

Aspectos Físicoquímicos y Sintéticos de la Oligomerización de Ciclohexadienodiolos Quirales

Trabajo presentado por Patricia Saenz Méndez para aspirar al Título de Doctora en Química

Dr. Gustavo Seoane
(Director de Tesis)

Dr. Oscar N. Ventura
(Director de Tesis)

Dr. Hugo Cerecetto

Dr. Darío Estrín

Dr. Alvaro Mombrú

Facultad de Química, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay, Noviembre de 2006

Índice general

Resumen	XVII
Capítulo 1. Introducción	1
Referencias	6
Capítulo 2. Antecedentes	7
2.1. Antecedentes Experimentales	7
2.1.1. Generalidades	7
2.1.2. Dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos	7
2.1.3. Desde las características estructurales hacia un diseño racional de la síntesis orgánica	8
2.1.4. Funcionalización de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	12
2.1.4.1. Epoxidación de alcoholes alílicos	12
2.1.4.1.1. Epoxidación de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	15
2.1.4.2. Reacciones de epóxidos y sus mecanismos	16
2.1.4.2.1. Reacciones de apertura de epóxidos	16
2.1.4.2.2. Apertura de epóxidos derivados de <i>cis</i> -halociclohexadienodiolos	18
2.1.4.3. Reactividad como dienos	21
2.1.4.3.1. Reacciones pericíclicas	22
2.1.4.3.2. La reacción de Diels-Alder	23
2.1.4.3.2.1. Orbitales moleculares y sus interacciones. Reglas de selección para cicloadiciones [4+2]	23
2.1.4.3.2.2. Dieno y dienófilo	28
El dienófilo	28
El dieno	30
2.1.4.3.2.3. Regioselectividad en las reacciones de Diels-Alder	32
2.1.4.3.2.4. Estereoquímica en las reacciones de Diels-Alder	33
Estereoespecificidad: el principio <i>cis</i>	34
Estereoselectividad: la regla <i>endo</i> de Alder	35
2.1.4.3.2.5. Cicloadiciones de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	36
2.1.5. Ciclitoles: el objetivo sintético y los bloques de construcción	39
2.1.5.1. Inositoles y conduritoles. Contexto histórico e importancia	39
2.1.5.2. Síntesis de inositoles y conduritoles	41
2.1.5.2.1. Inositoles	42
2.1.5.2.2. Conduritoles	47
2.1.5.3. Oligoinositoles. Una nueva clase de mimicos de carbohidratos	50
2.2. Antecedentes Teóricos	54
2.2.1. Generalidades	54
2.2.2. Aproximación de Born-Oppenheimer y aproximación de los núcleos fijos	56
2.2.3. Metodología Hartree-Fock	57
2.2.4. Correlación electrónica	62

2.2.5. Teoría de Funcionales de la Densidad	63
2.2.5.1. La densidad electrónica como variable fundamental	63
2.2.5.2. El modelo de Thomas-Fermi	65
2.2.5.3. La aproximación de Slater al intercambio Hartree-Fock	65
2.2.5.4. Teoremas de Hohenberg-Kohn	67
2.2.5.4.1. Primer Teorema de Hohenberg-Kohn: prueba de existencia	67
2.2.5.4.2. Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn: el principio variacional	69
2.2.5.5. Consecuencias prácticas de la ausencia de la función de onda	70
2.2.5.6. La aproximación de Kohn-Sham	71
2.2.5.7. Las ecuaciones de Kohn-Sham	72
2.2.5.8. La energía de intercambio-correlación en los esquemas de Kohn-Sham y Hartree-Fock	76
2.2.5.9. Orbitales de Kohn-Sham: una solución brillante con significado físico cualitativo	77
2.2.5.10. La búsqueda de funcionales de intercambio-correlación aproximados	78
2.2.5.11. La aproximación de la densidad local y densidad de espín local	78
2.2.5.12. La aproximación del gradiente generalizado	80
2.2.5.13. Funcionales híbridos	82
2.2.6. Estudios teóricos de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos y sus derivados	85
2.2.6.1. <i>Cis</i> -ciclohexadienodiolos y sus acetónidos	85
2.2.6.2. Epóxidos derivados de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	86
2.2.6.3. Cicloadiciones de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	87
2.2.6.4. Inositolos y sus oligómeros	87
Referencias	89
Capítulo 3. Objetivos y estrategias	94
3.1. Objetivos Experimentales	96
3.2. Objetivos de Química Teórica	96
Capítulo 4. Resultados y discusión	97
4.1. Resultados experimentales y discusión	97
4.1.1. Preparación de los <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos quirales	97
4.1.2. Síntesis de los bloques de construcción quirales oxigenados	98
4.1.3. Reacciones de acoplamiento mediante apertura de epóxidos	103
4.1.4. Síntesis de los bloques de construcción quirales nitrogenados	121
4.1.5. Síntesis de dímeros unidos por un puente amino	122
4.1.6. Hacia la búsqueda de nuevas arquitecturas tridimensionales	124
4.1.7. Formación de dímeros mediante reacciones de cicloadición	131
4.2. Resultados teóricos y discusión	135
4.2.1. Generalidades	135
4.2.2. Características estructurales de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos y sus derivados acetónido	136
4.2.3. Propiedades termoquímicas y características electrónicas de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos y sus derivados acetónido	145

4.2.4. Características estructurales y electrónicas de los epóxidos derivados de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	149
4.2.5. Reacciones de apertura de epóxidos en presencia de diferentes catalizadores	161
4.2.5.1. Reacciones de apertura de epóxidos catalizada por ácidos de Brönsted	162
4.2.5.2. Reacciones de apertura de epóxidos catalizada por ácidos de Lewis	174
4.2.5.2.1. Características estructurales y electrónicas de los complejos epóxido-BF ₃	174
4.2.5.2.2. Estudio teórico de algunos complejos de metanol, ácido acético, dimetil éter, dietil éter y óxido de etileno con trifluoruro de boro	180
4.2.5.2.3. Estudio teórico de la apertura de epóxidos vinílicos catalizada por BF ₃ . Reactividad diferencial de alcohol 4-metoxibencílico y ácido <i>m</i> -clorobenzoico	181
4.2.6. BF ₃ como dador de fluor en la apertura de epóxidos. Estudio teórico de la formación de fluorohidrinas	187
4.2.7. Características estructurales de los derivados de ciclitoles unidos por uno o más puentes	192
4.2.8. Estudio teórico de la dimerización estereo- y regioselectiva de derivados isopropilidénicos de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	202
4.2.8.1. Selectividad facial- π en las reacciones de Diels-Alder de derivados de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	202
4.2.8.2. Estudio teórico de la regioselectividad en las cicloadiciones consideradas	203
4.2.8.3. Estereoselectividad en las cicloadiciones de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	208
4.2.8.4. Estudio teórico de las estructuras de transición para los aductos obtenidos	210
Referencias	215
Capítulo 5. Conclusiones y perspectivas	220
Capítulo 6. Parte experimental	222
6.1. Generalidades	222
6.2. Técnicas	224
Referencias	241
Anexo	242

Índice de Figuras

Figura 1	Oligoinositoles unidos a través de un solo puente a partir de ciclohexadienodiolos	3
Figura 2	Sintones involucrados en la oligomerización de ciclohexadienodiolos	4
Figura 3	Metabolismo de compuestos aromáticos en procariotas	8
Figura 4	Configuración absoluta de <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos	9
Figura 5	Características de los <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos quirales, X=halógeno	9
Figura 6	Ciclohexadienodiolos en síntesis enantioespecífica	10
Figura 7	Mecanismo de la reacción de epoxidación con peroxiácidos	12
Figura 8	Efecto director del grupo hidroxilo en la epoxidación con peroxiácidos	13
Figura 9	Enantiómeros de tartrato de dietilo	13
Figura 10	Epoxidación asimétrica de Sharpless de alcoholes alílicos	14
Figura 11	Mecanismo propuesto para la epoxidación asimétrica de Sharpless	14
Figura 12	Complejos tipo salen usados en epoxidaciones asimétricas	15
Figura 13	Estereoselectividad en la epoxidación para diferentes grupos protectores	15
Figura 14	Estereo- y regioselectividad en la epoxidación del diol libre	16
Figura 15	Estereoquímica de la apertura en sistemas cíclicos	16
Figura 16	Regioquímica de la apertura de epóxidos catalizada por ácidos próticos	17
Figura 17	Estructura espacial esquemática de epóxidos derivados de halociclohexadienodiolos	19
Figura 18	Síntesis de (-)-pinitol	19
Figura 19	Apertura divergente hacia azidohidrinias intermedias en la síntesis de esfingosinas	20
Figura 20	Epóxido derivado de clorociclohexadienodiol como intermedio en la síntesis de manojirimicina	20
Figura 21	Apertura de epóxido vinílico con reactivos organometálicos	21
Figura 22	Cicloadición de Diels-Alder	23
Figura 23	Construcción de orbitales moleculares π de etileno a partir de los orbitales atómicos correspondientes	24
Figura 24	Orbitales moleculares π de 1,3-butadieno	25
Figura 25	Interacciones suprafaciales y antarafaciales	26
Figura 26	Disposición espacial de 1,3-butadieno y eteno durante el curso de la reacción de cicloadición	26
Figura 27	Proceso térmico, reactivos en el estado fundamental	27
Figura 28	Proceso fotoquímico, interacción a través del estado excitado	28
Figura 29	Efecto de los sustituyentes atrayentes de electrones en la energía del LUMO del dienófilo	29
Figura 30	Interacción entre HOMO _{dienófilo} y LUMO _{dieno} en una reacción de Diels-Alder con demanda inversa de electrones	30
Figura 31	Efecto de los sustituyentes dadores de electrones en la energía del HOMO del dieno	31
Figura 32	Ejemplos de cicloadiciones con demanda normal e inversa	31
Figura 33	Regioquímica en la cicloadición [4+2]	32

Figura 34	Regioquímica en la cicloadición [4+2] racionalizada a partir de los coeficientes de los orbitales moleculares	33
Figura 35	Principio cis. Dienófilos disustituidos	34
Figura 36	Principio cis. Dienos con isomería <i>cis-trans</i>	35
Figura 37	Regla endo de Alder. Adición endo y exo	35
Figura 38	Interacciones orbitales secundarias en el estado de transición endo	36
Figura 39	Cicloadiciones de los acetónidos de <i>cis</i> -halociclohexadienodios	37
Figura 40	Síntesis de zelylena a partir del diol derivado de estireno	37
Figura 41	Síntesis de dihidroconduiritol C a partir del diol derivado de clorobenceno	38
Figura 42	Hetero-Diels-Alder como etapa clave en la síntesis de productos naturales	38
Figura 43	Dimerización de los acetónidos derivados de halodios	39
Figura 44	Estructuras de talopiranososa y su análogo carbocíclico pseudo-talopiranososa	40
Figura 45	Los nueve posibles inositolos	40
Figura 46	Isómeros de conduiritoles	41
Figura 47	Estructura de <i>epi</i> -inositol	42
Figura 48	Síntesis quimioenzimática de <i>epi</i> -inositol a partir de bromobenceno	42
Figura 49	Estructura de <i>cis</i> -inositol	43
Figura 50	Síntesis de <i>cis</i> -inositol a partir de <i>epi</i> -inositol	43
Figura 51	Estructuras de <i>allo</i> -, <i>neo</i> - y <i>D-chiro</i> -inositol	44
Figura 52	Síntesis divergente de <i>allo</i> -, <i>neo</i> - y <i>D-chiro</i> -inositol	45
Figura 53	Estructuras de <i>muco</i> - y <i>L-chiro</i> -inositol	45
Figura 54	Síntesis de <i>muco</i> - y <i>L-chiro</i> -inositol	46
Figura 55	Estructura de <i>myo</i> -inositol	46
Figura 56	Estructura de <i>scyllo</i> -inositol	46
Figura 57	Síntesis divergente de conduiritoles A y D a partir de benceno	48
Figura 58	Síntesis de (+)-conduiritol E a partir del <i>meso</i> -diol derivado de benceno	48
Figura 59	Síntesis de conduiritol B a partir de <i>myo</i> -inositol	49
Figura 60	Síntesis de conduiritol C a partir del dieno derivado de la biotransformación de bromobenceno	49
Figura 61	Síntesis de conduiritol F a partir del diol derivado de bromobenceno	50
Figura 62	Derivados glicosilinositol	50
Figura 63	Primera síntesis descrita de un dímero de ciclitol	51
Figura 64	Síntesis del dímero de aminoinositol	52
Figura 65	Imagen de los elipsoides térmicos de los complejos con calcio (en rojo), mostrando una estructura helicoidal, a lo largo de dos ejes diferentes	52
Figura 66	Síntesis de trímero de <i>L-chiro</i> -inositol	53
Figura 67	Síntesis de dímero de inositol unido por puente nitrogenado	53
Figura 68	Representación de la densidad electrónica del eteno	64
Figura 69	Ciclohexadienodios derivados de halobencenos protegidos como acetónidos	86
Figura 70	Parámetros calculados para el epóxido derivado de clordioli	87
Figura 71	Sintones involucrados en la oligomerización de ciclohexadienodios	94

Figura 72	Estrategia sintética propuesta	95
Figura 73	Biotransformación de sustratos aromáticos monosustituídos	97
Figura 74	Protección de los halociclohexadienodios como derivados isopropilidénicos	98
Figura 75	Epoxidación regio- y estereoselectiva de los derivados acetónido	99
Figura 76	Formación de iodohidrinas	99
Figura 77	Asignación estructural a través de los valores observados de 3J	100
Figura 78	Desacetilación de la iodohidrina protegida	100
Figura 79	Síntesis de epóxidos α y β	101
Figura 80	Síntesis de los aductos acoplados mediante un puente oxo	103
Figura 81	Reacción entre los epóxidos derivados de <i>cis</i> -dioles y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	105
Figura 82	Trímero obtenido a partir del epóxido 14	107
Figura 83	Constantes de acoplamiento características en función de la estereoquímica relativa	108
Figura 84	Requerimientos estereoquímicos para observar acoplamiento homoalílico	109
Figura 85	Características estructurales de derivados de <i>cis</i> -ciclohexadienodios requeridas para presentar acoplamiento homoalílico	109
Figura 86	Espectro ^1H -RMN del compuesto 34. La nomenclatura utilizada para los protones corresponde a la empleada en la tabla 10	110
Figura 87	Mecanismo propuesto para la formación del compuesto 34	111
Figura 88	Apertura nucleofílica del epóxido 13 con alcohol 4-metoxibencílico en presencia de CeCl_3/NaI	113
Figura 89	Apertura nucleofílica del epóxido 13 con CeCl_3/NaI	114
Figura 90	Apertura nucleofílica del epóxido 13 con alcohol 4-metoxibencílico en presencia de CBr_4	114
Figura 91	Apertura nucleofílica del epóxido 13 con <i>m</i> -CBA catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	117
Figura 92	Síntesis del dímero 28 catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	117
Figura 93	Apertura del epóxido 14 con la bromohidrina 26 catalizada por alúmina neutra	120
Figura 94	Mecanismo propuesto para la formación de la bromohidrina 44	120
Figura 95	Síntesis de las azidohidrinas 45 y 46	121
Figura 96	Síntesis de los aminoalcoholes 47 y 48	122
Figura 97	Síntesis de los dímeros unidos por un puente amino	122
Figura 98	Nomenclatura empleada para la asignación de señales del ^1H -RMN	123
Figura 99	Síntesis del dímero unido por un doble puente oxo	125
Figura 100	Dímeros con puente mixto	126
Figura 101	Síntesis del derivado isopropilidénico del dímero 50	127
Figura 102	Espectro ^1H -RMN del compuesto 57	128
Figura 103	Nomenclatura empleada en la asignación de señales en el RMN	128
Figura 104	Acetilación del derivado isopropilidénico de 50	130
Figura 105	Síntesis del derivado 59 mediante condensación con $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$	130
Figura 106	Síntesis de los aductos de Diels-Alder 60-62	131
Figura 107	Diagrama de ORTEP del aducto 61	132
Figura 108	Cicloadición entre los derivados isopropilidénicos 10 y 11	133
Figura 109	Espectro ^1H -RMN de la mezcla de aductos 60, 61, 63 y 64	134

Figura 110	Estructuras de los <i>cis</i> -ciclohexadienodios 1-3. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros geométricos mostrados en las Tablas 22-24	136
Figura 111	Estructuras de los acetónidos 10-12. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros geométricos mostrados en las Tablas 25-27	140
Figura 112	Modelos de esferas superpuestas de los acetónidos 10 (superior izquierda), 11 (superior derecha) y 12 (inferior)	144
Figura 113	Estructuras de mínima energía (B3LYP/6-311G(d,p)) de los epóxidos 13 y 14. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 30 y 34	150
Figura 114	Estructuras de mínima energía (AM1) de los epóxidos 13 y 14. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 30 y 34	150
Figura 115	Estructuras de mínima energía (B3LYP) de los epóxidos 20 y 23. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 35 y 38	158
Figura 116	Estructuras de mínima energía AM1 (65a) y B3LYP (65b) del epóxido 13 y amonio. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 39	162
Figura 117	Estructuras de mínima energía AM1 (66a) y B3LYP (66b) del epóxido 13 protonado. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 40	164
Figura 118	Geometrías AM1 para la estructura de transición 67a y la azidohidrina 45. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 41	166
Figura 119	Geometría B3LYP para la estructura de transición 67b. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 41	167
Figura 120	Estructuras optimizadas para los productos 45 y 46. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 42-44	168
Figura 121	Estructuras optimizadas para los productos 47 y 48. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 45-47	171
Figura 122	Estructuras optimizadas para los complejos 68a (AM1) y 68b (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49	175
Figura 123	Estructuras optimizadas para los complejos 69a (AM1) y 69b (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49	175
Figura 124	Estructuras optimizadas para los complejos 70a (AM1) y 70b (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49	176
Figura 125	Estructuras optimizadas para los complejos 71a (AM1) y 71b (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49	176

Figura 126	Estructura 72 obtenida a partir del complejo 68b a través de un rearrreglo mediado por BF ₃	179
Figura 127	Geometrías de mínima energía B3LYP para alcohol 4-metoxibencílico (74) y ácido <i>m</i> -clorobenzoico (75)	182
Figura 128	Geometrías de mínima energía B3LYP para los complejos entre BF ₃ y alcohol 4-metoxibencílico (76 y 77) y ácido <i>m</i> -clorobenzoico (78 y 79)	183
Figura 129	Geometría de mínima energía HF para el complejo 79	186
Figura 130	Puntos estacionarios y energías relativas PBE (en kcal/mol) para la apertura concertada con F. En negro y en azul se indican los resultados obtenidos con los conjuntos de base 6-31G(d) y 6-311++G(2df,2pd), respectivamente	188
Figura 131	Geometrías optimizadas para los puntos estacionarios 68, 80 y 81. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros geométricos mostrados en las Tablas 55 y 56	189
Figura 132	Geometría de mínima energía para el dímero 28	192
Figura 133	Geometrías de mínima energía para los dímeros 49-51	194
Figura 134	Geometría de mínima energía para el dímero 57	200
Figura 135	Geometría de mínima energía para el dímero 59	201
Figura 136	Modelos de esferas superpuestas de los acetónidos 10 (superior izquierda), 11 (superior derecha) y 12 (inferior)	203
Figura 137	Representación esquemática de las contribuciones al HOMO y LUMO para los derivados isopropilidénicos 10 y 11	205
Figura 138	Representación esquemática de las contribuciones al HOMO y LUMO para el derivado isopropilidénico 12	207
Figura 139	Representación esquemática de las interacciones faciales favorables entre dieno y dienófilo para derivados de halodioses. Los colores azul y rojo indican las interacciones dieno-dienófilo que conducen a la regioquímica correcta	208
Figura 140	Disposición inicial dieno-dienofilo que conduce al aducto endo. Los colores azul y rojo indican las interacciones dieno-dienófilo posibles en tal orientación	209
Figura 141	Disposiciones iniciales dieno-dienófilo que conducirían al aducto exo. Los colores azul y rojo indican las interacciones dieno-dienófilo posibles en tales orientaciones	209
Figura 142	Puntos estacionarios y energías relativas (en kcal/mol) para la formación del aducto 60	210
Figura 143	Estructura de transición 82 (AM1)	211
Figura 144	Estructura de transición 82 (HF)	212
Figura 145	Estructura de transición 82 (B3LYP)	212
Figura 146	Estructura de transición 83 (AM1)	213

Índice de Tablas

Tabla 1	Reactividad relativa frente a ciclopentadieno en reacciones de Diels-Alder	29
Tabla 2	Reactividad relativa frente a tetracianoetileno en reacciones de Diels-Alder	31
Tabla 3	Cargas atómicas AM1 para los halociclohexadienodios. En azul se destaca el átomo más rico en electrones cuando X=Cl	86
Tabla 4	Coeficientes de contribución al HOMO para los acetónidos derivados de cis-halociclohexadienodios (AM1)	87
Tabla 5	Rendimientos y excesos enantioméricos observados en la obtención de ciclohexadienodios derivados de halobencenos	97
Tabla 6	Formación de bromohidrininas sobre derivados acetónido de dioles	101
Tabla 7	Condiciones ensayadas para el acople catalizado con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	104
Tabla 8	Condiciones ensayadas para la apertura del epóxido 14 con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	106
Tabla 9	Seguimiento de la formación de fluorohidrininas por RMN	106
Tabla 10	Constantes de acoplamiento observadas para el trímero 34	111
Tabla 11	Catalizadores y condiciones ensayados para la obtención de los dímeros 28 y 29	112
Tabla 12	Condiciones ensayadas para la apertura del epóxido 13 con alcohol 4-metoxibencílico catalizada con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$	115
Tabla 13	Resumen de las condiciones de apertura con catálisis ácida de Lewis	118
Tabla 14	Condiciones ensayadas para la apertura de los epóxidos 13 y 14 con alcohol 4-metoxibencílico catalizada con alúmina neutra	119
Tabla 15	Condiciones ensayadas para la apertura de epóxidos con aminoalcoholes catalizada con alúmina neutra	123
Tabla 16	Señales relevantes (^1H -RMN) para la asignación estructural de los dímeros 49-51	124
Tabla 17	Condiciones y bases utilizadas para la síntesis de dímeros más rígidos	125
Tabla 18	Condiciones utilizadas para la síntesis de los dímeros 53-55	126
Tabla 19	Señales relevantes (^1H -RMN) para la elucidación estructural del producto 57	129
Tabla 20	Condiciones de reacción y rendimientos para las dimerizaciones	132
Tabla 21	Análisis de las señales relevantes en la determinación de la relación obtenida para los aductos 60, 61, 63 y 64	134
Tabla 22	Parámetros geométricos relevantes para el diol 1	137
Tabla 23	Parámetros geométricos relevantes para el diol 2	138
Tabla 24	Parámetros geométricos relevantes para el diol 3	139
Tabla 25	Parámetros geométricos relevantes para el acetónido 10	141
Tabla 26	Parámetros geométricos relevantes para el acetónido 11	142
Tabla 27	Parámetros geométricos relevantes para el acetónido 12	143
Tabla 28	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar y energías libres a 298.15 (en hartrees) para las especies estudiadas	145
Tabla 29	Cargas puntuales derivadas de un análisis NBO para las especies estudiadas	148
Tabla 30	Parámetros geométricos relevantes para el epóxido 13	151
Tabla 31	Parámetros geométricos relevantes para el epóxido 14	152

Tabla 32	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y cargas puntuales para las especies estudiadas	154
Tabla 33	Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de los epóxidos 13 y 14	155
Tabla 34	Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los epóxidos 13 y 14	156
Tabla 35	Parámetros geométricos relevantes para los epóxidos 20 y 23 calculados con B3LYP/6-311G(d,p)	258
Tabla 36	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y cargas puntuales para las especies estudiadas	159
Tabla 37	Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de los epóxidos 20 y 23	160
Tabla 34	Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los epóxidos 20 y 23	161
Tabla 39	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	163
Tabla 40	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	164
Tabla 41	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	166
Tabla 42	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	168
Tabla 43	Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de las azidohidrinias 45 y 46	170
Tabla 44	Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de las azidohidrinias 45 y 46	170
Tabla 45	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	172
Tabla 46	Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de los aminoalcoholes 47 y 48	173
Tabla 47	Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los aminoalcoholes 47 y 48	173
Tabla 48	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales (Mulliken) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	177
Tabla 49	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales (NBO) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	177
Tabla 50	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar y energías libres a 298.15 (en hartrees) para las especies estudiadas	180

Tabla 51	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	182
Tabla 52	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos para los complejos 76 y 77	184
Tabla 53	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para los complejos 78 y 79	185
Tabla 54	Entalpías estándar y energías libres a 298.15 para las especies estudiadas	186
Tabla 55	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas con el conjunto de base 6-31G(d)	190
Tabla 56	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas con el conjunto de base 6-311++G(2df,2pd)	190
Tabla 57	Energía electrónica corregida por ZPE, entalpía estándar, energía libre a 198.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para el dímero 28	193
Tabla 58	Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies consideradas	195
Tabla 59	Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados del dímero 49. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman el dímero	196
Tabla 60	Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados del dímero 50. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman el dímero	197
Tabla 61	Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados del dímero 51. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman el dímero	198
Tabla 62	Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los compuestos 49-51. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman los dímeros	199
Tabla 63	Energía electrónica corregida por ZPE, entalpía estándar, energía libre a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para el dímero 57	200
Tabla 64	Energía electrónica corregida por ZPE, entalpía estándar, energía libre a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para el dímero 59	201
Tabla 65	Energías de los OMF y coeficientes de la combinación lineal para las especies consideradas	204
Tabla 66	$\text{GAP}_{\text{HOMO-LUMO}}$ (en eV) para los acetónidos 10-12	206
Tabla 67	Energías relativas respecto a los reactivos corregidas por ZPE y	

	parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	211
Tabla 68	Energías relativas respecto a los reactivos corregidas por ZPE y	
	parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas	214

Índice de Espectros Seleccionados

Compuesto 12	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	242
Compuesto 12	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	243
Compuesto 15	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	244
Compuesto 15	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	245
Compuesto 24	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	246
Compuesto 24	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	247
Compuesto 28	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	248
Compuesto 28	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	249
Compuesto 34	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	250
Compuesto 34	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	251
Compuesto 35	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	252
Compuesto 35	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	253
Compuesto 37	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	254
Compuesto 37	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	255
Compuesto 39	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	256
Compuesto 39	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	257
Compuesto 40	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	258
Compuesto 40	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	259
Compuesto 44	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	260
Compuesto 44	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	261
Compuesto 45	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	262
Compuesto 45	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	263
Compuesto 46	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	264
Compuesto 46	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	265
Compuesto 49	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	266
Compuesto 49	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	267
Compuesto 50	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	268
Compuesto 50	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	269
Compuesto 51	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	270
Compuesto 51	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	271
Compuesto 57	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	272
Compuesto 57	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	273
Compuesto 59	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	274
Compuesto 59	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	275
Compuesto 60	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	276
Compuesto 60	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	277
Compuesto 61	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	278
Compuesto 61	^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	279
Mezcla 60, 61, 63 y 64	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	280

Lista de Abreviaturas

Ac	Acetato
acac	Acetilacetato
AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AE	Análisis Elemental
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
Al ₂ O ₃	Alúmina
AM1	Método semiempírico (Austin Model 1)
anh.	Condiciones anhidras
au	Unidades atómicas
B3LYP	Funcional híbrido de tres parámetros, intercambio B88 y correlación LYP
B3PW91	Funcional híbrido de tres parámetros, intercambio B88 y correlación PW91
B86	Funcional de correlación de Becke 1986
B88	Funcional de intercambio de Becke 1988
BF ₃ ·OEt ₂	Eterato de trifluoruro de boro
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
<i>n</i> -Bu ₄ NF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Bz	Benzoilo
BzCl	Cloruro de benzoilo
BzONa	Benzoilóxido de sodio
CC	Método Coupled-Clusters
CI	Método de Interacción de Configuraciones
CLOA	Combinación Lineal de Orbitales Atómicos
CSA	Acido camforsulfónico
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
ddd	Doblete de doblete de doblete
DBH	1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoína
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad (Density Functional Theory)
dm	Doble multiplete
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetil-4-aminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMS	Sulfuro de dimetilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de Masas
EP	Éter de petróleo
eq.	equivalentes

Lista de Abreviaturas

Et	Etilo
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Dietyl éter
eV	Electrón volts
GEA	Aproximación de la expansión por gradiente (Gradient Expansion Approximation)
GGA	Aproximación del gradiente generalizado (Generalized Gradient Approximation)
GIAO	Gauge Invariant Atomic Orbitals
HF	Hartree-Fock
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía (Highest Occupied Molecular Orbital)
Hz	Herzios
<i>i</i> -Pr ₂ NH	Diisopropilamina
IOS	Interacciones Orbitales Secundarias
IR	Espectroscopía Infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento escalar
KS	Kohn-Sham
LDA	Aproximación de la densidad local (Local Density Approximation)
LSDA	Aproximación de la densidad de espín local (Local Spin Density Approximation)
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
LYP	Funcional de correlación de Lee, Yang y Parr
<i>m</i>	multiplete
<i>m</i> -CBA	Ácido <i>m</i> -clorobenzoico
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MeONa	Metóxido de sodio
MP	Método de Perturbaciones de Møller-Plesset
NBO	Método de Orbitales Naturales de Enlace
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
Nu	Nucleófilo
OA	Orbital u orbitales atómicos
OM	Orbital u orbitales moleculares
OMF	Orbitales moleculares de frontera
<i>p</i> -TsOH	Acido <i>p</i> -toluenosulfónico
PES	Superficie de Energía Potencial (Potential Energy Surface)
P.F.	Punto de Fusión
Ph	Fenilo
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
P86	Funcional de correlación de Perdew 1986
PBE	Funcional de Perdew, Burke y Ernzerhof
ppm	Partes por millón

PW91	Funcional de correlación de Perdew-Wang 1991
PW _x 91	Funcional de intercambio de Perdew-Wang 1991
Py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
¹⁹ F-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Fluor 19
s	Singulete
sa	Singulete ancho
SCF	Método del campo autoconsistente (Self-Consistent Field)
T	Temperatura
T.A.	Temperatura ambiente
TBHP	<i>t</i> -Butilhidroperóxido
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potasio
TBSCl	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Tetraisopropóxido de titanio
TMS	Tetrametilsilano
TOMF	Teoría de orbitales moleculares de frontera
TTMSS	Tris(trimetilsilil)silano
VWN	Funcional de correlación de densidad local de Vosko-Wilk-Nusair
Yb(OTf) ₃	Triflato de iterbio
ZPE	Energía de punto cero
∇	Operador Gradiente
∇ ²	Operador Laplaciano
ξ	Grado de avance o porcentaje de conversión

Resumen

En el presente trabajo se estudian diferentes aspectos de la química de ciclitos, compuestos quirales polihidroxilados, tanto desde el punto de vista sintético como fisicoquímico. Sus potenciales actividades biológicas como inhibidores de glicosidasas, sus aplicaciones como agentes quelantes de metales y la diversidad estructural que puede generarse a partir de los mismos mediante una adecuada manipulación de las etapas sintéticas, los han convertido en nuestro objetivo de estudio.

