80 ^{c)}
4-nitrofenol (14)	88 ^{d)}
2-nitrofenol (15)	82 ^{e)}

a) Todos los valores están dados en ppm con referencia al H_2O a temperatura ambiente; las condiciones experimentales y los solventes son informados en el texto.

b) $\delta(^{17}\text{O})$ para el grupo aldehído a 548 ppm

c) $\delta(^{17}\text{O})$ para el grupo aldehído a 570 ppm

d) $\delta(^{17}\text{O})$ para el grupo nitro a 561 ppm

e) $\delta(^{17}\text{O})$ para el grupo nitro a 560 ppm

Estos desplazamientos del oxígeno fenólico pueden ser interpretados de manera similar a los del metoxilo, resultando en un efecto de apantallamiento de -12 ppm para el par 4-metoxifenol/2-metoxifenol, de -5 ppm para el par 4-hidroxibenzaldehído/2-hidroxibenzaldehído, y de -6 ppm para el par

4-nitrofenol/2-nitrofenol. Esta contribución es de signo contrario al efecto de desapantallamiento propuesto en trabajos previos [JACCARD, 1986; LIEPINS, 1989].

VI.5.3- Cálculo teórico de los desplazamientos químicos de ^{17}O

A fin de profundizar en la comprensión de los efectos aceptor y donador del puente de hidrógeno se calcularon los apantallamientos químicos del anisol, fenol, 4-metoxifenol y 2-metoxifenol en sus conformaciones *cis* y *trans*. Estos compuestos son un buen modelo teórico para la comprensión de tanto el efecto aceptor del metoxilo como del efecto donador del hidroxilo. Los valores calculados se presentan en la Tabla VI.4. Los valores calculados para estos compuestos se correlacionan bien con los valores experimentales siendo el coeficiente de correlación de 0.94 ; la pendiente de la recta es de 1.09 y la ordenada al origen de 26.0 ppm. Se utilizaron los valores de la conformación *cis* para el 2-metoxifenol en la correlación. La especulación sobre el origen de las desviaciones es difícil sin la inclusión de los efectos de solvente, que se informó que son de importancia en los desplazamientos químicos de ^{17}O [KINTZINGER, 1981], pero que no fueron incluidos en los cálculos.

Merece destacarse cómo los cálculos reproducen en forma aproximada la equivalencia *orto-para* en la conformación *trans* del 2-metoxifenol, en la que la interacción de puente de hidrógeno no se halla presente, mientras que se observan desviaciones significativas de esta regla en la conformación *cis* de este compuesto, 9 ppm para el caso del oxígeno hidroxílico y 24 ppm para el oxígeno metoxílico. En ambos casos, la interacción de puente de hidrógeno corre a campos altos las resonancias de ^{17}O , como había sido observado experimentalmente. El corrimiento calculado teóricamente de 9 ppm para el grupo hidroxilo se correlaciona razonablemente bien con la diferencia experimental de 12 ppm, mientras que el corrimiento calculado teóricamente de 24 ppm para el oxígeno del metoxilo sobrestima el valor experimental de 12 ppm por un factor de 2.

Tabla VI.4: Cálculos LORG de desplazamientos químicos de ^{17}O a)

Compuesto	OCH_3	OH
fenol (11)		197 (237)
anisol (1)	212 (263)	
4-metoxifenol ^{b)} (7)	216 (271)	203 (244)
2-metoxifenol (8) {	<i>cis</i> ^{c)}	212 (256)
	<i>trans</i> ^{c)}	200

a) Todos los valores dados en ppm. Se informan apantallamientos absolutos, *i.e.* valores más grandes indican apantallamiento o desplazamiento a campo alto. Los valores experimentales, dados entre paréntesis, se convirtieron a la escala de apantallamiento absoluto utilizando el valor $\sigma(\text{H}_2\text{O}) = 307.9$ ppm [JAMESON, 1987].

b) La conformación relativa de las cadenas laterales no afecta los desplazamientos de ^{17}O calculados.

c) Indica la orientación relativa de las cadenas laterales, *cis* corresponde a la situación en que existe puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo metoxilo. La conformación *cis* es 7.9 kcal/mol más estable.

VI.5.4- Tensores de apantallamiento químico para el 2-metoxifenol

Los tensores de apantallamiento de ^{17}O calculados para los oxígenos hidroxílicos y metoxílicos del 2-metoxifenol en sus conformaciones *cis* y *trans* se presentan en la Tabla VI.5, mientras que la orientación de los dos ejes que se encuentran en el plano principal de la molécula se presentan en la Figura VI.4

Para el oxígeno hidroxílico las dos componentes en el plano del benceno se desplazan en direcciones opuestas, la componente que se encuentra aproximadamente a lo largo del enlace C-O se desapantalla con la formación del puente de hidrógeno y la componente en el plano perpendicular a este enlace se apantalla. La componente perpendicular al plano del benceno presenta un apantallamiento mayor con la formación del puente hidrógeno, y es la responsable de la mayor parte del apantallamiento observado en el desplazamiento químico isotrópico.

Todas las componentes principales del tensor de apantallamiento calculado para el oxígeno del grupo metoxílico en el 2-metoxifenol se apantallan en forma significativa con la formación del puente de hidrógeno.

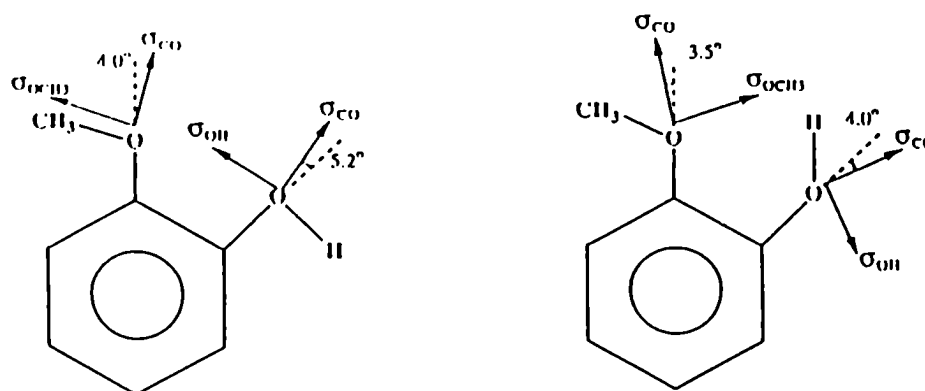


Figura VI.4: Orientación de los valores principales de apantallamiento químico de oxígeno para las conformaciones *cis* y *trans* del 2-metoxifenol.

Tabla VI.5: Cálculos de tensores de apantallamiento químico de ^{17}O para el 2-metoxifenol^{a)}

	OCH_3			OH		
	$\sigma_{\text{C-O}}$	$\sigma_{\text{O-CH}_3}$	σ_{\perp}	$\sigma_{\text{C-O}}$	$\sigma_{\text{O-H}}$	σ_{\perp}
<i>cis</i>	274.4	157.1	287.7	234.7	147.1	255.4
<i>trans</i>	248.6	125.7	277.7	251.5	139.6	207.5

a) Todos los valores dados en ppm. Se informan apantallamientos absolutos. $\sigma_{\text{C-O}}$ y $\sigma_{\text{C-H}}$ están en el plano del anillo bencénico con las orientaciones reales son como las mostradas en la Figura VI.4. σ_{\perp} es perpendicular al plano del anillo bencénico.

VI.5.5- Contribuciones de enlace al apantallamiento químico para el 2-metoxifenol

A fin de profundizar acerca del origen del apantallamiento de los oxígenos aceptor y dador del puente de hidrógeno se desarrolló un análisis detallado de las contribuciones de enlace locales calculadas con el LORG [SOLUM, 1986; FACELLI, 1987; FACELLI, 1989] para las conformaciones *cis* y *trans* del 2-metoxifenol. Las contribuciones de enlace locales calculadas son presentadas en la Tabla VI.6 y la Tabla VI.7 para el tensor de apantallamiento de oxígeno del hidroxilo y metoxilo respectivamente.

Se desprende de la Tabla VI.6 que la contribución de enlace al tensor de apantallamiento del oxígeno hidroxílico del enlace O-H es prácticamente independiente de la conformación, es decir que la contribución de este enlace no se ve afectada por la formación de puente de hidrógeno. Las otras dos contribuciones de enlace locales son mucho más sensibles a la formación de puente de hidrógeno, con el $\sigma_{\text{kk}}(\text{C-O})_{\text{Ar}}$ reducido (menos paramagnético) en 21.7 ppm y el $\sigma_{\text{kk}}(\text{O})_{\text{nI}}$ reducido en 15.2 ppm en la conformación *cis*. Estas disminuciones apreciables de la contribución paramagnética son las principalmente responsables del corrimiento a campo alto (apantallamiento) observado en la conformación *cis*.

En el marco de las contribuciones de enlace locales es posible comprender el origen de estos efectos conformacionales. El puente de hidrógeno del grupo hidroxilo estabiliza el enlace O-H y por lo tanto aumenta la energía del orbital antienlazante O-H. Este orbital antienlazante se mezcla, a través del operador de momento angular, con los orbitales ocupados de los enlaces $C_{Ar}-O$ y O_{nl} , y por tanto, las contribuciones paramagnéticas de estos enlaces a lo largo de la dirección perpendicular al plano bencénico son significativamente reducidos por la estabilización del enlace O-H en la conformación *cis*.

Tabla VI.6: Contribuciones LORG paramagnéticas de enlace al apantallamiento químico de ^{17}O para el oxígeno del grupo hidroxilo en el 2-metoxifenol^{a)}

Enlace	<i>cis</i>	<i>trans</i>
$C_{Ar}-O$	$\begin{bmatrix} -0.1 & 4.2 & 0.0 \\ 4.2 & -46.2 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -37.8 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} -0.8 & 5.9 & 0.0 \\ 5.9 & -42.8 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -59.5 \end{bmatrix}$
O-H	$\begin{bmatrix} -0.2 & 2.1 & 0.0 \\ 2.1 & -19.8 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -49.6 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} -0.2 & -1.9 & 0.0 \\ -1.9 & -15.7 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -51.5 \end{bmatrix}$
O_{nl} ^{b)}	$\begin{bmatrix} -0.1 & 6.4 & \pm 6.4 \\ 6.4 & -78.6 & \mp 10.0 \\ \pm 6.4 & \mp 10.0 & -151.7 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} -0.5 & -9.0 & \pm 2.1 \\ -9.0 & -71.3 & \mp 0.8 \\ \pm 2.1 & \mp 0.8 & -166.9 \end{bmatrix}$

^{a)} Todos los valores dados en ppm. Las contribuciones de enlace se expresan en el marco local de enlace descrito en la literatura [FACELLI, 1989]. La orientación de los ejes locales de enlace es: \hat{i} a lo largo del enlace; \hat{j} perpendicular al enlace y en el plano del enlace; \hat{k} perpendicular a \hat{i} y a \hat{j} . Para el enlace $C_{Ar}-O$ la componente \hat{j} se encuentra perpendicular al enlace en el plano del anillo bencénico.

^{b)} Los signos \pm corresponden a los pares no ligantes arriba y debajo del plano molecular del anillo bencénico, respectivamente.

Todas las contribuciones de enlace al tensor de apantallamiento de ^{17}O del metoxilo (Tabla VI.7) muestran un apantallamiento significativo en la configuración *cis* debido a que todos los orbitales ocupados directamente unidos al oxígeno metoxílico pueden acoplarse, a través del operador momento angular, con por lo menos uno de los antienlaces de los pares no ligantes del oxígeno metoxílico. Por tanto, la estabilización de los pares no ligantes del oxígeno debido a la formación del puente de hidrógeno reduce las contribuciones paramagnéticas de enlace de todas estas uniones en la dirección perpendicular al plano de las mismas.

Tabla VI.7: Contribuciones LORG paramagnéticas de enlace al apantallamiento químico de ^{17}O para el oxígeno del grupo metoxilo en el 2-metoxifenol^{a)}

Enlace	<i>cis</i>	<i>trans</i>
$\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$	$\begin{bmatrix} -0.7 & -5.5 & 0.0 \\ -5.5 & -43.1 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -32.6 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} -1.6 & -9.1 & 0.0 \\ -9.1 & -55.2 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -38.2 \end{bmatrix}$
$\text{O}-\text{CH}_3$	$\begin{bmatrix} -1.3 & -5.0 & 0.0 \\ -5.0 & -7.8 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -33.8 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} -1.7 & -6.5 & 0.0 \\ -6.5 & -16.1 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0 & -37.4 \end{bmatrix}$
$\text{O}_{\text{n l}}^{\text{b)}$	$\begin{bmatrix} -0.7 & -8.1 \pm 13.9 \\ -8.1 & -74.0 \mp 11.0 \\ \pm 13.9 & \mp 11.4 & -144.4 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} -0.4 & 11.5 \pm 9.1 \\ 11.5 & -82.2 \mp 10.6 \\ \pm 9.1 & \mp 10.6 & -158.3 \end{bmatrix}$

^{a)} Todos los valores dados en ppm. Las contribuciones de enlace se expresan en el marco local de enlace descrito en la literatura [FACELLI, 1989]. La orientación de los ejes locales de enlace es: \hat{i} a lo largo del enlace; \hat{j} perpendicular al enlace y en el plano del enlace; \hat{k} perpendicular a \hat{i} y a \hat{j} . Para el enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ la componente \hat{j} se encuentra perpendicular al enlace en el plano del anillo bencénico.

^{b)} Los signos \pm corresponden a los pares no ligantes arriba y debajo del plano molecular del anillo bencénico, respectivamente.

Por lo tanto, ambos apantallamientos, el del oxígeno del hidroxilo como dador del puente de hidrógeno y el del oxígeno del metoxilo como aceptor del puente de hidrógeno, pueden rastrearse a un origen común: la estabilización de los orbitales moleculares involucrados en la formación del puente de hidrógeno.

VI.6- Referencias

- ALDER, F.; Yu, F. C.; 1951; Phys. Rev. 81, 1067
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; 1990; J. Phys. Chem. 94, 7418
- BIEKOFISKY, R. R.; Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; 1991; J. Phys. Chem., aceptado para su publicación.
- BOYKIN, D. W.; Deadwyler, G. H.; Baumstark, A. L.; 1988; Magn. Reson. Chem. 26, 19
- BOYKIN, D. W.; Baumstark, A. L.; 1989a; Tetrahedron 45, 3613
- BOYKIN, D. W.; Hertzler, R. L.; Delphon, J. K.; Eigenbraun, E. J.; 1989b; J. Org. Chem. 54, 1418
- CARTER, C. M.; Facelli, J. C.; Grant, D. M.; Alderman, D. W.; 1988; J. Chem. Soc., Faraday Trans. 84, 3673
- DITCHFIELD, R.; Ellis, P. D.; 1974; "Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy", editado por G. C. Levy, John Wiley and Sons, 1, 1
- EXNER, O.; 1972; "Advances in Linear Free Energy Relationships", editado por N.B.Chapman y Shorter, Plenum, London
- FACELLI, J. C.; Grant, D. M.; Michl, J.; 1987; Int. J. Quantum Chem. 31, 45
- FACELLI, J. C.; Grant, D. M.; 1989; Topics in Stereochemistry, editado por E.L.Eliel y S.H.Wilen, 19, 1
- JACCARD, G.; Lauterwein, J.; 1986; Helvetica Chimica Acta 69, 1469
- JACCARD, G.; Carrupt, P. A.; Lauterwein, J.; 1988; Magn. Reson. Chem. 26, 239
- JAMESON, C. G.; Mason, J.; 1987; "Multinuclear NMR", editado por J. C. Mason, Plenum, N. Y.
- KABALKA, G. W.; Goudgaon, N. M.; 1989; "17-O Enrichment Methods", en "17-O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", editado por D. W. Boykin, CRC Press Uniscince, Boca Raton, Florida, en prensa
- KALABIN, G. A.; Kushnarev, D. F.; Valeyev, R. B.; Trofimov, B. A.; Fedotov, M. A.; 1987; Magn. Reson. Chem. 18, 1
- KATOH, M.; Sugawara, T.; Kawada, Y.; Iwamura, H.; 1977; Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 3475
- KINTZINGER, J. P.; 1981; NMR Princ. Prog. 17, 1

LIEPINS, E.; Petrova, M. V.; Gudriniece, E.; Paulins, J.; Kuznetsov, S. L.; 1989; Magn. Reson. Chem. 27, 907

MAKRIYANNIS, A.; Fesik, S.; 1982; J. Am. Chem. Soc. 104, 6462

McFARLANE, W.; McFarlane, H. C. E.; 1987; "Multinuclear NMR", editado por J. Mason, Plenum Press, New York

KLEMPERER, W. G.; 1983; "The Multinuclear Approach to NMR Spectroscopy", editado por J. B. Lambert y F. G. Riddel, Reidel, Dordrecht, Holland, pág.245

KINTZINGER, J. P.; 1983; "NMR of Newly Accessible Nuclei", Vol 2 , editado por P. Lazlo, Academic Press, New York

SCHAEFER, T.; Wildman, T. A.; 1979; Can. J. Chem. 57, 450

SCHAEFER, T.; Laatikainen, R.; 1983; Can. J. Chem. 61, 224

SCHUSTER, P.; Zundel, G.; Sandorfy, C. (editores); 1976; "The Hydrogen Bond: Recent Developments in Theory and Experiments", vols. I, II y III, North Holland, Amsterdam

SCHUSTER, I. I.; Parvez, M.; Freyer, A. J.; 1988; J. Org. Chem. 53, 5819

SOLUM, M. S.; Facelli, J. C.; Michl, J.; Grant, D. M.; 1986; J. Am. Chem. Soc. 108, 6464

ST. AMOUR, T. E.; Burgar, M. I.; Valentine, B.; Fiat, D.; 1981; J. Am. Chem. Soc. 103, 1128

SUGAWARA, T.; Kawada, Y.; Katoh, M.; Iwamura, H.; 1979; Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 3391

WYSOCKI, M. A.; Jardon, P. W.; Mains, G. J.; Eisenbraun, E. J.; Boykin, D. W.; 1987; Magn. Reson. Chem. 25, 331

CAPITULO VII: PARTE EXPERIMENTAL

- VII.1- Instrumental y métodos generales empleados
- VII.2- Preparación y purificación de reactivos y solventes
- VII.3- Síntesis de compuestos modelo
- VII.4- Instrumental de resonancia magnética nuclear
- VII.5- Cálculos computacionales
- VII.6- Referencias

VII.1- Instrumental y métodos generales empleados

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Jones y no están corregidos.

Las placas de cromatografía se prepararon con sílica gel tipo 60, activadas durante una hora a 105°C, con técnica de desarrollo ascendente y revelado mediante I_2 y UV.

Las cromatografías en columna se realizaron con los siguientes rellenos: alúmina neutra (Woelm), sílica gel grado 923, malla 200-300 (Davidson Chemical), sílica gel S, malla 40-60, para separaciones "flash" [STILL, 1978], y sílica gel H (Merck). En este último caso se eluyó bajo presión, mediante aire comprimido o nitrógeno según el caso.

Los espectros de rutina de ^1H -RMN se efectuaron en un espectrómetro Varian XL-100-15, usando tetrametilsilano como estándar interno. El orden en que se presentan los datos es el siguiente: solvente, desplazamiento químico, multiplicidad e integración. Para expresar la multiplicidad se utilizan las siguientes abreviaturas:
s: singulete; sa: singulete ancho; d: doblete; t: triplete;
m: multiplete.

VII.2- Preparación y purificación de reactivos y solventes

- Purificación de reactivos comerciales:

Los productos comerciales fueron purificados por recristalización verificándose su pureza por cromatografía en capa delgada, y mediante espectros de ^1H -RMN.

- Preparación de diazometano:

Se preparó N-nitrosometilurea siguiendo la técnica descrita por Vogel [VOGEL, 1972a]. 53 g de clorhidrato de metilamina y 150 g de urea se llevaron a 250 g con agua y se calentaron a reflujo durante 1 hora. Se enfrió a temp. amb. y se agregaron 55 g de nitrito de sodio. Luego se enfrió la solución a 0°C y se volcó sobre 300 g de hielo molido y 50 g de ácido sulfúrico conc. durante 1 hora con agitación magnética. Luego se filtró el precipitado obteniéndose 55 g de N-nitrosometilurea.

A partir de N-nitrosometilurea se obtuvo diazometano con la siguiente técnica [Org. Synthesis, collect. vol. II, pág. 165]: a 30 ml de una solución de hidróxido de potasio al 40% se le agregaron 100 ml de cloruro de metileno; se enfrió la mezcla a 0°C y en 1 o 2 min. se agregaron con agitación magnética 10 g de N-nitrosometilurea. Se decantó la fase orgánica y se guardó sobre hidróxido de potasio en lentejas. Esta solución contiene aproximadamente 2.8 g de diazometano.

- Valoración de solución de peróxido de hidrógeno:

Se siguió el procedimiento descrito por Kolthoff *et al.* [KOLTHOFF, 1979]. Se diluyó una muestra comercial de peróxido de hidrógeno 100 vol. O₂/l, se midieron 10 ml y se transfirieron a un frasco Erlenmeyer de 250 ml; se agregaron 5 ml de ácido sulfúrico 4 N, 1 g de ioduro de potasio y 3 gotas de molibdato de amonio. Se tituló la solución con tiosulfato de sodio 0.1 N valorado, utilizándose almidón como indicador.

- N,N-dimetilformamida (DMF)

Se agregaron 20 ml de benceno a 1 l de DMF comercial, destilándose el azeótropo agua-benceno-DMF con columna de fraccionamiento. Luego se enfrió a temp. amb., se agregó una porción de óxido de bario y se destiló a presión atmosférica recogiendo la fracción de P.eb. 149°C. La DMF destilada se guardó sobre tamices moleculares de 4 Å.

- Acetato de etilo, *n*-hexano, metanol, cloruro de metileno, acetona, ácido acético, éter de petróleo

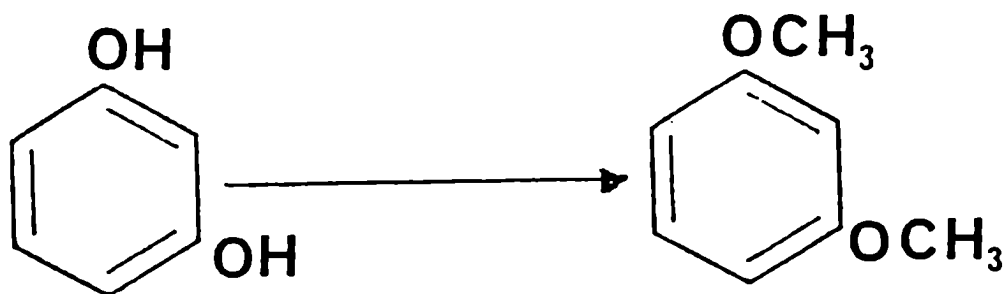
Estos solventes fueron purificados mediante destilación con columna de fraccionamiento, recogándose en cada caso las fracciones correspondientes a los puntos de ebullición de los mismos.