El esquema sintético principal se centra en la obtención de dímeros y homólogos superiores, combinando procedimientos enzimáticos y químicos. La biotransformación de halobencenos monosustituídos para generar *cis*-ciclohexadienodiolos, establece la quiralidad en el material de partida. La funcionalización de dichos metabolitos homoquirales mediante la protección con un grupo voluminoso y reacciones de epoxidación, formación de halohidrinas y apertura de los epóxidos con azida de sodio y posterior reducción, genera los bloques de construcción quirales usados en la oligomerización.

Los monómeros son acoplados mediante reacciones de apertura de epóxidos utilizando diferentes catalizadores. Así, se obtienen los dímeros unidos por un heteroátomo (O y N). Con el fin de obtener nuevas arquitecturas tridimensionales, se diseñan dímeros más rígidos, aumentando el número de puentes que conectan las unidades monoméricas. La reacción de condensación entre el dímero **50** y ortoformiato de trimetilo genera el derivado **59**, el cual contiene múltiples ciclos fusionados, que le confieren una importante rigidez estructural.

Durante la optimización de las condiciones para las reacciones de apertura de epóxidos, se observa que varios de los catalizadores actúan como nucleófilos, generando productos de apertura donde se transfiere un halógeno del ácido de Lewis al epóxido. Cuando el catalizador empleado es CeCl_3 se obtienen las clorohidrinas **37** y **38**, si se utiliza CBr_4 se obtiene la bromohidrina **40** y cuando la reacción de apertura se cataliza con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se aíslan las fluorohidrinas **30-33**. Esto permite obtener halohidrinas *syn* y *anti* en una única etapa. En el caso de las halohidrinas *syn*, esta reacción constituye una ventaja destacable, ya que la síntesis tradicional de las mismas frecuentemente involucra una mayor cantidad de pasos sintéticos. En este contexto, se lleva a cabo un estudio experimental y teórico de la formación de fluorohidrinas, proponiendo un mecanismo concertado alternativo al $\text{S}_{\text{N}}1$, para explicar la obtención de los derivados con estereoquímica relativa *syn*.

Se describe la síntesis del trímero **34**, obtenido por oligomerización del epóxido **14** catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, el cual presenta una estructura novedosa y es pasible de posterior oligomerización.

Los aspectos fisicoquímicos son abordados mediante estudios teóricos utilizando métodos semiempíricos, *ab initio* y de funcionales de la densidad. Se calculan los reactivos, intermedios, productos y en algunos casos las estructuras de transición involucradas en los posibles caminos de reacción. Todas las estructuras calculadas han sido caracterizadas por primera vez usando excelentes niveles de teoría. Se racionaliza el hecho de que la apertura catalizada por BF_3 en diclorometano se lleva a cabo más fácilmente con ácido *m*-clorobenzoico que con alcohol 4-metoxibencílico. Los resultados teóricos indican que la interacción con el ácido de Lewis incrementa la nucleofilia del ácido carboxílico, disminuyendo asimismo la reactividad del alcohol.

Se lleva a cabo un estudio experimental y teórico de la dimerización de Diels-Alder de derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos. Las estructuras sintetizadas presentan una rigidez interesante y pueden ser posteriormente funcionalizadas. Se ha explicado teóricamente la selectividad y la reactividad observadas en tales dimerizaciones. Dicha selectividad incluye la estereo- y regioselectividad, así como la selectividad facial.

El presente trabajo de tesis establece los cimientos sobre los cuales pueden diseñarse y construirse estructuras con interesantes arquitecturas tridimensionales, pudiendo continuarse los estudios a partir de los resultados obtenidos. La integración de dos disciplinas como la Química Orgánica y la Química Computacional permite converger a las respuestas buscadas desde distintas ópticas, proporcionando una visión mucho más amplia de los problemas planteados.

CAPÍTULO

1

Introducción

Como motor impulsor de toda la ciencia está nuestra propia implacable curiosidad sobre nosotros mismos y nuestro mundo. Esta curiosidad es la raíz del conocimiento y en particular, el conocimiento de la Química Orgánica avanza en muchos frentes.

Un posible esquema de ordenamiento de las ciencias sitúa a la Química entre la Física, la cual es altamente matemática, y la Biología que es esencialmente descriptiva. Dentro de las subdisciplinas de la Química, la Química Orgánica es menos matemática que descriptiva en el sentido que enfatiza los aspectos cualitativos de la estructura molecular, reacciones y síntesis. Sin embargo, la influencia de otras disciplinas en la Química Orgánica ha mostrado un desarrollo significativo reciente. Entre éstas, se destaca la Química Computacional. Desde un punto de vista integrado, esto no es sorprendente ya que la Química es la ciencia que establece una comunicación entre lo simple y lo complejo, entre las leyes de la física y las reglas de la vida, entre lo básico y lo aplicado. La Químico-Física emerge como la disciplina que logra establecer dicha comunicación, trascendiendo las barreras tradicionales que separan a la Química de la Física.

Uno de los desafíos más importantes de la Químico-Física ha sido tratar de comprender por qué, cómo y en qué condiciones dos o más sustancias sufren transformaciones inducidas por procesos físicos, dando origen a una o más sustancias diferentes de las anteriores.

El presente trabajo de Tesis, se sitúa en este contexto, resultando un proyecto enmarcado en lo que se conoce como Fisicoquímica Orgánica, buscando desarrollar una comprensión de la relación entre la estructura y la reactividad de los compuestos orgánicos. Asimismo persigue el propósito de explorar los conceptos fundamentales de estructura molecular y reactividad de los compuestos orgánicos. Una comprensión de la reactividad incluye la descripción de los mecanismos involucrados, abarcando también los aspectos estereoquímicos de la transformación. Así, estructura, reactividad y síntesis se encuentran íntimamente relacionadas. Una fuerte base en los principios de la estructura y el enlace químico es un punto de partida esencial para un completo conocimiento de la reactividad y la síntesis. La descripción precisa de la estructura molecular especifica las posiciones nucleares con respecto a otros núcleos en la molécula y la distribución de los electrones asociados con ellos [1]. Descripción que puede hacerse en diferentes niveles obteniendo distintos resultados. Una descripción cualitativa que incluye todas aquellas actividades que apuntan a conocer qué productos se obtienen de cuáles reactivos bajo qué condiciones. La información obtenida es de escaso poder predictivo, debido a que la transformación global es generalmente el resultado de un conjunto más o menos complicado de pasos elementales.

Un segundo nivel de descripción se hace necesario para permitir una comprensión más profunda de una reacción química. La síntesis orgánica involucra el control de la reactividad para alcanzar una transformación específica. La elección de los reactivos, catalizadores y condiciones que permitirán lograr una dada transformación. Para que la Fisicoquímica Orgánica aporte luz sobre este control, se debe realizar una descripción de la dinámica molecular de las colisiones individuales entre átomos y moléculas. Esto significa el

uso de modelos físico-matemáticos del comportamiento de las partículas que conforman los átomos y moléculas y, dadas las dimensiones del problema que se pretende estudiar, la aplicación ineludible de la Mecánica Cuántica [2].

Evidentemente, existen infinitos problemas para los cuales plantear preguntas que aún no tienen respuesta desde el punto de vista de la Fisicoquímica Orgánica. En este trabajo de tesis, se buscan respuestas a las interrogantes surgidas en la Oligomerización de Ciclohexadienodiolos Quirales. Existen una serie de razones importantes por las cuales nos hemos interesado en este tema en particular, las cuales se expondrán a continuación.

La mayor parte de las moléculas de importancia biológica son quirales, de modo que la interacción con las mismas es, por lo general, asimétrica. La síntesis de compuestos quirales con potencial actividad biológica tiene importancia evidente, en particular la obtención de oligómeros o polímeros, ya que las biomoléculas de mayor interés son estructuras de este tipo. La biocatálisis ha emergido como una importante herramienta en la síntesis industrial de productos químicos, intermedios de síntesis, fármacos activos e ingredientes de alimentos, entre otras aplicaciones. Actualmente, tanto la academia como la comunidad industrial ven a la biocatálisis como un área de investigación prometedora, especialmente en el desarrollo de tecnologías sustentables para la generación de productos químicos (*Química Verde*). La alta estereoselectividad y por lo tanto la posibilidad de generar productos enantioméricamente puros es una característica particularmente atractiva de la biocatálisis. Uno de los motivos principales para incluir una biotransformación en una secuencia sintética, es el elevado control de la estereo- y regioselectividad obtenido en una reacción catalizada enzimáticamente. Las biotransformaciones se han consolidado como un método para generar compuestos ópticamente puros y en el desarrollo de rutas eficientes hacia compuestos objetivo. Las biotransformaciones ofrecen una alternativa a la metodología sintética que es muchas veces competitiva y por lo tanto representa una herramienta valiosa para el químico sintético [3-9].

El acople de procedimientos enzimáticos y químicos se ha constituido en una metodología muy poderosa en el campo de la síntesis de moléculas quirales y con actividad biológica. En la mayoría de los casos, esta combinación permite reducir el número de pasos de síntesis y obtener altos porcentajes de inducción quiral, con la consiguiente ganancia en eficiencia y economía. Entre los numerosos ejemplos de esta metodología mixta (síntesis quimioenzimática), uno de los más exitosos emplea la biotransformación de compuestos aromáticos para producir ciclohexadienodiolos, que son usados posteriormente en la preparación de compuestos de interés [10-15]. Aunque la utilización sintética de la biotransformación de compuestos aromáticos es relativamente reciente (los primeros trabajos se publicaron a fines de los '80), la metodología se ha usado en la preparación de compuestos cada vez más complejos. En este sentido, en los últimos años se han publicado trabajos en el área de los oligosacáridos y sus derivados de igual función (miméticos). Hasta la fecha, solamente el grupo de Hudlicky trabaja activamente en el área, específicamente en el tema de oligoinositoles, donde los monómeros constituyentes se unen a través de un solo puente [16-20] (Figura 1).

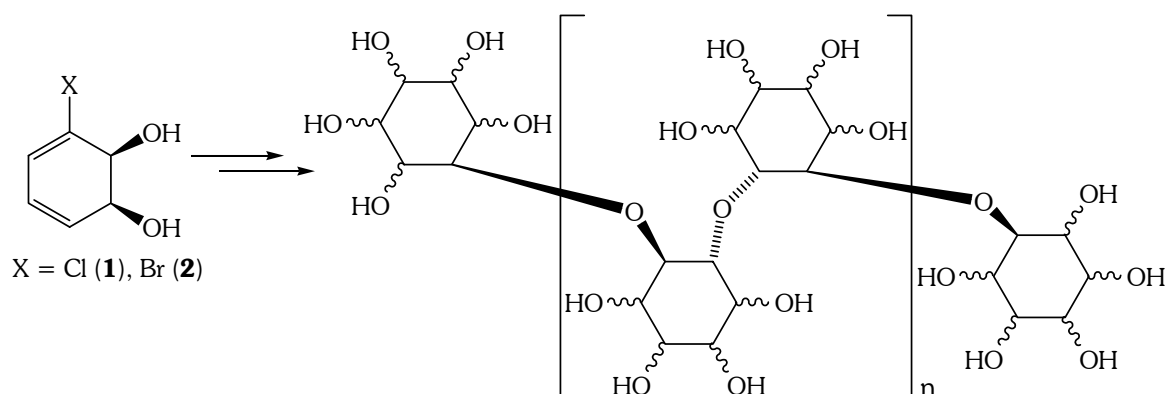


Figura 1- Oligoinositoles unidos a través de un solo puente a partir de ciclohexadienodioles

Esta nueva clase de compuestos (oligoinositoles) se asemeja a los oligosacáridos en conformación, volumen molecular y estructura secundaria (a través de enlaces de hidrógeno). Se han buscado aplicaciones para estos compuestos como análogos de carbohidratos (especialmente como inhibidores de glicosidasas) y también como agentes quelantes de metales. Hasta la fecha estos compuestos no han dado buenos resultados como inhibidores, pero algunos de ellos (dímeros de *chiro*-inositol) son potenciales agentes quelantes de calcio. En resumen, los oligoinositoles constituyen una nueva clase de compuestos análogos a los oligosacáridos.

Los mismos han recibido una atención considerable en los últimos años, no sólo porque su semejanza con los oligosacáridos y su unión por enlace éter permiten su uso como miméticos resistentes a la hidrólisis, sino también por su aplicación en el desarrollo de nuevos materiales. Materiales con interesantes arquitecturas tridimensionales que contienen quiralidad primaria (derivada de la presencia de múltiples centros asimétricos) y secundaria (debido a las diferentes posibles conformaciones espaciales que pueden adoptar). Estas propiedades se estudian como parte de un campo interdisciplinario de rápido crecimiento: la química supramolecular [21].

Los oligoinositoles conocidos tienen solamente un puente que conecta los monómeros, a semejanza de los oligosacáridos. La presencia de un único puente es deseable para las aplicaciones de estos compuestos como análogos de sacáridos debido a su semejanza, pero es detrimental para la rigidez de la molécula. Debido a que las propiedades más interesantes parecen provenir de la disposición tridimensional, que depende directamente de la rigidez, es deseable contar con oligoinositoles más rígidos. Una de las modificaciones más directas para lograr este fin consiste en aumentar el número de puentes entre los monómeros.

Se propone entonces la preparación de oligociclitolos con dos puentes de unión entre los monómeros, para realizar el estudio teórico y experimental de sus propiedades moleculares. La estructura de estos compuestos es totalmente nueva, no existiendo antecedentes de ciclitolos unidos entre sí por más de un puente. Para ello nos basamos en el esqueleto de Conduritol F (**4**) y Conduramina F-4 (**5**), sintones obtenidos a partir de los ciclohexadienodioles quirales generados por biotransformación de halobencenos (Figura 2).

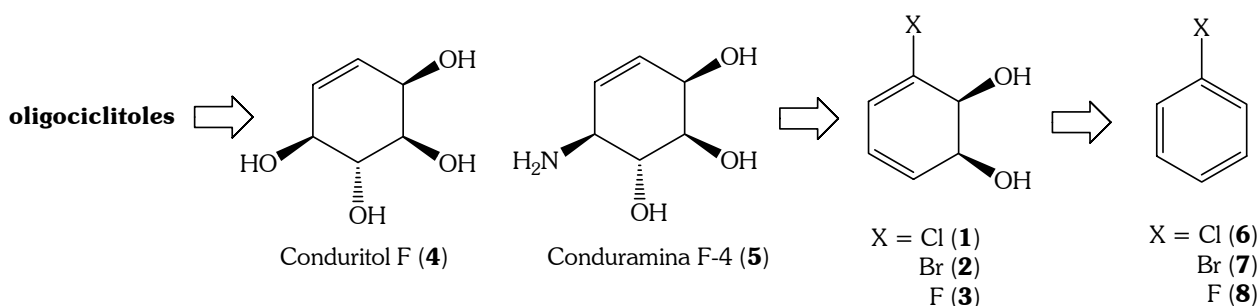


Figura 2- Sintones involucrados en la oligomerización de ciclohexadienodiolos

Desde el punto de vista computacional, los inositoles han sido estudiados, especialmente el aspecto conformacional [22-25]. Por el contrario, no se conocen estudios teórico-computacionales sobre los conduritolos.

Aún cuando normalmente en química orgánica suelen emplearse los métodos de mecánica molecular [23] para los estudios conformacionales, los estudios de los inositoles suelen ser complicados por la presencia de enlaces de hidrógeno múltiples. De hecho, en el caso del *myo*-inositol se conoce que la estructura presente en el cristal, determinada por espectroscopía de rayos X, es diferente de la estructura obtenida por espectroscopía RMN o IR. Los resultados de Lee *et al* [24] muestran que en este caso, el empleo de métodos que consideran la estructura electrónica (a diferencia de los de mecánica molecular, que no lo hacen) permiten hacer predicciones consistentes con los resultados de RMN e IR, con lo cual es posible explicar la estructura cristalina por la acción de las fuerzas de empaquetamiento. Un aspecto importante que surge de estos cálculos es que la presencia de los hidroxilos con abundantes posibilidades de formación de enlaces de hidrógeno impone un desafío en el aspecto conformacional.

Un segundo objeto de estudio son las reacciones empleadas en el laboratorio. Esto implica abordar desde el punto de vista computacional la regio- y estereoselectividad de las mismas y los mecanismos involucrados. Este estudio impone un interesante desafío teórico debido a la complejidad estructural de los sistemas moleculares.

Un tercer aspecto importante, desde el punto de vista del trabajo de Tesis a realizar, es el comportamiento de las moléculas objeto frente a otras reacciones de dimerización, por ejemplo del tipo Diels-Alder. Estas reacciones son un interesante desafío teórico, ya que presentan requerimientos electrónicos y estructurales definidos. Si bien estas reacciones no serán las empleadas principalmente en los caminos de síntesis escogidos, también es cierto que el estudio de los factores electrónicos que participan en la reacción de los ciclitolos puede ser importante para otro tipo de estudios de reactividad y evidentemente ampliar el conocimiento sobre estos sistemas químicos.

La propuesta de trabajo computacional tiene, pues, distintos elementos, que van desde lo simplemente conformacional (que no resulta tan simple al considerar moléculas tan grandes como los oligómeros), a lo reactivo. El desafío científico planteado consiste en identificar los problemas relacionados con la conformación y reactividad, logrando que un tratamiento teórico-computacional sea complementario del experimental y aporte luz sobre los distintos aspectos del problema.

La investigación llevada a cabo en este trabajo de Tesis integra el potencial de dos disciplinas: la Química Orgánica y la Química Computacional, con el fin último de proveer avances en ambos campos de la ciencia.

Estos dos aspectos del proyecto, que parecen muy disímiles en la superficie, son convergentes. Ambos tratan de tender un puente para eliminar la brecha que tradicionalmente separa ambas disciplinas. Muchas de las preguntas actuales son interdisciplinarias, por lo que las respuestas deben serlo.

Referencias

- (1) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Fourth ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, 2000; Vol. A: Structure and Mechanisms, pp 1-2.
- (2) Ventura, O. N. In "Estudio Químico-Cuántico de la Importancia de los Complejos de Enlace de Hidrógeno en la Reactividad Química", Cátedra de Química Cuántica; Universidad de la República: Montevideo, 1993.
- (3) Carrea, G.; Riva, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 39, 2226.
- (4) Klivanov, A. M. *Nature* **2001**, 409, 241.
- (5) Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Nature* **2001**, 409, 232.
- (6) Loughlin, W. A. *Bioresource Technology* **2000**, 74, 49.
- (7) Schmid, A.; Dordick, J. S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M. G.; Witholt, B. *Nature* **2001**, 409, 258.
- (8) Schoemaker, H. E.; Mink, D.; Wubbolts, M. G. *Science* **2003**, 299, 1694.
- (9) Walsh, C. *Nature* **2001**, 409, 226.
- (10) Carless, H. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 795.
- (11) Hudlicky, T.; Thorpe, A. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1993.
- (12) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3.
- (13) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1195.
- (14) Boyd, D. R.; Sheldrake, G. N. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 309.
- (15) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 35.
- (16) Desjardins, M.; Lallemand, M.-C.; Freeman, S.; Hudlicky, T.; Abboud, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 621.
- (17) Desjardins, M.; Lallemand, M.-C.; Hudlicky, T.; Abboud, K. A. *Synlett* **1997**, 728.
- (18) Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Bolonick, J.; Maurya, R.; Stanton, M. L.; Thorpe, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1717.
- (19) Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Entwistle, D. A.; Fan, B.; Maurya, R.; Thorpe, A. J.; Bolonick, J.; Myers, B. *Synthesis* **1996**, 897.
- (20) Paul, B. J.; Martinot, T. A.; Willis, J.; Hudlicky, T. *Synthesis* **2001**, 6, 952.
- (21) Lehn, J.-M. In *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives.*; VCH, Ed.: Wein, 1996.
- (22) Liang, C. X.; Ewig, C. S.; Stouch, T. R.; Hagler, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3904.
- (23) Dowd, M. K.; French, A. D.; Reilly, P. J. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 327.
- (24) Lee, S. J.; Cho, S. J.; Oh, K. S.; Cui, C.; Ryu, Y.; Chang, Y.-T.; Kim, K. S.; Chung, S.-K. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 10111.
- (25) De Almeida, M. V.; Figueiredo, R. M.; Dos Santos, H. F.; Da Silva, A. D.; De Almeida, W. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2767.

**CAPÍTULO
2**

Antecedentes

En este capítulo se expondrán y discutirán los aspectos más relevantes previamente descritos en la literatura, cuyo conocimiento ha sido esencial para el desarrollo del presente trabajo de Tesis. Estos antecedentes se han dividido en Experimentales y Teóricos, pero serán integrados posteriormente en la búsqueda de una retroalimentación teórica-experimental.

2.1. Antecedentes Experimentales

2.1.1. Generalidades

La quiralidad es una característica de la materia que juega un rol clave en la naturaleza. En particular, la vida depende de la quiralidad molecular debido a que muchas funciones fisiológicas son inherentemente asimétricas. Las moléculas no son fórmulas bidimensionales que existen en un mundo plano imaginario, son objetos tridimensionales que se mueven, chocan y reaccionan en un espacio tridimensional. La reactividad se relaciona con los aspectos de una dada estructura que determina sus transformaciones químicas. La estereoquímica es también un aspecto crucial de la estructura en la Química Orgánica. Así, una comprensión de la reactividad incluye la descripción de los mecanismos involucrados, abarcando también los aspectos estereoquímicos de la transformación. La reactividad, de hecho, determina los métodos que pueden ser usados en síntesis. Estos métodos, deberán tomar en cuenta los aspectos estereoquímicos para lograr los objetivos propuestos [1,2].

La síntesis asimétrica es una aproximación a través de la cual se puede obtener la máxima eficiencia quiral mediante la combinación de un adecuado diseño molecular con condiciones de reacción apropiadas. Esta metodología es de particular interés en este trabajo e implica la obtención de compuestos enantioméricamente puros a través de transformaciones de sustratos proquirales, lo que necesariamente requiere la intervención de un agente ópticamente activo. Este agente ópticamente activo puede ser un catalizador quiral, un reactante que se utiliza como agente de transferencia de quiralidad, o también aunque en mucha menor medida, puede ser el disolvente (que proporciona un entorno quiral para la reacción).

El presente proyecto explota las ventajas de ambas opciones con el fin de obtener compuestos enantioméricamente puros.

2.1.2. Dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos

La creciente demanda por compuestos homoquirales ha impulsado a los químicos a investigar y desarrollar una variedad de aproximaciones a estas moléculas. Un método que ha mostrado un rápido crecimiento en los últimos años, consiste en el uso de enzimas bacterianas para convertir compuestos aromáticos aquirales simples en cis-ciclohexadienodiolos quirales.

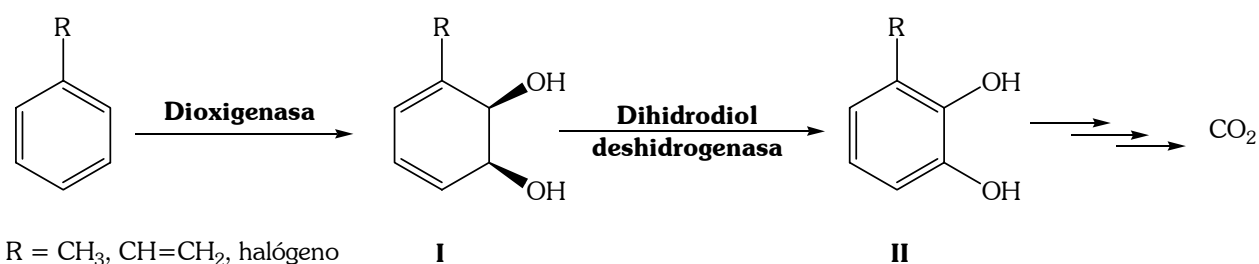


Figura 3- Metabolismo de compuestos aromáticos en procariontes

La *cis*-dihidroxiclación mediante dioxigenasas bacterianas constituye el paso clave en el camino metabólico de los compuestos aromáticos en organismos procariontes (Figura 3). En las cepas “salvajes”, los *cis*-glicoles quirales (I) son posteriormente oxidados mediante dihidrodiol deshidrogenasas, involucrando la aromatización del diol intermedio con la concomitante pérdida de quiralidad. El uso de cepas mutantes con la actividad deshidrogenasa bloqueada permite la acumulación de los glicoles quirales en el medio de cultivo, los cuales pueden aislarse con buenos rendimientos [3].

Esta fascinante habilidad de los microorganismos para degradar compuestos aromáticos ha sido extensamente estudiada. En el trabajo pionero en este campo, Gibson estableció en 1968 que la conversión de benceno en catecol por la bacteria *Pseudomonas putida* involucraba un intermedio *cis*-dihidrodiol. La cepa mutante que se utiliza para llevar a cabo la biotransformación es *Pseudomonas putida* 39/D, que produce *cis*-dioles de alta pureza óptica (excesos enantioméricos superiores a 98%) [4-8]. Posteriormente el grupo de Gibson produjo nuevos microorganismos recombinantes (*Escherichia coli* JM109 entre otros) que sobreexpresan las enzimas dioxigenasas (tolueno, naftaleno y bifenilo dioxigenasa) [9,10].

Los *cis*-dihidroarenodioles (I) contienen una impresionante combinación de funcionalidades relacionadas y, por ende, muchas posibilidades para su uso como intermedios sintéticos. El análisis de estas posibilidades puede realizarse al menos de dos formas. En primer lugar desde un punto de vista cualitativo, invocando el conocimiento de la estructura y el enlace en los compuestos orgánicos. En segundo lugar desde un punto de vista teórico-computacional. Ambos análisis serán discutidos en las correspondientes secciones.

2.1.3. Desde las características estructurales hacia un diseño racional de la síntesis orgánica

Los ciclohexadienodioles quirales obtenidos mediante biotransformación de compuestos aromáticos monosustituídos son producidos con la estereoquímica absoluta que se indica (Figura 4) y en forma homoquiral, excepto para el diol derivado de fluorobenceno (*ee* ~ 60%). Para los casos de sustratos polisustituídos la regla se mantiene, pero hay excepciones como los *meso*-dioles originados a partir de sustratos simétricos y los dioles de algunos anillos aromáticos altamente sustituidos [11,12].

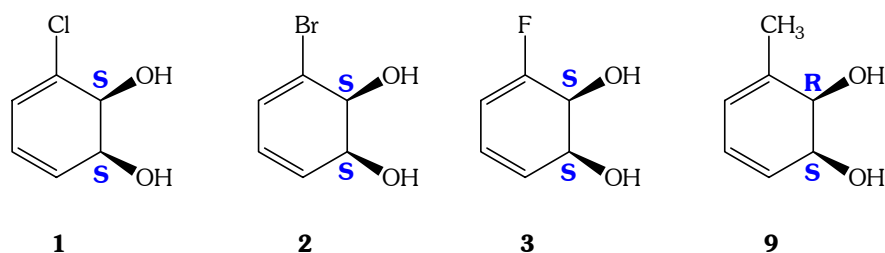


Figura 4- Configuración absoluta de *cis*-ciclohexadienodiolos

La determinación original de la estereoquímica absoluta se realizó sobre el metabolito del tolueno (**9**) mediante hidrogenación y conversión a ácido (-)-(2*R*)-metiladípico [13]. Un trabajo más reciente describe un método general para la determinación del exceso enantiomérico y la configuración absoluta de los *cis*-ciclohexadienodiolos. En el mismo se describe que la formación de cicloaductos con 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona y la conversión a un único diastereómero diprotectado con (*R*) o (*S*)-cloruro de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo (reactivo de Mosher), permite un análisis estereoquímico por cristalografía de rayos X, $^1\text{H-RMN}$ y $^{19}\text{F-RMN}$ [14].

Es pertinente comentar que en el presente trabajo se hace uso de ciclohexadienodiolos quirales derivados de halobencenos, de modo que la discusión se concentra en este grupo de metabolitos bacterianos.

Como se mencionara, estos dioles homocirales son materiales de partida muy versátiles debido a una serie de características que se detallan a continuación (Figura 5).

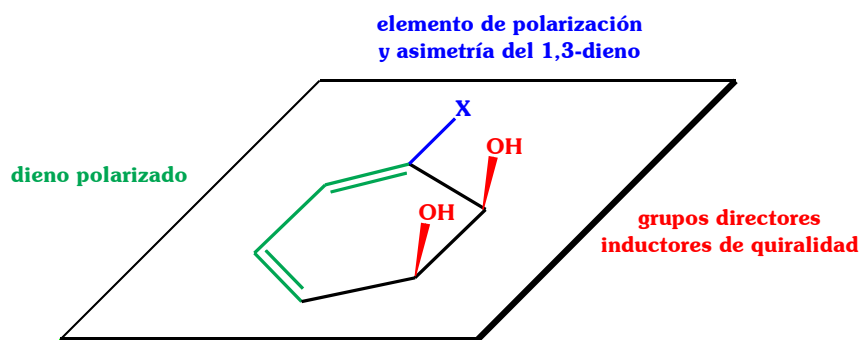


Figura 5- Características de los *cis*-ciclohexadienodiolos quirales, $X = \text{halógeno}$

Un átomo de halógeno como sustituyente actúa como un elemento de polarización y asimetría del 1,3-dieno. Esto genera dos dobles enlaces electrónicamente diferenciados lo cual permite la funcionalización regiocontrolada de estos materiales de partida. El grupo funcional *cis*-diol actúa como un inductor de quiralidad, pudiendo realizarse modificaciones químicas sobre estos sistemas con un altísimo control de la estereoquímica. Así, la unidad funcional *cis*-diol resulta un grupo director eficiente para la subsiguiente modificación. Esta puede ocurrir tanto por el mismo lado del plano en el que se ubica el diol (cuando el mismo se encuentra sin proteger) o por la cara opuesta si el diol es protegido con un grupo voluminoso, permitiendo de este modo la transferencia de quiralidad a los nuevos centros quirales que se formen. El grupo funcional diol es particular en el sentido que contiene dos

alcoholes alílicos que permiten la funcionalización del sistema olefínico a través de rearrreglos tipo Claisen. Finalmente, el dieno sufre una gran variedad de cicloadiciones incluyendo las variantes intramoleculares. También pueden realizarse cicloadiciones involucrando solamente uno de los dobles enlaces.

Esta versatilidad y la posibilidad de controlar la selectividad de las reacciones siguientes permiten manipular a estos “sintones primarios” para obtener “sintones secundarios” con un mayor nivel de complejidad, que pueden ser utilizados en estudios mecanísticos o como intermedios en síntesis total de productos naturales polioxigenados.

Tradicionalmente, dos aproximaciones han sido de extrema importancia para la formación de centros asimétricos en la construcción de moléculas quirales. Una de ellas emplea reacciones estereoselectivas y estereoespecíficas para establecer centros asimétricos en compuestos de interés a través de un gran número de metodologías sintéticas en continua expansión. Una segunda estrategia ha sido emplear materiales de partida con centros asimétricos establecidos y modificar esas estructuras hacia los compuestos deseados. Las moléculas usadas con ese propósito se dice que pertenecen al “pool quiral” [15]. Esta clase de materiales de partida ofrece la ventaja de encontrarse disponibles en una forma enantioméricamente pura. Tal es el caso de los carbohidratos y de estos dioles.

Uno de los beneficios de utilizar los *cis*-dioles ópticamente puros como sintones del “pool quiral”, es que el número de operaciones de protección y desprotección que normalmente se llevan a cabo en las secuencias sintéticas que involucran carbohidratos se reduce significativamente, y además se pueden obtener muchos arreglos configuracionales distintos a partir de un único diol de partida.

Los *cis*-ciclohexadienodiolos ofrecen una arquitectura molecular atractiva para la construcción de productos polihidroxilados, con la ventaja adicional de encontrarse disponibles en una forma enantioméricamente pura con un costo relativamente bajo.

Por todo lo expuesto, estos compuestos han sido utilizados en valiosas aplicaciones sintéticas (Figura 6).

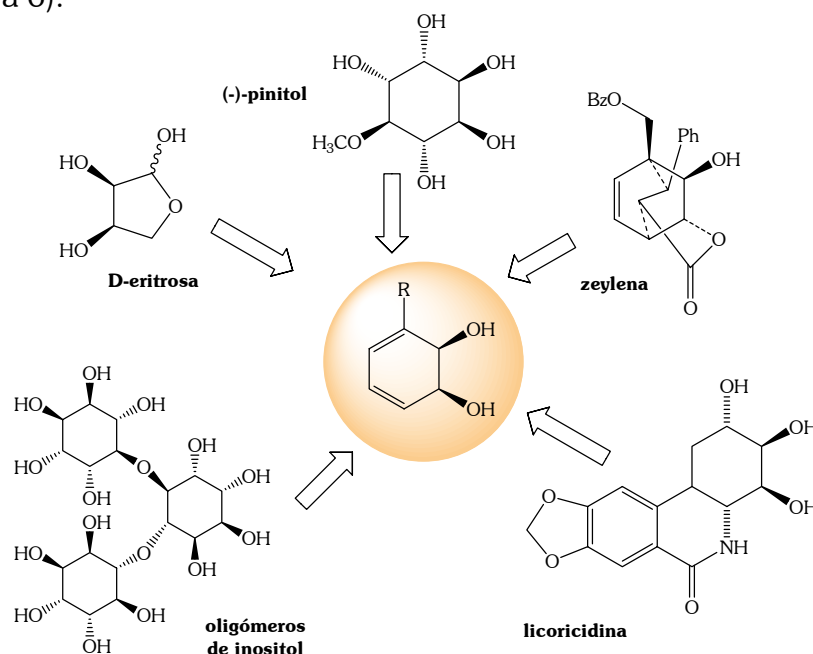


Figura 6- Ciclohexadienodiolos en síntesis enantioespecífica

La primera síntesis descrita que se inicia con un *cis*-ciclohexadienodiol es de 1987 y corresponde a la síntesis de pinitol racémico a partir de benceno [16], que fue refinada posteriormente para dar el producto en forma quiral [17,18]. Este fue el puntapié inicial para una gran cantidad de aproximaciones sintéticas a productos polioxigenados. Como ejemplos, puede destacarse la síntesis de zeylena [19], D-eritrosa [20], licoricidina, narciclasina, pancratistatina [21-25] y oligómeros de inositol [26,27]. Existen varias revisiones sobre las aplicaciones sintéticas de estos *cis*-dioles [12,28-32].

Las reacciones orgánicas asimétricas han probado ser muy valiosas en la síntesis de compuestos ópticamente activos, en el estudio de los mecanismos de reacción y en la determinación de la configuración relativa y absoluta. Con el objetivo de utilizar eficientemente los materiales de partida, es acertado elegir un paso temprano de la secuencia sintética para llevar a cabo la transformación asimétrica [33]. Los compuestos quirales disponibles, para ser útiles en síntesis asimétrica, deben estar accesibles con alta pureza enantiomérica. Los ciclohexadienodiolos obtenidos por biotransformación de compuestos aromáticos son materiales de partida eficientes para síntesis asimétrica. Se obtienen con alta pureza óptica, y cuentan con dos centros asimétricos dispuestos en un sistema capaz de controlar la inserción de nuevas unidades estereogénicas.

La síntesis eficiente de compuestos orgánicos requiere el desarrollo de procesos con selectividad elevada. Las moléculas orgánicas complejas normalmente poseen más de un sitio reactivo o grupo funcional. La habilidad para discriminar entre estos sitios reactivos se denomina *quimioselectividad*. Dado un sitio reactivo, pueden existir diferentes formas a través de las cuales un reactivo puede aproximarse a dicho sitio. Esto define el problema de la *regioselectividad*. El control estereoquímico comprende dos tipos de selectividad. En primer lugar, el control de la estereoquímica relativa entre dos o más centros se refiere a la *diastereoselectividad*. La *enantioselectividad* hace referencia a la discriminación entre enantiómeros [34]. Existe un conjunto de reacciones poderosas desde el punto de vista de la selectividad, entre las cuales se encuentran las escogidas en el presente trabajo como etapas clave del mismo. Dichas reacciones han sido seleccionadas con dos propósitos. En primer lugar con el objetivo evidente de obtener los productos de interés y, en segundo término, para estudiar los mecanismos involucrados y explicar la selectividad observada.

La observación de las moléculas “favoritas” de la naturaleza revela una sorprendente preferencia por la formación de enlaces carbono-heteroátomo sobre los enlaces carbono-carbono. Los ácidos nucleicos, las proteínas y los polisacáridos son polímeros de condensación de pequeñas subunidades unidas por enlaces carbono-heteroátomo. Este tipo de enlaces puede formarse mediante reacciones conocidas. Un grupo reducido de reacciones versátiles y selectivas, un tipo de química definido por Sharpless como “click chemistry” [35]. Entre estas se incluyen las siguientes clases de transformaciones químicas:

- cicloadiciones de especies insaturadas, especialmente cicloadiciones 1,3-dipolares, aunque también las reacciones de Diels-Alder;
- adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono, especialmente los casos oxidativos como epoxidaciones, dihidroxilaciones, o aziridinas;
- sustituciones nucleofílicas, particularmente reacciones de apertura de electrófilos heterocíclicos tensionados, como epóxidos o aziridinas.

2.1.4. Funcionalización de *cis*-ciclohexadienodios

Los ciclohexadienodios poseen un sistema diénico con dobles enlaces electrónicamente diferenciados. Por ende, poseen todo el potencial sintético de las olefinas con una ventaja adicional: la selectividad.

Las olefinas son unos de los materiales de partida más atractivos para el químico sintético. El contenido en energía libre del doble enlace C=C puede ser usado para crear nuevos enlaces σ , como ocurre en las reacciones de Diels-Alder. La importancia de las olefinas se incrementa notablemente debido a su participación como precursores de intermedios reactivos como epóxidos y aziridinas. Así, la química de las olefinas permite la introducción de diversos grupos funcionales [35].

2.1.4.1. Epoxidación de alcoholes alílicos

El potencial de los alquenos para generar diversidad se evidencia a través de los procesos de oxidación de los mismos. La oxidación asimétrica de compuestos orgánicos, especialmente la epoxidación, dihidroxilación y aziridinación han sido extensamente estudiadas, y han encontrado amplias aplicaciones en la síntesis asimétrica de muchos compuestos importantes. La mayoría de estas etapas oxidativas dependen de la catálisis por metales de transición, los cuales permiten llevar a cabo versiones enantioselectivas de dichas reacciones.

La importancia de los oxiranos como intermedios en síntesis orgánica es reconocida. La reactividad de estos compuestos es una de sus características más importantes, debido a que poseen una energía de tensión de aproximadamente 20 kcal/mol [35].

Los alquenos pueden ser epoxidados con varios peroxiácidos, de los cuales el ácido *m*-cloroperbenzoico ha sido el más usado. Esta reacción, la *reacción de Prilezhaev* ha sido ampliamente utilizada con diversas aplicaciones sintéticas. El mecanismo en una etapa ha sido propuesto por Bartlett (Figura 7) [36].

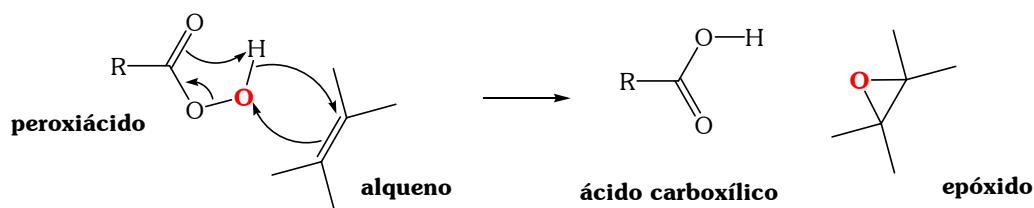


Figura 7- Mecanismo de la reacción de epoxidación con peroxiácidos

Se ha demostrado que no hay intermedios iónicos involucrados en la reacción de epoxidación. La reacción no es sensible a la polaridad de los disolventes y sistemáticamente conduce a una adición *syn* estereoespecífica. De esta forma se infiere que la oxidación implica un proceso concertado. La velocidad de epoxidación de los alquenos se incrementa con la sustitución por grupos alquilo y otros sustituyentes dadores de electrones, y la reactividad de los peroxiácidos aumenta cuando poseen grupos electrón-atrayentes. Esta relación estructura-reactividad comentada, demuestra que el peroxiácido actúa como un electrófilo en la reacción. Dobles enlaces conjugados con grupos fuertemente electrón-

atrayentes exhiben una muy baja reactividad y se requieren peroxiácidos muy reactivos, como por ejemplo ácido trifluoroperacético, para oxidar a tales compuestos.

La estereoselectividad de la epoxidación con ácidos peroxicarboxílicos ha sido muy estudiada. La adición de oxígeno ocurre preferentemente por la cara menos impedida de la molécula. Por ejemplo, norborneno genera los epóxidos *exo* : *endo* en una relación 96 : 4 [37].

Los grupos hidroxilo ejercen un efecto director en la epoxidación y favorecen la aproximación del oxidante por la cara del doble enlace *syn* al grupo hidroxilo (Figura 8). Se postula que los enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el peroxiácido estabilizan al estado de transición.

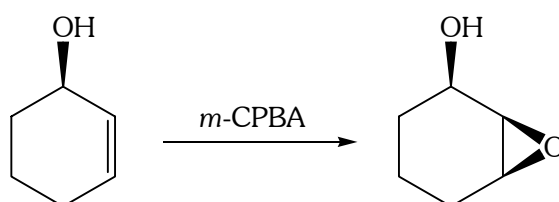


Figura 8- Efecto director del grupo hidroxilo en la epoxidación con peroxiácidos

Este fuerte efecto director puede ejercer un importante control estereoquímico aún superando los posibles efectos estéricos contrarios. La epoxidación asimétrica ha sido una de las áreas líderes en la investigación en química orgánica sintética. Uno de los procedimientos más útiles involucra el uso de TBHP como oxidante en cantidades estequiométricas, en combinación con compuestos de vanadio, molibdeno o titanio. Los sustratos que brindan mejores resultados son precisamente los alcoholes alílicos. Como se mencionara, el grupo hidroxilo del alcohol juega un rol tanto como grupo estereodirector como activante de la reacción de oxidación. Cuando la epoxidación se lleva a cabo con TBHP, tetraisopropóxido de titanio y se incorpora un éster de ácido tartárico enantioméricamente puro; la reacción se denomina *epoxidación asimétrica de Sharpless* [38]. Tanto (+) como (-)-tartrato, (Figura 9), pueden ser usados de manera de obtener el enantiómero deseado, siendo posible entonces, atacar la cara enantiotópica deseada (Figura 10).

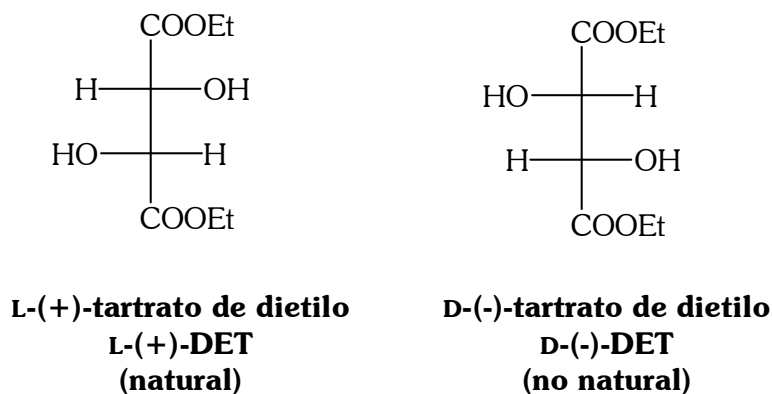


Figura 9- Enantiómeros de tartrato de dietilo

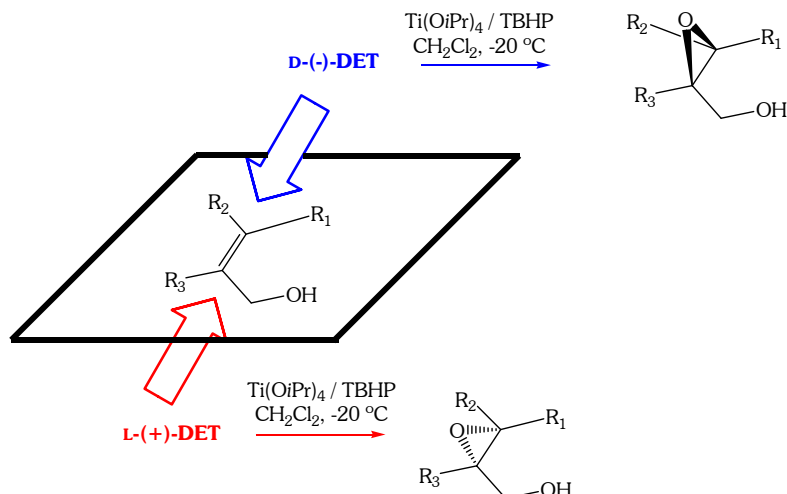


Figura 10- Epoxidación asimétrica de Sharpless de alcoholes alílicos

La reacción de Sharpless permite la epoxidación enantioselectiva de alcoholes alílicos proquirales. La inducción asimétrica se logra mediante el agregado de un derivado enantioméricamente puro de ácido tartárico. El alcohol alílico actúa coordinando al titanio y el tartrato también se coordina al metal generando un entorno quiral. Se cree que el catalizador activo es una especie dimérica. En el estado de transición, se transfiere un átomo de oxígeno del hidroperóxido al doble enlace (Figura 11) [39]. Desde su descubrimiento en 1980, la epoxidación de Sharpless de alcoholes alílicos, se ha vuelto un método clásico en síntesis asimétrica.

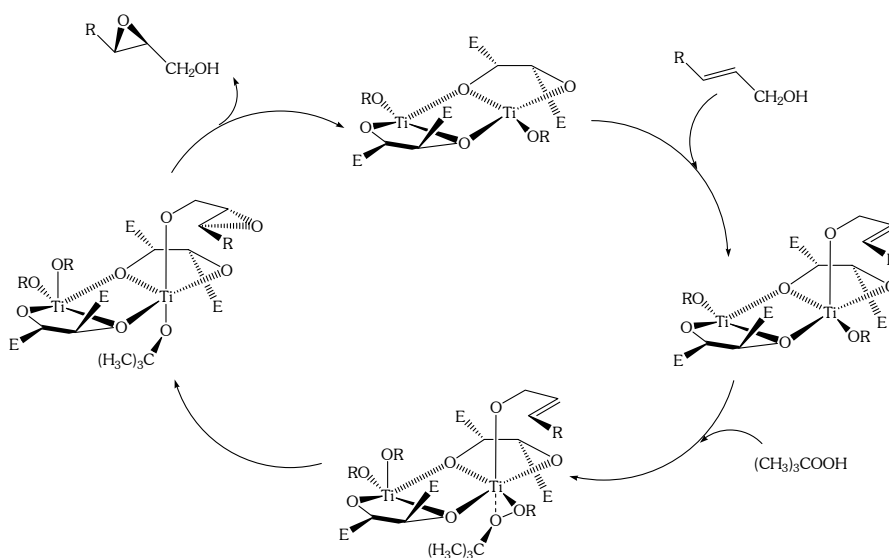


Figura 11- Mecanismo propuesto para la epoxidación asimétrica de Sharpless

Además de los alcoholes alílicos, los alquenos no funcionalizados pueden ser epoxidados asimétricamente si se usan catalizadores adecuados. Los más destacables son complejos de manganeso de diiminas de salicilaldehído (salen), desarrollados por Jacobsen (Figura 12) [40].

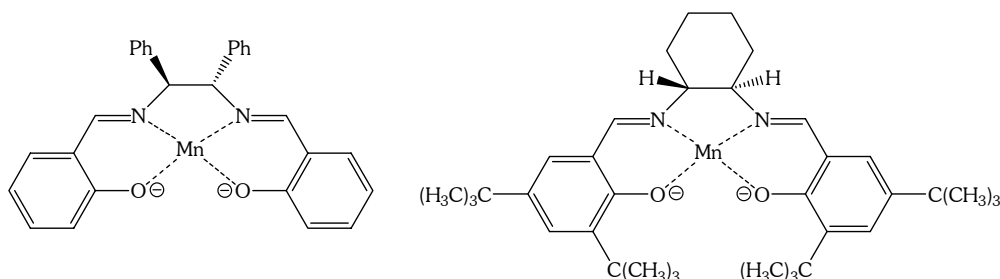


Figura 12- Complejos tipo salen usados en epoxidaciones asimétricas

Estos catalizadores son usados conjuntamente con cantidades estequiométricas de un oxidante, y se postula que el oxidante activo es un oxocomplejo de Mn(V). Los oxidantes que han sido utilizados incluyen NaOCl, periodato y óxidos de aminas [41].

2.1.4.1.1. Epoxidación de *cis*-ciclohexadienodiolos

Una de las formas más importantes para funcionalizar el anillo ciclohexadienodiol consiste en el ataque electrofílico a uno de los dobles enlaces del dieno, por ejemplo a través de una reacción de epoxidación. Para estas reacciones, el control de los reactivos y condiciones permite llevar a cabo el proceso con estereo- y quimioselectividad.

La epoxidación de ciclohexadienos con perácidos es generalmente más rápida que la epoxidación de ciclohexenos. El curso estereoquímico de la reacción depende fundamentalmente de factores estereoelectrónicos. Los resultados obtenidos son diferentes si el diol se encuentra libre o protegido y, en este último caso, depende de la naturaleza del grupo protector [11].

Como se comentara, la adición de oxígeno ocurre preferentemente por la cara menos impedida de la molécula [16,42]. En particular, la protección del diol como un derivado acetónido le confiere selectividad facial en la epoxidación, ocurriendo exclusivamente por la cara del anillo ciclohexadieno opuesta a la que se encuentra el grupo protector [43,44]. La naturaleza cóncava del derivado *O*-isopropilideno permite la funcionalización exclusivamente anti ($\alpha:\beta = 100:1$) a diferencia de la selectividad observada con el derivado diacetilado ($\alpha:\beta = 4:1$) (Figura 13).

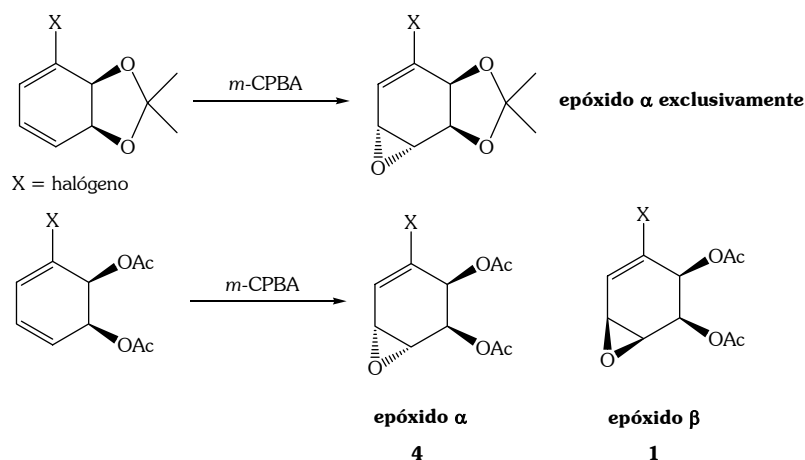


Figura 13- Estereoselectividad en la epoxidación para diferentes grupos protectores

En contraste, el ataque de los perácidos en el doble enlace de alcoholes alílicos (en los cuales los enlaces de hidrógeno hacen que el ataque *syn* sea más rápido) causa una marcada y muy útil inversión en la estereoselectividad de la epoxidación [11]. La epoxidación del clorodiol sin proteger genera el epóxido con estereoselectividad *syn* (>95%) con un ataque regioselectivo en el doble enlace disustituido (Figura 14).

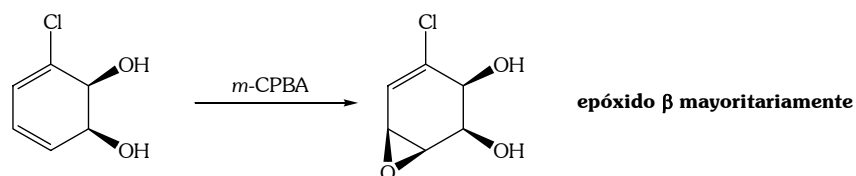


Figura 14- Estereo- y regioselectividad en la epoxidación del diol libre

La presencia del sustituyente halógeno permite la diferenciación de los dobles enlaces conduciendo a una importante regioselectividad en reacciones con requerimientos electrónicos específicos, como la epoxidación. En el caso de dihidrodioles no simétricamente sustituidos, la característica más importante de la reacción es la quimioselectividad del ataque. Así, la epoxidación de ciclohexadienodiolos derivados de halobencenos presenta gran atractivo sintético. El haloacetal es atacado por el perácido estereoselectivamente y exclusivamente en el doble enlace menos sustituido para dar el epóxido correspondiente (Figura 13) [18,45,46].

2.1.4.2. Reacciones de epóxidos y sus mecanismos

Los epóxidos son intermedios sintéticos versátiles y, en general, la conversión de un alqueno en un epóxido es un paso previo para una transformación molecular mayor. En la mayoría de los casos, la versatilidad proviene de la elevada reactividad de los anillos oxiranos, siendo posible la introducción de nuevos grupos funcionales a través de la apertura del anillo. Las reacciones tienen lugar bajo un amplio rango de condiciones y proveen uno de los mejores métodos para generar dos átomos de carbono sp^3 contiguos con estereoquímica definida.

2.1.4.2.1. Reacciones de apertura de epóxidos

Existen diferentes aspectos a considerar en las reacciones de apertura de epóxidos, fundamentalmente la regioquímica de la apertura y la estereoquímica de la misma.

En disolución acuosa ácida, los epóxidos se abren para dar dioles a través de un proceso de adición generalmente *anti*. En sistemas cíclicos, la apertura del anillo conduce al diol diaxial, los hidroxilos pueden adoptar la posición ecuatorial luego de equilibrar las conformaciones silla del anillo ciclohexano (Figura 15) [47].

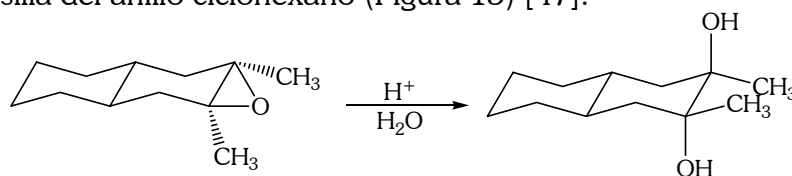


Figura 15- Estereoquímica de la apertura en sistemas cíclicos

Como puede observarse, generalmente ocurre inversión de la configuración en el carbono que ha sido atacado por el nucleófilo. Es así que se acepta generalmente que la estereoquímica de la reacción conduce a un arreglo *trans* de los dioles vecinales. Desde el punto de vista del mecanismo esta evidencia estereoquímica es reveladora; la inversión de la configuración se espera como resultado de un mecanismo S_N2 . Sin embargo no es tan simple llevar a cabo tal generalización mecanística, ya que existen diferencias dependiendo de las condiciones de reacción (catálisis ácida o básica) y de la estructura del epóxido [48].

Con el objetivo de obtener información respecto al mecanismo, es necesario relacionar la estereoquímica y la orientación de la reacción de apertura con los efectos de los grupos unidos al epóxido. En este sentido, se deben considerar diferentes efectos de los sustituyentes: efectos estéricos, inductivos y resonantes.

Las reacciones catalizadas por base usualmente involucran la ruptura del epóxido en el carbono menos sustituido. Esto provee evidencias para un ataque S_N2 debido a que esta es la posición más accesible al ataque nucleofílico. Tales reacciones suelen ser sensibles al impedimento estérico.