- Nitrógeno

Se procedió de manera similar a la descrita por Vogel [Vogel, 1972b]. El nitrógeno comercial se hizo pasar por un tren purificador que contenía sucesivamente una solución de pirogalol alcalino, luego ácido sulfúrico concentrado y finalmente hidróxido de sodio en lentes, para eliminar el oxígeno y la humedad residual.

VII.3- Síntesis de compuestos modelo

- 1,3-dimetoxibenceno



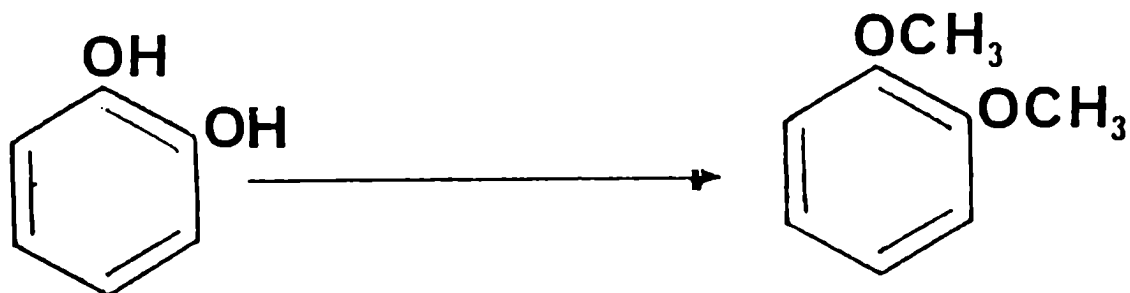
Se procedió según una adaptación de la técnica descrita por Hiers y Hager [Org. Synthesis, collect. vol. I, pág. 58]. En un balón de 300 ml de tres bocas provisto de termómetro, ampolla de decantación compensada y tubo refrigerante, se colocaron 10 g (90 mmol) de 1,2-dihidroxibenceno, 7.2 g (180 mmol) de hidróxido de sodio y 100 ml

de agua. La mezcla se enfrió a 10°C en baño de hielo y se agregaron 17.3 ml (182 mmol) de sulfato de dimetilo gota a gota durante 1 hora con agitación magnética. Se calentó la mezcla durante 2 horas a reflujo y luego se extrajo con éter etílico (3x50 ml). El extracto etéreo fue secado con sulfato de sodio anh. y el éter evaporado en evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6.0 g (43 mmol) de producto. Rend.: 48 %

El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas:

$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 3,0 ppm (6 H, s, -OMe);
6.8 ppm (4 H, m, AA'BX, H Ar)

- 1,2-dimetoxibenceno

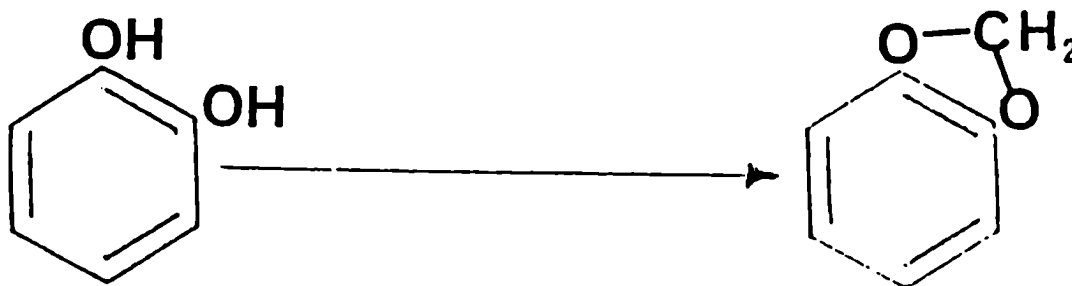


Utilizando la misma técnica que la del 1,3-dimetoxibenceno, se partió de 5 g (45.4 mmol) de 1,2-dihidroxibenceno y se obtuvieron 4.83 g (35 mmol) de veratrol. Rend: 77 %. Se purificó mediante percolación en silica-gel utilizando como eluyente cloruro de metileno.

El producto presentó las siguientes características espectroscópicas:

$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 3.9 ppm (6 H, s, -OMe);
6.9 ppm (4 H, s, H Ar)

- 1,2-metilendioxibenceno

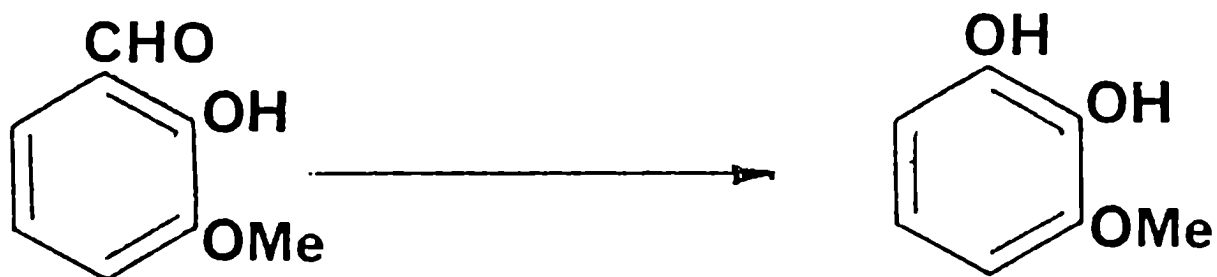


Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de Clark *et al.* [CLARK, 1976]. En un balón provisto de un termómetro se colocaron 1.1 g (10.0 mmol) de 1,2-dihidroxibenceno, 30 g de dimetilformamida anh. y 2.91 g de fluoruro de potasio anh., con agitación magnética. Se agregaron a la mezcla 0.76 ml (11.0 mmol) de bromuro de metileno, y a continuación se calentó a reflujo a 110-120°C durante 1.5 horas. Una vez enfriada, se agregaron 20 ml de una solución de hidróxido de sodio al 10% a la mezcla de reacción, se extrajo con éter etílico (3x50 ml), se secó el extracto etéreo con sulfato de sodio anh. y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio. Se purificó el producto por percolación en columna de sílica-gel H utilizando como eluyente cloruro de metileno. Se obtuvieron 427 mg (3.5 mmol). Rend.: 35%

El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas:

¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 5.9 ppm (2 H, s, -OCH₂O-);
6.8 ppm (4 H, s, H Ar)

- 1,2-dihidróxi-3-metoxibenceno



Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de Surrey [Org. Synthesis, collect. vol. III, pág. 759]. En un balón de tres bocas de 1 l provisto de termómetro, ampolla de decantación compensada y tubo burbujeador para nitrógeno gaseoso, se colocaron 60.8 g (400 mmol) de o-vainillina y 200 ml de una solución de hidróxido de sodio 2 N, y se agregaron durante 1 hora con agitación magnética 284 ml de una solución al 6% (500 mmol) de peróxido de hidrógeno previamente valorado. Luego de enfriada la mezcla se extrajo con éter etílico (4x100 ml), se secó el extracto etéreo con sulfato de sodio anh. y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio. Se destiló el producto a presión reducida obteniéndose 36.4 g (0.26 mmol). Rend: 65%

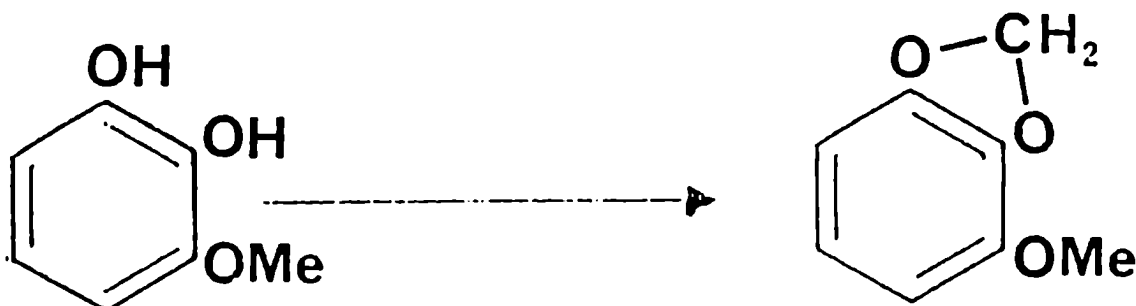
El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas:

$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 3.8 ppm (3 H, s, -OMe);

5.7 ppm (2 H, s ancho, -OH);

6.4-6.9 ppm (3 H, m, ABC, H Ar)

- 1-metoxi-2,3-metilendioxibenceno



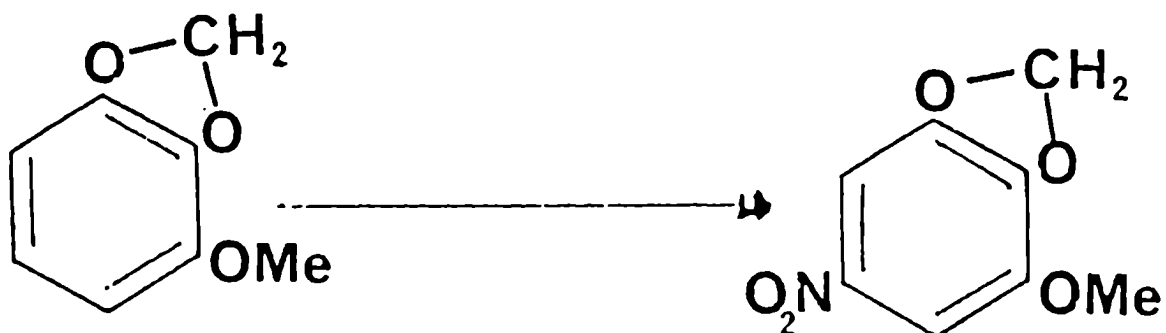
Se utilizó la técnica empleada en la síntesis del 1,2-metiledioxibenceno partiendo de 37.0 g (260 mmol) de 1,2-dihidroxi-3-metoxibenceno, 49.8 ml (280 mmol) de bromuro de metileno, 75.5 g de fluoruro de potasio anh. y 781 g de N,N-dimetilformamida anh., obteniéndose 18.3 g (120 mmol) del producto. Rend.: 45%.

Se purificaron 457 mg del producto por cromatografía en columna de sílica-gel (40-60 μ m) a mediana presión de nitrógeno utilizando como solvente de elución una mezcla adecuada de hexano-acetato de etilo, obteniéndose 342 mg del producto puro.

El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas:

¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 3.9 ppm (3 H, s, -OMe);
5.9 ppm (2 H, s, -OCH₂O-);
6.4-6.9 ppm (3 H, m, ABC, H Ar)

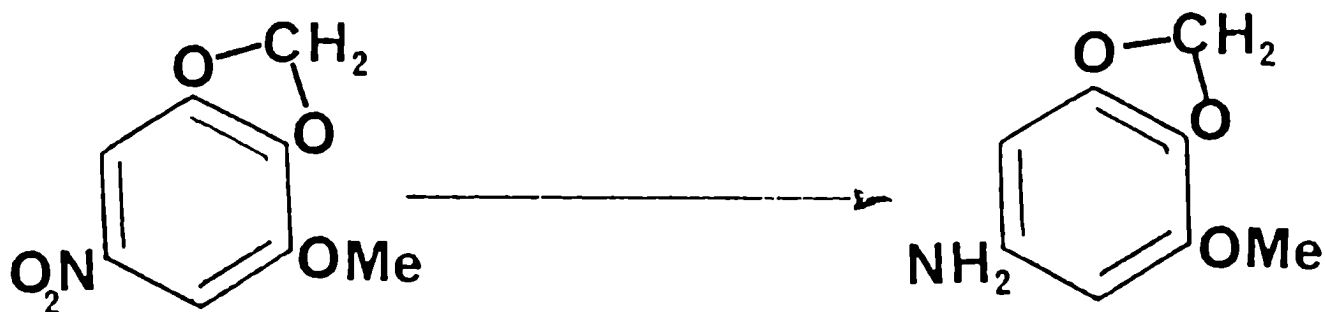
1-metoxi-2,3-metilendioxi-5-nitrobenceno



Siguiendo la técnica descrita por Geigert *et al.* [GEIGERT, 1973], se agregaron lentamente 18 g (118.4 mmol) de 1-metoxi-2,3-metilendioxi-benceno a 136.8 ml de ácido nítrico conc. en baño de hielo. La mezcla se volcó sobre 4 l de hielo-agua, se filtró y se lavó el producto con agua helada. Se recristalizó de etanol obteniéndose 13.5 g (67.8 mmol) del producto puro. Rend.: 57%

Pf: 142°C (lit. 144-146°C)

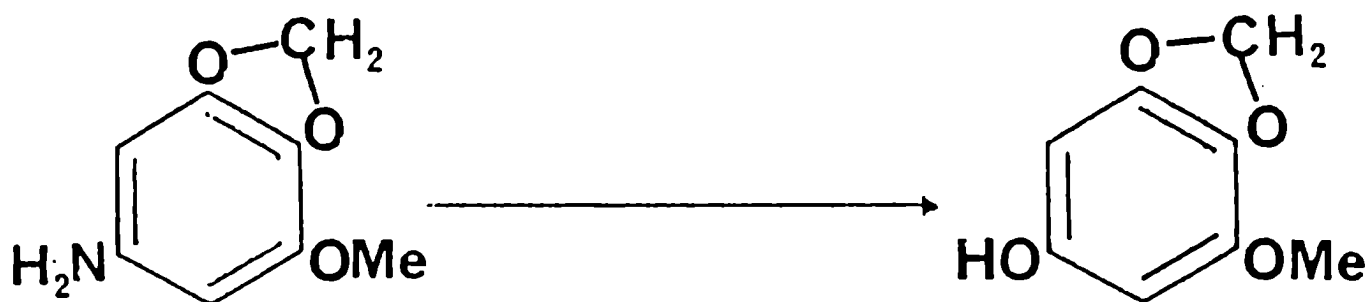
- 1-metoxi-2,3-metilendioxi-5-aminobenceno



Siguiendo la técnica descrita por Geigert *et al.* [GEIGERT, 1973], se colocaron 13.0 g (65.3 mmol) de 1-metoxi-2,3-metilendioxi-5-nitrobenceno y 225 ml de etanol 95 % en un balón equipado con agitador magnético y reflujo. Luego se agregaron 0.7 g de paladio sobre carbono previamente embebido en etanol y, lentamente, 11.5 ml de hidracina. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. y luego se filtró sobre lecho de celite, y se destilaron el etanol y el exceso de hidracina obteniéndose 9.0 g (53.5 mmol) del producto crudo. Rend.: 81.6 %

Pf: 80-83°C (lit. 78-80°C)

- 1-hidroxi-3-metoxi-4,5-metilendioxibenceno

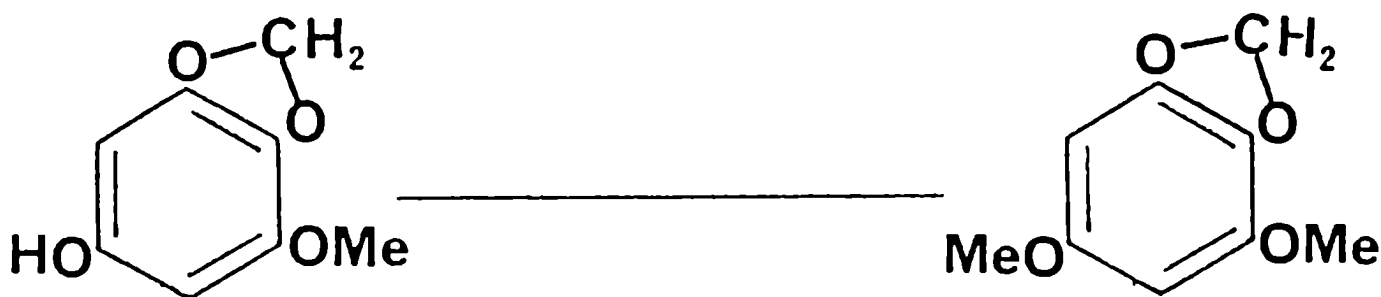


Siguiendo la técnica descrita por Geigert *et al.* [GEIGERT, 1973], se suspendieron 9.0 g (53.3 mmol) de 1-metoxi-2,3-metilendioxi-5-aminobenceno en 275 ml de agua y se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua. La mezcla se acidificó con 45 ml de una solución de ácido sulfúrico 5 N, y se agregaron lentamente con agitación magnética 4.0 g de nitrito de sodio disueltos en 40 ml de agua. El ácido nitroso en exceso fue descompuesto por la adición de 200 mg de urea. Luego la mezcla de reacción se adicionó por goteo a una solución en ebullición de 550 g de sulfato cúprico y 550 ml de agua. Una vez enfriada, la solución fue extraída con éter etílico (5x200 ml). El extracto etéreo se secó con sulfato de sodio anh. y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio, obteniéndose 3.1 g (18.6 mmol) del producto. Rend.: 35%

El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas:

$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 3.9 ppm (3 H, s, -OMe);
5.9 ppm (2 H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$);
4.7 ppm (1 H, s ancho, -OH);
6.02 ppm (1 H, d, $J=2$ Hz, H Ar);
6.09 ppm (1 H, d, $J=2$ Hz, H Ar).

- 1,3-dimetoxi-4,5-metilendioxibenceno



A una solución de 225 mg (1.34 mmol) de 1-hidroxi-3-metoxi-4,5-metilendioxibenceno en cloruro de metileno, enfriada en baño de hielo-sal y con agitación magnética, se agregaron 2-3 ml de una solución de 2.8 g de diazometano en 100 ml de cloruro de metileno. Se siguió la metilación en placa delgada de sílica-gel hasta completar la reacción. Se evaporó el solvente en evaporador rotatorio, obteniéndose 179.7 mg (1.0 mmol) de producto. Este se purificó mediante cromatografía en columna de sílica-gel a mediana presión utilizando como solvente de elución una mezcla apropiada de *n*-hexano-acetato de etilo, obteniéndose 140.5 mg (0.7 mmol) del producto puro.

El compuesto presentó las siguientes características espectroscópicas:

$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 3.73 ppm (3 H, s, -OMe);
3.88 ppm (3 H, s, -OMe);
5.90 ppm (2 H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$);
6.08 ppm (1 H, d, $J=2$ Hz, H Ar);
6.17 ppm (1 H, d, $J=2$ Hz, H Ar).

- 5,6,7-trimetoxiflavona

A 1.10 g (4.87 mmoles) de 6-hidroxi-2,3,4-trimetoxiacetofenona, preparada a partir de 3,6-dihidroxi-2,4-dimetoxiacetofenona según Oliverio y Duigli [OLIVERIO, 1948], se agregaron 0.78 ml (6.83 mmoles) de cloruro de benzoílo y 1.0 ml de piridina seca, recientemente destilada. Se mezcló y se dejó a temperatura ambiente durante 25 min., y se agregaron 10 g de hielo y 15 ml de HCl N. Se separa un aciete marrón. Se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml), el extracto se lavó con HCl N hasta pH 2 del lavado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en 4 ml de piridina seca y se le agregó 0.40 g (7.14 mmoles) de KOH molido. Se agitó a 60°C durante 20 min., enfrió (hasta temperatura ambiente) y agregó 10 ml de AcOH 10%. Separa aciete que fue extraído con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). El extracto se lavó con HCl N como antes, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en 5.5 ml de AcOH glacial y se agregó 0.22 ml de H_2SO_4 concentrado. Se calentó a reflujo durante 1 h en baño a 100°C y se agregaron 30 g de hielo. Se extrajo con $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 4 x 10 ml. El extracto se lavó con NaHCO_3 5% (3 x 2 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se cromatógrafió en columna corta de silicagel, eluyendo con mezcla $\text{C}_6\text{H}_6\text{-Me}_2\text{CO}$ 9:1 el producto en 56 % de rendimiento. Luego de la cristalización de EtOH tuvo un Pf 162°C

- 5-hidroxi-6,7-dimetoxiflavona

Se disolvieron 460 mmg (1.54 mmoles) de 5,6,7-trimetoxiflavona en 48 ml de MeCN anhidro, y se agregó 6.2 ml de solución de AlCl_3 anh. en MeCN que contiene 72.8 mg de AlCl_3 /ml de MeCN [BUSCHI, 1982]. Se reflujo durante 5.5 h, se destiló la mayor parte del solvente y se completó su eliminación en vacío. Se agregó HCl 1:1 (100 ml), agitando. Se separa un sólido amarillo. Se agitó durante 30 min. y extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). El extracto se lavó con NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el solvente. El residuo fue cromatografiado en columna corta de silicagel, siendo el compuesto eluido por C_6H_6 - Me_2CO 9:1. Se obtuvieron 237 mg de producto (Rendimiento : 54%) que recristalizado de EtOH tuvo Pf 163°C.

VII.4- Instrumental de resonancia magnética nuclear

VII.4.1- ^{13}C -RMN:

Los espectros de ^{13}C -RMN fueron obtenidos:

- a 25.2 MHz en un espectrómetro de RMN Varian XL-100-15 operando en el modo FT;
- a 20.0 MHz en un espectrómetro de RMN Varian FT80A operando en el modo FT;
- a 50.3 MHz en un espectrómetro de RMN Nicolet 200 operando en el modo FT.

Los desplazamientos químicos se informan en ppm con respecto a un estándar interno de TMS. Los espectros de ^{13}C -RMN fueron realizados en soluciones de cloroformo-*d* o tetracloruro de carbono al 20% (p/p) a una temperatura de ca. 27-30°C. En los espectros realizados en soluciones de tetracloruro de carbono se utilizó agua deuterada como lock externo.

Los espectros realizados a 20.0 y 25.2 Mz se obtuvieron barriendo un ancho espectral de 5700 Hz y una tabla de datos de 8K, y se obtuvieron espectros de 1,39 Hz por punto luego de la transformación de Fourier.

Los espectros realizados a 50.3 MHz se realizaron barriendo un ancho espectral de 7000 Hz y una tabla de datos de 16K, y se obtuvieron espectros de 0.88 Hz por punto luego de la transformación de Fourier.

VII.4.2- ^{17}O -RMN:

Los espectros de ^{17}O -RMN fueron obtenidos en un espectrómetro de RMN Varian XL-400 operando en el modo FT. Los espectros fueron obtenidos en tubos de 5 mm en soluciones de tolueno-*d*₈ a una temperatura de 78°C. La concentración de las muestras varía según la solubilidad en tolueno. Para estos espectros se utilizaron pulsos de 70 μs (pulsos de 90° de 20 μs), tiempo de adquisición de 0.25 s y tiempo de reciclado de 0.25 s. El número de pulsos utilizado para la obtención de estos espectros varía entre 1500 y 110000, dependiendo principalmente de la concentración de la muestra. Se utilizó como referencia externa para los desplazamientos químicos de ^{17}O agua a 74°C, y luego se corrigieron a agua a 28°C. El desplazamiento químico del agua a 74°C es -2.6 ppm con respecto al agua a 28°C.