La situación en las reacciones catalizadas por ácidos es algo más compleja. La protonación del oxígeno del oxirano debilita el enlace C-O y facilita la ruptura con nucleófilos débiles. Si el enlace C-O se encuentra intacto en el estado de transición, el nucleófilo se unirá al carbono menos sustituido, debido a razones estéricas. Si, por otro lado, la ruptura del enlace C-O es apreciable cuando se alcanza el estado de transición, se observa la orientación opuesta. Este cambio en la regioquímica es consecuencia directa de la capacidad del carbono más sustituido para estabilizar la carga positiva que se está desarrollando (Figura 16) [49]. Evidentemente, esto depende de la naturaleza del sustituyente R. Los grupos alquilo, estabilizan la carga positiva debido a que se comportan como dadores de electrones, ya sea mediante un efecto inductivo o a través de hiperconjugación [48].

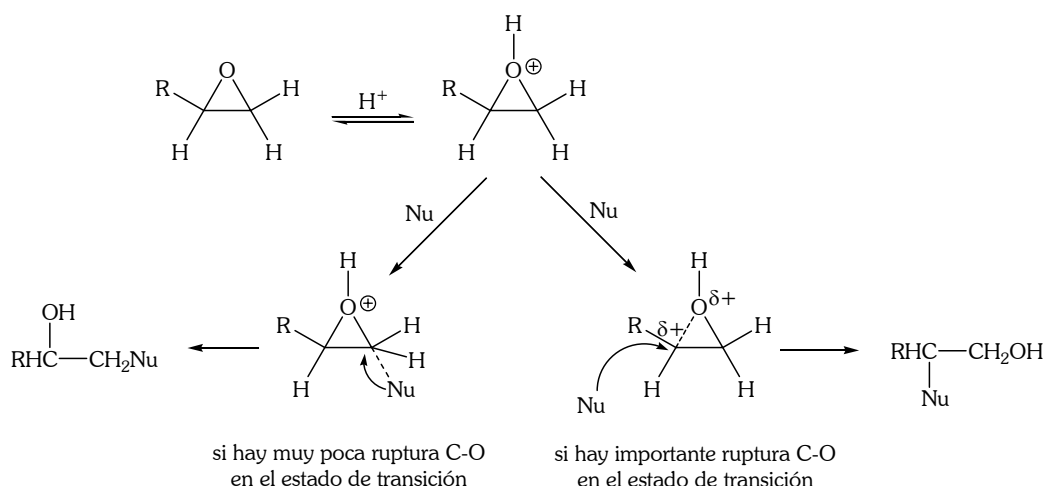


Figura 16- Regioquímica de la apertura de epóxidos catalizada por ácidos próticos

Es posible postular dos mecanismos que involucran el desarrollo de la mencionada carga positiva parcial. El primero de ellos es el mecanismo S_N1 . En este mecanismo el estado de transición para el paso determinante de la velocidad involucra la formación de un carbocatión. El mismo puede ser estabilizado por grupos que cedan electrones por efectos inductivos o hiperconjugativos. Si éste es el mecanismo operante, se observará

mayoritariamente el producto de apertura en el carbono más sustituido. El segundo mecanismo es un mecanismo “S_N2 límite”, en el cual los enlaces parciales en el estado de transición son más largos que lo usual, de modo que es razonable suponer que el átomo de carbono central posea una densidad de carga positiva parcial. Esta carga positiva parcial puede ser estabilizada por grupos que cedan electrones de la misma forma que en un mecanismo S_N1. Sin embargo, en el mecanismo “S_N2 límite” los efectos estéricos cobran importancia. Así, puede obtenerse una mezcla de productos dependiendo del balance entre estos dos efectos: estabilización por efecto inductivo o hiperconjugativo y efectos estéricos.

Otro tipo de sustituyente comprende a aquellos grupos que tienen la capacidad de estabilizar una carga positiva por conjugación, cediendo electrones desde un orbital π o p. Entre estos sustituyentes se distinguen los dobles enlaces C=C, los triples enlaces C \equiv C, los anillos aromáticos, los grupos alcoxi y los grupos amino. Evidentemente, para que la conjugación sea posible, estos grupos deben estar unidos directamente a uno de los átomos de carbono del epóxido.

Los sustituyentes que pueden estabilizar un intermedio carbocatiónico mediante conjugación conducen a una adición casi exclusiva sobre el carbono más sustituido. Un ejemplo que ha sido muy estudiado es la hidrólisis del óxido de estireno. En condiciones ácidas, la ruptura del enlace se da exclusivamente en posición bencílica. En medio básico, la apertura ocurre en ambos carbonos, aunque mayoritariamente en posición bencílica. Así, los grupos que tiene la capacidad de conjugarse, favorecen el ataque en las posiciones adyacentes a los mismos, ya sea en condiciones básicas o neutras y mucho más aún en condiciones ácidas [48,50,51].

Los procedimientos sintéticos para las aperturas de epóxidos, pueden estar basados en aperturas nucleofílicas en medio básico, o mediadas por ácidos de Lewis o Brønsted. El empleo de catalizadores no solamente modifica la velocidad de reacción sino que puede tener efecto en la regioselectividad observada para la apertura. Gran parte de la versatilidad de los epóxidos como intermedios sintéticos radica en que pueden reaccionar con diversos nucleófilos permitiendo formar nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo (N, O, S) [52].

Entre los catalizadores ácidos de Lewis empleados frecuentemente se destacan MgBr₂, Ti(OiPr)₄, BF₃·Et₂O, ZnCl₂, Yb(OTf)₃, CeCl₃ [53-58].

En el marco de la síntesis asimétrica, el uso de ácidos de Lewis quirales emerge como una alternativa interesante para llevar a cabo aperturas de epóxidos estereoselectivas. En 1995 Jacobsen *et al.* encontraron que los mismos ligandos tipo salen utilizados para epoxidaciones asimétricas, pero cambiando el metal por cromo o cobalto en lugar de manganeso, podían ser usados para aperturas asimétricas de epóxidos [59-62].

2.1.4.2.2. Apertura de epóxidos derivados de *cis*-halociclohexadienodios

Debido a las características estereoelectrónicas de los epóxidos derivados de halociclohexadienodios, es posible racionalizar y predecir la estereo- y regioquímica de la reacción (Figura 17).

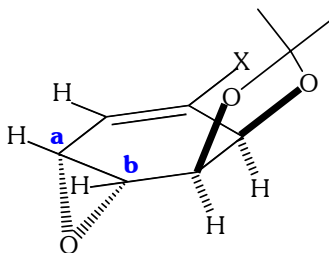


Figura 17- Estructura espacial esquemática de epóxidos derivados de halociclohexadienodiolos

Una de las características a destacar es que se trata de un epóxido vinílico. Un doble enlace C=C tiene la capacidad de estabilizar una carga positiva por conjugación, favoreciendo el ataque nucleofílico en la posición adyacente al mismo. Esta diferencia en la estabilidad de los posibles intermedios de la apertura, favorece la apertura en el carbono **a**. Por otra parte, el nucleófilo debe aproximarse por la cara opuesta a la que contiene el oxígeno del oxirano. Debido a que el acetónido se sitúa en esta misma cara, el grupo isopropilideno bloquea parcialmente el acceso al carbono **b**. Este hecho sumado a la diferencia electrónica existente entre los carbonos **a** y **b**, permite asumir que la apertura del epóxido se produce exclusivamente en el carbono alílico.

Se han descrito varias aproximaciones sintéticas a diferentes productos de interés que involucran epóxidos derivados de halociclohexadienodiolos y sus reacciones de apertura.

Por ejemplo, la apertura controlada de estos epóxidos provee un método para la síntesis de (-)-pinitol (Figura 18) [43].

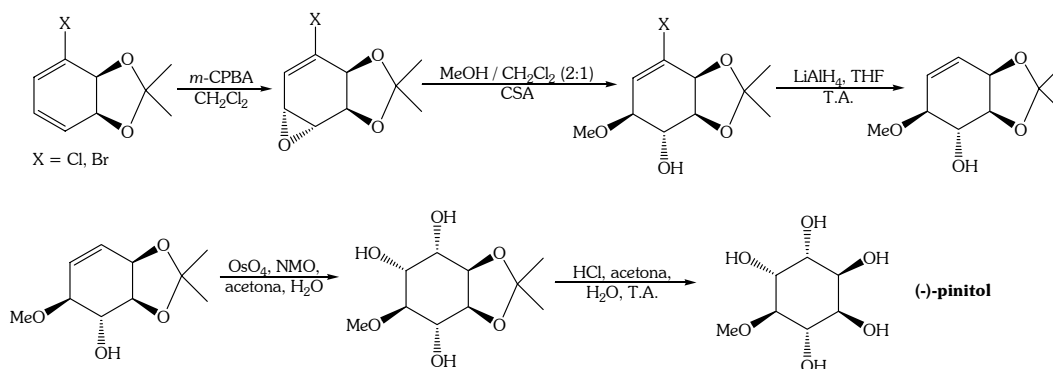


Figura 18- Síntesis de (-)-pinitol

En este caso, el epóxido es abierto con metanol bajo catálisis ácida de Brønsted, utilizando CSA.

En la síntesis de esfingosinas descrita por Hudlicky, el epóxido derivado del clorociclohexadienodiol es el intermedio clave en un esquema divergente. La apertura del mismo con cloruro de litio, seguida por sustitución nucleofílica de la clorohidrina resultante con azida de sodio, permite obtener la azidohidrina *cis*. El análogo *trans* es directamente accesible mediante la apertura con azida de sodio. A partir de las azidohidrinas *cis* y *trans* es posible obtener *eritro*- y *treo*-esfingosina (Figura 19) [63]. Con nucleófilos fuertes como el cloruro o el anión azida, en general, no es necesario emplear catalizadores ácidos.

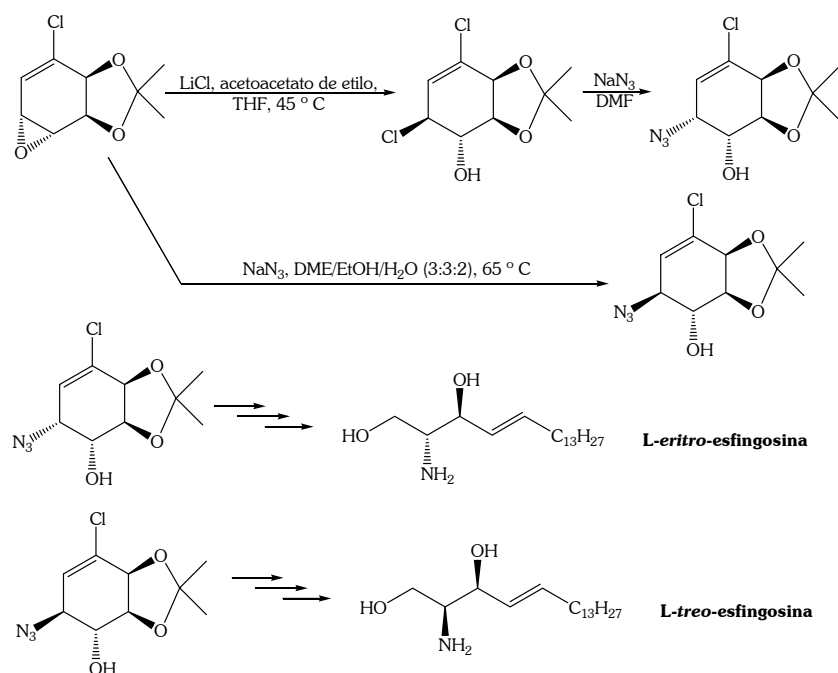


Figura 19- Apertura divergente hacia azidohidrinas intermedias en la síntesis de esfingosinas

Una estrategia similar ha sido empleada en la síntesis de análogos nitrogenados de carbohidratos, los cuales poseen un nitrógeno endocíclico (Figura 20) [64,65].

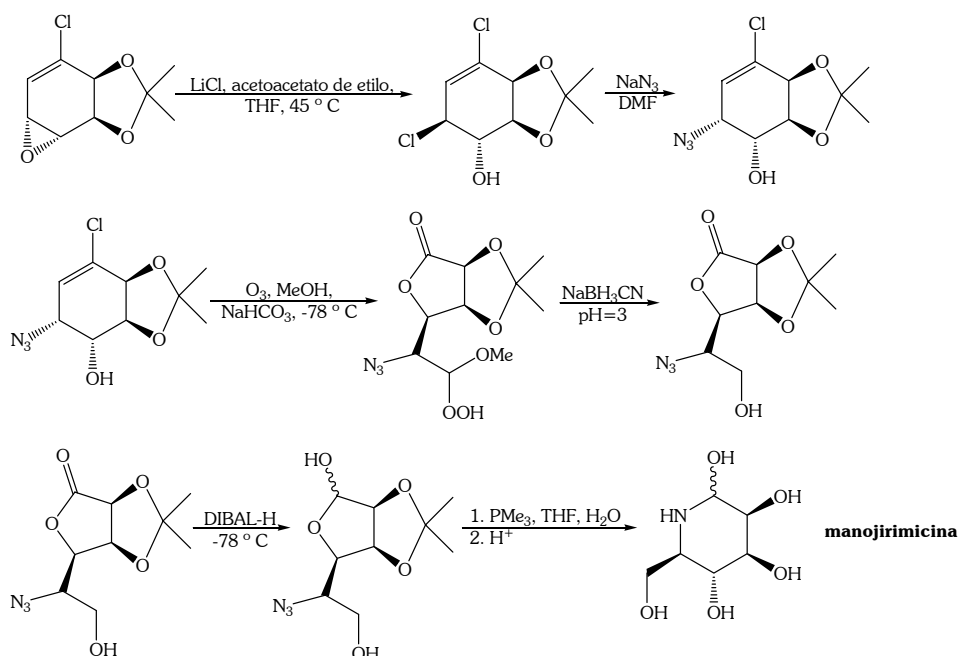


Figura 20- Epóxido derivado de clorociclohexadienodiol como intermedio en la síntesis de manojirimicina

Se ha estudiado también el comportamiento de estos viniloxiranos homoquirales frente a una serie de compuestos organometálicos, con el objetivo de determinar la estereo- y regioselectividad de la apertura con nucleófilos carbonados (Figura 21) [66].

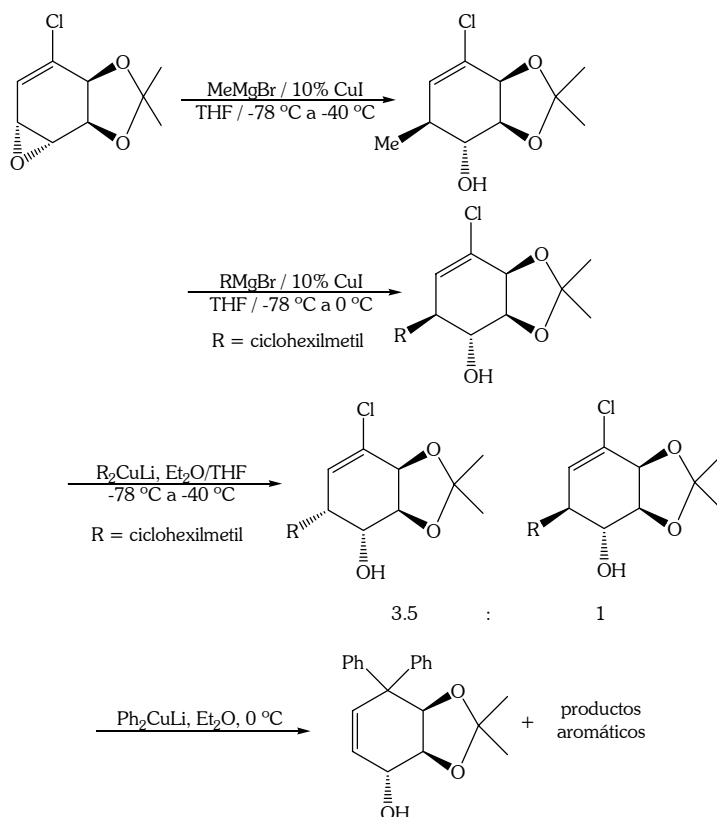


Figura 21- Apertura de epóxido vinílico con reactivos organometálicos

Los viniloxiranos en principio son reactivos doblemente electrofílicos, permitiendo generar conectividad 1,2- o 1,4- a través del acoplamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ o $\text{S}_{\text{N}}2'$, respectivamente. La reacción con reactivos de Grignard transcurre a través del mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, generando el producto de adición 1,2-. Por otra parte, con cupratos previamente formados se obtienen resultados diferentes. En uno de los casos se obtiene el producto con estereoquímica *syn*, en contraste con la apertura *anti*, descrita usualmente en la literatura. Este resultado podría estar indicando que la reacción transcurre a través de un mecanismo diferente dependiendo del reactivo organometálico. Finalmente, con Ph_2CuLi , se obtiene en rendimiento muy bajo (8%) del producto de adición 1,4- y mayoritariamente productos aromáticos.

2.1.4.3. Reactividad como dienos

Los principios de la “química exitosa” o “click chemistry” son muy bien representados por las reacciones de cicloadición, entre las cuales se encuentran las cicloadiciones de Diels-Alder, hetero-Diels-Alder y, especialmente, las 1,3-dipolares. Estas reacciones unen dos reactivos insaturados y proveen un rápido acceso a una enorme variedad de ciclos de cinco y seis miembros [35].

Los cis-ciclohexadienodios reaccionan a través de cicloadiciones, por lo que es interesante estudiar el comportamiento de los mismos frente a estas reacciones. El estudio de los factores electrónicos que dominan las reacciones de Diels-Alder es importante para ampliar el conocimiento sobre los dioles y sus derivados, y así poder extrapolar resultados a otras reacciones con requerimientos similares. Adicionalmente, las reacciones de Diels-Alder son muy atractivas desde el punto de vista teórico-computacional. Constituyen un tipo de reacción que logra integrar naturalmente la química orgánica con la química computacional, a través de la teoría de orbitales moleculares.

2.1.4.3.1. Reacciones pericíclicas

Existen muchas reacciones orgánicas para las cuales no hay evidencias de formación de intermedios ni estados de transición altamente polares. Esta ausencia de evidencia de participación de intermedios, permite concluir que son procesos que transcurren en una única etapa. Tales procesos se denominan *reacciones concertadas*. Un grupo importante de reacciones concertadas son las *reacciones pericíclicas* [67].

Las reacciones pericíclicas comparten una serie de características. Existe un cambio en el patrón de enlaces mediante reorganización concertada de electrones. El término “concertado” especifica que hay un único estado de transición sin intermedios, aunque no necesariamente la formación y ruptura de enlaces es sincrónica. Son reacciones reversibles, promovidas por transferencia de energía térmica (calor) o fotoquímica ($h\nu$). Las reacciones pericíclicas transcurren a través de un estado de transición cíclico, de modo de mantener un flujo continuo de electrones. Dicho estado de transición debe corresponderse con un arreglo específico de los orbitales participantes. Estos requerimientos aseguran que los reactivos mantengan interacciones enlazantes durante el curso de la reacción y hacen a las reacciones pericíclicas altamente predecibles en cuanto a su reactividad, estereoespecificidad y regioselectividad.

El curso de las reacciones pericíclicas es determinado por las propiedades de simetría de los orbitales directamente involucrados. La simetría debe conservarse durante el proceso, de acuerdo a lo postulado por Woodward y Hoffmann [68,69].

Woodward y Hoffmann subdividieron a las reacciones pericíclicas en ciertas categorías: cicloadiciones, reacciones electrocíclicas, reacciones sigmatrópicas, reacciones quelotrópicas y reacciones eno. El presente trabajo se concentra en las cicloadiciones y, en particular, en las reacciones de Diels-Alder.

Las reacciones de cicloadición son procesos pericíclicos en los cuales dos moléculas no saturadas se unen para formar un producto cíclico. Existen diversos tipos de cicloadiciones. La reacción de cicloadición [4+2], conocida como reacción de Diels-Alder, se denomina de esa forma porque es un proceso que ocurre entre un dieno (que aporta 4 electrones π) y un alqueno (aportando 2 electrones π), que se denomina dienófilo. El producto es un derivado de ciclohexeno y en la reacción se forman dos nuevos enlaces σ a expensas de los enlaces π de los reactivos (Figura 22).

La reacción de Diels-Alder fue formulada por Otto Diels y su estudiante Kurt Alder en 1928. Por el descubrimiento de esta reacción ambos fueron galardonados con el premio Nobel en 1950.

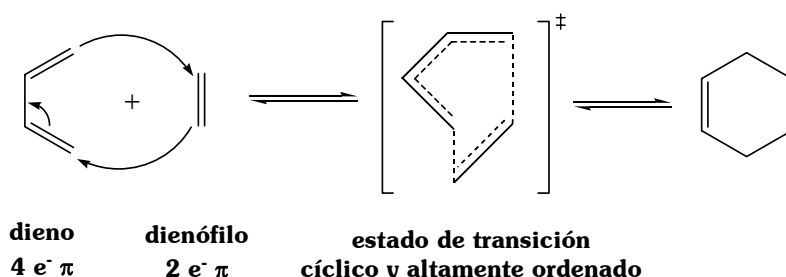


Figura 22- Cicloadición de Diels-Alder

Existen diferentes aproximaciones teóricas a las reacciones pericíclicas. Todas ellas conducen a los mismos resultados y cada una de las mismas hace su propia contribución a la comprensión del proceso. Las mismas incluyen [70]:

- *Interacción entre los Orbitales Moleculares de Frontera.* Basada en la teoría de perturbaciones, fue desarrollada por Fukui [71]. Es la teoría que se utiliza actualmente para explicar las reacciones pericíclicas. Es la que se empleará en el presente trabajo tanto desde el punto de vista conceptual como teórico-computacional.
- *Diagramas de Correlación.* Esta metodología de análisis fue la planteada originalmente por Woodward y Hoffmann y es la que conduce al principio de conservación de la simetría orbital [67,72]. Esta aproximación se concentra en las propiedades de simetría de los orbitales relevantes de reactivos y productos. Estos “orbitales relevantes” son precisamente los orbitales moleculares de frontera. En cualquier proceso concertado, los orbitales de los reactivos se deben transformar en orbitales de los productos con la misma simetría.
- *Clasificación de los estados de transición en aromáticos y antiaromáticos (Hückel-Möbius).* Desarrollada de manera independiente por Evans, Dewar y Zimmerman [70]. Surge del hecho de que las reglas de Woodward y Hoffmann plantean que una reacción es permitida o prohibida en el estado fundamental dependiendo del número de electrones involucrados ($4n+2$ ó $4n$). Se hace, entonces, una conexión entre aromaticidad o antiaromaticidad de los estados de transición y el curso de las reacciones pericíclicas. Mayormente en desuso.

2.1.4.3.2. La reacción de Diels-Alder

En esta sección se abordarán los aspectos clásicos de la reacción de Diels-Alder, la cual depende esencialmente de interacciones orbitales.

2.1.4.3.2.1. Orbitales moleculares y sus interacciones. Reglas de selección para cicloadiciones [4+2]

Una de las aproximaciones a la descripción de la estructura molecular es la teoría de orbitales moleculares (OM). La teoría de orbitales moleculares plantea que los electrones están distribuidos entre un conjunto de OM de energías discretas. Los mismos pueden extenderse sobre la molécula entera, a diferencia de los orbitales obtenidos a partir de la teoría del enlace de valencia [73].

Matemáticamente, los OM son obtenidos como una combinación de orbitales atómicos, de modo que la función que describe al OM, ψ , es expresada como una suma de las funciones de los orbitales atómicos (OA) individuales, multiplicadas por los factores de peso adecuados (coeficientes).

$$\Psi = c_1\chi_1 + c_2\chi_2 + \dots + c_n\chi_n \quad 2.1$$

Los coeficientes indican la contribución de cada OA al OM. Este método para representar las funciones orbitales moleculares en términos de las correspondientes funciones atómicas, se conoce como aproximación de *combinación lineal de orbitales atómicos* (CLOA).

Es posible hacer las siguientes generalizaciones respecto a la construcción cualitativa de los OM [70]:

- El número total de OM (enlace + no-enlace + antienlace) debe ser igual al número de OA a partir de los cuales fueron construidos.
- Los orbitales alternan en simetría respecto al plano especular que pasa por el punto medio de la cadena carbonada insaturada, siendo simétrico el OM de menor energía.
- El nivel de menor energía no tiene nodos; el número de nodos se incrementa de uno al aumentar de nivel. El nivel superior tiene un nodo entre cada par de orbitales adyacentes. Los nodos deben estar ubicados simétricamente con respecto al plano central.

En las reacciones pericíclicas, los orbitales relevantes por excelencia son los orbitales moleculares π . Para simplificar la discusión, se discutirán los requerimientos orbitales de las reacciones de Diels-Alder a través de la reacción entre 1,3-butadieno y etileno.

En el etileno, los orbitales 2p adyacentes se combinan para dar un orbital π (función ψ_1) enlazante, simétrico respecto al plano de reflexión situado en la línea media del enlace C=C; y un orbital π^* (función ψ_2) antienlazante que es antisimétrico respecto al mismo plano (Figura 23).

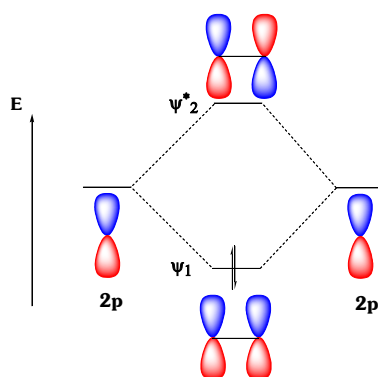


Figura 23- Construcción de orbitales moleculares π de etileno a partir de los orbitales atómicos correspondientes

Asimismo, la combinación de los cuatro OA 2p del 1,3-butadieno conduce a la formación de cuatro OM π , dos enlazantes (funciones ψ_1 y ψ_2) y dos π^* antienlazantes (funciones ψ_3^* y ψ_4^*) (Figura 24).

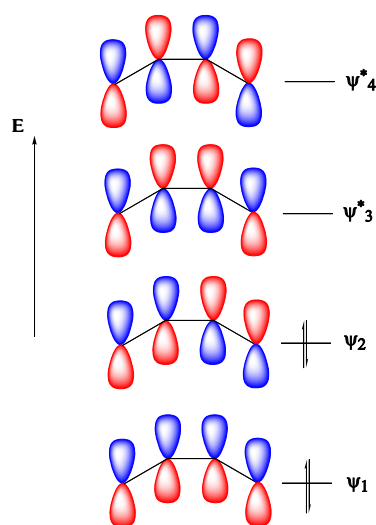


Figura 24- Orbitales moleculares π de 1,3-butadieno

Una vez construidos los OM, deben correlacionarse con la reactividad de la molécula. La reactividad se relaciona con la energía relativa, naturaleza y forma de los orbitales involucrados en la transformación de reactivos a productos. Por tanto, la *simetría* de los orbitales es una característica importante; los *coeficientes* de la combinación lineal también ejercen cierta influencia. El solapamiento más fuerte tiene lugar cuando los orbitales que interactúan en dos centros reactivos tienen coeficientes altos en los átomos que forman el nuevo enlace. La teoría de perturbaciones que establece el marco teórico conveniente para considerar las interacciones entre los orbitales moleculares que conducen a los productos, incorpora el concepto de *control por orbitales de frontera*. La interacción más efectiva entre los OM ocurre cuando los orbitales que interactúan son cercanos en energía. Así, las interacciones más importantes tienen lugar entre un par de orbitales particular. Estos son el **HOMO** (orbital molecular ocupado de mayor energía) de una molécula y el **LUMO** (orbital molecular desocupado de menor energía) de la otra. Estos son los *orbitales de frontera*, los más cercanos en energía entre sí [71,74].

Así, para que se forme un nuevo enlace se debe cumplir que:

- Los OM que se combinan deben estar lo más cerca posible en energía.
- Los OM deben solaparse considerablemente (cercanía espacial y coeficientes grandes en los átomos que forman el nuevo enlace).
- Los OM que interactúan o combinan deben tener la misma simetría.

Los orbitales que se combinan deben tener la misma simetría, de modo que la reacción sea *permitida por simetría*. La simetría orbital es importante, pero también se ha mencionado que otra de las condiciones es que debe existir un solapamiento considerable (cercanía espacial), de modo que la geometría del sistema también importa. Los orbitales deben aproximarse de modo que la reacción también sea *permitida por geometría*. Considerando estos aspectos, se dividen las interacciones en *suprafaciales* y *antarafaciales*.

Las cicloadiciones *suprafaciales-suprafaciales* ocurren cuando las simetrías de los orbitales de los reactivos son tales que la superposición ocurre entre lóbulos orbitales de la misma cara de uno de los reactivos y lóbulos de la misma cara del otro. En este caso, la cicloadición es *permitida por simetría* y también *permitida por geometría*.

Las cicloadiciones *suprafaciales-antarafaciales* ocurren cuando las simetrías de los orbitales de los reactivos son tales que la superposición ocurre entre lóbulos de la misma cara de uno de los componentes y los lóbulos de caras opuestas del otro. Este tipo de interacción conduce a una reacción *permitida por simetría* y *prohibida por geometría* (Figura 25) [67,75].

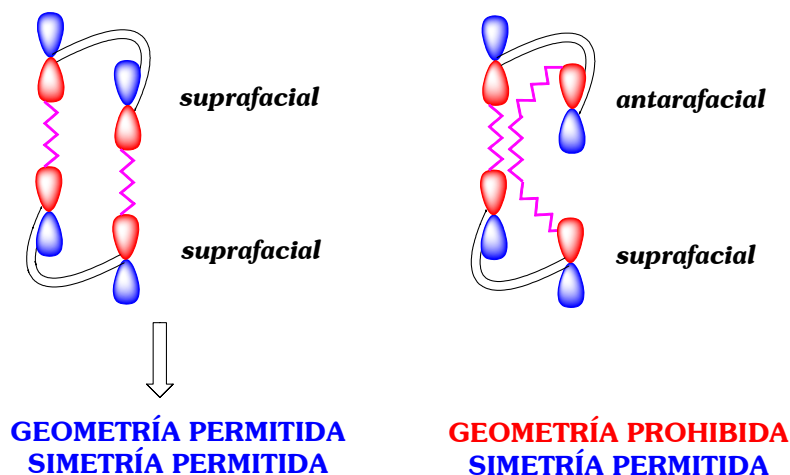


Figura 25- Interacciones suprafaciales y antarafaciales

La aplicación de las mencionadas reglas de selección para la cicloadición [4+2] se ejemplifica para el acercamiento entre 1,3-butadieno y eteno. La interacción ocurre entre los orbitales de frontera y se busca un máximo solapamiento, por lo que la interacción que se considera es la indicada en la Figura 26.

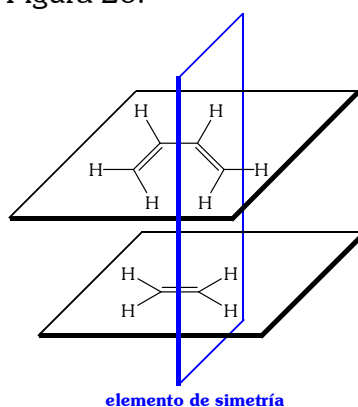


Figura 26- Disposición espacial de 1,3-butadieno y eteno durante el curso de la reacción de cicloadición

Debido a que los electrones involucrados son los electrones π , es esperable que la reacción ocurra mediante una interacción entre las caras de los reactivos, de manera que se colocan en planos paralelos. Cuando los reactivos adoptan tal orientación, se puede

identificar un plano de simetría perpendicular a los planos de las moléculas reaccionantes. Este es el elemento de simetría orbital que se mantiene durante el curso de la reacción concertada.

Los OM relevantes son los correspondientes HOMO y LUMO de ambos reactivos. Evidentemente existen dos posibilidades. Se debe considerar la interacción entre el HOMO del etileno y el LUMO del 1,3-butadieno y entre el HOMO del 1,3-butadieno y el LUMO del etileno. Estas son las interacciones posibles entre los orbitales moleculares de frontera. *La interacción que ocurra en cada caso particular será aquella que brinde la menor diferencia de energía entre los orbitales correspondientes.*

Se ha mencionado que las reacciones pericíclicas son promovidas por transferencia de energía térmica (calor) o fotoquímica ($h\nu$). En particular, las cicloadiciones [4+2] transcurren en condiciones térmicas. En primer lugar se analiza el proceso térmico, la reacción en el estado fundamental (Figura 27).

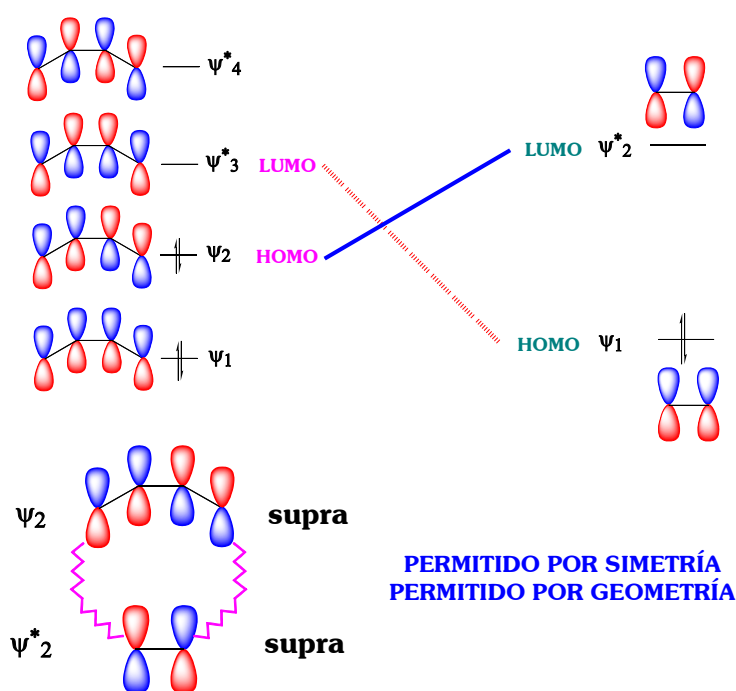


Figura 27- Proceso térmico, reactivos en el estado fundamental

Como puede observarse, la interacción de cada HOMO con el LUMO del otro reactivo es *permitida por simetría*. Cabe destacar que en este caso particular, HOMO del dieno y LUMO del dienofilo están más cercanos en energía que HOMO del dienofilo y LUMO del dieno. Así, esta es la interacción que ocurre. La misma indica que el proceso térmico es permitido tanto por simetría como por geometría.

En condiciones fotoquímicas, reacciona una molécula que se encuentra excitada con una que no lo está (Figura 28).

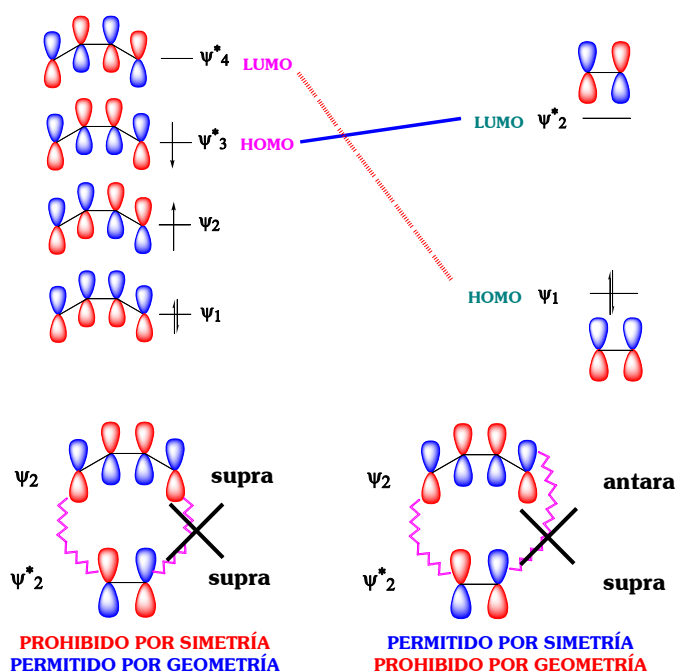


Figura 28- Proceso fotoquímico, interacción a través del estado excitado

En este caso, aunque la reacción sea permitida por simetría, es decir, interaccionan orbitales del mismo signo, es prohibida por geometría (interacción suprafacial para uno de los reactivos pero antarafacial para el otro). Por otro lado, si la interacción es suprafacial para ambos, permitida por geometría, resulta prohibida por simetría.

A partir de este análisis puede concluirse que *las reacciones de Diels-Alder o cicloadiciones [4+2] son permitidas térmicamente y prohibidas fotoquímicamente* [67,75].

2.1.4.3.2.2. Dieno y dienófilo

La reacción de Diels-Alder es reversible y muchos aductos se disocian en sus componentes a temperaturas moderadas. Las mismas reglas de la selección que rigen las cicloadiciones, controlan las cicloreversiones. Muchas reacciones de Diels-Alder son aceleradas por catalizadores ácidos de Lewis, los cuales tienen efecto sobre los OM de los reactivos. La utilidad de la reacción de Diels-Alder en síntesis orgánica proviene de su enorme versatilidad y de su destacable estereoselectividad. En dicha reacción se crean cuatro centros estereogénicos contiguos en una única operación, con estereoquímica relativa definida. Variando la naturaleza del dieno y del dienófilo se pueden construir muchos tipos diferentes de estructuras anulares [76,77].

El dienófilo

Muchos tipos diferentes de dienófilos pueden tomar parte en la reacción de Diels-Alder. Pueden ser derivados de etileno, acetileno, o ser heterodienófilos, en los cuales uno o ambos átomos de carbono que forman el enlace múltiple se sustituyen por heteroátomos. Los dienófilos no reaccionan con la misma velocidad, la reactividad depende de la

estructura. La velocidad de una reacción de Diels-Alder está determinada por el grado de interacción entre el HOMO de un componente y el LUMO del otro reactivo, y cuanto menor sea la diferencia de energía entre estos orbitales la reacción será más rápida. En una reacción de Diels-Alder con *demanda normal de electrones*, reacciona un dieno rico en electrones con un dienófilo deficiente en electrones. La interacción dominante en este caso es entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo. Los grupos atrayentes de electrones en el doble enlace de un dienófilo en una Diels-Alder normal facilitan la reacción al disminuir la energía del LUMO y, como consecuencia, hacer menor la diferencia de energía $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$ (Figura 29) [78,79].

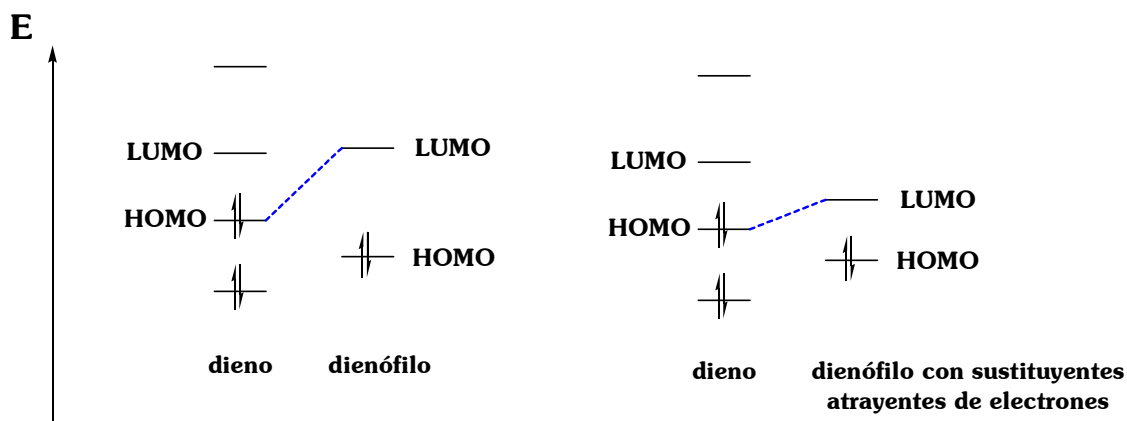


Figura 29- Efecto de los sustituyentes atrayentes de electrones en la energía del LUMO del dienófilo

En general, *cuanto mayor sea el número de sustituyentes electrón-atrayentes en el doble o triple enlace, más reactivo será el dienófilo frente a un dado dieno*. Este efecto de los sustituyentes se ilustra en la Tabla 1, para cicloadiciones con ciclopentadieno.

Dienófilo	Velocidad relativa
Tetracianoetileno	4.3×10^7
Tricianoetileno	4.8×10^5
1,1-dicianoetileno	4.5×10^4
Acrilonitrilo	1.0

Tabla 1- Reactividad relativa frente a ciclopentadieno en reacciones de Diels-Alder

Los sustituyentes activantes más comúnmente encontrados para la reacción de demanda normal de electrones son carbonilos, ésteres, nitrilos y grupos nitro conjugados con el doble o triple enlace del dienófilo. Por otro lado, los sustituyentes alquilo, pueden reducir la reactividad del dienófilo por efectos electrónicos y, dependiendo de su volumen, estéricos. Los compuestos olefínicos como alcohol alílico y sus ésteres y los haluros de alilo son poco reactivos, aunque en algunos casos se pueden utilizar condiciones de reacción más energéticas para forzar la reacción [79].

Debe notarse, sin embargo, que hay un número de reacciones de Diels-Alder para las cuales la generalización anterior no se cumple. En estos casos, la reacción tiene lugar entre

un dienófilo rico en electrones y un dieno deficiente en electrones. La misma se denomina *reacción de Diels-Alder con demanda inversa de electrones*. Por ejemplo, la conjugación del dienófilo con un grupo dador de electrones aumenta la energía del HOMO (y del LUMO) del mismo. En estas circunstancias, la interacción entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno es el factor que controla la reacción (Figura 30). Por tanto, una de las conclusiones más importantes que puede hacerse es la siguiente: *la característica principal que deben reunir dieno y dienófilo es que los dos componentes deben tener carácter electrónico complementario* [78].

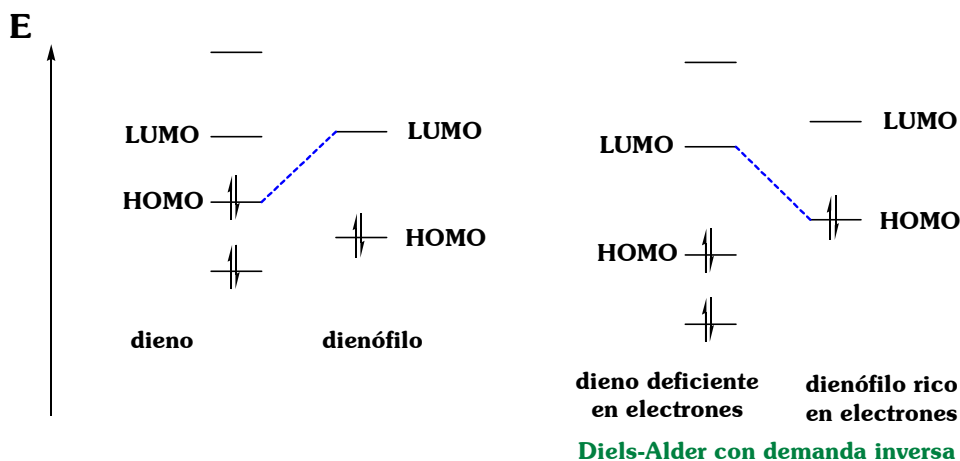


Figura 30- Interacción entre $HOMO_{\text{dienófilo}}$ y $LUMO_{\text{dieno}}$ en una reacción de Diels-Alder con demanda inversa de electrones

El dieno

Muchos dienos pueden existir en una conformación *cisoides* o *transoides* y, solamente la primera es la que reacciona frente a una cicloadición [4+2]. Para que la reacción concertada tenga lugar, el dieno debe adoptar una conformación *cisoides*, de lo contrario los extremos del dieno se encuentran alejados como para que ocurra un solapamiento eficiente entre el orbital del dieno y el orbital del dienófilo. Los sustituyentes en el dieno también influyen en la velocidad de reacción. La misma se incrementa con sustituyentes dadores de electrones, a menos que se trate de una reacción con demanda inversa de electrones. En este caso, la velocidad aumenta con grupos atrayentes de electrones. En una demanda normal, los sustituyentes dadores de electrones incrementan la energía del HOMO del dieno, disminuyendo la diferencia energética entre $HOMO_{\text{dieno}}$ - $LUMO_{\text{dienófilo}}$ (Figura 31).

Este efecto de los sustituyentes en el dieno se evidencia en la Tabla 2, para cicloadiciones con tetracianoetileno.

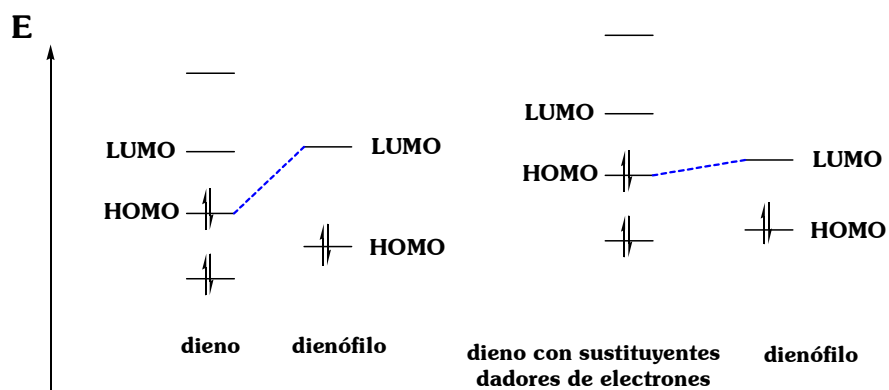


Figura 31- Efecto de los sustituyentes dadores de electrones en la energía del HOMO del dieno

Dieno	Velocidad relativa
1,3-butadieno	1.0
1,3-pentadieno	103.0
2,4-hexadieno	1.66×10^3
1-metoxi-1,3-butadieno	5.09×10^4

Tabla 2- Reactividad relativa frente a tetracianoetileno en reacciones de Diels-Alder

Los dienos acíclicos reaccionan fácilmente, siempre y cuando los sustituyentes en el mismo no impidan la adopción de la forma *s-cis* por impedimento estérico. Por otro lado, ciclopentadieno, donde el doble enlace se encuentra restringido a su conformación *cisoid*, reacciona muy fácilmente con una variedad de dienófilos. 1,3-Ciclohexadieno es también reactivo, pero conforme se incrementa el tamaño del anillo la reactividad del dieno disminuye [78].

En la Figura 32 se muestran ejemplos de reacciones de Diels-Alder con demanda normal e inversa [78,80].

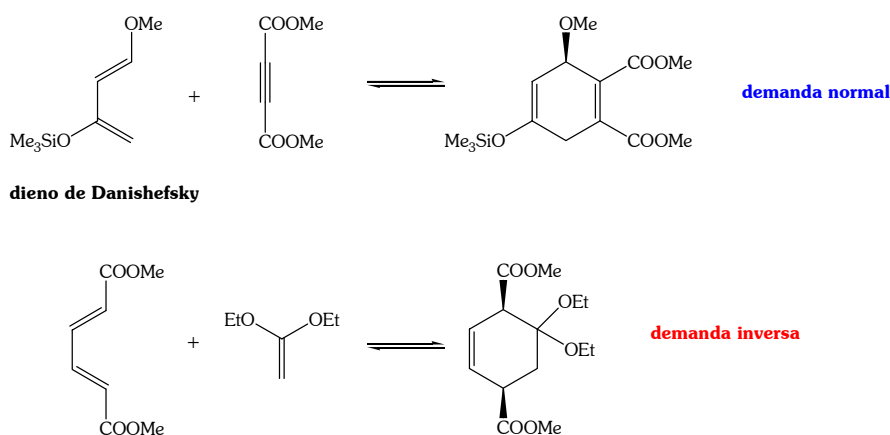


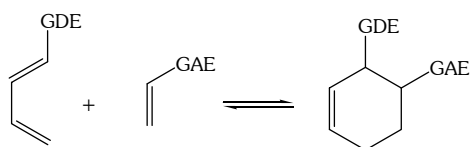
Figura 32- Ejemplos de cicloadiciones con demanda normal e inversa

Un dieno muy utilizado en síntesis de productos naturales es 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, conocido como dieno de Danishefsky [80].

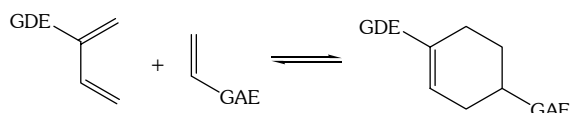
2.1.4.3.2.3. Regioselectividad en las reacciones de Diels-Alder

El conocimiento de la regioquímica esperada en una reacción de cicloadición [4+2] es importante en síntesis orgánica. La adición de un dieno no simétrico a un dienófilo no simétrico puede en principio tener lugar de dos formas diferentes, generando dos productos isómeros. Sin embargo, en la práctica, la formación de uno de esos isómeros se ve fuertemente favorecida. *Las reacciones de Diels-Alder son regioselectivas.* La regioselectividad es sensible a la naturaleza de los sustituyentes del dieno y dienófilo (Figura 33).

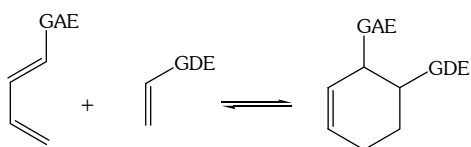
TIPO 1



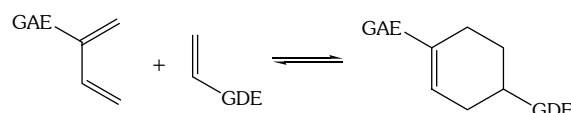
TIPO 2



TIPO 3



TIPO 4



GDE: Grupo Dador de Electrones
GAE: Grupo Atrayente de Electrones

Figura 33- Regioquímica en la cicloadición [4+2]

Las relaciones regioquímicas resumidas en la Figura 33 pueden ser racionalizadas considerando los coeficientes atómicos de los orbitales de frontera. *La regioquímica puede predecirse en base a la siguiente generalización: la interacción más fuerte ocurre entre los centros que tienen los coeficientes mayores de contribución a los orbitales moleculares de frontera* (Figura 34) [74].

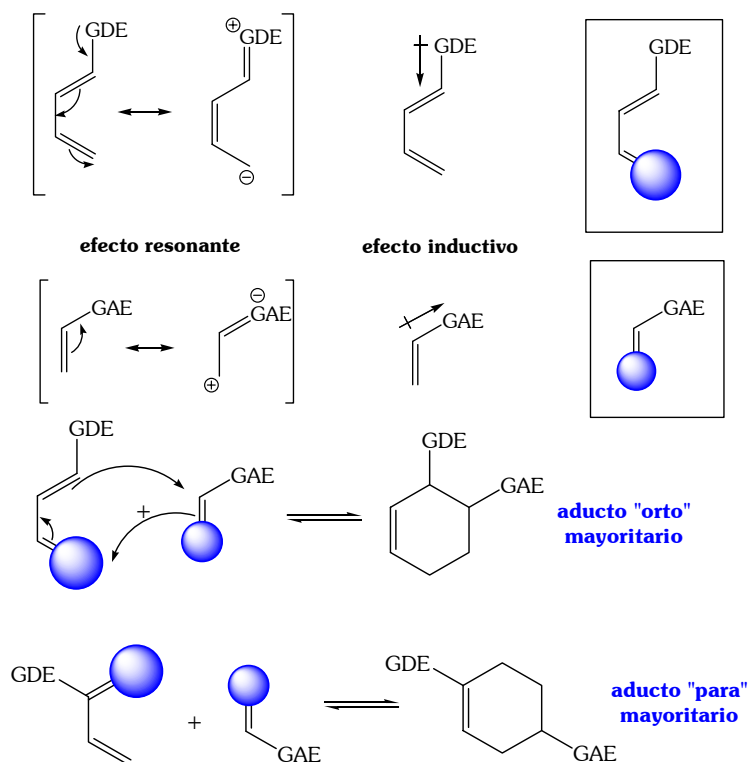


Figura 34- Regioquímica en la cicloadición [4+2] racionalizada a partir de los coeficientes de los orbitales moleculares

Para dienófilos con sustituyentes atrayentes de electrones, el átomo con menor densidad de electrones es el que posee una mayor contribución al LUMO (mayor coeficiente en la combinación lineal). En dienos sustituidos en posición 1 con grupos dadores de electrones, el carbono 4 es el que posee los mayores coeficientes. Si el grupo dador de electrones puede ceder electrones por resonancia, es evidente que la densidad electrónica se desplaza hacia el carbono terminal del dieno. Si el sustituyente dador de electrones no cede electrones por resonancia pero ejerce un efecto inductivo +I, se arriba a la misma conclusión. Como ya se mencionara, el producto mayoritario es aquel producto que surge de la unión del centro más reactivo del dieno con el centro más reactivo del dienófilo. Así, en las reacciones tipo 1, el aducto "orto" es el mayoritario.

Para las reacciones tipo 2, el átomo con mayor coeficiente de contribución al HOMO en el dieno es el C1. En este caso, el aducto mayoritario es el "para" [81]. Es posible realizar un análisis similar para las reacciones con demanda inversa de electrones (tipos 3 y 4), conduciendo igualmente a los aductos tipo "orto" y "para" como los mayoritarios.

2.1.4.3.2.4. Estereoquímica en las reacciones de Diels-Alder

La enorme utilidad sintética de la reacción de Diels-Alder depende no solamente del hecho de proveer un rápido acceso a una variedad de compuestos con anillos de seis miembros, sino también en el destacable control estereoquímico de la misma. La reacción de cicloadición [4+2] es estereoespecífica y estereoselectiva. La estereoquímica de los aductos obtenidos puede predecirse a partir de dos reglas empíricas formuladas por Alder y Stein en 1937: el principio *cis* y la regla *endo* [78].

Estereoespecificidad: el principio cis

Una reacción estereoespecífica es aquella en la que moléculas estereoquímicamente distintas reaccionan de forma distinta. Cada reactivo estereoisómero muestra un comportamiento *específico*.

De acuerdo al principio cis, la estereoquímica relativa de los sustituyentes, tanto en el dieno como en el dienófilo, es retenida en el aducto. Es decir, un dienófilo con sustituyentes *trans* genera un aducto en el cual la configuración *trans* es retenida, mientras que un dienófilo disustituido *cis* formará un aducto en el cual los sustituyentes se encuentren *cis* uno respecto al otro (Figura 35).

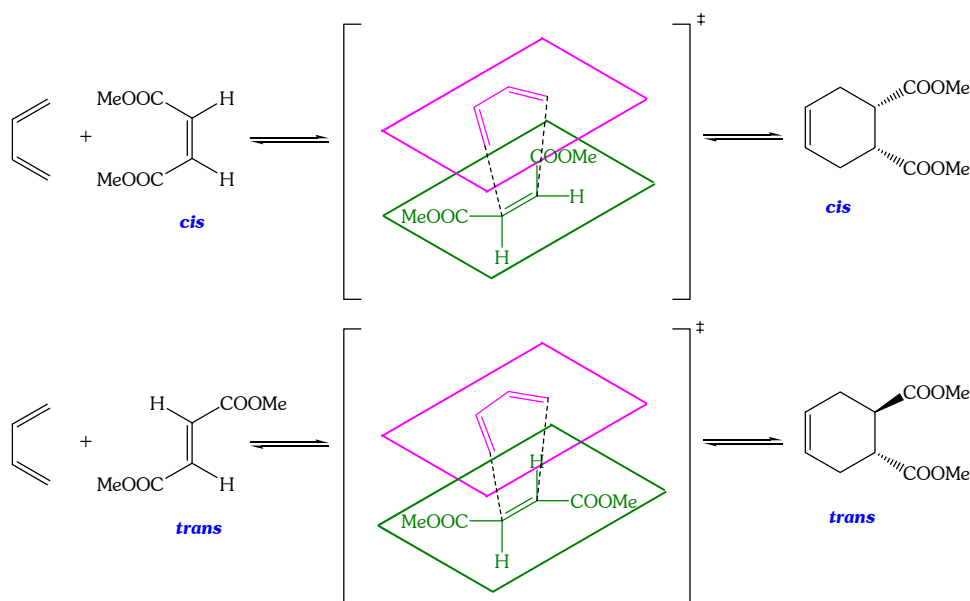


Figura 35- Principio cis. Dienófilos disustituidos

Así, dependiendo de dienófilo de partida se obtiene un aducto diferente. Si existiera un intermedio en la reacción, podría existir libre rotación en torno a enlaces simples. Como la reacción resulta estereoespecífica, esta es una importante evidencia del mecanismo concertado.

De manera similar, la configuración relativa de los sustituyentes del dieno es retenida en el aducto. Un dieno 1,4-disustituido *trans,trans* genera un aducto en el cual los sustituyentes 1- y 4- se encuentran *cis* uno respecto al otro; mientras que un dieno *cis,trans*-disustituido conduce a un aducto con los sustituyentes *trans* (Figura 36) [78].

Como puede observarse, moléculas estereoquímicamente diferentes se convierten en productos estereoquímicamente distintos.

Así, la reacción de Diels-Alder es estereoespecífica.