VII.5- Cálculos computacionales

Las optimizaciones de geometría *ab initio* fueron realizadas utilizando el paquete de programas GAUSSIAN86 [FRISCH, 1984] utilizando una base 4-31G [HEHRE, 1972].

El método IGLO [KUTZELNIGG, 1980; SCHINDLER, 1983] en una versión para VAX fue utilizado para el cálculo de apantallamientos de carbono.

El método LORG [HANSEN, 1985] con una base D95 [DUNNING, 1977] fue utilizado para el cálculo de apantallamientos de oxígeno.

El método CLOPPA [DIZ, 1990] en una versión para IBM fue utilizado para el cálculo de constantes de apantallamiento.

Las optimizaciones de geometría realizadas con mecánicas moleculares fueron realizadas con PCMODEL (versión 2.0) y MMX88 (Serena Software) en una IBM-XT provista de coprocesador matemático y mouse. PCMODEL y MMX están basados en los programas MM2 y MMP2 desarrollados por Allinger [BURKERT, 1982] e incorporados al campo de fuerzas desarrollados por W. C. Still.

VII.6- Referencias

- BUSCHI, C. A.; 1982; Tesis de Doctorado N° 1705, FCEN, UBA, Bs. As.
- BURKERT, U.; Allinger, N. L.; 1982; "Molecular Mechanics", ACS Monograph N° 177, American Chemical Society, Washington, D. C.
- CLARK, J. H.; Holland, H. L.; Miller, J. M.; 1976; Tetrahedron Lett. 38, 3361
- DIZ, A. C.; Ruiz de Azúa, M. C.; Giribet, C. G.; Contreras, R. H.; 1990; Int. J. Quantum Chem. 37, 663
- DUNNING, T. H.; Hay, P. J.; 1977; "Methods in Electronic Structure Theory", Schaefer III, H. F., Ed. Plenum Press, New York
- FRISCH, M. J.; Binkley, J. S.; Schlegel, H. B.; Raghavachari, K.; Melius, C. F.; Martin, R. L.; Steward, J. J. P.; Bobrowicz, F. W.; Rohffing, C. M.; Kahn, L. R.; Defrees, D. J.; Seager, R.; Whiteside, R. A.; Fox, D. J.; Fleuder, E. M.; Pople, J. A.; 1984; Carnegie-Mellon Quantum Chemistry Publishing Unit, Pittsburgh PA
- GEIGERT, J.; Stermitz, F. R.; Johnson, G.; Maag, D. D.; Johnson, D. K.; 1973; Tetrahedron 29, 2703
- HANSEN, A. E.; Bouman, T. D.; 1985; J. Chem. Phys. 82, 5035
- HEHRE, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A.; 1972; J. Chem. Phys. 56, 2257
- KOLTHOFF, I. M.; Sandell, E. B.; Meehan, E. J.; Bruckenstein, S.; 1979; " Análisis Químico Cuantitativo", Nigar, 5^a Edición, Buenos Aires, pág 883
- KUTZELNIGG, W.; 1980; Isr. J. Chem. 19, 193
- OLIVERIO, M.; Duigli, F.; 1948; Gazz. Chim. Ital. 78, 372
- SCHINDLER, M.; Kutzelnigg, W.; 1983; J. Am. Chem. Soc. 105, 1360
- STILL, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.; 1978; J. Org. Chem. 43, 2923
- VOGEL, A. I.; 1972; "Practical Organic Chemistry", Longman, 3^a edición, London, pág. 969

**CAPITULO VIII: INTERACCIONES EN METOXI-, HIDROXI- Y
METILENDIOXIBENCENOS. ANALISIS CONFORMACIONAL DE FLAVONAS
5,6,7-TRISUSTITUIDAS**

- VIII.1- Interacciones en metoxi-, hidroxil- y metilendioxibencenos
 - VIII.1.1- Interacciones que definen la conformación del grupo metoxilo en metil aril éteres
 - VIII.1.2- Interacción de pares no ligantes en compuestos aromáticos *orto*-sustituídos por sustituyentes oxigenados
 - VIII.1.3- Interacción de puente de hidrógeno
 - VIII.1.4- Interacciones del grupo metilendioxilo
 - VIII.1.5- Interacción de pares no ligantes del oxígeno con enlaces C_{orto}-H
- VIII.2- Análisis conformacional de flavonas 5,6,7-trisustituídas
- VIII.3- Referencias

VIII.1- Interacciones en metoxi-, hidroxil- y metilendioxi-bencenos

VIII.1.1- Interacciones que definen la conformación del grupo metoxilo en metil aril éteres

En un trabajo reciente Bond y Schleyer desarrollaron un estudio *ab initio* que indica que la conformación preferencial *s-cis* del metil vinil éter y compuestos relacionados se origina fundamentalmente en una interacción electrostática [BOND, 1990]. Este resultado sugiere que en los metil aril éteres tal interacción también debería ser de importancia como factor que define la conformación coplanar como preferencial [SCHAEFER, 1983], es decir que la interacción de resonancia del par no ligante del tipo π del oxígeno del grupo metoxilo con el sistema aromático π estaría acompañada por una interacción electrostática entre este sustituyente y los carbonos en posición *orto*. Esta posibilidad ha sido evaluada en base al análisis de los espectros de RMN de oxígeno-17 y carbono-13 en solución realizados en la presente tesis, así como de datos tomados de la literatura.

La existencia de una tal interacción, no postulada aún para los metil aril éteres, permite la racionalización de una serie de fenómenos cuya interpretación era confusa. Así, por ejemplo, para una conformación fuera del plano ocurre un importante efecto de desapantallado del carbono del metoxilo [MAKRIYANNIS, 1979; SCHUSTER, 1988]. Actualmente, se acepta que tal efecto de desapantallado se origina en una inhibición de la interacción de resonancia [MAKRIYANNIS, 1979; MAKRIYANNIS, 1982; JARDON, 1984]. Sin embargo, en una publicación reciente, Schuster *et al.* han demostrado que aún para una conformación fuera del plano existe un importante efecto conjugativo del grupo metoxilo en aril metil éteres [SCHUSTER, 1988]. Esta conjugación del metoxilo fuera del plano puede ser incrementada notablemente por compresión estérica de los pares no ligantes del metoxilo [SCHUSTER, 1988]. Por lo tanto, parecería importante determinar cuál es el efecto de la interacción de resonancia sobre el desplazamiento de carbono del metoxilo. Dado que la interacción de

resonancia produce un importante efecto sobre el desplazamiento químico de oxígeno del metoxilo [BIEKOFISKY, 1990a; 1991a], una comparación de los desplazamientos de oxígeno y carbono del metoxilo en compuestos adecuados permitiría determinar la dependencia de este último con los efectos conjugativos. Esta comprobación debería permitir determinar en qué medida está avalada la comúnmente aceptada explicación de que el efecto de desapantallado del metilo es debido a una inhibición de la resonancia. De la misma manera, este modelo permite comprender cómo la interacción de resonancia es complementada por la interacción electrostática en la determinación de la conformación preferencial del metoxilo en compuestos en que la interacción estérica no define el volcado del metoxilo.

Para desarrollar esta hipótesis, es necesario considerar diferentes casos. Así, los compuestos aromáticos con grupos metoxilo en conformación coplanar pueden considerarse divididos en dos grupos: aquellos que presentan un sustituyente en posición *orto* al grupo metoxilo, Tipo A, y compuestos sin sustituyentes *orto*, Tipo B. Para el Tipo A, la interacción estérica entre los dos grupos adyacentes define una conformación fija del grupo metoxilo con el metilo *trans* al sustituyente *orto* [BIEKOFISKY, 1989]. Para el Tipo B, se presentan dos casos a tener en cuenta, compuestos simétricos en los que ambos confórmeros coplanares están igualmente poblados, Tipo B1, y compuestos no simétricos en los que ambos confórmeros coplanares no se encuentran igualmente poblados, Tipo B2. El caso más sencillo del Tipo B1 es el anisol. Entre los casos conocidos del Tipo B2 se mencionan los siguientes: 2-nitro-4-metoxianilina, en que la conformación preferencial del grupo metoxilo es *cis* a la posición 3 del anillo [CONTRERAS, 1982a]; 2,5-dimetoxibenzaldehído, en que la conformación preferencial del grupo metoxilo es *cis* a la posición 6 del anillo [CONTRERAS, 1983]; 2-metoxipiridina, en que la conformación preferencial del grupo metoxilo es *cis* al átomo de N [CONTRERAS, 1982b]; 2-metoxifenacina, en que la conformación preferencial del grupo metoxilo es *cis* a la posición 1 del anillo [CONTRERAS, 1985]. En metil aril éteres *orto*-disustituídos el grupo metoxilo adopta una conformación fuera del plano [MAKRIYANNIS, 1982], a la que se hará referencia como Tipo C.

En primer lugar, se muestra evidencia experimental con la que se llega a concluir que la interacción de resonancia afecta en el mismo sentido a los desplazamientos químicos de oxígeno y de carbono del metoxilo tanto en las conformaciones coplanares (tipo A o B) y fuera del plano (tipo C).

Analizando los desplazamientos químicos de carbono y oxígeno, y los acoplamientos a un enlace carbono-hidrógeno del grupo metoxilo en la 2-metoxipiridina, I, la 2-metoxi-5-nitropiridina, II, y la 2-metoxi-5-aminopiridina, III, es posible estimar el efecto de la interacción de resonancia sobre los parámetros de RMN del grupo metoxilo. Los valores de estos parámetros se muestran en la Tabla VIII.1 El gran desapantallado del oxígeno metoxílico que se observa en la 2-metoxipiridina en comparación con el anisol (45 ppm), se origina en la interacción de resonancia entre el nitrógeno de la piridina y el grupo metoxilo ubicados en posición *orto* entre sí, ya que electrónicamente el átomo de nitrógeno de la piridina se comporta como un grupo nitro unido a un anillo bencénico [NUDELMAN, 1986]. La 2-metoxi-5-nitropiridina presenta un grupo atractor en posición *para* al grupo metoxilo, siendo este último un grupo dador. Para esta posición relativa entre los grupos nitro y metoxilo se puede asumir con seguridad que la principal interacción entre ambos grupos es la de resonancia. Esta interacción produce un desapantallado del desplazamiento del oxígeno metoxílico de ca. 16 ppm, así como un pequeño desapantallado del desplazamiento del carbono metoxílico de ca. 1.89 ppm en DMSO- d_6 (1.3 ppm en tetrahidrofurano). La 2-metoxi-5-aminopiridina presenta un grupo dador en posición *para* al grupo metoxilo, produciendo una inhibición de la resonancia entre los dos grupos en posición *para* con respecto al caso anterior. Se observa un apantallamiento de ca. 13 ppm en el desplazamiento químico del oxígeno metoxílico, y un leve apantallado de ca. 0.11 ppm para el desplazamiento del carbono metoxílico. Por tanto, se observa que aunque el desplazamiento químico del oxígeno metoxílico es notablemente más sensible a la interacción de resonancia que el desplazamiento del carbono metoxílico, ambos desplazamientos son afectados de la misma manera, es decir, al incrementar la interacción de resonancia ambos núcleos se desapantallan, y al inhibir la

interacción de resonancia ambos núcleos se apantallan. La tendencia señalada no avala la comunmente aceptada explicación de que al salirse del plano, el carbono del metoxilo se desapantalla por inhibición de la resonancia. De acuerdo con los valores informados en la Tabla VIII.1 los acoplamientos $^1J_{\text{C}_{\text{Me}}-\text{H}}$ del metoxilo son una sonda sensible a la interacción de resonancia, aunque en otros compuestos otros efectos puedan también afectar a tales acoplamientos. En este caso un incremento de la resonancia produce un incremento del acoplamiento $^1J_{\text{C}_{\text{Me}}-\text{H}}$.

Tabla VIII.1: Desplazamientos químicos de ^{13}C y ^{17}O , y acoplamientos $^1J_{\text{C}-\text{H}}$ para el grupo metoxilo en la 2-metoxipiridina, I, la 2-metoxi-5-nitropiridina, II, y la 2-metoxi-5-aminopiridina, III^a

Compuesto	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^{17}\text{O})$	$^1J_{\text{C}_{\text{Me}}-\text{H}}$
I	53.10 (52.80 ^b)	70	
II	54.40 (54.69 ^b)	86	147.4
III	52.99	57	144.6

^a Los desplazamientos químicos están dados en ppm y los $^1J_{\text{C}-\text{H}}$ en Hz. Los valores de $\delta(^{17}\text{O})$ se obtuvieron tomando como referencia externa al agua a 28°C, y fueron medidos a temperatura ambiente en piridina- d_6 como solvente. Los valores de $\delta(^{13}\text{C})$ se obtuvieron tomando como referencia al TMS y fueron medidos a temperatura ambiente en tetrahidrofurano como solvente.

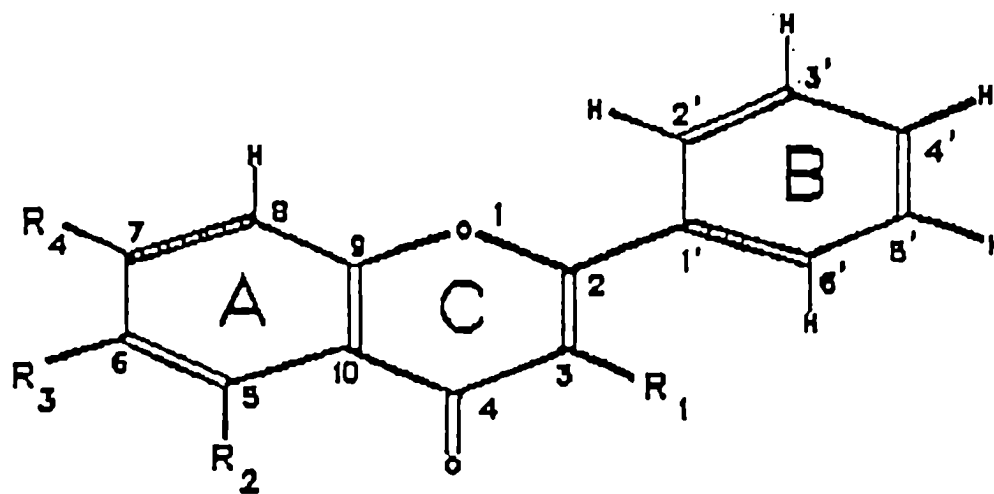
^b En DMSO- d_6 . Valores tomados de la ref. [BARLIN, 1986]

En los ejemplos recién señalados se discute la influencia de la interacción de resonancia sobre los parámetros de RMN para compuestos con metoxilos en conformación coplanar (tipo A o B). Schuster *et al.* han demostrado que en metoxilos en conformación fuera del plano se produce un incremento de la resonancia entre el oxígeno metoxílico y el anillo aromático debido al aumento de compresión estérica alrededor del oxígeno [SCHUSTER, 1988]. Este incremento de resonancia se manifiesta en un desapantallado del oxígeno, en un apantallado del carbono en posición *para* al metoxilo, y en un acortamiento de la longitud de enlace C-O_{Ar} [SCHUSTER, 1988]. Puede observarse de los valores presentados en la Tabla VIII.2, en qué medida esta interacción afecta el desplazamiento de carbono del metoxilo en la conformación fuera del plano. En esta Tabla se correlacionan los desplazamientos de carbono de metoxilos fuera del plano de las flavonas 5,6,7-trisustituídas con las distancias C-O_{Ar} calculadas con el programa de MMX88 de mecánicas moleculares de Allinger [BURKERT, 1982]. Si bien la correlación que se presenta no es exacta, se observa como tendencia que los desplazamientos químicos más desapantallados se asocian a longitudes de enlace más cortas [BIEKOFISKY, 1991b]. Es decir, que también para la conformación fuera del plano (Tipo C), un incremento de la interacción de resonancia produce un desapantallado del carbono del grupo metoxilo.

Los resultados comentados arriba indican que, tanto para las conformaciones en el plano y fuera del plano, un incremento de la interacción de resonancia produce un desapantallado de ambos el oxígeno y el carbono del grupo metoxilo, así como un aumento del acoplamiento $^1J_{C-H}$ _{Me}. En particular, la correspondencia entre el incremento de resonancia y el desapantallado del carbono metoxílico contradice la explicación comúnmente aceptada de que el desapantallado del carbono para la conformación fuera del plano se origina en una inhibición de la conjugación que tiene lugar en esta conformación. Por tanto, el origen del desapantallado de este carbono debe encontrarse en otro tipo de interacción. Recordando que la diferencia de los efectos *orto-cis* y *orto-trans* del metoxilo coplanar sobre los carbonos aromáticos es de ca. 8 ppm, se observa que la proximidad del carbono del metilo al carbono aromático *orto cis* produce un apantallado en

estos dos núcleos. Según Li y Chesnut [LI, 1985; 1986] cuando dos átomos están cercanos en el espacio, si las fuerzas de van de Waals entre éstos producen una interacción atractiva, entonces sus respectivos núcleos se apantallan. Como la inhibición de la resonancia se descartó como interacción que define el desapantallado del desplazamiento químico de carbono del metoxilo fuera del plano, este comportamiento puede interpretarse, en base a la conclusión de Li y Chesnut, como evidencia experimental de que la conformación coplanar en los metil aril éteres está definida mediante una combinación de la interacción conjugativa y la atracción electrostática, esta última siendo importante en la definición de la conformación preferencial en compuestos del tipo B2, en analogía directa con la conformación *s-cis* en el metil vinil éter [BOND, 1990].

Otra evidencia experimental que confirma el origen del desapantallado del carbono para una conformación fuera del plano puede obtenerse de datos de $^1J_{\text{C}_{\text{Me}}-\text{H}}$ de la literatura. Los resultados de la Tabla VIII.1 indican que los $^1J_{\text{C}_{\text{Me}}-\text{H}}$ del metoxilo son sondas sensibles a la interacción de resonancia, produciendo un incremento en el valor del acoplamiento cuando se incrementa el efecto conjugativo. Por tanto, si ésta fuera la única interacción en juego en los metil aril éteres, se debería observar una reducción de $^1J_{\text{C}_{\text{Me}}-\text{H}}$ para la conformación fuera del plano del metoxilo. Sin embargo, si también está en juego la interacción electrostática propuesta, se debería observar una tendencia diferente. De acuerdo con Li y Chesnut [LI, 1986], el efecto de apantallado debido a una interacción atractiva se origina en el siguiente efecto: tal interacción atractiva disminuye el valor de $\langle 1/r^3 \rangle$ que se encuentra en la expresión del término paramagnético de la constante de apantallamiento magnético, que es un término negativo [MARTIN, 1975]. $\langle 1/r^3 \rangle$ representa el valor medio de $1/r^3$ donde r es la distancia entre el núcleo y los electrones $2p$. Si la interacción atractiva es inhibida al salirse el metoxilo del plano del anillo, r se hace más pequeño y entonces $\langle 1/r^3 \rangle$ se incrementa. Este incremento, a su vez produce un incremento del carácter *s* de los enlace C-H del metilo, que produciría un incremento de los correspondientes $^1J_{\text{C}_{\text{Me}}-\text{H}}$ (término de contacto de Fermi).



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
2	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH
3	OCH ₃	OCH ₃	—OCH ₂ O—	—OCH ₂ O—
4	OCH ₃	OH	—OCH ₂ O—	—OCH ₂ O—
5	H	OH	OCH ₃	OH
6	H	OCH ₃	OCH ₃	OH
7	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
8	H	OH	OCH ₃	OCH ₃

Figura VIII.1

Tabla VIII.2: Desplazamientos químicos de ¹³C de metoxilos fuera del plano y sus correspondientes longitudes de enlace C_{Ar}-O para los compuestos 1-8^{a,b}

Compuesto	R1	C _{Ar} -O	R2	C _{Ar} -O	R3	C _{Ar} -O
1	60.0	1.3665	62.1	1.3596	61.4	1.3619
2	60.5	1.3665			61.0	1.3590
3	60.0	1.3665	61.6	1.3586		
4	60.1	1.3666				
5					61.1	1.3638
6			62.8	1.3625	61.9	1.3629
7			62.1	1.3625	61.5	1.3628
8	-	-	-	-	60.8	1.3621

^a Los desplazamientos químicos están dados en ppm y las longitudes de enlace se informan en Å.

^b Tabla tomada de la referencia [BIEKOFKY, 1991b]

Esta tendencia se verifica experimentalmente (ver Tabla VIII.3). Así, para compuestos del tipo A o B el acoplamiento $^1J_{C_{Me}-H}$ del metoxilo varía entre 143.3 Hz para el 1,4-dimetoxibenceno y 144.8 Hz para el 1,4-dimetoxi-2,5-diclorobenceno. Para compuestos del tipo C, este acoplamiento es sistemáticamente mayor que para compuestos del tipo A o B. Por ejemplo, para el 1,4-dimetoxi-2,3,5,6-tetraclorobenceno el $^1J_{C_{Me}-H}$ del metoxilo es de 146.3 Hz. Estos valores muestran que a pesar de la inhibición de la interacción de resonancia para la conformación fuera del plano se observa un incremento del $^1J_{C_{Me}-H}$ del metoxilo. A pesar de que otros factores podrían intervenir para definir esta tendencia, el más importante de todos pareciera ser la inhibición de la interacción electrostática atractiva entre el metilo del metoxilo y el carbono aromático *orto cis* al grupo metoxilo. Entre los otros factores que podrían mencionarse está la inhibición de la interacción hiperconjugativa entre los enlaces C-H del metilo y el sistema aromático del anillo. La conformación coplanar del anisol STO-3G totalmente optimizada [KONSCHIN, 1983] presenta las longitudes de enlace $C_{Me}-H$ de los hidrógenos fuera del plano mayores que la longitud del enlace $C_{Me}-H$ del hidrógeno en el plano (1.0939 Å y 1.0919 Å respectivamente). Este alargamiento de los enlaces $C_{Me}-H$ fuera del plano indica la existencia de una interacción hiperconjugativa con el sistema aromático π [PROSS, 1980; WILLIAMS, 1981]. La magnitud de esta interacción es notablemente más pequeña que la interacción hiperconjugativa entre el metilo y el sistema π aromático en el tolueno, dado que en el anisol se observan acoplamientos a largo alcance a 6 y 7 enlaces muy pequeños [SCHAEFER, 1987]. Aparentemente, esta interacción hiperconjugativa tendría lugar directamente entre los enlaces $C_{Me}-H$ fuera del plano y el sistema π aromático, los cuales están muy próximos en el espacio para la conformación coplanar del anisol.