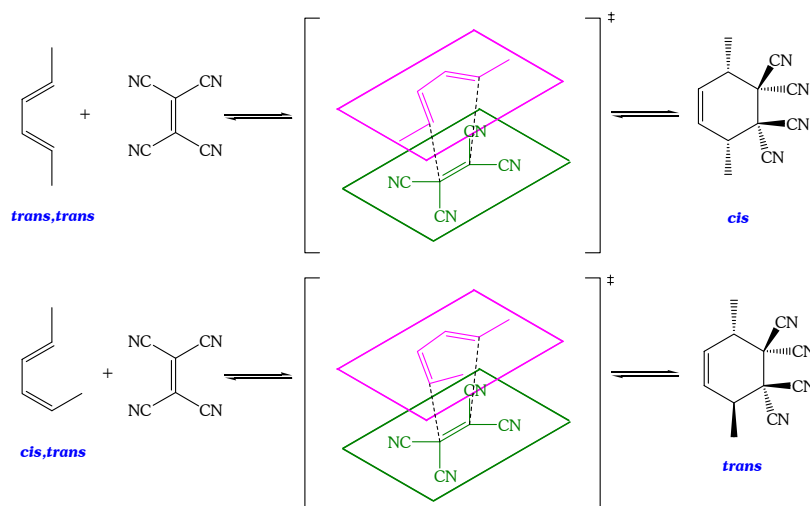


Figura 36- Principio *cis*. Dienes con isomería *cis-trans*

Estereoselectividad: la regla *endo* de Alder

Una reacción estereoselectiva es la que produce predominantemente un enantiómero de un par posible o un diastereómero de varios posibles. Las reacciones estereoselectivas *seleccionan* entre diferentes productos posibles.

En la reacción los dos componentes se acomodan en planos paralelos, y el estado de transición más estable es el que deriva de la orientación en la cual existe una *máxima acumulación de dobles enlaces*. No solamente los dobles enlaces que toman parte en la adición son los que se toman en cuenta, sino también los enlaces π de los grupos activantes del dienófilo. Así, el producto mayoritario deriva del estado de transición donde los grupos insaturados en el dienófilo adoptan una orientación *syn* con respecto al dieno. Al producto mayoritario se lo denomina aducto *endo* y al minoritario, aducto *exo* (Figura 37) [78,82].

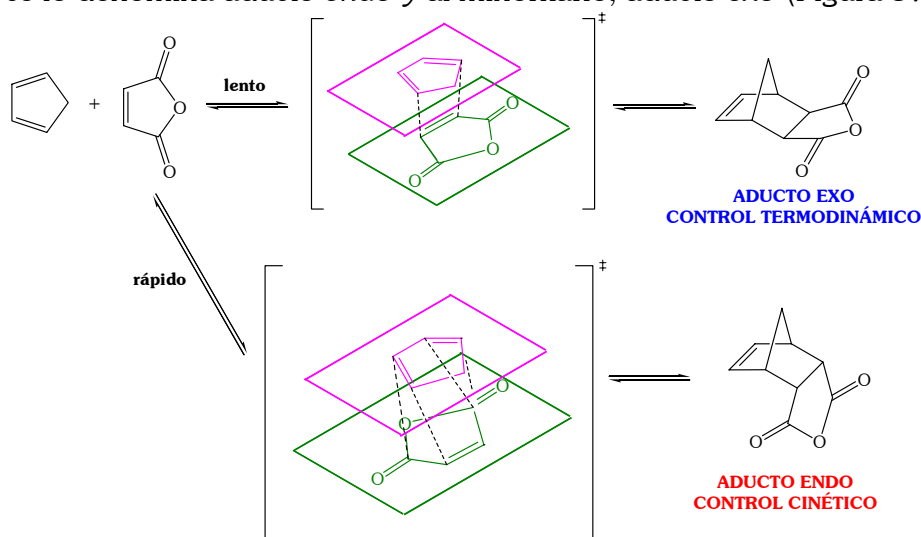


Figura 37- Regla *endo* de Alder. Adición *endo* y *exo*

La explicación surge al examinar los estados de transición. La predominancia del aducto endo se explica porque los sustituyentes insaturados del dienófilo se orientan hacia los enlaces π del dieno. Esto conduce a interacciones orbitales secundarias entre los orbitales π de los sustituyentes del dienófilo y el doble enlace incipiente entre los C-2 y C-3 del dieno (Figura 38).

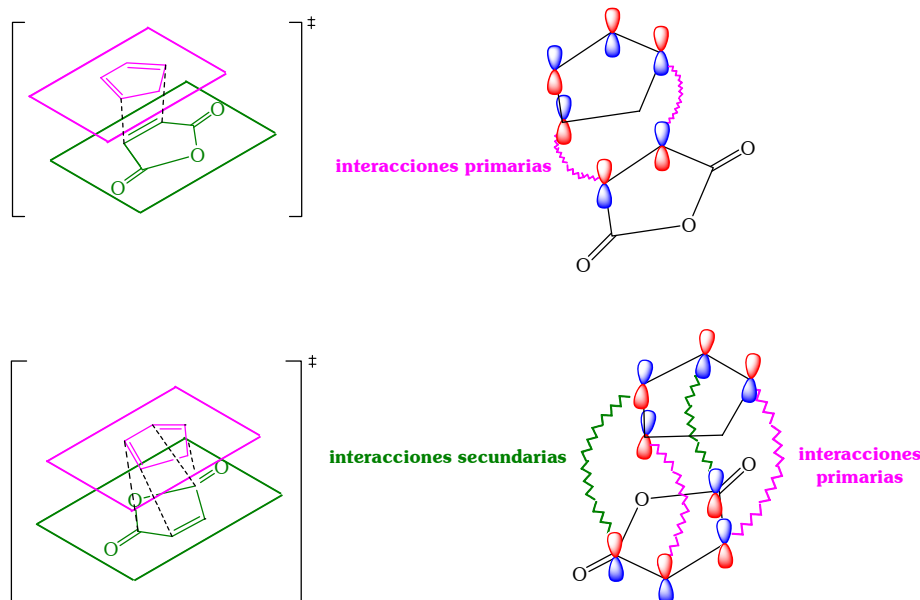


Figura 38- Interacciones orbitales secundarias en el estado de transición endo

Estas interacciones secundarias disminuyen la energía del estado de transición del aducto endo comparada con la energía de activación del exo, donde tales interacciones están ausentes. Por esta razón el aducto endo es el que se obtiene bajo condiciones de *control cinético*, ya que el producto termodinámicamente más estable es el exo. La composición de productos está gobernada por las velocidades de formación de los mismos y por la posibilidad de equilibración termodinámica [78].

Los reactivos tienen la posibilidad de formar dos productos estereoisómeros, sin embargo se forma uno preferentemente, es decir, se selecciona uno de los productos. Así, la reacción de Diels-Alder es estereoselectiva, en particular diastereoselectiva.

2.1.4.3.2.5. Cicloadiciones de *cis*-ciclohexadienodios

Los *cis*-ciclohexadienodios derivados de compuestos aromáticos monocíclicos son reactivos frente a las cicloadiciones. Los halodienos ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{F}$), donde la funcionalidad dieno se encuentra polarizada, son especialmente reactivos. Con dienófilos polarizados, como compuestos acilnitroso, es esperable una regioselectividad completa. Otros tipos de cicloadiciones también exhiben preferencias por la olefina más rica en electrones (actuando de esta forma como dienófilo). Estas características han sido explotadas en diversas cicloadiciones (Figura 39) [12].

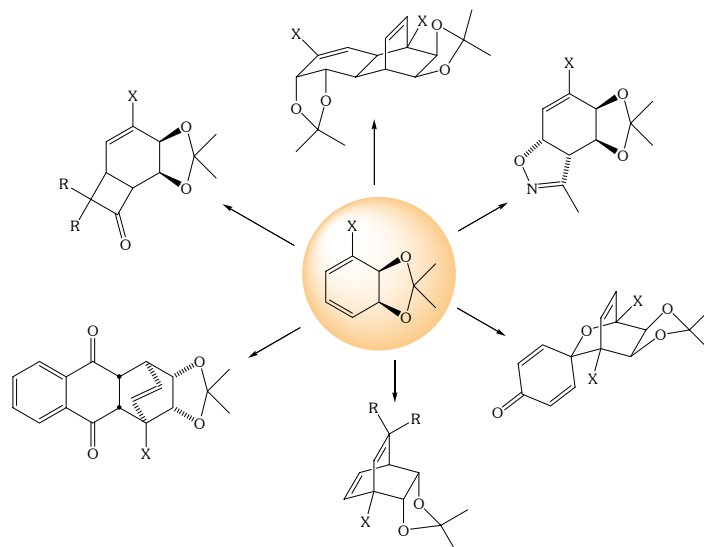


Figura 39- Cicloadiciones de los acetónidos de *cis*-halociclohexadienodíoles

Mediante procesos de cicloadición se han preparado intermediarios avanzados en la síntesis de productos naturales.

Tal es el caso de la síntesis enantioselectiva de zeylena a partir de estireno (Figura 40) [19].

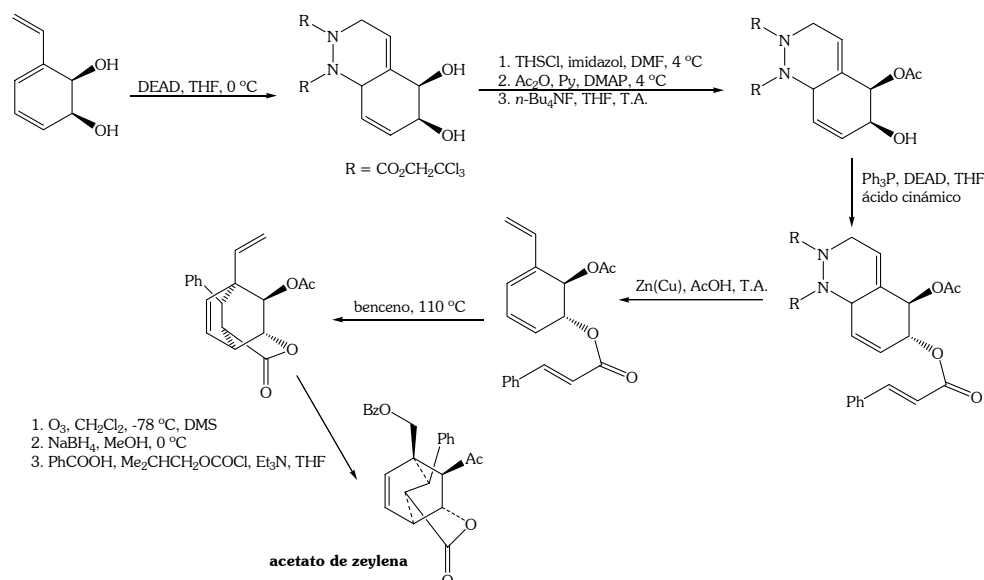


Figura 40- Síntesis de zeylena a partir del diol derivado de estireno

El *cis*-diol derivado de estireno reacciona con DEAD conduciendo exclusivamente a la formación del aducto de Diels-Alder correspondiente. Este intermedio clave es sililado selectivamente, acetilado y desprotegido para dar el acetato sobre el cual se lleva a cabo una inversión de Mitsunobu. Posteriormente se lleva a cabo una retro-Diels-Alder para regenerar el sistema trieno. El mismo reacciona a través de una cicloadición intramolecular para dar el sistema tricíclico precursor de zeylena.

Varios ejemplos de aplicación sintética de cicloadiciones de ciclohexadienodios se encuentran en el campo de los ciclitos. Los dihidroconduritols son una subclase de ciclitos en los cuales el número de grupos hidroxilo presente se reduce a cuatro. Estos compuestos, conjuntamente con los conduritols son interesantes debido a su potencial uso como inhibidores de glicosidasas. Dihidroconduritol C ha sido sintetizado a partir del diol derivado de clorobenceno utilizando una cicloadición como paso clave para introducir, con la estereoquímica correcta, los nuevos centros asimétricos (Figura 41) [83].

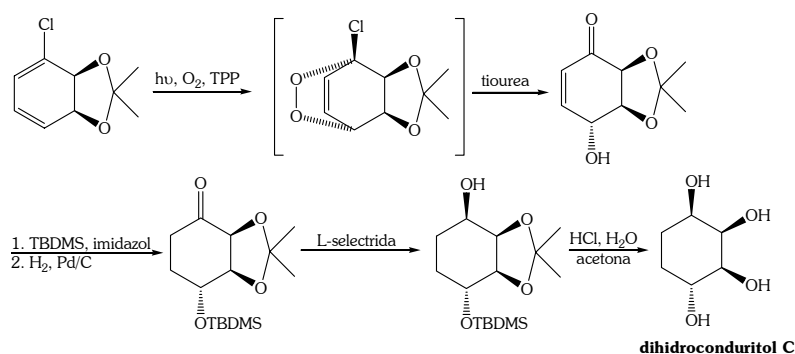


Figura 41- Síntesis de dihidroconduritol C a partir del diol derivado de clorobenceno

En la reacción del acetónido con oxígeno singulete para dar el correspondiente endoperóxido es completamente estereoselectiva. Solamente se forma uno de los posibles estereoisómeros del endoperóxido y, como es predecible, el ataque ocurre sobre la cara α menos impedida. La posterior reducción del endoperóxido, del doble enlace y del carbonilo seguido de desprotección exhaustiva, conduce a dihidroconduritol C.

Se han llevado a cabo síntesis estereoselectivas de diferentes productos de interés como conduramina A-1 [84], (+)-licoricidina [24,25] y (+)-narciclasina [21,85]. El paso común a todas estas secuencias sintéticas es una cicloadición de hetero-Diels-Alder completamente regio- y estereoselectiva entre un derivado acilnitroso y los dioles homoquirales derivados de halobencenos (Figura 42).

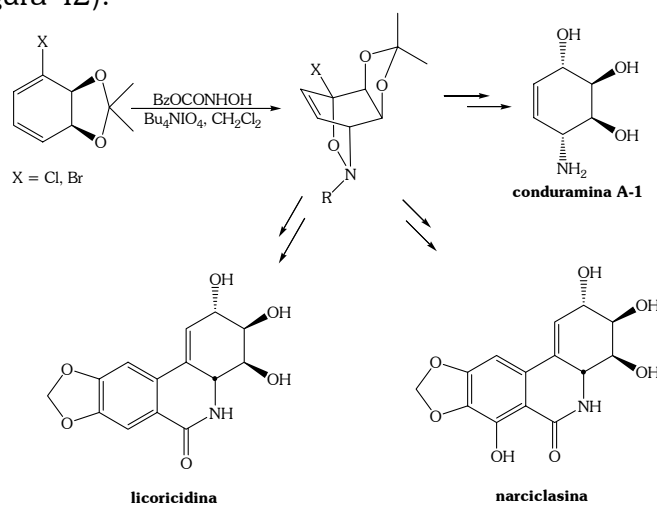


Figura 42- Hetero-Diels-Alder como etapa clave en la síntesis de productos naturales

Se ha descrito que los acetónidos derivados de bromo- y clorociclohexadienodiol, dimerizan fácilmente, aún a temperaturas inferiores a la ambiente. Sin embargo los dioles libres son estables e inertes frente a la dimerización de Diels-Alder [11,86,87] (Figura 43).

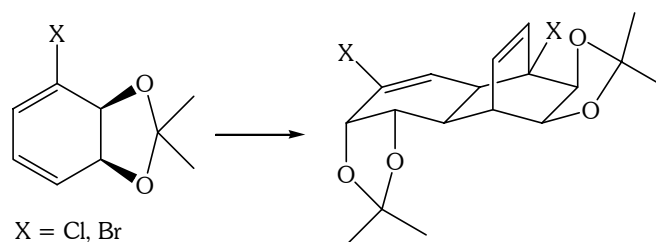


Figura 43- Dimerización de los acetónidos derivados de halodíoles

Los derivados isopropilidénicos de halodíoles dimerizan a través de una cicloadición de Diels-Alder completamente estereoselectiva, obteniéndose el producto endo. En la formación del aducto el doble enlace no sustituido actúa como dienófilo, por lo que la reacción es regioselectiva. Adicionalmente se observa selectividad facial durante la reacción. La estereoquímica de los productos ha sido asignada a través de espectroscopía de RMN y difracción de Rayos X.

Esta es una reacción simple que puede aportar información relevante respecto al comportamiento químico de los dioles halogenados. No se ha descrito una reacción análoga para el derivado fluorado y tampoco se han racionalizado los resultados obtenidos respecto a la regio-, y estereoselectividad, así como a la selectividad facial observada. Es así que esta reacción en particular es la que se pretende estudiar en el presente trabajo de tesis.

2.1.5. Ciclitolos: el objetivo sintético y los bloques de construcción

Los ciclitolos son un grupo de compuestos polihidroxilados que se clasifican en inositolos (hexahidroxiciclohexanos) y conduritolos (ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraoles). Estos compuestos han sido estudiados con particular interés en el campo de los carbohidratos y como intermedios versátiles en síntesis orgánica.

2.1.5.1. Inositolos y conduritolos. Contexto histórico e importancia

Los carbohidratos son aldehídos o cetonas polihidroxilados (o sus polímeros), que juegan roles importantes en todas las formas de vida. La glucosa, fuente primaria de energía, se origina en la degradación metabólica de polisacáridos (almidón en plantas y glucógeno en animales). Los polisacáridos también son elementos estructurales en las paredes celulares de microorganismos y plantas. En este contexto, la química de los oligosacáridos ha atraído la atención de la comunidad académica debido a sus roles fisiológicos y su potencial terapéutico.

Los análogos no naturales de los carbohidratos, en los cuales el oxígeno endocíclico ha sido reemplazado por una unidad metileno, han recibido una atención creciente desde que McCasland sintetizó un análogo carbocíclico de talopiranososa y propuso el nombre genérico de *pseudoazúcares* para designar a este tipo de compuestos (Figura 44) [88].

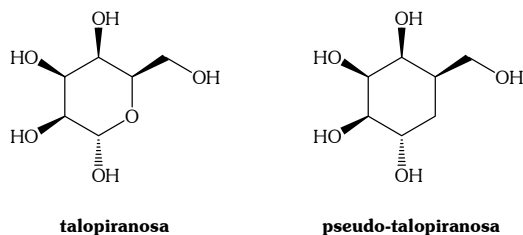


Figura 44- Estructuras de talopiranos y su análogo carbocíclico pseudo-talopiranos

Una característica importante de estos pseudoazúcares es que aún cuando resultan ser miméticos de los polisacáridos, son resistentes a la hidrólisis debido a la ausencia de la unión glicosídica. Estos compuestos han sido implicados como inhibidores de enzimas específicas y mediadores de la liberación de insulina, entre otras funciones metabólicas importantes [89].

Relacionados con estos carba-azúcares se encuentran los inositoles cuya estructura periférica se asemeja a la porción piranosa de los carbohidratos. Desde el punto de vista funcional, se los ha implicado en procesos de comunicación celular [90]. Con seis centros asimétricos potenciales, el máximo número posible de estructuras es 2^6 , es decir, 64. Sin embargo, una observación más detallada de las estructuras resultantes y de sus elementos de simetría, permite concluir que existen solamente nueve isómeros de inositol, dos de los cuales son imágenes especulares, y los siete restantes son aquirales (Figura 45). Aparte de *myo*-inositol, los otros isómeros son escasos (*neo*-, *D-chiro*-, *L-chiro*- y *scillo*-inositol) o no existentes (*cis*-, *epi*-, *allo*- y *muco*-inositol) en la naturaleza y sus propiedades químicas y biológicas han sido objeto de diversos estudios [91,92].

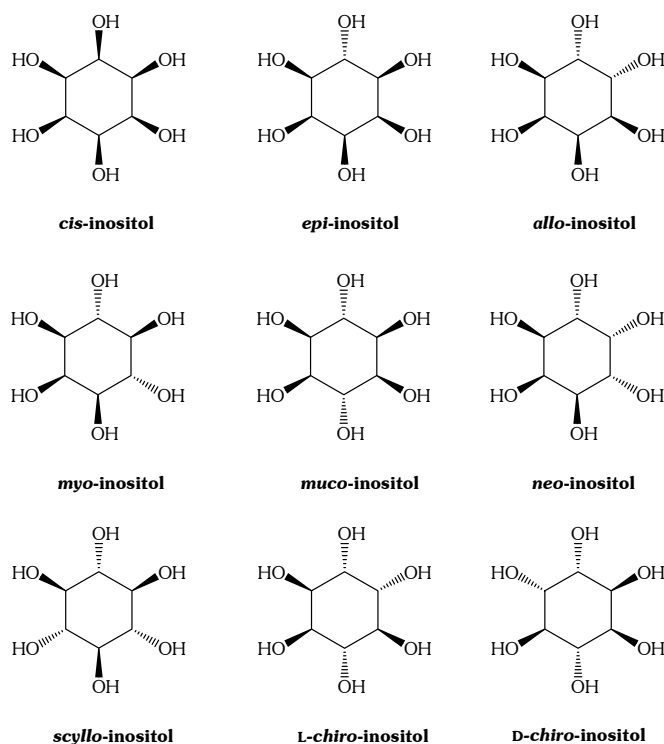


Figura 45- Los nueve posibles inositoles

Los conduritoles son ciclohexenotetraoles para los cuales existen diez estereoisómeros, distribuidos en dos formas meso (conduritoles A y D) y cuatro pares de enantiómeros (conduritoles B, C, E y F) (Figura 46).

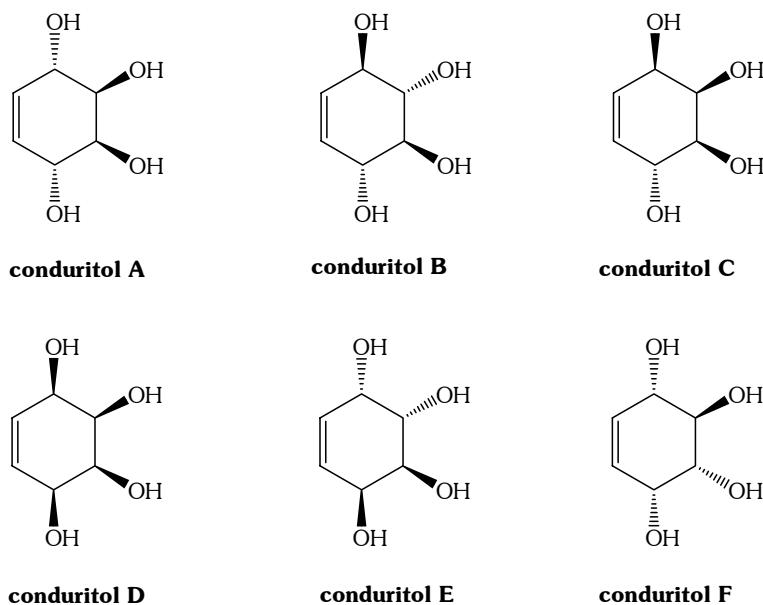


Figura 46- Isómeros de conduritoles

Existe considerable interés en la síntesis estereocontrolada de estos compuestos debido a que han mostrado ser intermedios útiles en la preparación de otros ciclitoles. Adicionalmente, estos compuestos y sus derivados como los epóxidos de conduritol o las conduraminas actúan como inhibidores de D-glicosidasas [45,91].

2.1.5.2. Síntesis de inositoles y conduritoles

Las aplicaciones de los *cis*-ciclohexadienodiolos en síntesis enantiocontrolada han sido muy variadas y, como consecuencia, estos versátiles sintones han ganado un enorme reconocimiento. Luego de la introducción de la quiralidad a través del paso de oxidación microbiana, los *cis*-ciclohexadienodiolos homoquirales pueden ser objeto de una secuencia definida de transformaciones estereoespecíficas tendiente a la preparación de compuestos de interés con una eficiencia que excede, muchas veces, la alcanzada con métodos clásicos que usan reactivos comerciales convencionales. Mediante un adecuado planeamiento de la estrategia sintética, casi cualquier combinación de estereocentros es posible a través de funcionalizaciones subsiguientes de estos dioles [93].

En esta sección se pretende no solamente evidenciar la versatilidad sintética de los ciclohexadienodiolos y citar algunos ejemplos relevantes, sino también, ilustrar la complejidad asociada con los análogos de carbohidratos, que a simple vista no parecen sistemas químicos que impongan grandes desafíos.

2.1.5.2.1. Inositoles

Epi-inositol

La primera síntesis de *epi-inositol* fue publicada en 1946 por Posternak [94]. El autor genera el ciclitol no natural a partir de *myo-inositol*.

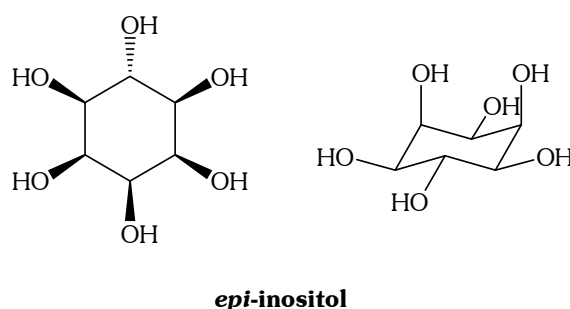


Figura 47- Estructura de *epi-inositol*

En 2004, Vitelio *et al.* publicaron una síntesis quimioenzimática de *epi-inositol* a partir del metabolito bacteriano de oxidación de bromobenceno [95]. La ruta mencionada involucra la oxidación de bromobenceno mediante tolueno deshidrogenasa, osmilación catalítica, deshalogenación radicalaria, epoxidación y remoción del grupo protector (Figura 48).

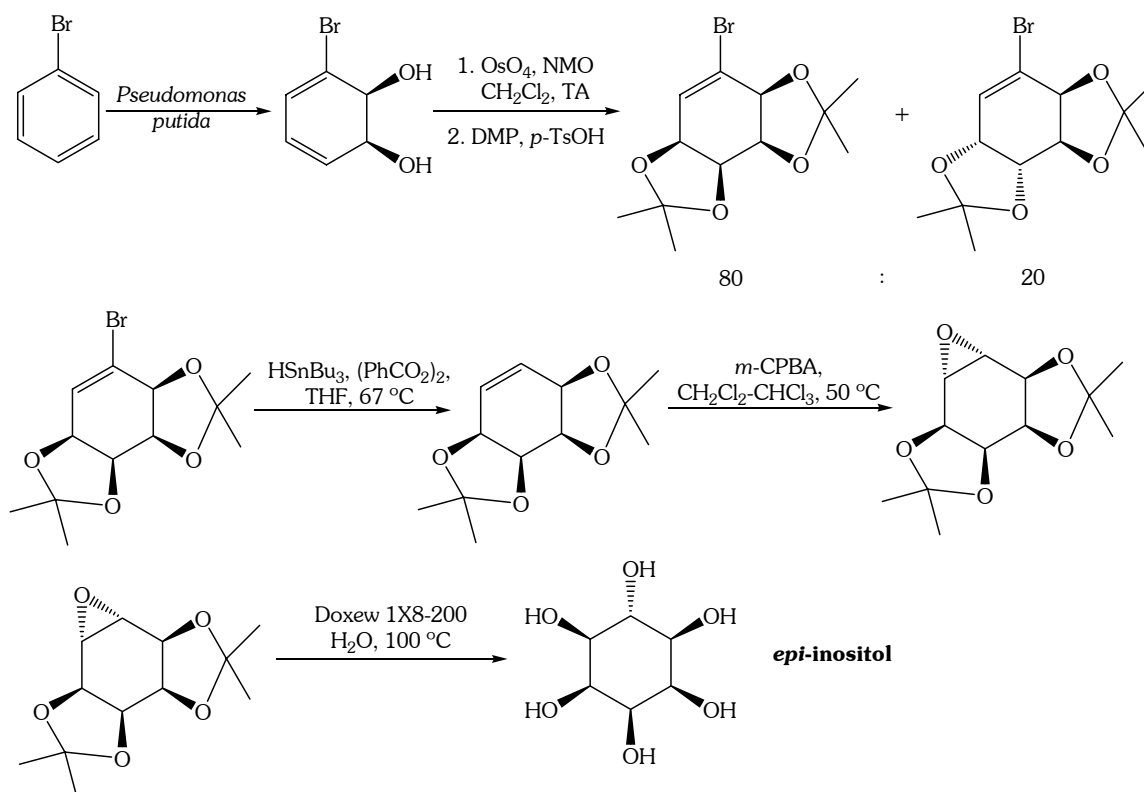
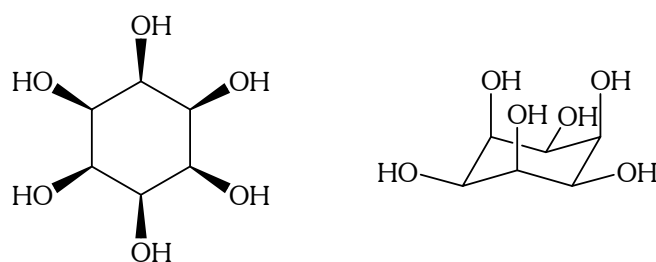


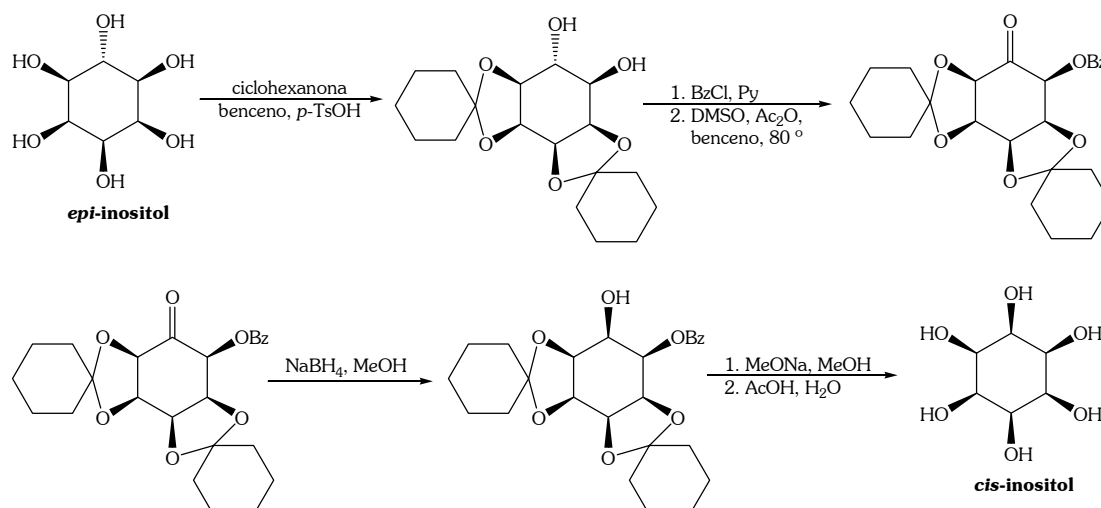
Figura 48- Síntesis quimioenzimática de *epi-inositol* a partir de bromobenceno

Cis-inositol

Adicionalmente a los desafíos asociados a su síntesis, *cis*-inositol (Figura 49) ha atraído un interés considerable debido a su afinidad por borato y cationes metálicos. Con sus seis grupos hidroxilo en una relación *cis*, las dos conformaciones de silla equivalentes poseen tres grupos hidroxilo *syn*-axiales [96].

**cis-inositol****Figura 49-** Estructura de *cis*-inositol

La primera síntesis descrita de *cis*-inositol fue publicada por Angyal y Hickman en 1971 a partir de *epi*-inositol [97]. La condensación de *epi*-inositol con ciclohexanona genera el diacetal correspondiente. La benzoilación parcial del acetal produce el benzoato en posición 5 predominantemente. Los autores justifican la selectividad de la reacción debido a la mayor nucleofilia del oxígeno que reacciona. Esta mayor reactividad puede explicarse mediante la formación de enlace de hidrógeno del hidroxilo reactivo y el acetal *syn* al mismo. Posteriormente, la oxidación del hidroxilo remanente genera la cetona correspondiente, la cual es reducida estereoselectivamente y finalmente desprotegida, obteniéndose *cis*-inositol (Figura 50).

**Figura 50-** Síntesis de *cis*-inositol a partir de *epi*-inositol

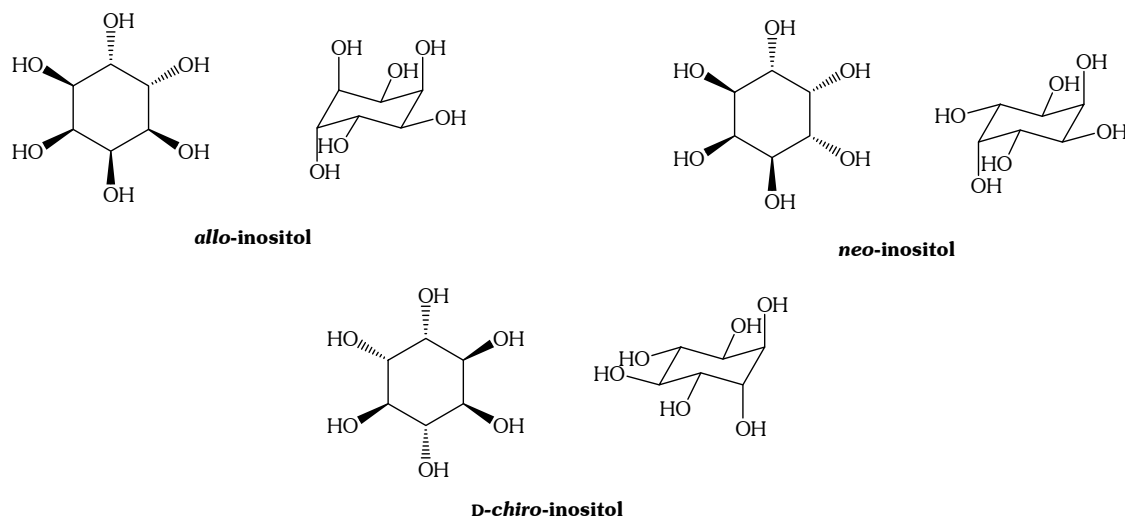
Allo-, neo- y D-chiro-inositol

Figura 51- Estructuras de *allo-*, *neo-* y *D-chiro-*inositol

Tres de los más raros inositoles son *allo-*, *neo-* y *D-chiro-*inositol. Existen varias síntesis descritas para los mismos.

El trabajo de Dangschat y Fischer es destacable debido a que en el mismo es determinada la configuración de conduritól A y también por ser la primer síntesis descrita para *allo-*inositol [98]. Esta publicación es una traducción al inglés, realizada por McDonald cincuenta años después de publicado el trabajo original en alemán [99]. Otras aproximaciones han sido publicadas posteriormente [100-102].

En 1955 Angyal y Matheson sintetizaron un inositol que aún no había sido descrito [103]. Debido a ello, se sugirió el nombre “*neo-*inositol”. Una de las síntesis más recientes de este isómero ha sido publicada por Hudlicky *et al.* a partir del diol producto de la biotransformación de bromobenceno [104].

*D-chiro-*inositol se encuentra en varias plantas como derivado monoéter metílico (pinitol), que fue aislado por primera vez en 1955 de un extracto de *Pinus lambertiana*. El fácil acceso a este inositol ha limitado el interés en su síntesis. La primera síntesis descrita fue publicada por Berlin *et al.* en 1991 [105]. Una aproximación poco directa ha sido publicada por Kim *et al.* en 1998 [106] y la última síntesis descrita fue publicada en 2002 [107].

La razón para agrupar estos tres inositoles, es que han sido sintetizados a partir de un intermedio común, lo cual ilustra el enorme potencial de los ciclohexadienodiolos como bloques de construcción en síntesis enantiocontrolada (Figura 52) [31,93].

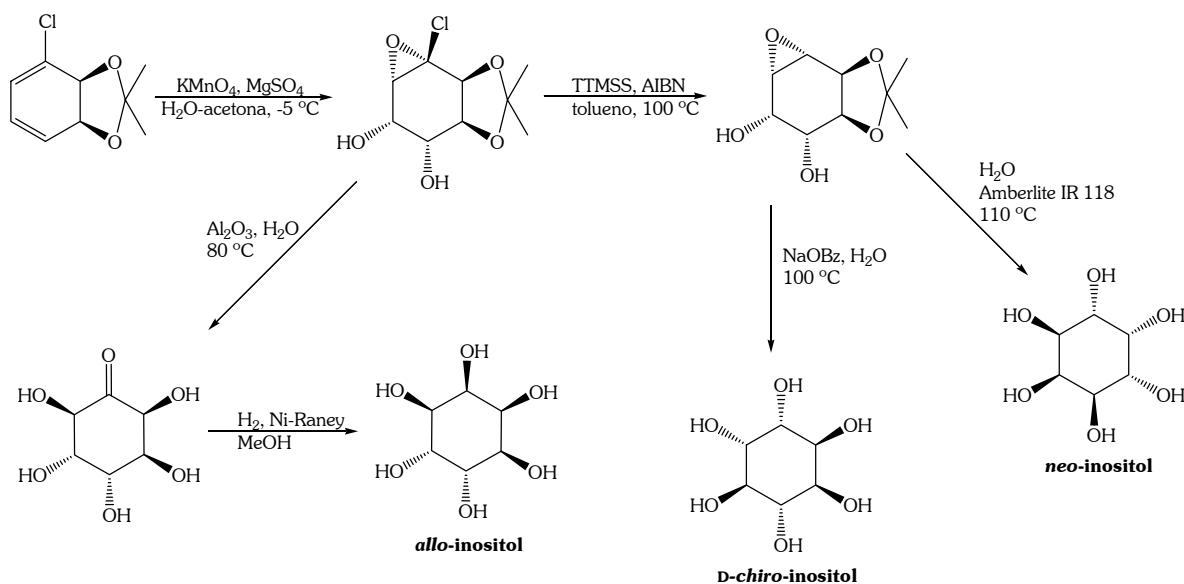


Figura 52- Síntesis divergente de *allo*-, *neo*- y *D-chiro*-inositol

Muco- y L-chiro-inositol

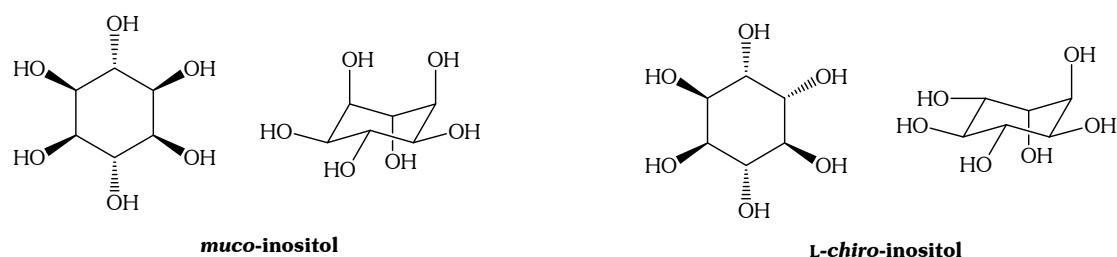


Figura 53- Estructuras de *muco*- y *L-chiro*-inositol

Adicionalmente a su trabajo en *allo*-inositol, Dangshat y Fischer publicaron la primera síntesis de *muco*-inositol [98]. Se ha descrito una síntesis simple a partir de quebrachitol por Angyal *et al.* en 1980 [108].

L-chiro-inositol se encuentra en la naturaleza como su monometil éter, quebrachitol, el cual fue descubierto en la corteza del quebracho. En 1995 se describió la síntesis de *L-chiro*-inositol a partir de *D*-sorbitol [109].

Hudlicky y Brammer, publicaron en 1998 la preparación de *muco*- y *L-chiro*-inositol a partir de un intermedio sintético común (Figura 54) [110].

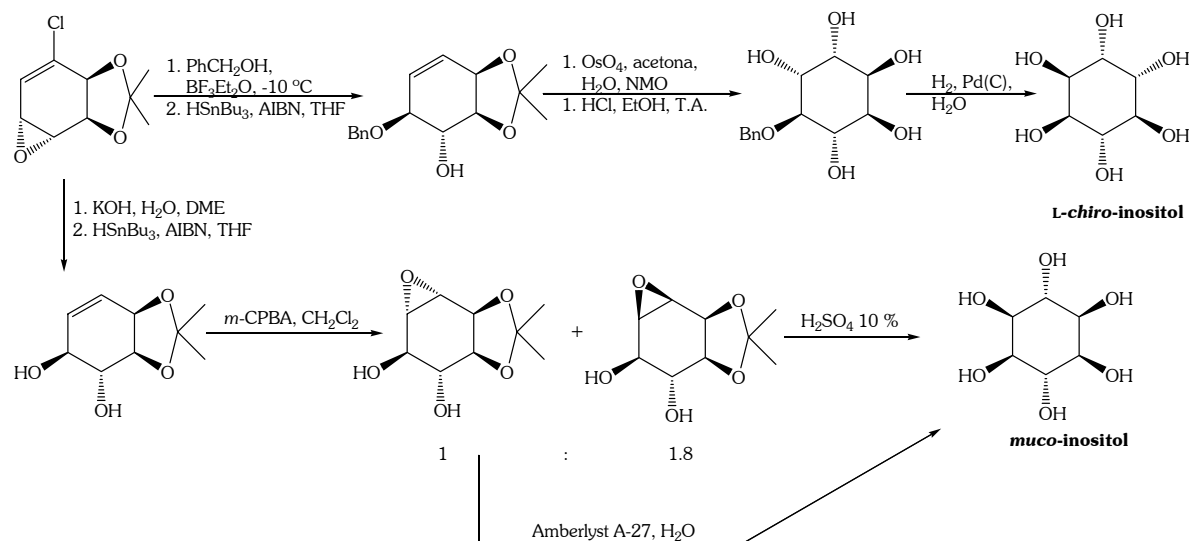


Figura 54- Síntesis de muco- y L-chiro-inositol

Myo-inositol

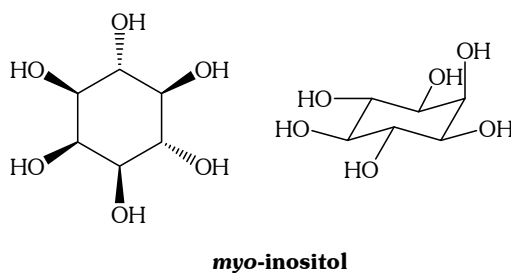


Figura 55- Estructura de myo-inositol

Debido a su abundancia en la naturaleza, *myo*-inositol ha sido uno de los isómeros más estudiados por su potencial actividad biológica. La primera síntesis fue publicada en 1914 por Wieland y Wishart [111]. Su fácil acceso ha tenido como consecuencia por un lado que el interés en su síntesis total no sea tan pronunciado como con otros isómeros y por otra parte, que se haya utilizado como precursor de los restantes isómeros de inositol [96,112].

Scyllo-inositol

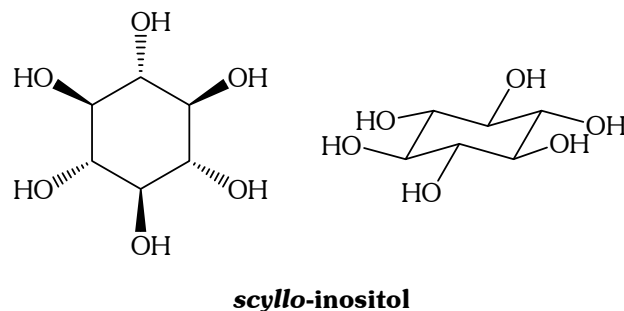


Figura 56- Estructura de scyllo-inositol

Se han descrito síntesis de *scillo*-inositol a partir de *myo*-inositol [113,114], el inositol más abundante en la naturaleza. El interés en *scillo*-inositol ha aumentado considerablemente desde que se ha encontrado que algunos de sus derivados pueden formar cristales líquidos [115].

2.1.5.2.2. Conduritoles

Comparativamente, la literatura sobre conduritoles es menos abundante que la existente en cuanto a inositoles. Se encuentran relativamente menos estudiados, tanto desde el punto de vista sintético como de sus potenciales actividades biológicas y fundamentalmente en el aspecto computacional, el cual se abordará en secciones posteriores.

En 1908 Kübler aisló un nuevo alcohol de la corteza de *Marsdenia condurango* al cual llamó conduritol. Era un compuesto ópticamente inactivo y aparentemente de naturaleza insaturada. Kübler no determinó la configuración del conduritol, sino que esta fue establecida treinta años después por Dangschat y Fischer [99]. Estos autores concluyeron que la configuración del conduritol aislado por Kübler se corresponde con la del isómero que actualmente se conoce como conduritol A.

Son seis los posibles diastereómeros de conduritol, los cuales se denominan A, B, C, D, E y F. Todos los isómeros de conduritol han sido sintetizados y se ha estudiado su importancia biológica. El doble enlace en esos compuestos participa en una variedad de reacciones de adición y han sido utilizados como precursores de otros compuestos polioxigenados, especialmente inositoles. Desafortunadamente, la gran mayoría de las síntesis de conduritoles resultan en mezclas racémicas, debido a que en general, no se encuentran disponibles materiales de partida ópticamente puros.

Los metabolitos de la oxidación microbiana de halobenzenos han jugado un rol importante en la síntesis de conduritoles ópticamente activos [31]. De la misma forma que en la síntesis de inositoles, su potencial sintético deriva de una serie de características de estos bloques de construcción homoquirales. No es necesario formar nuevos enlaces carbono-carbono en los dioles y las instauraciones en el anillo permiten polihidroxilaciones selectivas, como ya se comentara. Se pueden obtener, a partir de estos dioles, los diferentes conduritoles con una pureza óptica absoluta.

Una aproximación divergente que hace uso de la biotransformación con *Pseudomonas putida*, fue desarrollada por Carless *et al.* [116,117]. La oxidación microbiana de benceno, seguida por cicloadición con oxígeno singulete y reducción de los endoperóxidos genera conduritol A y conduritol D (Figura 57). Es interesante destacar que a partir de los conduritoles obtenidos, luego de una epoxidación o dihidroxilación seguida de hidrólisis, se pueden obtener selectivamente *muco*-, (\pm)-*chiro*-, *allo*- y *epi*-inositol.

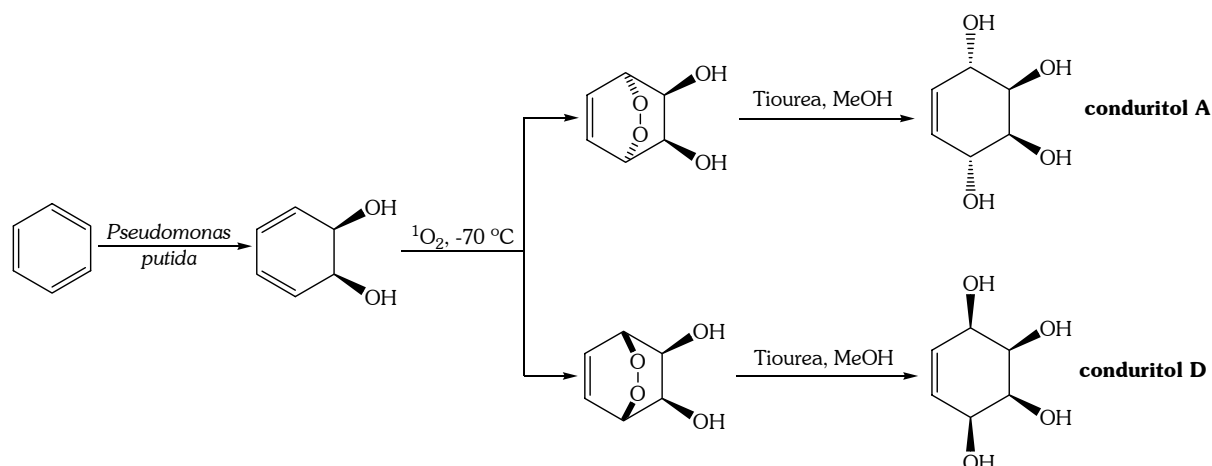


Figura 57- Síntesis divergente de conduritolos A y D a partir de benceno

El mismo diol meso, derivado de benceno, ha sido desimetrizado mediante cis-dihidroxilación asimétrica de Sharpless, para dar (+)-conduritol E (Figura 58)[118]. El reactivo de Sharpless AD-mix- β , ofrece altos niveles de enantioselectividad en la introducción de un grupo funcional 1,2-diol quiral en un sustrato olefínico. La hidroxilación asimétrica con AD-mix- β , genera al diol correspondiente con un exceso enantiomérico de 85% y resulta en un compuesto enantioméricamente puro mediante recrystalización del derivado diacetato. La subsiguiente desprotección del diol genera (+)-conduritol E.

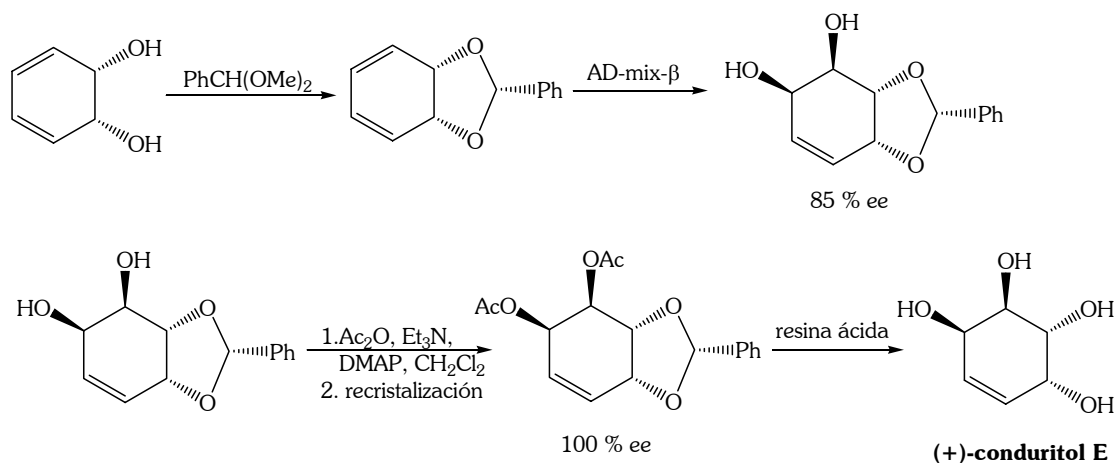


Figura 58- Síntesis de (+)-conduritol E a partir del meso-diol derivado de benceno

Los primeros intentos de síntesis de conduritolos por deshidratación de inositolos resultaron en la aromatización del sistema en lugar de la introducción de un doble enlace. Esto fue resuelto por McCasland y Horswill, quienes introdujeron la instauración mediante eliminación reductiva mediada por Zn de pentaacetatos de bromoquercitolos, obtenidos a partir de *myo*-inositol por reacción con bromuro de acetilo (Figura 59). El tetraacetato resultante fue desprotegido para dar conduritol B [119].

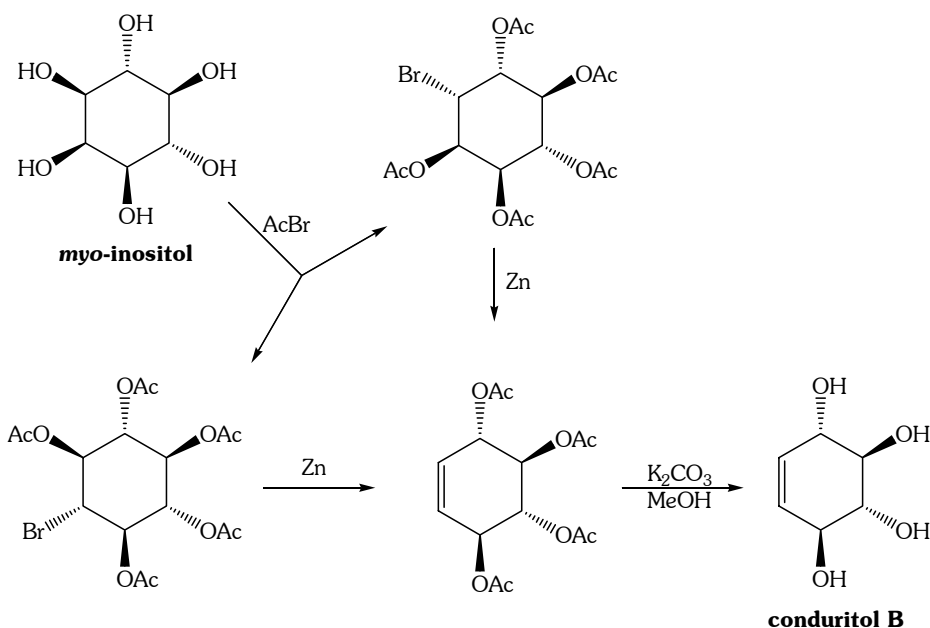


Figura 59- Síntesis de conduritol B a partir del myo-inositol

Otra síntesis ha utilizado la reacción de Diels-Alder entre el dieno derivado de clorobenceno y oxígeno singulete (Figura 60). El aducto obtenido, un endoperóxido bicíclico, es posteriormente tratado con tiourea para dar una hidroxienona. La subsiguiente protección, reducción y exhaustiva desprotección genera (+)-conduritol C [31,120].

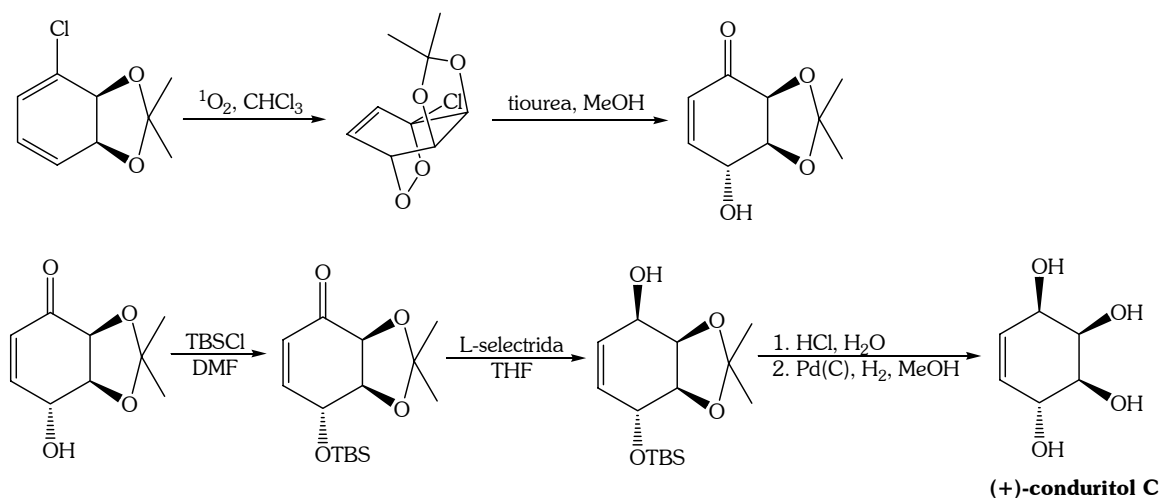


Figura 60- Síntesis de conduritol C a partir del dieno derivado de la biotransformación de bromobenceno

En otra síntesis, la apertura del epóxido derivado del diol de bromobenceno usando KOH acuoso en DMSO, provee la disposición *trans* correspondiente a la encontrada en conduritol F. El *trans*-bromodiol resultante es posteriormente deshalogenado con hidruro de tributilestaño y finalmente desprotegido para dar conduritol F (Figura 61) [45].

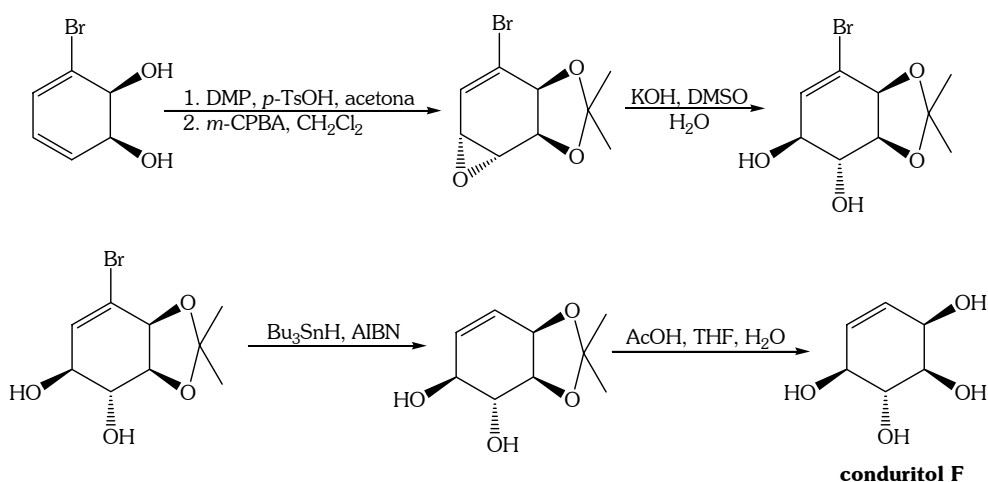


Figura 61- Síntesis de conduritol F a partir del diol derivado de bromobenceno

2.1.5.3. Oligoinositoles. Una nueva clase de mímicos de carbohidratos

En los últimos años, un gran número de productos naturales unidos a una unidad carbohidrato con unidades inositol como aglicona, han sido aislados de varias fuentes [121,122]. Existe un interés considerable en el estudio y la preparación de derivados glicosilados de fosfatidilinositol [123,124], interés originado en el descubrimiento de que inositolglicanos fosforilados actuaban como sustitutos de insulina *in vitro* [125]. Por esta razón, moléculas objetivo como las ejemplificadas en la Figura 62, han generado un interés sintético importante [126,127].

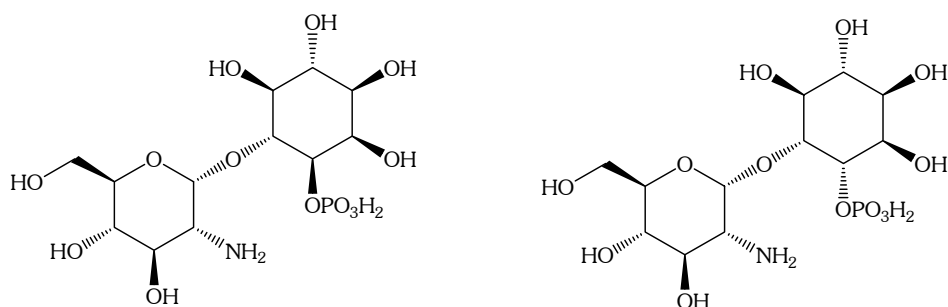


Figura 62- Derivados glicosilinositol

A partir de estos antecedentes, ha crecido el interés en la síntesis de oligómeros de inositol que se asemejen a la estructura de los oligosacáridos. La primera síntesis de un dímero de ciclitol fue publicada en 1994 por Hudlicky y Thorpe [128].