Tabla VIII.3: Desplazamientos químicos de ^{13}C y acoplamientos $^1\text{J}(\text{C}-\text{H})$ para el grupo metoxilo en metoxibencenos clorados^{a,b}

Compuesto ^c	$\delta(^{13}\text{C})$	$^1\text{J}(\text{C}_{\text{Me}}-\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^1\text{J}(\text{C}_{\text{Me}}-\text{H})$
	1-MeO		2-MeO	
	56.5	144.0	56.5	144.0
	56.8	144.5	61.3	145.0
	61.7	145.5	61.7	145.5
	61.9	146.1	61.9	146.1
	1-MeO		4-MeO	
1,4-dlMeO-Bz	55.4	143.3	55.4	143.3
2,5-	57.6	144.8	57.6	144.8
2,6-	61.5	145.3	56.6	144.5
2,3,5,6-	61.5	146.3	61.5	146.3

^a Los desplazamientos químicos están dados en ppm y los $^1\text{J}(\text{C}-\text{H})$ en Hz.

^b Valores tomados de la referencia [KNUUTINEN, 1990]

^c Los números indican las posiciones cloradas

Los resultados comentados proveen evidencia experimental de que la conformación coplanar del metoxilo en metil aril éteres está definida por una combinación de la interacción conjugativa y una interacción electrostática atractiva. En directa analogía con la conformación *s-cis* en el metil vinil éter discutida por Bond y Schleyer [BOND, 1990], esta última interacción debe ser importante en la definición de la conformación preferencial en compuestos del tipo B2. Recientemente, Joseph-Nathan *et al.* han correlacionado linealmente los efectos *orto* del grupo metoxilo con el grado de enlace π del enlace $\text{C}(\text{ipso})-\text{C}(\text{orto})$ en sistemas aromáticos fusionados [JOSEPH-NATHAN, 1990]. Teniendo en cuenta la relación entre los efectos *orto* con la conformación del grupo metoxilo [BIEKOFKY, 1989], pueden

reinterpretarse los resultados de Joseph-Nathan *et al.* para arribar a la conclusión de que el grupo metoxilo adopta una conformación preferencial *cis* al enlace adyacente con mayor carácter π , y la población del conformero preferencial es mayor cuanto mayor es la diferencia entre los dos órdenes de enlace π . Este resultado había sido predicho por Kruse y Cha [KRUSE, 1982] en base a mediciones del efecto nuclear de Overhauser sobre los protones adyacentes en una variedad de compuestos. Aunque el método experimental utilizado por estos autores despertó cierto escepticismo en Mersh *et al.*, estos últimos confirmaron esa tendencia para el 2-metoxinaftaleno [MERSH, 1983]. En este último compuesto los efectos de sustituyente *orto* son -22.0 ppm y -6.9 ppm, para las posiciones 1 y 3 del anillo respectivamente [SEITA, 1978]. Los respectivos órdenes de enlace son 1.5967 y 1.2447 para los enlaces C(2)-C(1) y C(2)-C(3) [SHERWOOD, 1991]. Tomando en cuenta la diferencia entre los efectos *orto-cis* y *orto-trans* obtenida previamente [BIEKOFISKY, 1989], se puede concluir que en el 2-metoxi-naftaleno el conformero con el grupo metoxilo *cis* a la posición 1 del anillo, es el más poblado. La conformación del metoxilo para el 1-metoxi-naftaleno está dirigida por la interacción estérica hacia la posición 2 del anillo. Los efectos *orto-cis* y *orto-trans* para el 1-metoxi-naftaleno [SEITA, 1978] indican que se encuentra volcado hacia el enlace C(*ipso*)-C(*orto*) de mayor carácter π . La gran sensibilidad del desplazamiento químico de oxígeno a los efectos de resonancia provee una evidencia adicional mostrando que los enlaces adyacentes al metoxilo con diferente orden de enlace π no alteran sustancialmente la interacción de resonancia entre el grupo metoxilo y el sistema π aromático, confirmando que la interacción conjugativa no es la que define la preferencia conformacional. De hecho, el desplazamiento de oxígeno en el 1-metoxi-naftaleno es el mismo que el del anisol [RAE, 1991]. Dado que el conformero preferencial está más poblado cuanto mayor sea la diferencia en orden de enlace π entre los enlaces C-C adyacentes al metoxilo, se puede concluir que la interacción electrostática es más importante cuanto mayor sea esta diferencia. Esta observación sugiere que la interacción electrostática tiene lugar fundamentalmente entre el metilo del grupo metoxilo y el sistema π -electrónico *cis* al grupo metoxilo.

Probablemente el orden de enlace π presenta una gran polarizabilidad cuando se encuentra cercano en el espacio a los enlaces polarizados O-C-H₃.

VIII.1.2- Interacción de pares no ligantes en compuestos aromáticos *orto*-sustituídos por sustituyentes oxigenados

Schuster *et al.* han demostrado que un aumento de la compresión estérica alrededor del oxígeno de metoxilos en conformación fuera del plano produce un incremento de la interacción de resonancia entre el oxígeno metoxílico y el anillo aromático [SCHUSTER, 1988]. Este incremento de resonancia se manifiesta en un desapantallado del oxígeno, en un apantallado del carbono en posición *para* al metoxilo, y en un acortamiento de la longitud de enlace C_{Ar}-O [SCHUSTER, 1988]. El mecanismo mediante el cual los sustituyentes en posición *orto* en el plano del anillo producen la transferencia de carga desde el grupo metoxilo al anillo aromático probablemente esté relacionado con interacciones repulsivas entre éstos. En *orto*-dialquil-anisoles (compuestos del tipo C) las interacciones de van der Waals repulsivas entre los pares no ligantes del tipo sp^3 del oxígeno y los enlaces C-H de los grupos alquilo en posiciones *orto* darían lugar a un desplazamiento de la densidad electrónica no-ligante del oxígeno a lo largo del enlace O-C_{Ar}. La magnitud de esta interacción, y por tanto de la transferencia electrónica al anillo, dependería de la orientación y proximidad de los enlaces de los sustituyentes [SCHUSTER, 1988]. Los valores informados en el mismo trabajo para el 1,2-dimetoxibenceno permitirían demostrar que la interacción estérica *orto* también produce un incremento de la resonancia en compuestos del tipo A. Esta conclusión está apoyada por cálculos *ab initio* realizados para el 1,2-dimetoxibenceno [BIEKOFISKY, 1990a] donde se encontró que en este último compuesto la longitud de enlace C_{Ar}-O es más corta (1.364 Å) que en el anisol (1.370 Å), así como el orden de enlace π es mayor en el primer compuesto comparado con el segundo (0.1967 y 0.1695 respectivamente). Tal incremento de la interacción de resonancia debería manifestarse en los parámetros de RMN del grupo

metoxilo. Por otro lado en el 1,4-dimetoxibenceno ocurre una inhibición de la interacción de resonancia, dado que ambos grupos son dadores. En la Tabla VIII.4 se comparan los parámetros de RMN para estos compuestos.

Tabla VIII.4: Desplazamientos químicos de ^{13}C y acoplamientos $^1\text{J}(\text{C}-\text{H})$ para el grupo metoxilo en el 1,2- y el 1,4-diMeO-benceno^{a, b}

Compuesto	$\delta(^{13}\text{C})$	$^1\text{J}(\text{C}_{\text{Me}}-\text{H})$
1, 2 - d i MeO - Bz	56.5	144.0
1, 4 - d i MeO - Bz	55.4	143.3

^a Los desplazamientos químicos están dados en ppm y los $^1\text{J}(\text{C}-\text{H})$ en Hz.

^b Valores tomados de la referencia [KNUUTINEN, 1990]

Las tendencias señaladas en la Tabla VIII.4 es decir el efecto de desapantallamiento del carbono del metoxilo y el incremento de $^1\text{J}(\text{C}_{\text{Me}}-\text{H})$ con el incremento de la interacción de resonancia, apoyan la conclusión de que la interacción de pares no ligantes del tipo sp^2 provoca un aumento de la delocalización del par no ligante del tipo p con el anillo aromático. Este incremento de la interacción de resonancia provocaría un desapantallado del oxígeno del metoxilo. Por otro lado, el acercamiento del par NL del tipo sp^2 sobre el oxígeno como consecuencia de la interacción repulsiva entre los pares no ligantes provocaría un efecto de sentido opuesto al recién mencionado, es decir un apantallado del oxígeno del metoxilo. En el caso de 1,2-dimetoxibenceno, estas interacciones que presentan efectos de signo contrario no se compensarían, encontrándose un "efecto estérico" neto de apantallamiento de -6 ppm (ver capítulo VI) y un acortamiento del enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$, señal de un aumento del efecto conjugativo del par NL del tipo p . Estos resultados indicarían que, si bien ocurren ambas interacciones para este compuesto, la interacción repulsiva de pares no ligantes es mayor en magnitud. El efecto de apantallamiento de -6

ppm, proveniente de la diferencia de desplazamiento químico de oxígeno entre el 1,2- y el 1,4-dimetoxibenceno, ha sido recientemente atribuido a una rotación fuera del plano de uno de los grupos metoxilo que produciría una inhibición de la interacción de resonancia entre el orbital no ligante del tipo p con el anillo aromático [KNUUTINEN, 1990; WYSOCKI, 1987]. Esta explicación contradice la coplanaridad del 1,2-dimetoxibenceno en solución, que ha sido demostrada experimental y teóricamente [BIEKOFISKY, 1990a].

En el 2-hidroxianisol en conformación *trans*, donde los pares no ligantes del tipo sp^2 de los oxígenos metoxílico e hidroxílico están enfrentados, el cálculo teórico del desplazamiento de oxígeno indicaría que los efectos de signo contrario recién mencionados se compensarían en este compuesto. Sería por esta razón, que en este compuesto se cumple la regla de equivalencia *orto-para*.

VIII.1.3- Interacción de puente de hidrógeno

Si bien el efecto donador de puente de hidrógeno sobre el desplazamiento químico de oxígeno ha sido estimado como un efecto de desapantallamiento [JACCARD, 1986] se encontró que dicho efecto, así como también el efecto aceptor de puente de hidrógeno sobre el desplazamiento químico de oxígeno, son ambos efectos de apantallamiento de este núcleo [BIEKOFISKY, 1991a]. Dado que ambos núcleos de oxígeno se apantallan debido a esta interacción, se puede pensar en la interacción de puente de hidrógeno como una interacción atractiva, que permite que se expanda la nube electrónica de los orbitales en juego (orbital no ligante y orbital ligante O-H), provocando por tanto un aumento del parámetro r , es decir de la distancia entre el núcleo y los electrones $2p$. Por lo tanto, esta interacción atractiva disminuye el valor de $\langle 1/r^3 \rangle$ que se encuentra en la expresión del término paramagnético de la constante de apantallamiento magnético, que es un término negativo [MARTIN, 1975], produciéndose el efecto de apantallamiento de los núcleos en cuestión.

VIII.1.4- Interacciones del grupo metilendioxilo

En el 1,2-metilendioxibenceno el grupo metilendioxilo presenta dos oxígenos, unidos entre sí por un metileno, que se enlazan al benceno en posición *orto* entre sí. En la Tabla VIII.5 se calculan los efectos de sustituyente de los grupos 1,2-metilendioxilo y 1,2-dimetoxilo (es decir de dos metoxilos en posición *orto* entre sí), a partir de los desplazamientos químicos experimentales del 1,2-metilendioxibenceno, del 1,2-dimetoxibenceno y del benceno (128.3 ppm).

Tabla VIII.5 : Comparación entre los efectos de sustituyente del grupo 1,2-metilendioxilo y 1,2-dimetoxilo^a

Carbono	1,2-diMeO-Benceno			1,2-OCH ₂ O-Benceno		
	$\delta_{exp.}$	$\delta_{benc.}$	$E(1,2-diMeO)$	$\delta_{exp.}$	$\delta_{benc.}$	$E(1,2-OCH_2O-)$
C-1	148.3	128.3	= 20.0	147.3	128.3	= 19.0
C-2	148.3	128.3	= 20.0	147.3	128.3	= 19.0
C-3	110.6	128.3	= -17.7	108.6	128.3	= -19.7
C-4	120.1	128.3	= -8.2	121.6	128.3	= -6.7
C-5	120.1	128.3	= -8.2	121.6	128.3	= -6.7
C-6	110.6	128.3	= -17.7	108.6	128.3	= -19.7

^a Todos los valores están dados en ppm. Los valores positivos indican un desapantallamiento con respecto al correspondiente benceno monosustituído.

El efecto de sustituyente del grupo 1,2-dimetoxilo sobre los carbonos de un anillo bencénico puede obtenerse por aditividad sencilla de los efectos de cada uno de los grupos metoxilo individuales, teniendo en cuenta la conformación que adoptan éstos en el 1,2-dimetoxibenceno (ver Tabla VIII.6a). Dado que la aditividad se cumple en este compuesto, al margen del error experimental, puede suponerse que la interacción entre ambos grupos metoxilo no modifica

mayormente las interacciones que dan origen a los efectos de sustituyente del grupo metoxilo en el anisol coplanar "fijo". No ocurre lo mismo con el grupo metilendioxilo. En la Tabla VIII.6b se calcula el efecto de sustituyente de este grupo a partir de la suma de los efectos de dos grupos metoxilo ubicados de modo tal que el metilo de ambos esté "superpuesto", semejando al grupo metilendioxilo. Se observa que, en este caso, la aditividad no se cumple excepto para los C-4 y C-5, es decir los carbonos en posición *para* a un metoxilo y *meta* al otro. Por lo tanto, para los carbonos *ipso* a un metoxilo y *orto* al otro metoxilo (C-1 y C-2), y para los carbonos *orto* a un metoxilo y *meta* al otro (C-3 y C-6), las interacciones que dan origen a los efectos de sustituyente del grupo metoxilo en el anisol coplanar "fijo" son modificadas por la interacción existente entre ambos oxígenos en el grupo metilendioxilo. De las dos interacciones principales del grupo metoxilo, conjugativa y electrostática, la interacción conjugativa no parece modificarse mayormente al menos para los carbonos en posición *para* a los grupos metoxilo. Por tanto, puede suponerse que la interacción conjugativa no va a modificarse para los carbonos en posición *orto*. Este efecto había sido calculado en ca. -10 ppm como efecto *orto* electrónico. De las restantes interacciones mencionadas, la interacciones *meta*, tanto conjugativa como electrostática, pueden razonablemente considerarse despreciables, quedando así como principal interacción responsable de la no aditividad la interacción *orto* electrostática interrumpida. La interacción electrostática entre el metilo y el carbono *orto cis*, origen del apantallado del carbono *cis* para el grupo metoxilo, no ocurriría entre el metileno del metilendioxilo y el carbono *orto cis* al metileno.

Tabla VIII.6a: Comparación entre los desplazamientos químicos calculados y observados para 1,2-dimetoxibenceno^a

Carbono	benc.	-OMe _p	-OMe _p	$\delta_{\text{calc.}}$	$\delta_{\text{exp.}}$	$\Delta_{\text{exp.}-\text{calc.}}$
C-1	128.3	+ 28.9	+ (-10.1)	= 147.1	148.3	1.2
C-2	128.3	+ (-10.1)	+ 28.9	= 147.1	148.3	1.2
C-3	128.3	+ 0.6	+ (-17.7)	= 111.2	110.6	-0.6
C-4	128.3	+ (-8.5)	+ (-0.4)	= 119.4	120.1	0.7
C-5	128.3	+ (-0.4)	+ (-8.5)	= 119.4	120.1	0.7
C-6	128.3	+ (-17.7)	+ 0.6	= 111.2	110.6	-0.6

^a Todos los valores están dados en ppm.

Tabla VIII.6b: Comparación entre los desplazamientos químicos calculados y observados para 1,2-metilendioxibenceno^a

Carbono	benc.	-OMe _p	-OMe _p	$\delta_{\text{calc.}}$	$\delta_{\text{exp.}}$	$\Delta_{\text{exp.}-\text{calc.}}$
C-1	128.3	+ 28.9	+ (-17.7)	= 139.5	148.3	8.8
C-2	128.3	+ (-17.7)	+ 28.9	= 139.5	148.3	8.8
C-3	128.3	+ (-0.4)	+ (-10.1)	= 117.8	110.6	-7.2
C-4	128.3	+ (-8.5)	+ 0.6	= 120.4	120.1	-0.3
C-5	128.3	+ 0.6	+ (-8.5)	= 120.4	120.1	-0.3
C-6	128.3	+ (-10.1)	+ (-0.4)	= 117.8	110.6	-7.2

^a Todos los valores están dados en ppm.

Por otro lado, en todos los casos analizados de metoxilos coplanares en anillos bencénicos (tipos A y B), la suma de los efectos *orto cis* y *trans* se encontró que era constante dentro de la variación experimental (-10 ppm + (-18 ppm) = -28 ppm). En el caso del metilendioxilo el efecto *orto cis* de cada oxígeno sería de ca. -10 ppm, por lo tanto el efecto *orto trans* de cada oxígeno debería incluir las 8 ppm restantes. El efecto *orto trans* experimental de cada oxígeno

del metilendioxi es de -19.7 ppm; dado que la interacción electrostática entre el carbono *orto* y el grupo metileno no puede darse por la formación del anillo 1,3-benzodioxilo, el efecto *orto trans* estaría incrementado en comparación con el mismo efecto en el grupo metoxilo coplanar.

La interacción conjugativa involucra la transferencia de carga π del sustituyente oxigenado al anillo. Si la magnitud de la interacción conjugativa es la misma, la cesión de carga π al anillo será la misma. La carga π produciría el apantallado de los carbonos *orto*. La constancia de la suma de los efectos *orto cis* y *trans* se podría relacionar con este fenómeno. La distribución de la carga π del anillo estaría relacionada con la interacción electrostática con el metilo del metoxilo. El enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$ más polarizable, con mayor grado de enlace π , puede localizar mejor la carga π en su respectivo C_{orto} y la interacción entre el metilo positivo y este carbono preferencia el volcado del grupo metoxilo hacia este último. Esa preferencia será mayor según la "cantidad" de carga que pueda localizar ese C_{orto} , es decir según el grado de enlace π que posea ese enlace $C_{\text{ipso}}-C_{\text{orto}}$. En el caso del grupo metilendioxi, como dicha interacción electrostática se encuentra interrumpida, mas no así la interacción conjugativa, la carga π se localiza en el carbono *orto trans* a cada sustituyente oxigenado.

En los casos en que un sustituyente oxigenado se encuentra en posición *orto* al grupo metilendioxi, se observó una desviación sistemática de la aditividad para el carbono *ipso* del sustituyente oxigenado. Esto se ejemplifica en las Tablas VIII.7a, b y c para 1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno, que presenta un metoxilo coplanar *orto* al metilendioxi, para 3,5-dimetoxi-6,7-metilendioxi-flavona, que presenta un metoxilo fuera del plano *orto* al metilendioxi, y para 3-metoxi-5-hidroxi-6,7-metilendioxi-flavona, que presenta un grupo hidroxilo *orto* al metilendioxi, respectivamente. Los desplazamientos químicos de carbono de cada anillo se calcularon en cada caso utilizando los valores de cada anillo sin sustituir, y el efecto de los sustituyentes que se presentan en la Tabla VIII.8. Vemos que para todos los casos, el carbono *orto* al grupo metilendioxi sobre el que se encuentra unido el grupo oxigenado (señalado con *) en las Tablas

VIII.7a b, y c), se encuentra más desapantallado que el valor calculado. Aparentemente, el apantallamiento del carbono *orto trans* al oxígeno del metilendioxi (-19.7 ppm) no puede darse en esta situación estructural.

Tabla VIII.7a: Comparación entre los desplazamientos químicos calculados y observados para 1,2-metilendioxi-3-metoxibenceno^{a,b}

Carbono	benc.	-OCH ₂ O-	-OMe _p	$\delta_{calc.}$	$\delta_{exp.}$	Δ
C-1	128.3	+ 19.0	+ 0.6	= 147.9	148.6	0.7
C-2	128.3	+ 19.0	+ (-10.1)	= 137.2	135.0	-2.2
C-3	128.3	+ (-19.7)	+ 28.9	= 137.5	143.9	6.4 (*)
C-4	128.3	+ (-6.7)	+ (-17.7)	= 103.9	107.3	3.4
C-5	128.3	+ (-6.7)	+ (-0.4)	= 121.2	121.8	0.6
C-6	128.3	+ (-19.7)	+ (-8.5)	= 100.1	102.2	2.1

^a Todos los valores están dados en ppm.

^b Calculado en base a los desplazamientos químicos del benceno (128.3 ppm) y los efectos de sustituyente del metilendioxi (-OCH₂O-) y del metoxilo coplanar (-OMe_p)

(*) Desviación de la aditividad comentada en el texto

Tabla VIII.7b: Comparación entre los desplazamientos químicos calculados y observados para el anillo A de 3,5-dimetoxi-6,7-metilendioxi flavona^{a,b}

Carbono flav.	-OCH ₂ O-	-OMe _f	$\delta_{calc.}$	$\delta_{exp.}$	Δ
C-7	133.4 + 19.0 +	2.6 =	155.0	153.6	-1.4
C-6	124.8 + 19.0 +	(-5.1) =	138.7	134.6	-4.1
C-5	125.2 + (-19.7) +	28.2 =	133.7	141.2	7.5 (*)
C-10	123.4 + (-6.7) +	(-5.1) =	111.6	113.1	1.5
C-9	149.7 + (-6.7) +	2.6 =	151.6	152.6	1.0
C-8	117.7 + (-19.7) +	(-4.6) =	93.4	92.9	-0.5

^a Todos los valores están dados en ppm.

^b Calculado en base a los desplazamientos químicos del anillo A de la flavona sin sustituir (ref. [IINUMA, 1980]) y los efectos de sustituyente del metilendioxi (-OCH₂O-) y del metoxilo fuera del plano (-OMe_f)

(*) Desviación de la aditividad comentada en el texto

Tabla VIII.7c: Comparación entre los desplazamientos químicos calculados y observados para el anillo A de 3-metoxi-5-hidroxi-6,7-metilendioxi flavona^{a,b}

Carbono flav.	-OCH ₂ O-	-OH	$\delta_{calc.}$	$\delta_{exp.}$	Δ
C-7	133.4 + 19.0 +	1.3 =	153.7	154.1	0.4
C-6	124.8 + 19.0 +	(-13.1) =	130.7	129.6	-1.1
C-5	125.2 + (-19.7) +	27.5 =	133.0	141.7	8.7 (*)
C-10	123.4 + (-6.7) +	(-13.1) =	103.6	108.1	4.5
C-9	149.7 + (-6.7) +	1.3 =	150.3	152.4	2.1
C-8	117.7 + (-19.7) +	(-7.7) =	90.3	89.0	-1.3

^a Todos los valores están dados en ppm.

^b Calculado en base a los desplazamientos químicos del anillo A de la flavona sin sustituir (ref. [IINUMA, 1980]) y los efectos de sustituyente del metilendioxi (-OCH₂O-) y del hidroxilo (-OH)

(*) Desviación de la aditividad comentada en el texto

VIII.1.5- Interacción de pares no ligantes del oxígeno con enlaces



La distribución de carga asociada a la orientación del par no ligante tipo sp^2 del oxígeno del grupo metoxilo en una conformación coplanar "fija" produciría un efecto de polarización a través del espacio de la nube electrónica molecular del enlace $\text{C}_{\text{orto}}-\text{H}$ *cis* al par no ligante. Este efecto de campo eléctrico a través del espacio "empujaría" hacia el carbono al par electrónico asociado al enlace $\text{C}_{\text{orto}}-\text{H}$ *cis* al par no ligante. Esta interacción sería uno de los factores a tener en cuenta para la interpretación del incremento del acoplamiento a un enlace $\text{C}_{\text{orto}}-\text{H}$ *cis* al par no ligante sp^2 del grupo metoxilo [BIEKOFISKY, 1990b]. Previamente a este trabajo, este efecto conformacional del grupo metoxilo no se encontró descrito en la literatura.

Si bien se vió que los carbonos *orto cis* al par no ligante del oxígeno del metilendioxiolo se encuentran más apantallados que los respectivos carbonos *trans*, contrariamente a lo que ocurre con el grupo metoxilo, se observó que la tendencia del acoplamiento a un enlace $\text{C}_{\text{orto}}-\text{H}$ *cis* al par no ligante es la misma para ambos grupos. Los valores experimentales permiten corroborar esa tendencia para el grupo metoxilo: el acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$ para el enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ de la pirimidina, 182.7 Hz, se incrementa a 186.9 Hz [WEIGERT, 1973; TOBIAS, 1982] al quedar *cis* al par no ligante del grupo metoxilo que se vuelca preferencialmente hacia el nitrógeno. De la misma manera, en el 2-metoxinaftaleno, en el que el metoxilo se vuelca preferencialmente hacia el C(1), el acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$ para el enlace C(3)-H, *cis* al par no ligante, se incrementa en 3.0 Hz, mientras que el acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$ para el enlace C(1)-H, *trans* al par no ligante, se reduce en 1.0 Hz, ambos en comparación con el naftaleno sin sustituir [SEITA, 1978]. El hecho de que la tendencia de estos acoplamientos sea la misma para los grupos metoxilo y metilendioxiolo, a pesar de que el apantallamiento del carbono *orto cis* a éstos es opuesta, permite corroborar que la principal interacción que produce el incremento de ese acoplamiento está relacionado con la orientación en el espacio del par no ligante del tipo sp^2 del oxígeno.

VII.2- Análisis conformacional de flavonas 5,6,7-trisustituídas

Las principales variaciones de estructura y conformación de las flavonas vienen determinadas por la presencia de sustituyentes unidos al sistema aromático. La conformación de los sustituyentes oxigenados de las flavonas 5,6,7-trisustituídas (ver Figura VIII.1) viene determinada básicamente por la proximidad entre éstos. El estudio de los efectos conformacionales de estos sustituyentes sobre los parámetros de RMN permitió la interpretación de los espectros de esta familia de compuestos como suma de efectos de estos sustituyentes teniendo en cuenta la conformación de éstos. Así, en base a la aditividad de efectos de sustituyente, e incluyendo los efectos conformacionales de éstos [BIEKOFISKY, 1989], se realizó la asignación de las señales de los espectros de ^{13}C -RMN de las flavonas 5,6,7-trisustituídas [BIEKOFISKY, 1991b]. La poca masa que presentan estos compuestos de origen natural no permite la asignación de señales mediante métodos más sofisticados.

El cálculo de los desplazamientos químicos del esqueleto carbonado de anillos aromáticos polisustituídos a partir del valor base del anillo sin sustituir y de los efectos de los sustituyentes ha sido intentado con resultados poco exitosos. Iinuma *et al.* propusieron un factor de corrección empírico de +7-10 ppm (valor-0) que se debía adicionar a los carbonos del anillo con metoxilos adyacentes entre sí, a fin de poder desarrollar reglas de aditividad extendida para grupos metoxilos e hidroxilos en flavonas [IINUMA, 1980]. Sin embargo, la predictibilidad de este método es dudosa. Para las flavonas 5,6,7-trisustituídas los desplazamientos químicos de carbono para el anillo A fueron calculados a partir de los valores de la flavona sin sustituir y los efectos de sustituyente para los grupos metoxilo, hidroxilo y metilendioxilo incluyendo los efectos conformacionales de estos grupos. Se consideraron para el metoxilo las conformaciones coplanar y fuera del plano. Los efectos de sustituyente considerados se presentan en la Tabla VIII.8. Los desplazamientos químicos de carbono calculados se informan junto con los valores experimentales en la Tabla VIII.9. Los valores calculados se correlacionan con los

valores experimentales dentro de un margen de 2 ppm. Esta correlación es razonablemente buena considerando que son compuestos polisustituídos y el error se incrementa con el número de sustituyentes, y que además, la aditividad estricta de efectos de sustituyente no se verifica para sustituyentes del benceno [BROMILOW, 1986]. Se debe mencionar que una desviación considerable de la aditividad se encontró en el C-5 de los compuestos 3 y 4. Si bien todavía no se encontró el origen de esta desviación, probablemente esté asociada al hecho de que en ambos compuestos el C-5 presenta un sustituyente oxigenado y se encuentra *orto* a un sustituyente oxigenado.

Tabla VIII.8: Efectos de sustituyente sobre los desplazamientos químicos de ^{13}C para los grupos metoxilo, hidroxilo y metilendioxilo^{a, b}

Carbono	Metoxilo coplanar ^c	Metoxilo fuera del plano	Hidroxilo	Metilendioxilo
C-1	28.9±4.0 ^d	28.2±1.5	27.5	19.0
C-2	-10.1±1.0	-5.1±0.4	-13.1	19.0
C-3	0.6±1.0	2.6±0.3	1.3	-19.7
C-4	-8.5±0.6	-4.6±0.3	-7.7	-6.7
C-5	-0.4±1.0	2.6±0.3	1.3	-6.7
C-6	-17.7±1.0	-5.1±0.4	-13.1	-19.7

^a Todos los valores están dados en ppm. Los valores positivos indican un desapantallamiento con respecto al correspondiente benceno monosustituído. La posición *ipso* del sustituyente es el C-1

^b Valores tomados de la referencia [BIEKOFISKY, 1991b]

^c El metoxilo se encuentra volcado hacia C-6

^d Desviación estándar

Tabla VIII.9: Desplazamientos químicos de carbono para las flavonas 5,6,7-trisustituídas^a

Compound	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
1 ^b	153.0 ^d	141.2	173.5	152.2 ^d (149.1)	140.0 (137.9)	157.5 (159.9)	95.9 (98.2)	153.4 ^d (153.6)	113.0 (112.7)
2 ^b	156.2	140.2	179.4	152.8 ^d (149.1)	131.1 (126.9)	158.7 (157.2)	95.1 (99.7)	153.4 ^d (154.0)	105.9 (105.5)
3 ^c	152.8 ^d	140.9	173.8	141.2 (133.7)	134.6 (138.7)	153.6 (155.0)	92.9 (93.4)	152.6 (151.6)	113.1 (111.6)
4 ^c	155.8	139.4	179.2	141.7 (133.0)	129.6 (130.7)	154.1 (153.7)	89.0 (90.3)	152.4 (150.3)	108.1 (103.6)
5 ^b	164.4	105.8	183.4	153.7 ^d (149.1)	131.9 (126.9)	158.7 (157.2)	95.6 (99.7)	153.9 ^d (154.0)	105.5 (105.5)
6 ^b	161.1	108.4	176.8	153.2 ^d (149.8)	140.5 (134.9)	157.3 (158.5)	101.0 (102.8)	154.9 ^d (155.3)	112.3 (113.5)
7 ^{c,e}	161.0	108.3	177.0	152.5 ^d (149.1)	140.4 (137.9)	157.7 (159.9)	96.3 (98.2)	154.5 ^d (153.6)	112.9 (112.7)
8 ^{c,e}	163.9	105.4	182.6	152.9 ^d (148.4)	132.6 (129.9)	158.7 (158.6)	90.6 (95.1)	153.2 ^d (152.3)	106.2 (104.7)

Compound	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-8'	3	Methoxys				—OCH ₃ O—
								5	6	7		
1 ^b	130.7	128.0	128.3	130.2	128.3	128.0	60.0	62.1	61.4	56.2	—	—
2 ^b	132.3	129.2	129.7	132.0	129.7	129.2	60.5	—	61.0	—	—	—
3 ^c	130.6	127.9	128.3	130.2	128.3	127.9	60.0	61.6	—	—	102.2	—
4 ^c	130.3	128.2	128.5	130.8	128.5	128.2	60.1	—	—	—	102.6	—
5 ^b	132.7	127.5	130.3	133.1	130.3	127.5	—	—	61.1	—	—	—
6 ^b	132.1	127.0	130.1	132.4	130.1	127.0	—	62.8	61.9	—	—	—
7 ^{c,e}	131.5	125.9	128.9	131.2	128.9	125.9	—	62.1	61.5	56.3	—	—
8 ^{c,e}	131.1	126.1	129.0	131.8	129.0	126.1	—	—	60.8	56.3	—	—

^a Valores en ppm con respecto a TMS. La numeración está indicada en la Figura VIII.1. Los valores calculados se informan entre paréntesis.

^b Espectros realizados en DMSO-*d*₆

^c Espectros realizados en CDCl₃

^d Estos valores pueden estar intercambiados

^e Valores tomados de la referencia [PANICHPOL, 1978]

Con el objeto de profundizar en las preferencias conformacionales de las flavonas 5,6,7-trisustituídas y de obtener un conjunto de estructuras moleculares consistentes para la búsqueda de correlaciones entre estructura y parámetros de RMN, se optimizaron las geometrías de estos compuestos mediante mecánicas moleculares, utilizando los programas PCMODEL y MMX88. Los parámetros geométricos de las estructuras calculadas concuerdan razonablemente con los parámetros geométricos obtenidos experimentalmente mediante rayos X de la estructura cristalina de una flavona estructuralmente relacionada aislada de la especie *Combretum quadrangulare* [CASTLEDEN, 1985]. Las pequeñas diferencias entre estas geometrías, probablemente se deban a fuerzas intermoleculares de empaquetamiento cristalino. Los cálculos para los compuestos 2, 3, 4, 5 y 8 condujeron a una conformación estable, mientras que en el caso de los compuestos 1, 6 y 7 se arribó a dos conformeros de energía similar, dado que en estos últimos, los metoxilos de C-5 y C-6 pueden orientarse hacia el mismo lado o hacia lados opuestos del plano del anillo aromático, siendo esta última la conformación más estable.

Dado que el anillo de benzopirona (anillos A y C) es prácticamente plano, el principal grado de libertad del esqueleto de estos compuestos es la rotación alrededor del enlace simple C(2)-C(1'). Algunos aspectos estructurales con respecto a la rotación del grupo fenilo (anillo B) fuera del plano se presentan en la Tabla VIII.7. El ángulo interplanar entre los planos del anillo benzopirona y del fenilo para los compuestos 1-4 es ca. 40°, mientras que los compuestos 5-8 presentan coplanaridad; esta diferencia se debe probablemente a la presencia del grupo metoxilo en posición 3 en los compuestos 1-4. El alargamiento de la longitud de enlace C(2)-C(1') en los compuestos 1-4 indica una leve pérdida de resonancia que se puede atribuir a la desviación de la coplanaridad. En base a las conclusiones de Li y Chesnut, respecto a que la interacción de van der Waals repulsiva entre dos grupos próximos conduce a un efecto de desapantallado [LI, 1986], se puede atribuir el leve desapantallado para C(2') y C(6') en los compuestos 1-4 con respecto a los compuestos 5-8 (ver Tabla VIII.10) a la interacción estérica entre el fenilo y el grupo 3-OMe. En las Figuras VIII.2-VIII.5 se pueden comparar las

estructuras optimizadas de algunas 3-metoxiflavonas con las respectivas flavonas sin sustituyente en posición 3.

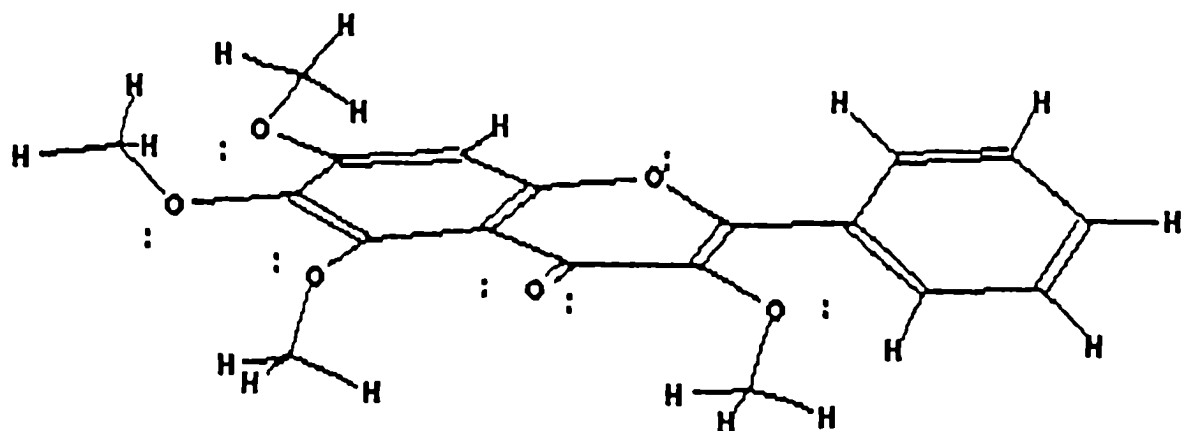


Figura VIII.2: Geometría MMX calculada para 3,5,6,7-tetrametoxiflavona (1)

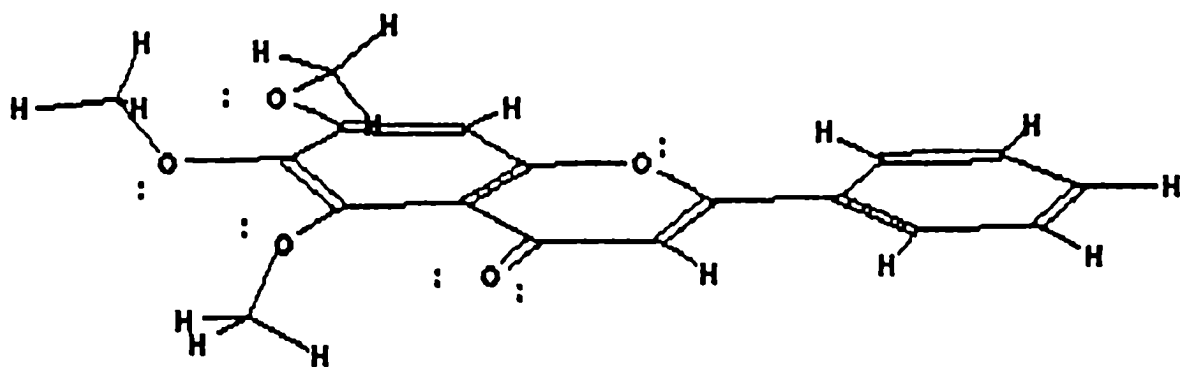


Figura VIII.3: Geometría MMX calculada para 5,6,7-trimetoxiflavona (7)

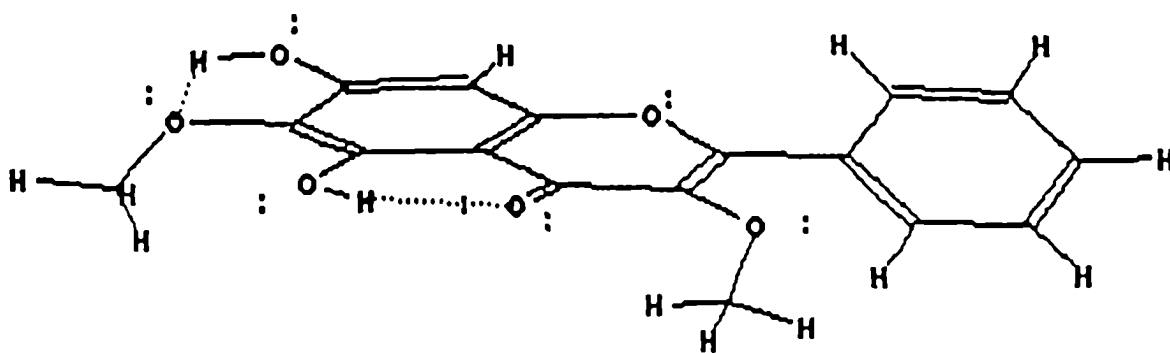


Figura VIII.4: Geometría MMX calculada para 5,7-dihidroxi-3,6-dimetoxiflavona (2)

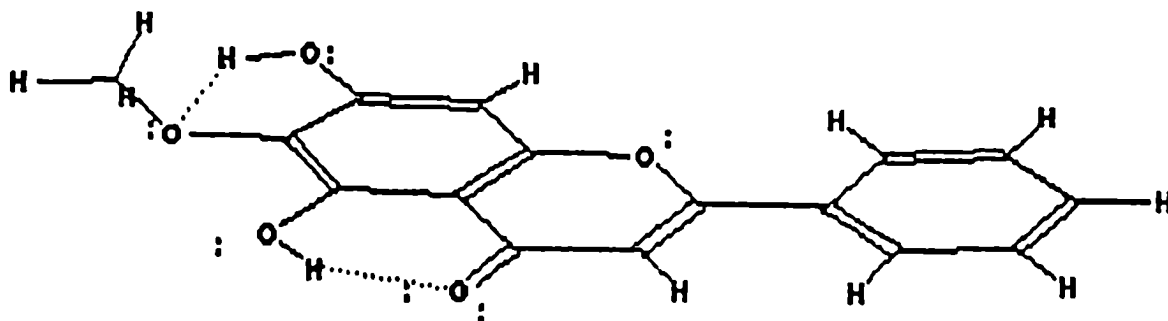


Figura VIII.5: Geometría MMX calculada para 5,7-dihidroxi-6-metoxiflavona (5)

Tabla VIII.10: Parámetros geométricos relacionados con la rotación del fenilo para los compuestos 1-8^a

Compuesto	ángulo interplanar ^b	C(2)-C(1') ^c
1	38.34	1.4914
2	39.77	1.4933
3	37.18	1.5062
4	42.37	1.4929
5	1.14	1.4876
6	1.08	1.4876
7	1.91	1.4875
8	1.20	1.4871

^a Las longitudes de enlace se informan en Å y los ángulos en grados.

^b El ángulo entre el plano promedio del anillo de benzopirona y el plano promedio del fenilo.

^c Longitud del enlace C(2)-C(1')

Con respecto a la conformación de los sustituyentes en estos compuestos se pueden mencionar los siguientes puntos. En primer lugar, los grupos metoxilo de estos compuestos pueden estar unidos a las posiciones C(3), C(5), C(6) y C(7). En las estructuras optimizadas MMX el grupo 7-OMe se encuentra coplanar *cis* al C(8), mientras que los grupos 5-OMe, 6-OMe y 7-OMe se encuentran en una conformación fuera del plano, de acuerdo con lo predicho en base a los desplazamientos de carbono de los grupos metoxilo.

En segundo lugar, para los metoxilos en conformación fuera del plano la longitud de enlace C_{Ar}-O se incrementa levemente a lo largo de la serie C(5)-O(5), C(6)-O(6) y C(3)-O(3). En base a lo discutido anteriormente parece razonable asociar el incremento de esta longitud con el apantallado creciente del carbono del grupo metoxilo (ver Tabla VIII.2).

En tercer lugar, las distancias intermoleculares más cortas son los puentes de hidrógeno entre los hidroxilos fenólicos y los grupos carbonilo y metoxilo. Las distancias y longitudes de enlace relacionados con los hidrógenos fenólicos se presentan en la Tabla VIII.11. Una distancia H(5)···O(4) más corta comparada con la distancia H(7)···O(6) es consistente con un puente de hidrógeno más fuerte [SCHAEFER, 1979].

Tabla VIII.11: Distancias y longitudes de enlaces relacionadas con los hidrógenos fenólicos para los compuestos 1-8^a

Compuesto	O(5)-H(5)	H(5)···O(4)	O(7)-H(7)	H(7)···O(6)
1	-	-	-	-
2	0.9739	1.7731	0.9731	2.1983
3				
4	0.9725	1.8072		
5	0.9738	1.7964	0.9731	2.1929
6			0.9722	2.2091
7				
8	0.9737	1.8005	-	-

^a Las longitudes de enlace y distancias se informan en Å y los ángulos en grados.

Se realizaron los espectros de ¹⁷O-RMN de dos de estas flavonas obtenidas sintéticamente. Los espectros obtenidos se presentan en la Figuras VIII.6. y VIII.7. A fin de completar un estudio de ¹⁷O-RMN de esta familia de compuestos, en la actualidad se continúa con la síntesis de los compuestos restantes.

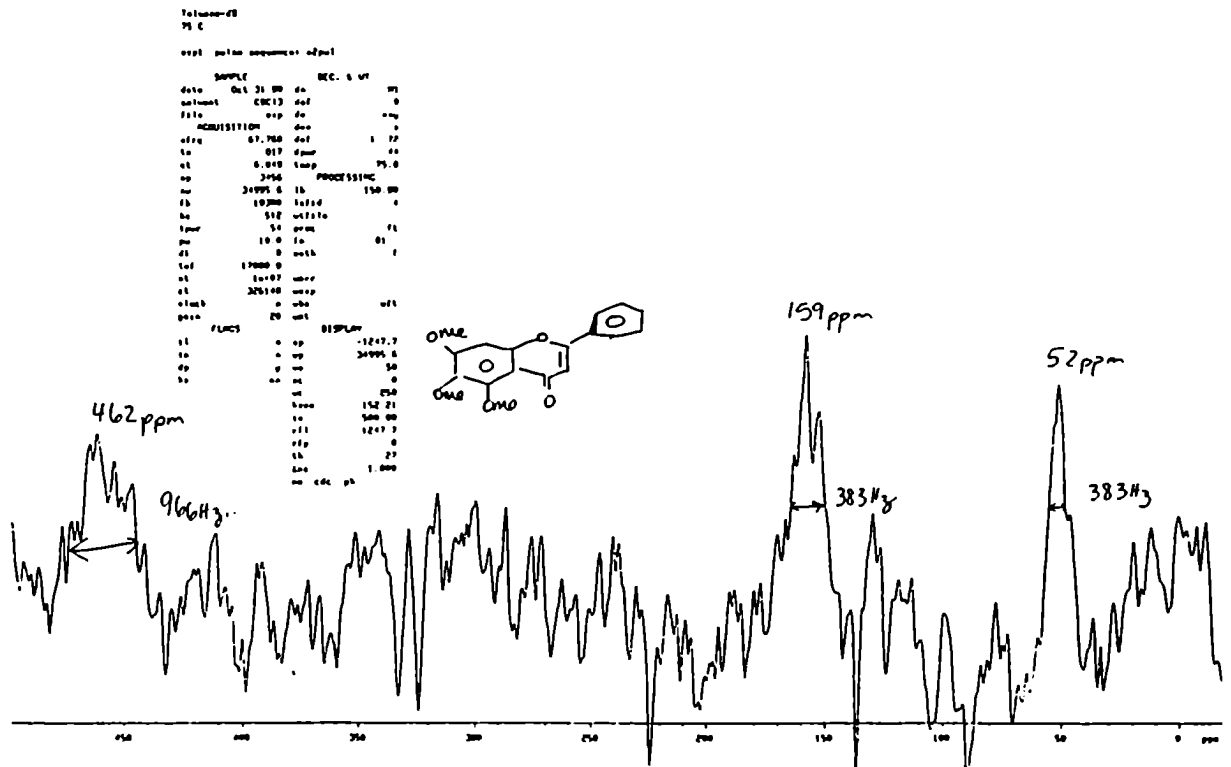


Figura VIII.6: Espectro de ^{17}O -RMN de 5,6,7-trimetoxiflavona (7)

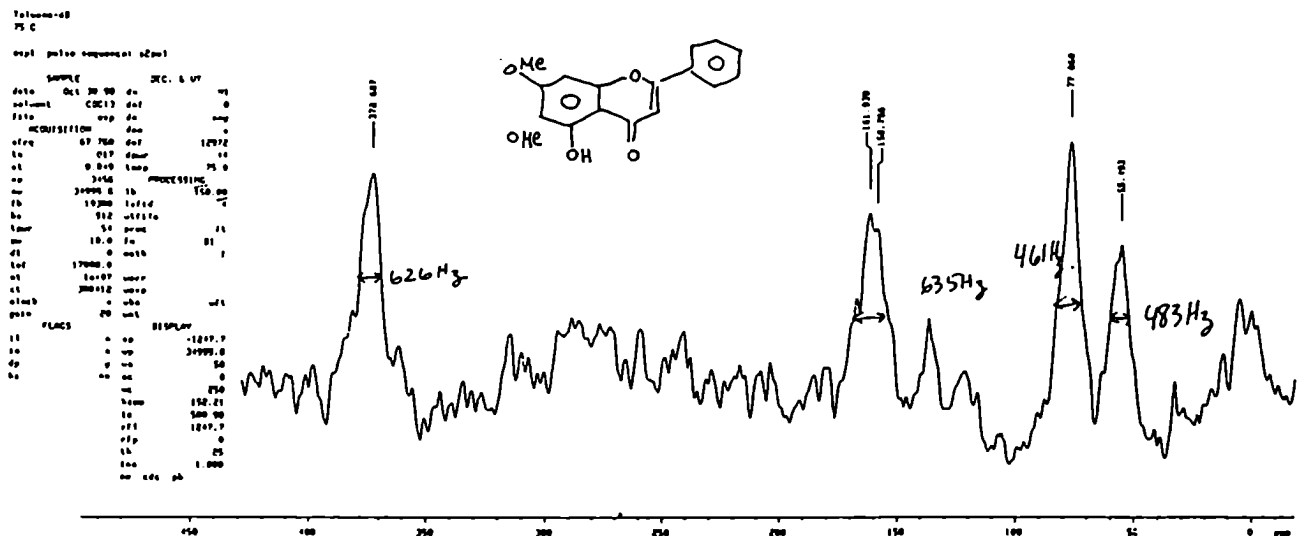


Figura VIII.7: Espectro de ^{17}O -RMN de 5-hidroxi-6,7-dimetoxiflavona (8)

VIII.3- Referencias

- BARLIN, G. B.; Fenn, M. D.; 1986; *Hetrocycles* 24, 1301
- BIEKOFISKY, R. R., Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1989; *Magn. Reson. Chem.* 27, 158
- BIEKOFISKY, R. R., Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; 1990a; *J. Phys. Chem.* 94, 7418
- BIEKOFISKY, R. R., Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; 1990b; *J. Molec. Struct. (Theochem)* 210, 211
- BIEKOFISKY, R. R., Pomilio, A. B.; Contreras, R. H.; Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; 1991a; *J. Phys. Chem.*, en prensa
- BIEKOFISKY, R. R., Buschi, C. A.; Pomilio, A. B.; 1991b; *Magn. Reson. Chem.* 29, 569
- BOND, D.; Schleyer, P. von R.; 1990; *J. Org. Chem.* 55, 1003
- BROMILOW, J.; Brownlee, R. T. C.; Craik, D. J.; Sadek, M.; 1986; *Magn. Reson. Chem.* 24, 862
- BURKERT, U.; Allinger, N. L.; 1982; "Molecular Mechanics", ACS Monograph N° 177, American Chemical Society, Washington, DC
- CASTLEDEN, I. R.; Hall, S. R.; Nimgirawath, S.; Thadaniti, S.; White, A. H.; 1985; *Aust. J. Chem.* 38, 1177
- CONTRERAS, R. H.; de Kowalewski, D. G.; Facelli, J. C.; 1982a; *J. Mol. Struct.* 81, 147
- CONTRERAS, R. H.; Facelli, J. C.; de Kowalewski, D. G.; 1982b; *Org. Magn. Reson.* 20, 40
- CONTRERAS, R. H.; Natiello, M. A.; Facelli, J. C.; de Kowalewski, D. G.; 1983; *J. Phys. Chem.* 87, 2603
- CONTRERAS, R. H.; Natiello, M. A.; Scusería, G. E.; 1985; *Magn. Reson. Rev.* 9, 239
- JACCARD, G.; Lauterwein, J.; 1986; *Helv. Chim. Acta* 69, 1469
- JARDON, P. W.; Vickery, E. H.; Pahler, L. F.; Pourahmady, N.; Mains, G. J.; Eisenbraun, 1984, *J. Org. Chem.* 49, 2130
- JOSEPH-NATHAN, P.; García-Martínez, C.; Morales-Ríos, M. S.; 1990; *Magn. Reson. Chem.* 28, 311
- KNUUTINEN, J.; Kolehmainen, E.; 1990; *Magn. Reson. Chem.* 28, 315
- KONSCHIN, H.; 1983; *J. Mol. Struct. Theochem* 105, 213

KRUSE, L. I.; Cha, J. K.; 1982; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1329

IINUMA, M.; Matsuura, S.; Kusuda, K.; 1980; Chem. Pharm. Bull. 28, 708

LI, S.; Chesnut, D. B.; 1985; Magn. Reson. Chem. 23, 625

LI, S.; Chesnut, D. B.; 1986; Magn. Reson. Chem. 24, 93

MAKRIYANNIS, A.; Knittel, J. J.; 1979; Tetrahedron Letts., 2753

MAKRIYANNIS, A.; Fesik, S.; 1982; J. Am. Chem. Soc. 104, 6462

MARTIN, G. J.; Martin, M. L.; Odier, S.; 1975; Org. Magn. Reson. 7, 2

MERSH, J. D.; Sanders, J. K. M.; Martin, S. A.; 1983; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 306

NUDELMAN, N. S.; Cerdeira, S. B.; 1986; Magn. Reson. Chem. 24, 507

PANICHPOL, K.; Waterman, P. G.; 1978; Phytochemistry 17, 1363

PROSS, A.; Radom, L.; Riggs, N. V.; 1980; J. Am. Chem. Soc. 102, 2253

RAE, I. D.; 1991; comunicación privada

SCHAEFER, T.; Wildman, T. A.; 1979; Can. J. Chem. 57, 450

SCHAEFER, T.; Laatikainen, R.; 1983; Can. J. Chem. 61, 224

SCHAEFER, T.; Sebastian, R.; 1987; J. Magn. Reson. 73, 541

SCHUSTER, I. I.; 1985; J. Org. Chem. 50, 1656

SCHUSTER, I. I.; Parvez, M.; Freyer, A. J.; 1988; J. Org. Chem. 53, 5819

SEITA, J.; Sandström, J.; Drakenberg, T.; 1978; Org. Magn. Reson. 11, 239

SHERWOOD, M. H.; Facelli, J. C.; Alderman, D. W.; Grant, D. M.; 1991; J. Am. Chem. Soc. 113, 750

TOBIAS, S.; Günther, H.; 1982; Tetrahedron Lett. 23, 4785

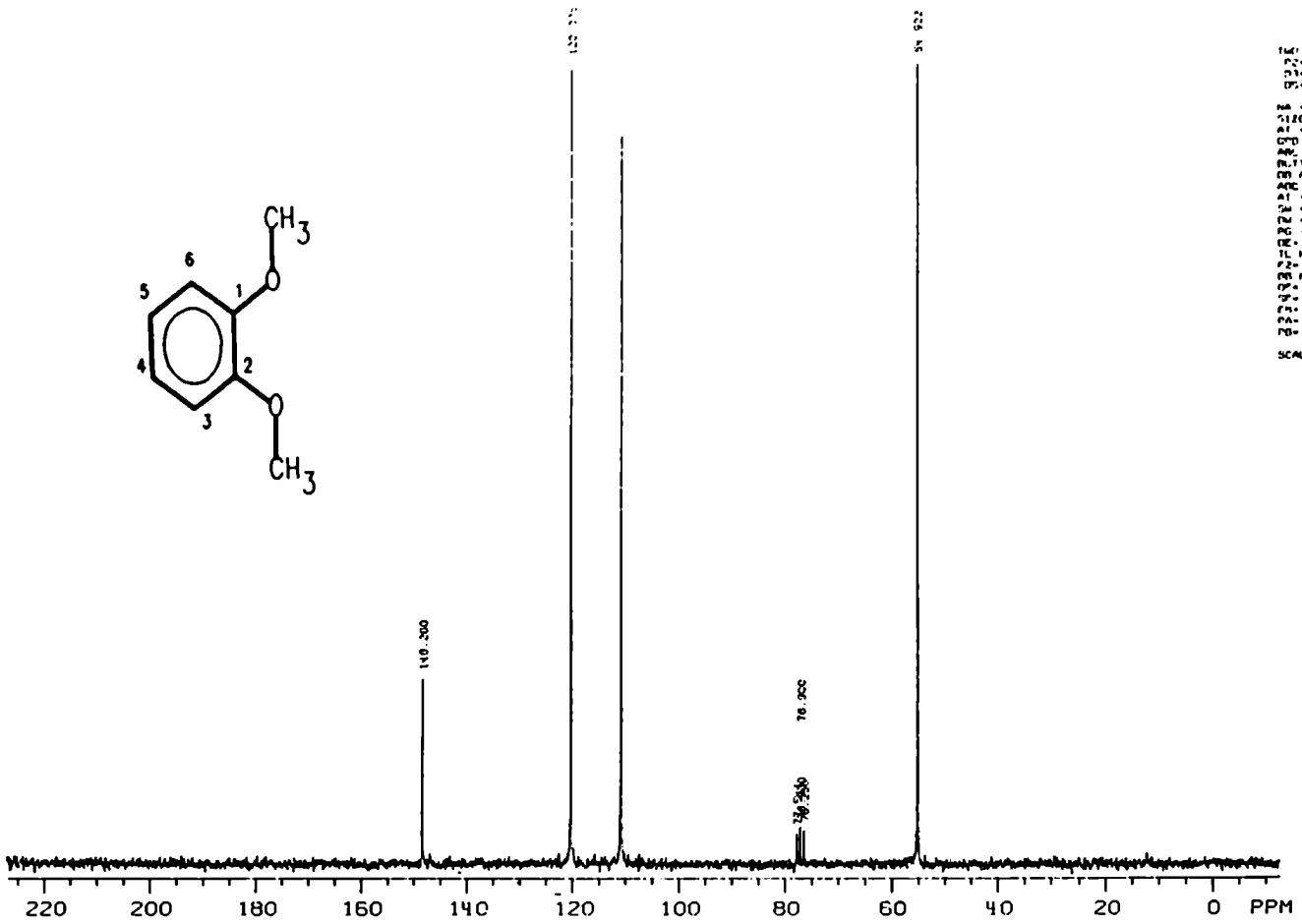
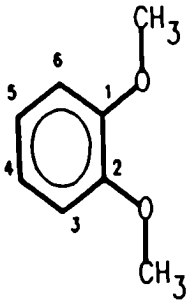
WEIGERT, F. J.; Husar, J.; Roberts, J. D.; 1973; J. Org. Chem. 38, 1313

WILLIAMS, J. O.; van Alsenoy, C.; Scarsdale, J. N.; Schaefer, L.; 1981; J. Mol. Struct. (Theochem) 86, 103

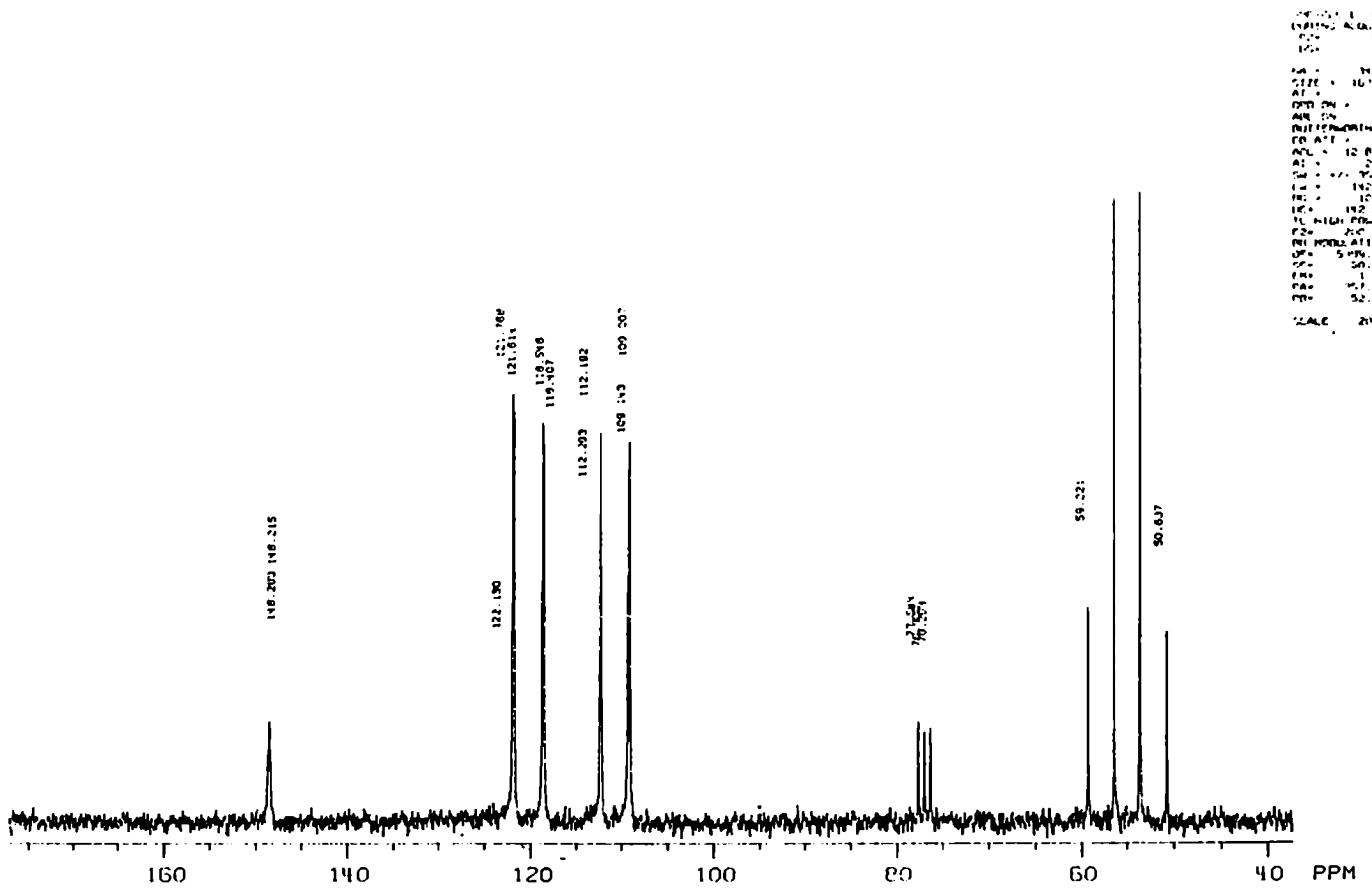
APENDICE A: ESPECTROS DE ^{13}C -RMN



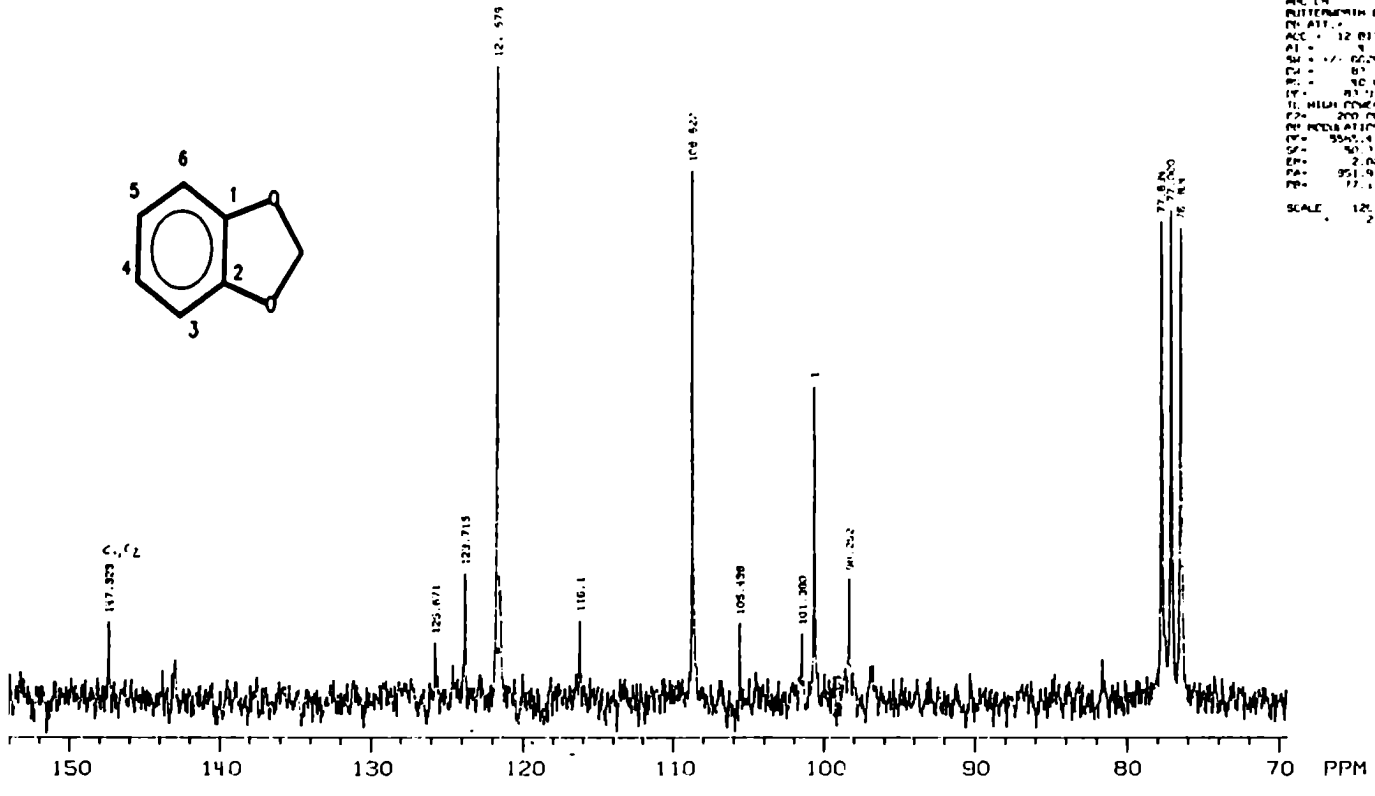
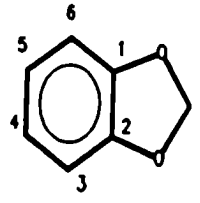
160 LEVEL RECORDING
P2 = 9.00 USEC
P3 = 1.00 USEC
P4 = 1.00 USEC
NO = 110
SIZE = 10.000
AT = 0.00 USEC
SFD ON = 1
SFD OFF = 0
DIFFERENTIAL FILTER ON
CO ATT = 3
ADC = 12 BITS
AT = 0
SW = 1.0000000
FM = 0.0
RG = 10 USEC
DE = 0.0 USEC
TL HIGH POWER ON
P2 = 200.000000
FM MODULATION ON
OP = 5.000.00
FM = 50.000000
PA = 3.00.0
PB = 0.00.0
SCALE = 0.000.000000
7.0000000000



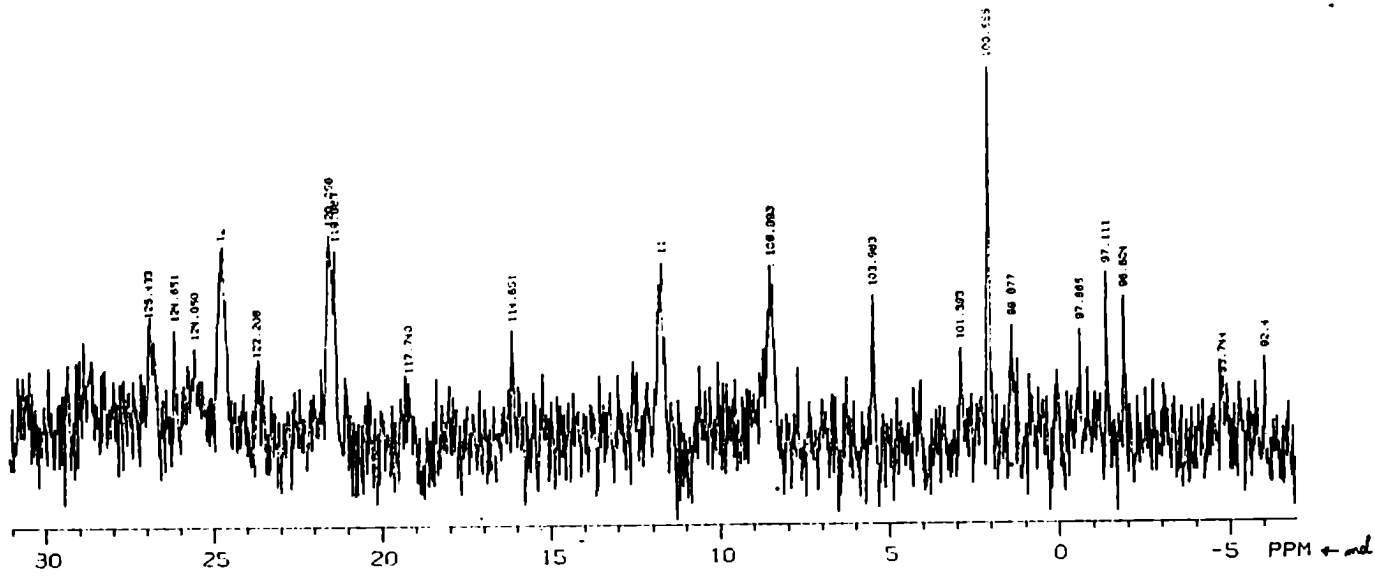
160 LEVEL RECORDING
P2 = 9.00 USEC
P3 = 1.00 USEC
P4 = 1.00 USEC
NO = 110
SIZE = 10.000
AT = 0.00 USEC
SFD ON = 1
SFD OFF = 0
DIFFERENTIAL FILTER ON
CO ATT = 3
ADC = 12 BITS
AT = 0
SW = 1.0000000
FM = 0.0
RG = 10 USEC
DE = 0.0 USEC
TL HIGH POWER ON
P2 = 200.000000
FM MODULATION ON
OP = 5.000.00
FM = 50.000000
PA = 3.00.0
PB = 0.00.0
SCALE = 0.000.000000
7.0000000000

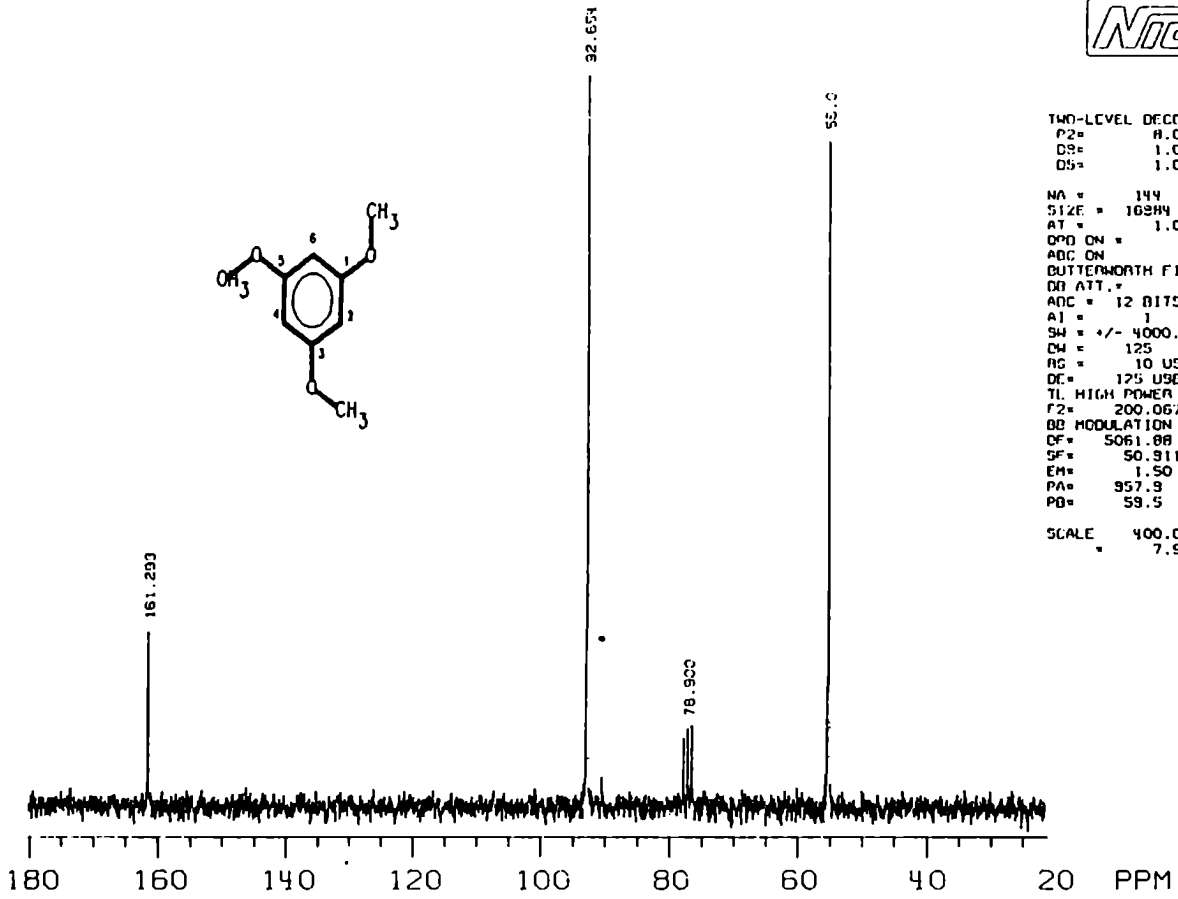
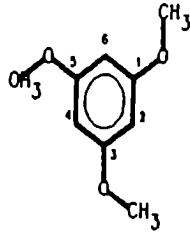


NO LEVEL IN CHANNEL
 F2 = 400.139
 F1 = 101.325
 F0 = 1.000000
 NA = 2048
 SIZE = 16384
 AT = 07/29/81
 EXP CH = 1
 AR CH =
 FILTERS IN CHANNEL
 IN ATT = 3
 ACC = 12.0113
 AT = 2
 SW = 17.000000
 F2 = 400.139
 F1 = 101.325
 F0 = 1.000000
 IL HIGH POWER CH
 F2 = 200.069500
 F1 = 50.662500
 F0 = 1.000000
 SW = 10.000000
 EP = 2.00
 PA = 951.9
 PB = 17.1
 SCALE = 120.000000
 2.500000



NO LEVEL IN CHANNEL
 F2 = 400.139
 F1 = 101.325
 F0 = 1.000000
 NA = 2048
 SIZE = 16384
 AT = 07/29/81
 EXP CH = 1
 AR CH =
 FILTERS IN CHANNEL
 IN ATT = 3
 ACC = 12.0113
 AT = 2
 SW = 17.000000
 F2 = 400.139
 F1 = 101.325
 F0 = 1.000000
 IL HIGH POWER CH
 F2 = 200.069500
 F1 = 50.662500
 F0 = 1.000000
 SW = 10.000000
 EP = 2.00
 PA = 951.9
 PB = 17.1
 SCALE =

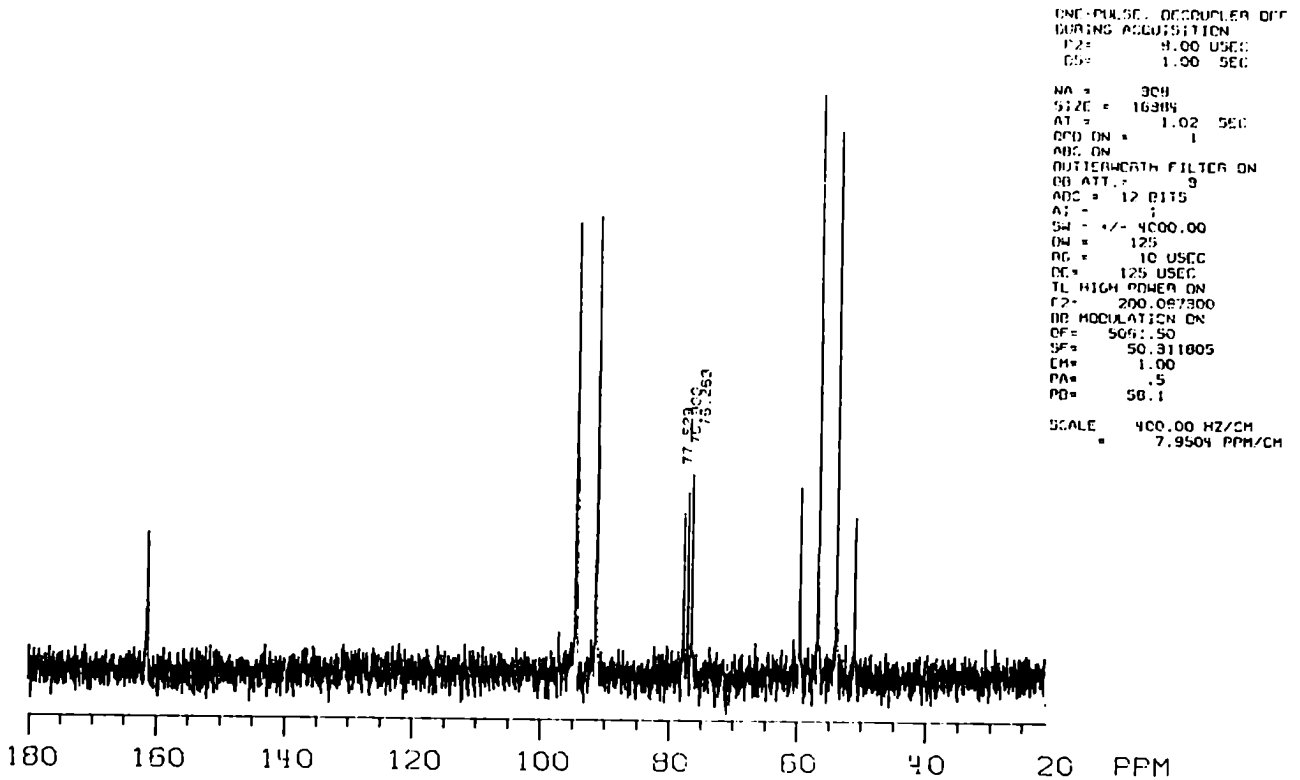




TWO-LEVEL DECOUPLING
P2 = 8.00 USEC
D9 = 1.00 MSEC
D5 = 1.00 SEC

NA = 144
SIZE = 16384
AT = 1.02 SEC
OPD ON = 1
ADC ON
BUTTERWORTH FILTER ON
DB ATT. = 9
ADC = 12 BITS
A1 = 1
SW = +/- 4000.00 A
DN = 125
RC = 10 USEC
DC = 125 USEC
TL HIGH POWER ON
F2 = 200.067900
DB MODULATION ON
CF = 5061.08
SF = 50.311805
EM = 1.50
PA = 957.9
PB = 59.5

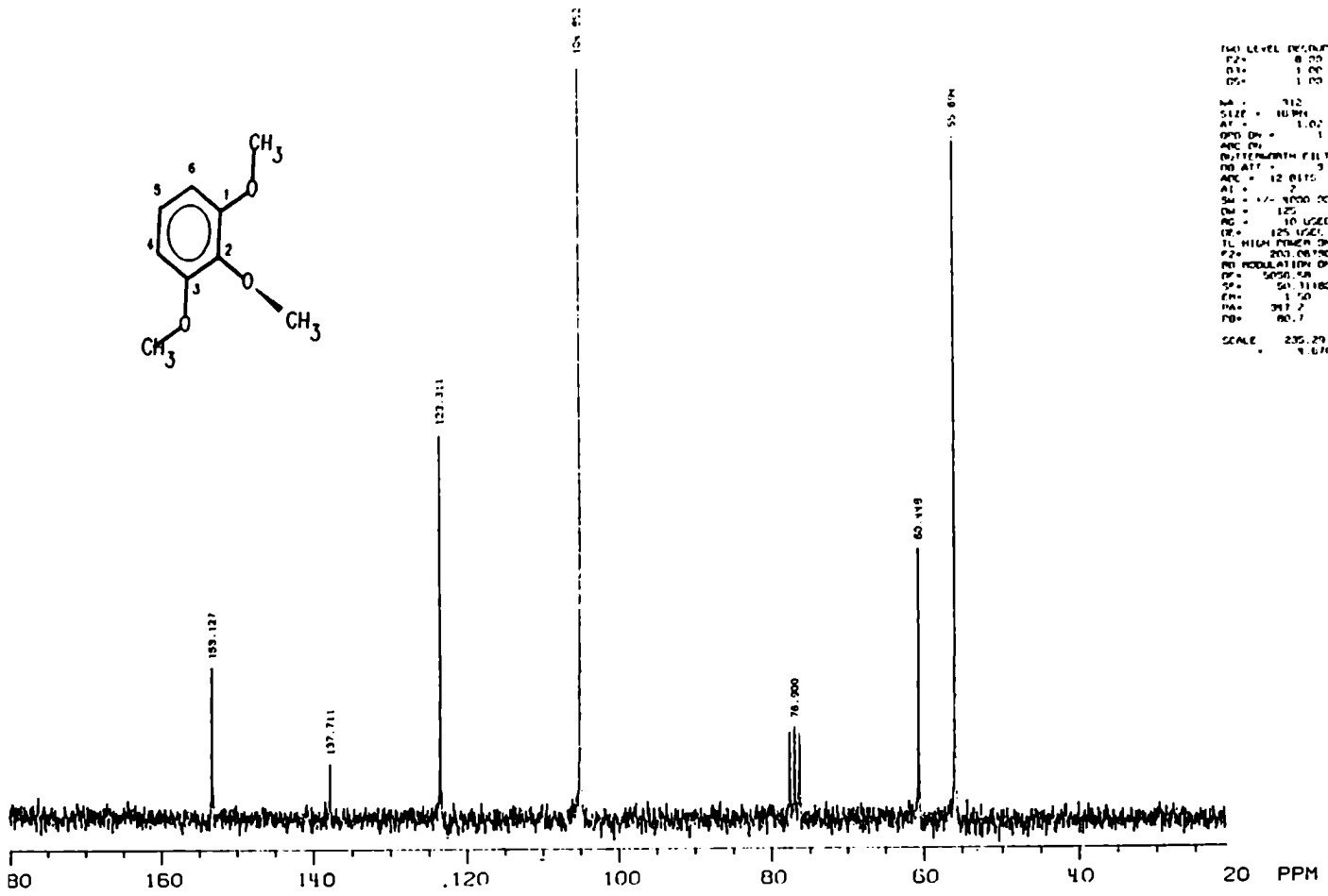
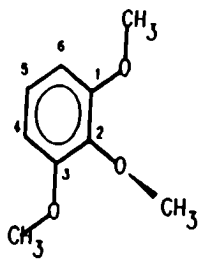
SCALE = 400.00 HZ/CM
7.9504 PPM/CM



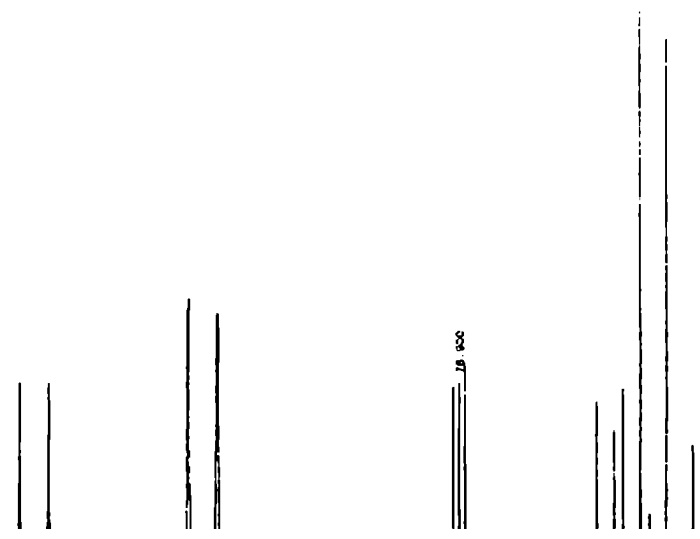
ONE-PULSE DECOUPLER OFF
DURING ACQUISITION
P2 = 8.00 USEC
D9 = 1.00 SEC

NA = 904
SIZE = 16384
AT = 1.02 SEC
OPD ON = 1
ADC ON
BUTTERWORTH FILTER ON
DB ATT. = 9
ADC = 12 BITS
A1 = 1
SW = +/- 4000.00
DN = 125
RC = 10 USEC
DC = 125 USEC
TL HIGH POWER ON
F2 = 200.067300
DB MODULATION ON
CF = 5061.50
SF = 50.311805
EM = 1.00
PA = 1.5
PB = 50.1

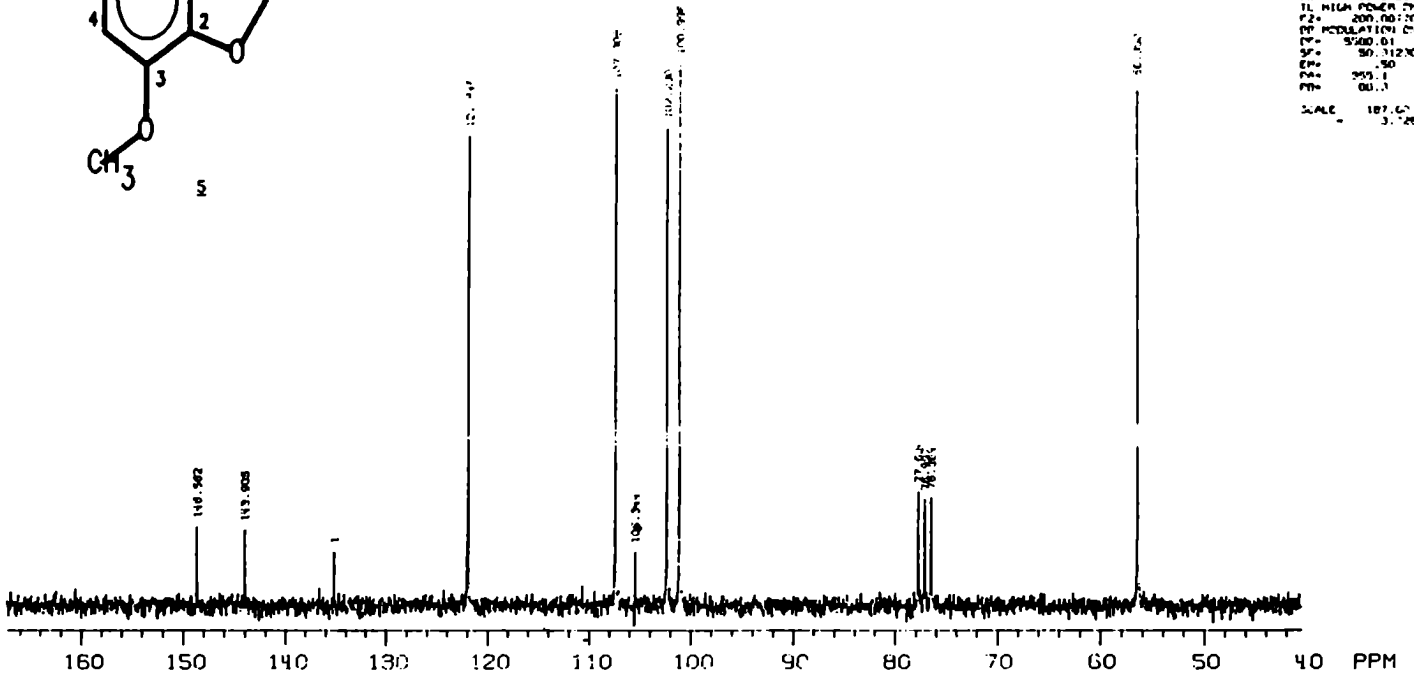
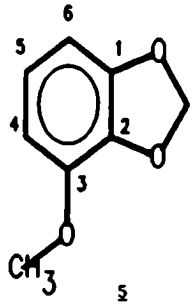
SCALE = 400.00 HZ/CM
7.9504 PPM/CM



F2* 8.00 USEC
 D3* 1.00 USEC
 D5* 1.00 USEC
 NA = 712
 SIZE = 10.00
 AT = 1.00 SEC
 QPD ON = 1
 APC ON
 PATTERN FILTER ON
 PD ATT = 3
 APC = 12.0115
 AI = 2
 SA = 1.000000
 DA = 125
 AG = 10.0000
 DE = 125.0000
 FL HIGH POWER ON
 P2* 203.00 USEC
 PD MODULATION ON
 DP = 5000.00
 CP = 50.111805
 EM = 1.50
 PA = 0.17
 PB = 0.17
 SCALE = 235.20 Hz/PPM
 = 9.6711 PPM/CM



ON - PULSE - DELTA/CM OFF
 PULSING ACQUISITION
 F2* 8.00 USEC
 D3* 1.00 USEC
 NA = 504
 SIZE = 10.00
 AT = 1.00 SEC
 QPD ON = 1
 APC ON
 PATTERN FILTER ON
 PD ATT = 3
 APC = 12.0115
 AI = 1
 SA = 1.000000
 DA = 102.12
 AG = 10.0000
 DE = 10.0000
 FL HIGH POWER ON
 P2* 200.00 USEC
 PD MODULATION ON
 DP = 5000.00
 CP = 50.111805
 EM = 1.50
 PA = 0.17
 PB = 0.17
 SCALE = 207.12 Hz/PPM
 = 9.1108 PPM/CM



TWO LEVEL FOCUSING
 P1 = 4.00 USEC
 P2 = 1.00 USEC
 P3 = 1.00 USEC
 NA = 120V
 FS = 10
 SIZE = 10 MM
 AT = 0.70 MM PZEL
 CPO CN = 1
 APC ON
 PULSPROG WITH FILTER ON
 CP ATT. = 3
 APC = 12.8115
 A1 = 3
 S4 = 17.807.00
 CW = 83
 RC = 90 USEC
 CF = 85 USEC
 TL HIGH POWER ON
 F2 = 200.00000
 RF MODULATION ON
 SF = 500.01
 SP = 30.31200
 SW = .50
 P0 = 250.1
 P10 = 00.1
 SCALE = 107.67 Hz/Cp
 = 3.287 PPM/Cp

APENDICE B: GEOMETRIAS MMX DE FLAVONAS 5,6,7-TRISUSTITUIDAS

APENDICE C: GEOMETRIAS *AB INITIO*

Anisole

rhf 4-31g cpt

Symbolic Z-matrix:

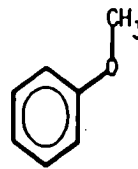
Charge = 0 Multiplicity = 1

M1								
C2	1	r1						
C3	2	r2	1	a1				
C4	3	r3	2	a2	1	180.	0	
C5	4	r4	3	a3	2	0.	0	
C6	5	r5	4	a4	3	0.	0	
C7	6	r6	5	a5	4	0.	0	
H8	3	r7	4	a6	5	120.	0	
H9	4	r8	5	a7	6	120.	0	
O10	5	r9	4	a8	9	0.	0	
C11	10	r10	5	a9	4	0.	0	
H12	11	r11	10	a10	5	120.	0	
H13	11	r12	10	a11	5	60.	0	
H14	11	r13	10	a12	5	300.	0	
H15	6	r14	5	a13	10	0.	0	
H16	7	r15	2	a14	1	0.	0	

 Gaussian 86: SC540-CTSS-066RevC 27-Oct-1986
 2C-OCT-1988 22:10:21

! Optimized Parameters !
 ! (Angstroms and Degrees) !

Name	Value	Derivative	Information (Atomic Units)
r1	1.0713	-DE/DX =	-0.000035
r2	1.3787	-DE/CX =	-0.000027
r3	1.3876	-DE/CX =	0.000008
r4	1.3818	-DE/CX =	-0.000022
r5	1.3872	-DE/CX =	-0.000156
r6	1.3768	-DE/CX =	0.000006
r7	1.0721	-DE/CX =	-0.000045
r8	1.0657	-DE/DX =	-0.000081
r9	1.37	-DE/DX =	0.000101
r10	1.4254	-DE/DX =	0.000002
r11	1.0743	-DE/CX =	-0.000052
r12	1.0822	-DE/DX =	-0.000042
r13	1.0822	-DE/DX =	-0.000044
r14	1.0698	-DE/CX =	-0.000022
r15	1.0719	-DE/CX =	-0.000039
a1	120.4044	-DE/CX =	0.000017
a2	120.7750	-DE/CX =	-0.000014
a3	119.4411	-DE/CX =	-0.000127
a4	120.1558	-DE/CX =	-0.000024
a5	119.8802	-DE/CX =	-0.000267
a6	119.1362	-DE/CX =	0.000091
a7	121.0403	-DE/DX =	0.000088
a8	123.9677	-DE/DX =	0.000371
a9	121.7582	-DE/DX =	0.000151
a10	106.1253	-DE/CX =	0.000019
a11	110.8471	-DE/CX =	0.000178
a12	110.8808	-DE/CX =	0.000029
a13	118.3906	-DE/DX =	0.000006
a14	119.983	-DE/CX =	0.000025



STOICHIOMETRY C7H8O
 FRAMEWORK GROUP C1X(C7H8O)J
 DEG. OF FREEDOM 42
 FULL POINT GROUP
 LARGEST ABELIAN SUBGROUP C1
 LARGEST CONCISE ABELIAN SUBGROUP C1

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	1	-3.333247	0.561359	0.000029
2	6	-2.277186	0.330491	-0.000330
3	6	-1.340090	1.344891	-0.000346
4	6	0.021357	1.059687	-0.000806
5	6	0.448161	-0.264216	-0.001257
6	6	-0.503187	-1.294042	-0.001241
7	6	-1.848358	-0.995047	-0.000782
8	1	-1.468799	-2.383097	0.000006
9	1	0.732531	1.871151	-0.000807
10	8	1.776343	-0.706857	-0.001746
11	6	2.765140	0.330336	-0.001771
12	1	3.761709	-0.116110	-0.002167
13	1	2.651541	0.955614	0.000871
14	1	2.784602	1.044545	-0.003024
15	1	-0.158638	-2.319718	-0.001594
16	1	-2.575452	-1.797683	-0.000774

Veratrole

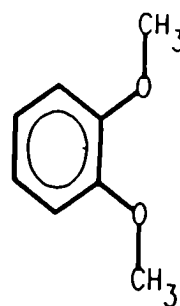
Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

Atom	Order	Distance	Angle	Dihedral	Element
C1					
C2	1	r1			
C3	2	r2	1		
C4	3	r3	2		
C5	4	r4	3	1	C.
C6	5	r5	4	2	C.
O7	1	r6	6	3	C.
H9	8	r8	7	6	180.
H10	8	r9	7	1	180.
H11	8	r10	7	1	60.
O12	2	r11	3	4	300.
C13	12	r12	2	3	180.
H14	13	r13	12	2	C.
H15	13	r14	12	2	180.
H16	13	r15	12	2	60.
H17	3	r16	2	12	300.
H18	4	r17	5	6	C.
H19	5	r18	4	3	180.
H20	6	r19	1	7	180.

! Optimized Parameters !
! (Angstroms and Degrees) !

Name	Value	Derivative information (Atomic Units)
r1	1.3999	-DE/DX = 0.0C0062
r2	1.3756	-DE/DX = 0.0C0041
r3	1.391	-DE/DX = -0.000033
r4	1.3719	-DE/DX = 0.0C0085
r5	1.391	-DE/DX = 0.000078
r6	1.3641	-DE/DX = -0.0C0029
r7	1.4239	-DE/DX = 0.000039
r8	1.0741	-DE/DX = -0.0C0045
r9	1.0826	-DE/DX = -0.0C0032
r10	1.0826	-DE/DX = -0.0C0032
r11	1.3641	-DE/DX = -0.00004
r12	1.4239	-DE/DX = 0.0C0044
r13	1.0741	-DE/DX = -0.000045
r14	1.0825	-DE/DX = 0.0C0037
r15	1.0825	-DE/DX = 0.000037
r16	1.0694	-DE/DX = 0.
r17	1.0712	-DE/DX = 0.000033
r18	1.0712	-DE/DX = 0.0C0015
r19	1.0694	-DE/DX = 0.000011
a1	119.4959	-DE/DX = -0.0C0037
a2	120.6915	-DE/DX = -0.0C0141
a3	119.8223	-DE/DX = -0.000241
a4	119.7856	-DE/DX = 0.0C0247
a5	124.0127	-DE/DX = -0.00C124
a6	121.548	-DE/DX = -0.0C0016
a7	105.9599	-DE/DX = -0.000029
a8	110.9809	-DE/DX = -0.000026
a9	110.9809	-DE/DX = -0.000026
a10	124.005	-DE/DX = 0.0C0014
a11	121.55	-DE/DX = -0.0C0014
a12	105.9609	-DE/DX = -0.0C0038
a13	110.9799	-DE/DX = -0.000022
a14	110.9799	-DE/DX = -0.0C0022
a15	120.0592	-DE/DX = 0.00009
a16	120.6688	-DE/DX = -0.0C0075
a17	120.6463	-DE/DX = 0.000129
a18	120.0719	-DE/DX = -0.0C0043



STOICHIOMETRY C8H10O2
 FRAMEWORK GROUP CS[36(C8H6O2),X(H4)]
 DEG. OF FREEDOM 35
 FULL POINT GROUP CS
 LARGEST ABELIAN SUBGROUP CS
 LARGEST CONCISE ABELIAN SUBGROUP CS
 NOP 2
 NOP 2
 NOP 2

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	6	-0.221090	-0.673499	0.000000
2	6	0.000000	0.708832	0.000000
3	6	1.289258	1.188509	0.000000
4	6	2.371764	0.314976	0.000000
5	6	2.155238	-1.039729	0.000000
6	6	0.854662	-1.531482	0.000000
7	8	-1.522793	-1.081347	0.000000
8	6	-1.870511	-2.462037	0.000000
9	1	-2.944476	-2.495939	0.000000
10	1	-1.475407	-2.961472	0.875398
11	1	-1.475407	-2.961472	-0.875398
12	8	-1.109332	1.502653	0.000000
13	6	-1.009090	2.923020	0.000000
14	1	-2.018427	3.290348	0.000000
15	1	-0.477490	3.274061	-0.875323
16	1	-0.477490	3.274061	0.875323
17	1	1.468537	2.242774	0.000000
18	1	3.367823	0.709103	0.000000
19	1	2.979097	-1.724365	0.000000
20	1	0.695457	-2.589086	0.000000

 Gaussian B6: VAX-VMS-GB6RevC 30-Apr-1986
 VAX-B300 VMS-4.7 Thu 3-MAR-1988

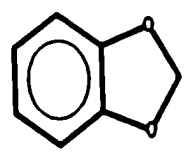
 BENZENE O O CH2 OPTIMIZATION OF GEOMETRY # HF /4-31G OPT

Symbolic Z-matrix:
 Charge = 0 Multiplicity = 1

Atom	Element	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	P1	P2	P3	P4	P5	
1	C																																	
2	C															1																		
3	C															2							1						180.					0
4	C															3							2						0.					0
5	C															4							3						0.					0
6	C															5							4						0.					0
7	H															2							1						0.					0
8	H															3							8						P1					0
9	H															4							5						P2					0
10	H															4							9						P3					0
11	H															5							4						180.					0
12	H															2							1						0.					0
13	H															9							4						P4					0
14	H															9							4						P5					0

 ! Optimized Parameters !
 ! (Angstroms and Degrees) !

Name	Value	Derivative information (Atomic Units)
R1	1.0709	-DE/DX = 0.000003
R2	1.3955	-DE/DX = 0.000022
R3	1.3637	-DE/DX = -0.000085
R4	1.3758	-DE/DX = 0.000076
R5	1.3636	-DE/DX = 0.000028
R6	1.3955	-DE/DX = 0.000024
R7	1.0691	-DE/DX = -0.000014
R8	1.3862	-DE/DX = 0.000002
R9	1.4445	-DE/DX = -0.000014
R10	1.3863	-DE/DX = -0.000055
R11	1.0691	-DE/DX = 0.000001
R12	1.0709	-DE/DX = 0.000003
R13	1.0729	-DE/DX = -0.000042
R14	1.0732	-DE/DX = -0.000049
A1	119.1969	-DE/DX = -0.000013
A2	116.8165	-DE/DX = 0.000015
A3	122.0721	-DE/DX = 0.000042
A4	122.0603	-DE/DX = 0.000167
A5	116.8238	-DE/DX = 0.000119
A6	121.9811	-DE/DX = 0.000008
A7	128.4263	-DE/DX = -0.000077
A8	107.6622	-DE/DX = -0.000155
A9	109.5316	-DE/DX = -0.000164
A10	121.1966	-DE/DX = -0.000011
A11	119.6936	-DE/DX = -0.000009
A12	109.5623	-DE/DX = 0.000137
A13	109.5622	-DE/DX = 0.000128
P1	-0.0889	-DE/DX = 0.000012
P2	-0.4911	-DE/DX = 0.000014
P3	0.0531	-DE/DX = -0.000037
P4	118.7172	-DE/DX = -0.000002
P5	-117.2201	-DE/DX = -0.000195

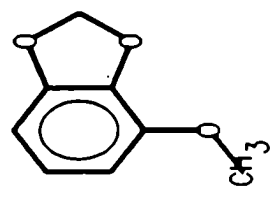


STOICHIOMETRY C8H8O3
 FRAMEWORK GROUP C1[X(C8H8O3)]
 DEG. OF FREEDOM 51
 FULL POINT GROUP C1
 LARGEST ABELIAN SUBGROUP C1
 LARGEST CONCISE ABELIAN SUBGROUP C1

NOP 1
 NOP 1
 NOP 1

Optimized Parameters
 (Angstroms and Degrees)

Name	Value	Derivative Information (Atomic Units)
R1	1.069	-DE/DX = -0.00003
R2	1.393	-DE/DX = 0.000022
R3	1.3711	-DE/DX = -0.000073
R4	1.3693	-DE/DX = 0.000221
R5	1.369	-DE/DX = 0.000097
R6	1.3881	-DE/DX = 0.000098
R7	1.3594	-DE/DX = -0.000094
R8	1.3858	-DE/DX = -0.000056
R9	1.4423	-DE/DX = -0.000027
R10	1.3832	-DE/DX = -0.000038
R11	1.0683	-DE/DX = -0.000017
R12	1.0709	-DE/DX = 0.000002
R13	1.073	-DE/DX = -0.000024
R14	1.0732	-DE/DX = -0.000028
R15	1.4278	-DE/DX = -0.000001
R16	1.0747	-DE/DX = -0.000023
R17	1.0812	-DE/DX = -0.000001
R18	1.0812	-DE/DX = -0.000001
A1	119.869	-DE/DX = 0.000059
A2	116.8195	-DE/DX = -0.000248
A3	121.6374	-DE/DX = 0.000058
A4	122.8169	-DE/DX = 0.000046
A5	116.1022	-DE/DX = 0.000247
A6	125.068	-DE/DX = 0.000088
A7	128.3055	-DE/DX = 0.000143
A8	107.2508	-DE/DX = 0.000161
A9	109.3213	-DE/DX = -0.000132
A10	121.4329	-DE/DX = 0.000031
A11	118.9132	-DE/DX = 0.000053
A12	109.6742	-DE/DX = 0.000067
A13	109.6777	-DE/DX = 0.000007
A14	121.5783	-DE/DX = 0.000015
A15	105.3421	-DE/DX = 0.000038
A16	111.0213	-DE/DX = 0.000044
A17	111.0247	-DE/DX = 0.000044
P1	-0.0621	-DE/DX = 0.000006
P2	-0.3161	-DE/DX = 0.000043
P3	0.0421	-DE/DX = 0.000004
P4	118.3618	-DE/DX = 0.000034
P5	-117.4282	-DE/DX = -0.000121
P6	0.1762	-DE/DX = -0.000016
P7	179.8148	-DE/DX = 0.000012
P8	298.5792	-DE/DX = 0.000001
P9	61.0465	-DE/DX = 0.000023



GAUS 'N 86 IBM/VF-MVS-G86REVC/B 15 January 1988
 11-NOV-1988 20:07:59

OPTIMIZATION OF GEOMETRY
 Symbolic Z-matrix:
 Charge = 0 Multiplicity = 1
 #P HF /4-31G OPT

H	C	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R18
		1	2	3	4	5	6	3	4	9	5	6	7	10	10	8	16	16	16
		1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	2	9	9	3	8	8	8	8
		A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17	
		1	2	3	4	5	6	1	8	5	4	1	4	4	2	3	3	3	3
		180.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	P1	P2	P3	180.	0.	P4	P5	P6	P7	P8	P9

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	X	Y	Z
1	1	2.393035	1.574129	-0.000282
2	6	1.356638	1.276091	-0.000375
3	6	1.018186	-0.082176	-0.001325
4	6	-0.341943	-0.383469	-0.001381
5	6	-1.306762	0.607536	-0.000543
6	6	-0.977555	1.950165	0.000396
7	6	0.376670	2.258578	0.000459
8	8	1.896415	-1.170530	-0.002223
9	8	-0.931502	-1.660440	-0.003896
10	6	-2.354037	-1.384374	0.004436
11	8	-2.591129	0.045393	-0.001420
12	1	-1.737966	2.717794	0.001047
13	1	0.682505	3.297393	0.001179
14	1	-2.821850	-1.836740	-0.886140
15	1	-2.809590	-1.826936	0.906467
16	6	3.284252	-0.811236	0.002683
17	1	3.841956	-1.749496	0.005204
18	1	3.567671	-0.239605	-0.885749
19	1	3.561271	-0.238601	0.892486

RESUMEN

Para el estudio de las interacciones que rigen la conformación de un conjunto de flavonas de origen natural 5,6,7-trisustituídas con sustituyentes oxigenados, se utilizaron como modelo un conjunto de metoxi-, hidroxil- y metilendioxi-bencenos. Estos compuestos modelo, cuando no obtenidos comercialmente, fueron sintetizados. Se realizaron y asignaron los espectros de ^{13}C -RMN acoplados y desacoplados, y de ^{17}O -RMN de los mismos. Se encontraron diversas tendencias experimentales novedosas relacionadas con la conformación de los sustituyentes oxigenados de éstos compuestos. Estas tendencias se sistematizaron y se complementó su estudio mediante cálculos cuánticos de geometrías, desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento. Una sistematización de datos en estos compuestos permitió ahondar en la comprensión de las interacciones y de los factores estructurales que dan origen a las tendencias señaladas por los parámetros de resonancia magnética nuclear.

Así, se encontró que a) el efecto *orto* de sustituyente del grupo metoxilo sobre los desplazamientos químicos de carbono depende fuertemente de la conformación de este grupo. Se realizó un estudio sistemático a fin de cuantificar esta dependencia en anisoles *orto*-sustituídos. Aunque se observó alguna dispersión de los valores, se obtuvieron los siguientes valores promedio: efecto *orto cis* = -17.7 ppm, efecto *orto trans* = -10.1 ppm. El cálculo teórico IGLO reproduce esta tendencia. Esta gran diferencia puede ser utilizada para determinar la conformación preferencial del grupo metoxilo en diferentes metil aril éteres asumiendo que los valores del anisol pueden extrapolarse a otros compuestos aromáticos. Se analizó este efecto en otros compuestos aromáticos. La relación de este efecto conformacional con el grado de enlace π se pone en evidencia. El conocimiento de este efecto permite la mejor asignación de señales de espectros para este tipo de compuestos. b) Se analizó la influencia

del par no ligante tipo sp^2 sobre los acoplamientos carbono-hidrógeno a un enlace adyacentes. Experimentalmente, el acoplamiento $^1J_{C-H}$ para el enlace C-H *cis* al par no ligante es 6.6 Hz mayor que el respectivo acoplamiento para el enlace C-H adyacente al grupo metilo del metoxilo. Los acoplamientos calculados teóricamente con el método CLOPPA reproducen esta tendencia experimental, surgiendo la diferencia en $^1J_{C-H}$ de modificaciones de la función de onda del estado fundamental. Esta diferencia puede ser utilizada para la predicción de la conformación de metil aril éteres, así como para la asignación de señales de espectros de este tipo de compuestos. c) Se analizaron los efectos de sustituyente sobre los desplazamientos de ^{17}O -RMN, y se estimaron las contribuciones electrónica y estérica al efecto *orto* de un metoxilo sobre un sustituyente oxigenado unido a un anillo aromático. d) Se realizó una estimación experimental del efecto aceptor y dador de puente de hidrógeno sobre los desplazamientos de oxígeno dicoordinado. Se encontró que ambos efectos producen un apantallamiento de este núcleo, contrariamente a lo postulado previamente en la literatura. Los cálculos LORG reprodujeron teóricamente las tendencias experimentales encontradas.

Los estudios realizados permitieron profundizar en la comprensión de las interacciones que rigen las conformaciones de estos sustituyentes oxigenados. Así, para el grupo metoxilo se encontró evidencia experimental que sostiene la hipótesis de i) una interacción de origen electrostático entre el metilo del metoxilo y el carbono *orto cis* al grupo metoxilo. Esta interacción novedosa, en complemento con la interacción de resonancia, permiten explicar la preferencia conformacional que adopta el grupo metoxilo en anillos aromáticos asimétricos, el apantallado del carbono *orto cis* al metoxilo, el desapantallado del carbono del metilo al salirse el metoxilo del plano, el apantallado del carbono *orto trans* al metileno del grupo metilendioxilo. Se postulan, además, ii) una interacción entre pares no ligantes en el plano del anillo de sustituyentes oxigenados, iii) interacción entre los pares no ligantes del sustituyente oxigenado y el enlace $C_{orto}-H$ adyacente, iv) una interacción de puente de hidrógeno atractiva que apantalla a los oxígenos dador y aceptor de puente de hidrógeno.

Finalmente, los espectros de ^{13}C -RMN de las flavonas 5,6,7-trisustituídas fueron asignados en base a los efectos de los sustituyentes teniendo en cuenta la conformación de los mismos. Las geometrías de estos compuestos se obtuvieron mediante mecánicas moleculares. Se correlacionan los datos de carbono con los parámetros estructurales calculados. Se realizó, hasta el momento de la presentación de esta tesis, la síntesis de dos de estas flavonas, y se asignaron sus señales de ^{17}O -RMN.

Rodolfo R. Bricelj
Augusto R. Bricelj



Tres transformaciones del espíritu os menciona: cómo el espíritu se convierte en camello, y el camello en león, y el león, por fin, en niño.

Hay muchas cosas pesadas para el espíritu, para el espíritu fuerte, paciente, en el que habita la veneración: su fortaleza demanda cosas pesadas, e incluso las más pesadas de todas.

¿Qué es pesado? así pregunta el espíritu paciente, y se arrodilla, igual que el camello, y quiere que se le cargue bien.

¿Qué es lo más pesado, héroes? así pregunta el espíritu paciente, para que ya cargue con ello y mi fortaleza se regocije.

¿Acaso no es: humillarse para hacer daño a la propia soberbia? ¿Hacer brillar la propia tontería para burlarse de la propia sabiduría?

¿O acaso es: apartarnos de nuestra causa cuando ella celebra su victoria? ¿Subir a altas montañas para tentar al tentador?

¿O acaso es: alimentarse de las bellotas y de la hierba del conocimiento y sufrir hambre en el alma por amor a la verdad?

¿O acaso es: estar enfermo y enviar a paseo a los consoladores, y hacer amistad con sordos, que nunca oyen lo que tú quieres?

¿O acaso es: sumergirse en agua sucia cuando ella es el agua de la verdad, y no apartar de sí las frías ranas y los calientes sapos?

¿O acaso es: amar a quienes nos desprecian y tender la mano al fantasma cuando quiere causarnos miedo?

Con todas estas cosas, las más pesadas de todas, carga el espíritu paciente: semejante al camello que corre al desierto con su carga, así corre él a su desierto.

Pero en lo más solitario del desierto tiene lugar la segunda transformación: en león se transforma aquí el espíritu, quiere conquistar su libertad como se conquista una presa, y ser señor en su propia desierto.

Aquí busca a su última señor: quiere convertirse en enemigo de él y de su último dios, con el gran dragón quiere pelear para conseguir la victoria.

¿Quién es el gran dragón, al que el espíritu no quiere seguir llamando señor ni dios? "Tú debes" se llama el gran dragón. Pero el espíritu del león dice "yo quiero".

"Tú debes" le cierra el paso, brilla como el oro, es un animal escamoso, y en cada una de sus escamas brilla áureamente el "¡Tú debes!"

Valores milenarios brillan en esas escamas, y el más poderoso de todos los dragones habla así: "todos los valores de las cosas- brillan en mí".

"Todos los valores han sido ya creados, y yo soy- todos los valores creados. ¡En verdad, no debe seguir habiendo ningún "Yo quiero!". Así habla el dragón.

Hermanos míos, ¿para qué se precisa que haya el león en el espíritu? ¿Por qué no basta la bestia de carga, que renuncia a todo y es respetuosa?

Crear valores nuevos- tampoco el león es aún capaz de hacerlo: mas crearse libertad para un nuevo crear- eso sí es capaz de hacerlo el poder del león.

Crearse libertad y un no santo incluso frente al deber: para ella, hermanos míos, es preciso el león.

Tomarse el derecho de nuevos valores- ése es el tomar más horrible para un espíritu paciente y respetuosa. En verdad, eso es para él robar, y cosa propia de un animal de rapiña.

En otro tiempo el espíritu amó el "tú debes" como su cosa más santa: ahora tiene que encontrar ilusión y capricho incluso en lo más santo, de modo que robe el quedar libre de su amor: para ese robo se precisa el león.

Pero decidme, hermanos míos, ¿qué es capaz de hacer el niño que ni siquiera el león ha podido hacerlo? ¿Por qué el león capaz tiene que convertirse todavía en niño?

Inocencia es el niño, y olvidado, un nuevo comienzo, un juego, una rueda que se mueve por sí misma, un primer movimiento, un santo decir sí.

Sí, hermanos míos, para el juego del crear se precisa un santo decir sí: el espíritu quiere ahora su voluntad, el retirado del mundo conquista ahora su mundo.

Tres transformaciones del espíritu os he mencionado: cómo el espíritu se convirtió en camello, y el camello en león, y el león, por fin, en niño.--

Así habló Zaratustra.
Y entonces residía en la ciudad que es llamada:
La Vaca Multicolor.