En esta aproximación el epóxido reactivo es deshalogenado y posteriormente reacciona con el alcohol obtenido de la reducción del mismo oxirano con LiAlH_4 . El acople se lleva a cabo utilizando eterato de trifluoruro de boro como ácido de Lewis para dar el dímero correspondiente. La subsiguiente dihidroxilación seguida por desprotección genera el conjugado L-chiro-inositol-gala-quercitol (Figura 63). La clave de esta estrategia involucra la

apertura del epóxido vínilico, mediada por un ácido de Lewis. Esta reacción se considera de particular importancia en el desarrollo del presente trabajo y será discutida desde diversas ópticas. Esta metodología abre un abanico de posibilidades en la producción de conjugados de pseudoazúcares y, expande el potencial de los ciclohexadienodios producidos biocatalíticamente.

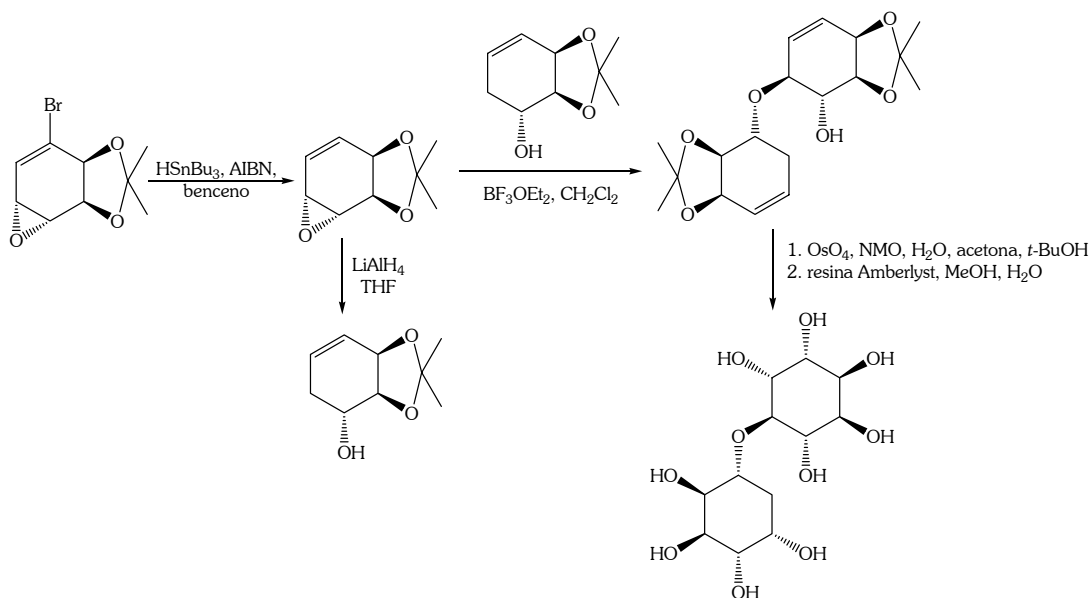


Figura 63- Primera síntesis descrita de un dímero de ciclitol

Utilizando una estrategia similar, se han sintetizado oligómeros de *L-chiro*-inositol [129,130]. En este trabajo el electrófilo, en lugar de un epóxido es una aziridina, la cual es abierta en condiciones ácidas de Lewis. El nucleófilo es el alcohol secundario producto de la reducción del epóxido con LiAlH_4 . El dímero resultante es posteriormente dihidroxilado y desprotegido para dar el dímero de aminoinositol aislado como su clorhidrato (Figura 64). El potencial del dímero como agente quelante de metales fue ensayado particularmente con calcio. La estructura cristalina, analizada por difracción de rayos X, muestra un arreglo ordenado de los iones calcio. El metal aparece como un puente entre dos grupos amino y se puede apreciar una estructura cristalina que posee una verdadera red tridimensional de enlaces de hidrógeno (Figura 65) [129].

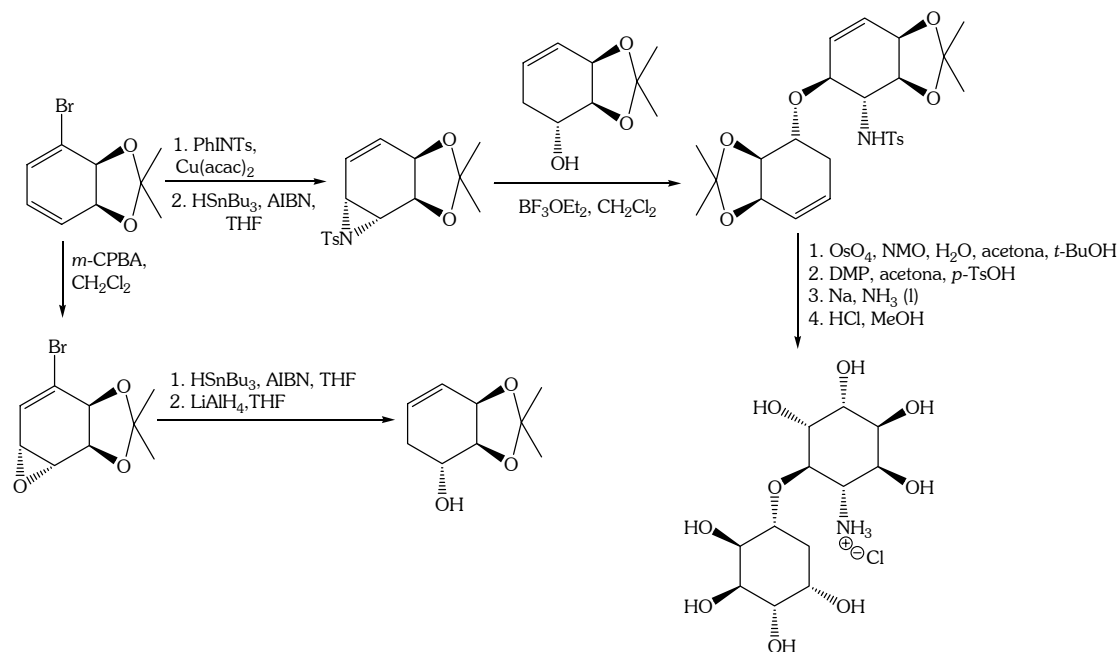


Figura 64- Síntesis del dímero de aminoinositol

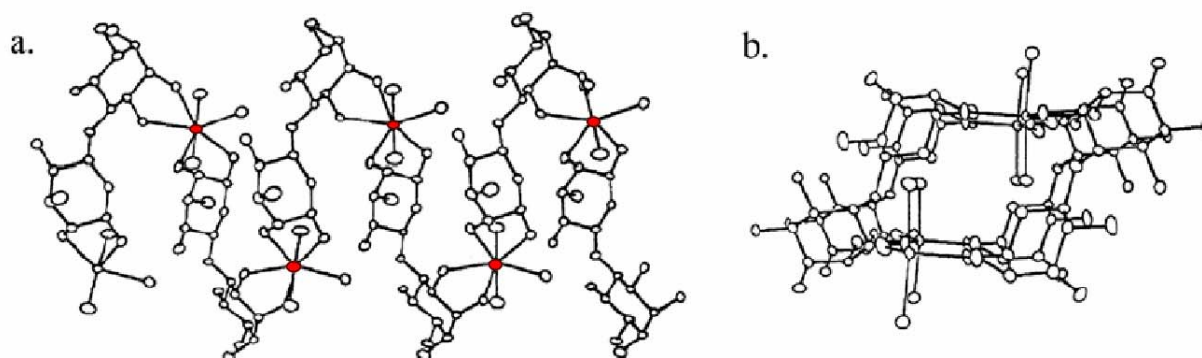


Figura 65- Imagen de los elipsoides térmicos de los complejos con calcio (en rojo), mostrando una estructura helicoidal, a lo largo de dos ejes diferentes

La misma metodología ha sido empleada para sintetizar oligómeros superiores de *L-chiro*-inositol (trímeros y tetrámeros) [129,130]. El bromoepóxido es abierto con alcohol bencílico utilizando CSA como catalizador. Esto genera un nuevo nucleófilo, el cual puede ser usado para abrir otra molécula de epóxido, generando el dímero correspondiente. Si el procedimiento es repetido puede obtenerse el trímero y el tetrámero (Figura 66). La estructura tridimensional de los oligómeros obtenidos ha sido estudiada teóricamente, lo cual será comentado en la sección correspondiente.

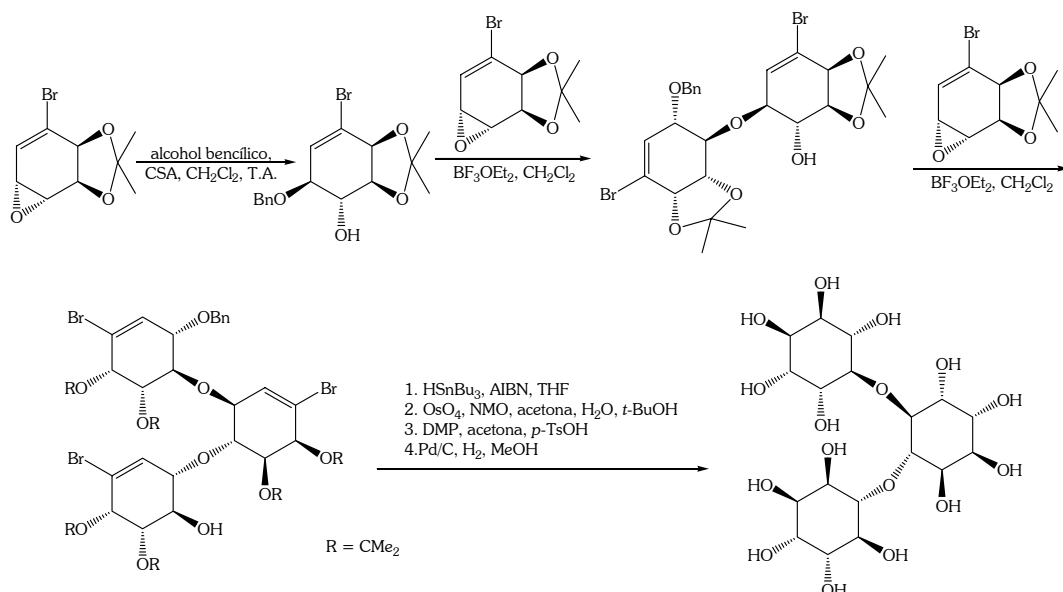


Figura 66- Síntesis de trímero de *L*-chiro-inositol

Se han descrito ejemplos de carbohidratos simples en los cuales el oxígeno se ha reemplazado por átomos de carbono (pseudozúcares), nitrógeno (iminozúcares), azufre y otros átomos o grupos. Muchos de estos derivados se han ensayado como inhibidores de glicosidasas con resultados que van desde actividades modestas a buenas. En este contexto, se han sintetizado dímeros de inositol unidos por un puente nitrogenado (Figura 67) [26,27].

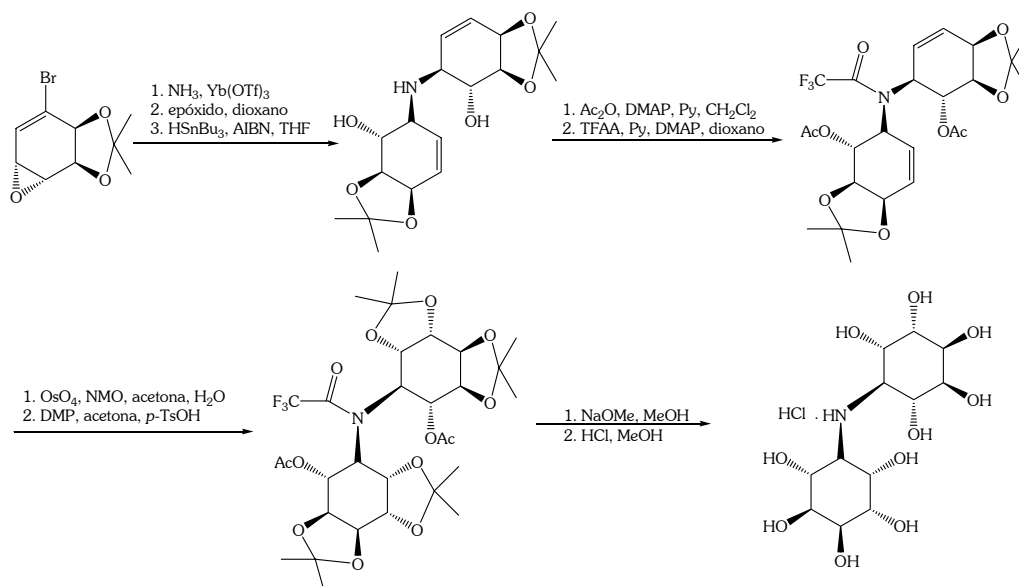


Figura 67- Síntesis de dímero de inositol unido por puente nitrogenado

El rol de los carbohidratos y sus correspondientes enzimas en los sistemas bioquímicos es un área de investigación de desarrollo continuo. De particular interés se encuentran las glicosidasas y los roles que juegan estas enzimas en el metabolismo. Parte de la investigación en el área bioquímica se ha concentrado en glicomiméticos, obteniendo resultados prometedores en el control de la diabetes, por ejemplo. Muchos investigadores se han dedicado al desarrollo de miméticos de sacáridos capaces de inhibir glicosidasas.

Los oligoinositoles han sido ensayados como inhibidores de glicosidasas. La mayoría de los mismos han resultado inactivos frente a varias de las enzimas disponibles comercialmente (α - y β -glucosidasa, galactosidasa y manosidasa). Los compuestos que conservan el motivo estructural de conduritol F han mostrado ser los inhibidores más prometedores. Análogamente, para los oligómeros nitrogenados, el motivo estructural que imprime una mayor actividad inhibidora de glicosidasas parece ser la presencia de un núcleo conduramina F-4 [27,129,130]. Muchos de estos resultados son preliminares, resultando ésta, un área incipiente pero de interés creciente dentro de la comunidad académica. Es en esta base donde se asienta nuestro propio interés en conocer muchos de los aspectos no explorados de los oligómeros de ciclitoles.

2.2. Antecedentes Teóricos

2.2.1. Generalidades

La química es la ciencia que trata con la construcción, transformación y propiedades de las moléculas. Las propiedades químicas de átomos y moléculas están determinadas por sus estructuras electrónicas, de manera que es necesario plantearse cuál es la naturaleza del movimiento y la energía de los electrones. La mecánica clásica es sólo aplicable a partículas macroscópicas. Para “partículas” microscópicas es necesario aplicar otra forma de mecánica, la *mecánica cuántica*. La teoría de la estructura electrónica de la materia descansa sobre una ecuación fundamental, la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (Ecuación 2.2).

$$\hat{H}\Psi_1(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) = E_1(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) \quad 2.2$$

\hat{H} es el *operador Hamiltoniano* para un sistema molecular consistente en M núcleos y N electrones en ausencia de campos magnéticos y eléctricos. \hat{H} es un operador diferencial que representa la energía total del sistema:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{1}{r_{ij}} \quad 2.3$$

donde α y β denotan los núcleos, e i y j los electrones. El primer término de la ecuación es el operador energía cinética de los núcleos. El segundo término es el operador energía cinética de los electrones. El tercer término corresponde a la energía potencial de las repulsiones entre los núcleos, siendo $R_{\alpha\beta}$ la distancia entre los núcleos α y β , cuyos números

atómicos son Z_α y Z_β . El cuarto término representa la energía potencial de las atracciones entre los núcleos y los electrones, siendo $r_{i\alpha}$ la distancia entre el electrón i y el núcleo α . El último término es la energía potencial de las repulsiones entre los electrones, siendo r_{ij} la distancia entre los electrones i y j . \hbar es $h/2\pi$, con h la constante de Planck, m_α la masa del núcleo α y m_e la masa del electrón.

E_i en la Ecuación 2.2 es el valor numérico de la *energía* del sistema en el estado físico considerado y, Ψ_i es la *función de onda* del sistema, dependiente de las coordenadas cartesianas de todas las partículas y de las coordenadas de espín. La función de onda contiene toda la información que es posible conocer acerca del sistema.

La ecuación de Schrödinger para un átomo monoeléctrico tiene solución exacta, sin embargo, a causa de los términos de repulsión interelectrónica del Hamiltoniano, la ecuación de Schrödinger para átomos polielectrónicos y para moléculas no es separable en ningún sistema de coordenadas, y no puede resolverse de forma exacta. Existen dos métodos para obtener soluciones aproximadas, el *método variacional* y la *teoría de perturbaciones* [131]. La mayor parte de los cálculos realizados en química cuántica recurren al método variacional, minimizando la energía en función de ciertos parámetros de la función de onda.

Existen diferentes procedimientos para llevar a cabo el cálculo de la energía. Una clase importante son los métodos de *Mecánica Molecular*. Estos métodos se basan en la definición de campos de fuerza moleculares que tienen en cuenta diferentes interacciones entre los átomos recurriendo a la mecánica clásica para resolver dichas ecuaciones. Son muy útiles para la optimización de geometrías, sin embargo no consideran la estructura electrónica por lo que, en principio, no son adecuados para describir rupturas o formaciones de enlaces. Basados en la consideración explícita de la estructura electrónica se encuentran diferentes métodos. Los mismos pueden ser subdivididos de la manera siguiente [131]:

- *Métodos Semiempíricos*. Métodos aproximados donde algunas cantidades son omitidas y otras aproximadas. De modo de corregir los errores introducidos por omitir parte del cálculo, el método es parametrizado.
- *Métodos no empíricos*. Dentro de los mismos se encuentran los métodos *ab initio*, los cuales usan el método Hartree-Fock como punto de partida. Es decir, la función de onda se utiliza para describir la estructura electrónica. Otra clase de procedimientos para el cálculo de la energía electrónica que no descansan en la determinación de la función de onda son los métodos de *Funcionales de la Densidad*. Aquí, la densidad electrónica es utilizada para describir al sistema.

Debido a las características de los sistemas a estudiar en el presente trabajo de tesis y, de las reacciones en las que los mismos participan, es esencial considerar explícitamente la estructura electrónica. Así, los métodos utilizados son los *ab initio* y de *Funcionales de la Densidad*. En las secciones siguientes se presentará una breve descripción de los fundamentos de dichos métodos.

2.2.2. Aproximación de Born-Oppenheimer y aproximación de los núcleos fijos

El Hamiltoniano molecular (Ecuación 2.3) es lo suficientemente complejo como para ser considerado en su totalidad. Afortunadamente existen aproximaciones muy precisas que lo simplifican. La clave reside en tomar ventaja de la diferencia significativa entre las masas de núcleos y electrones. Aún el más liviano de todos los núcleos, el protón, posee 1836 au de masa frente a 1 au del electrón. Así, es posible afirmar que los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos. Esto tiene esencialmente dos consecuencias.

La primera es que se pueden desacoplar ambos movimientos. Esta es la denominada *aproximación de Born-Oppenheimer* [132]. Esta aproximación es básica en química cuántica e indica que la verdadera función de onda molecular se aproxima adecuadamente mediante

$$\Psi(\vec{r}_i, \vec{R}_\alpha) = \Psi_{el}(\vec{r}_i; \vec{R}_\alpha) \Psi_{nuc}(\vec{R}_\alpha) \quad 2.4$$

donde la notación $(\vec{r}_i; \vec{R}_\alpha)$ implica que la función de onda electrónica depende *paramétricamente* de la posición de los núcleos. Ya hemos desacoplado el movimiento nuclear del electrónico. Físicamente, es posible decir que los electrones reaccionan rápidamente ante cualquier cambio en la configuración nuclear y que, por lo tanto, la distribución electrónica dentro de un sistema molecular dado depende esencialmente de la posición de los núcleos y no de su velocidad. Si se considera que durante el tiempo de un ciclo de movimiento de los electrones, el cambio en la configuración nuclear es despreciable, se puede aplicar la *aproximación de los núcleos fijos*. La misma hace nula la componente de energía cinética de los núcleos. Así, se obtiene la ecuación para el movimiento electrónico (Ecuación 2.5).

$$\left(\hat{H}_{el} + V_{NN} \right) \Psi_{el} = U \Psi_{el} \quad 2.5$$

con \hat{H}_{el} , el Hamiltoniano puramente electrónico (Ecuación 2.6), V_{NN} la repulsión internuclear (Ecuación 2.7) y U la energía electrónica (E_{el}) incluyendo la repulsión internuclear (Ecuación 2.8).

$$\hat{H}_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_\alpha \sum_i \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad 2.6$$

$$V_{NN} = \sum_\alpha \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{R_{\alpha\beta}} \quad 2.7$$

$$U = E_{el} + V_{NN} \quad 2.8$$

Las distancias nucleares $R_{\alpha\beta}$ no son variables, sino que se fijan cada una de ellas a un valor constante. Evidentemente hay un número infinito de posibles configuraciones nucleares y, para cada una de ellas se puede resolver la ecuación de Schrödinger, para obtener un conjunto de funciones de onda y energías electrónicas. Esta energía electrónica es función de la posición de los núcleos y es lo que constituye la *hiperficie de energía potencial*.

La omisión de un término constante en el Hamiltoniano no afecta las funciones de onda. Simplemente hace que cada valor propio de la energía disminuya en dicha constante. Así, omitiendo V_{NN} se obtiene

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad 2.9$$

El desafío ahora, es resolver la ecuación de Schrödinger electrónica (Ecuación 2.9) [131,133]. Existen básicamente dos aproximaciones alternativas para encontrar la energía de un sistema de electrones. Una de ellas tiene como variable fundamental la densidad electrónica del sistema (Funcionales de la Densidad), la otra consiste en determinar la función de onda y resolver la Ecuación 2.9 (metodología Hartree-Fock).

2.2.3. Metodología Hartree-Fock

La solución para la ecuación de onda electrónica en el marco de las aproximaciones de Born-Oppenheimer y de los núcleos fijos (Ecuación 2.9) se obtiene usualmente mediante la aproximación de Hartree-Fock. Dicha ecuación no puede ser resuelta exactamente, excepto para sistemas monoeléctricos. En el resto de los casos, se arriba a una solución aproximada recurriendo al *método variacional* [134]. El mismo se basa en elegir una función Φ dependiente de las coordenadas y de las variables de espín de todos los electrones del sistema, bien comportada y que satisface las condiciones límite del sistema. Esta función es una aproximación a la verdadera solución. El principio variacional establece

$$E_{\Phi} = \frac{\langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle}{\langle \Phi | \Phi \rangle} \geq E_0 = \frac{\langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle}{\langle \Psi_0 | \Psi_0 \rangle} \quad 2.10$$

La minimización de este funcional brinda una aproximación a la energía que, de acuerdo con el teorema variacional, es una cota superior a la verdadera energía del estado fundamental del sistema (E_0) y la función de prueba es una aproximación razonable a la función de onda del estado fundamental (Ψ_0) [131].

Como se mencionara, la función de onda contiene toda la información que es posible conocer acerca del sistema. La misma debe reunir una serie de características para considerarse bien comportada. Debe ser continua, monoevaluada y de cuadrado integrable. Pero eso no es todo.

Supongamos que tenemos un sistema de partículas idénticas. En mecánica clásica, la identidad de las partículas no tiene consecuencias especiales. Aunque las partículas sean idénticas, se pueden distinguir especificando la trayectoria que sigue cada una. En mecánica cuántica, el *principio de incertidumbre* establece que no es posible conocer la trayectoria exacta que sigue una “partícula” microscópica. Si las partículas son idénticas, la forma de

distinguir las en mecánica clásica (especificando sus trayectorias) deja de ser válida en mecánica cuántica debido al principio de incertidumbre. Así, la función de onda de un sistema de partículas idénticas no debe distinguir unas de otras. Esto genera restricciones que se deben imponer a una función de onda para que describa correctamente al sistema.

La función de onda de partículas idénticas debe ser *simétrica* (para bosones) o *antisimétrica* (para fermiones) respecto al intercambio de las coordenadas de dos partículas cualesquiera.

El funcional 2.10 podría minimizarse numéricamente, pero ello sería bastante complicado excepto para los sistemas más simples. Por lo tanto, se adoptan aproximaciones adicionales que simplifiquen el cálculo. La esencia de las ecuaciones de Hartree-Fock para capa cerrada consiste en representar la función de prueba Φ de la siguiente forma

$$\Phi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) = \prod_{i=1}^N \phi_i(\vec{r}_i) \quad 2.11$$

Esta fue la idea original de Hartree, y es por esta razón que estos productos se denominan *productos de Hartree*. Matemáticamente esta sería la expresión correcta de la función de onda electrónica si los electrones no interaccionaran entre sí. Pero los electrones tienen interacciones repulsivas entre sí, de modo que esta aproximación denominada la *aproximación de las partículas independientes* no es adecuada. Las funciones ϕ llamadas espín-orbitales moleculares son el producto de una función de espín $\sigma_i(s_i)$, multiplicada por una función espacial $\varphi_i(\vec{r}_i)$, ambas monoeléctricas (Ecuación 2.12). La función de espín será $\alpha(s_i)$ o $\beta(s_i)$.

$$\phi_i(\vec{r}_i) = \varphi_i(\vec{r}_i) \sigma_i(s_i) \quad 2.12$$

Desafortunadamente, el producto de Hartree no cumple con la condición de antisimetría necesaria para que la función de onda sea físicamente aceptable. La extensión más simple consiste en una combinación lineal de productos de Hartree convenientemente antisimetrizada, la cual es un determinante, conocido como *determinante de Slater* (Ecuación 2.13) [135,136].

$$\Phi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{r}_1) & \phi_2(\vec{r}_1) & \dots & \phi_N(\vec{r}_1) \\ \phi_1(\vec{r}_2) & \phi_2(\vec{r}_2) & \dots & \phi_N(\vec{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(\vec{r}_N) & \phi_2(\vec{r}_N) & \dots & \phi_N(\vec{r}_N) \end{vmatrix} \quad 2.13$$

El cálculo que utiliza espín-orbitales antisimetrizados se denomina *método de Hartree-Fock* [131,133,137]. Esta aproximación no es solamente la piedra fundamental de los métodos basados en la determinación de la función de onda, sino que es también conceptualmente importante. El determinante de Slater es de hecho antisimétrico, ya que

un determinante cambia de signo al intercambiar dos filas o dos columnas. Sin embargo, es importante destacar que remplazar la verdadera función de onda Ψ_0 por un único determinante de Slater representa una aproximación drástica.

Una vez que representamos la función de onda de esta forma, el paso siguiente consiste en aplicar el principio variacional de modo de encontrar el mejor determinante de Slater, es decir la función Φ que brinde la mínima energía. La única flexibilidad en un determinante de Slater la proveen los espín-orbitales. En la aproximación de Hartree-Fock los ϕ_i son variados bajo la restricción de que se mantengan ortonormales de manera que la energía obtenida sea mínima.

El valor esperado del Hamiltoniano con un determinante de Slater puede ser derivado expandiendo el determinante y construyendo los términos individuales con respecto a las varias componentes en el mencionado operador. De esta forma, la energía Hartree-Fock para el caso de capa cerrada (el más frecuente en química) esta dada por

$$E_{\text{HF}} = \left\langle \Phi \left| \hat{H} \right| \Phi \right\rangle = 2 \sum_{i=1}^{N/2} h_{ii} + \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j=1}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad 2.14$$

donde las integrales h_{ii} , J_{ij} y K_{ij} tienen la siguiente definición

$$h_{ii} = \left\langle \phi_i \left(\vec{r}_1 \right) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} \right| \phi_i \left(\vec{r}_1 \right) \right\rangle \quad 2.15$$

$$J_{ij} = \left\langle \phi_i \left(\vec{r}_1 \right) \phi_j \left(\vec{r}_2 \right) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_i \left(\vec{r}_1 \right) \phi_j \left(\vec{r}_2 \right) \right\rangle \quad 2.16$$

$$K_{ij} = \left\langle \phi_i \left(\vec{r}_1 \right) \phi_j \left(\vec{r}_2 \right) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_j \left(\vec{r}_1 \right) \phi_i \left(\vec{r}_2 \right) \right\rangle \quad 2.17$$

El primer término de la energía Hartree-Fock, $\sum h_{ii}$, contiene la energía cinética de los electrones y la energía potencial de cada electrón con los núcleos. Es un término que contribuye favorablemente a la energía electrónica total. La integral 2.16 se denomina *integral de Coulomb* y representa la interacción coulombiana entre pares de electrones. Finalmente, la integral 2.17 conocida como *integral de intercambio*, no tiene contraparte clásica. Es importante notar que la presencia del término de intercambio se debe la antisimetría del determinante de Slater y se aplica a todos los fermiones, sean neutros o cargados. Esta integral es diferente de cero solamente si los espines de los electrones en los espín-orbitales son el mismo y es un puro efecto cuántico surgido de la indistinguibilidad de las partículas.

E_{HF} es evidentemente un funcional de los espín-orbitales. Así, la libertad variacional en esta expresión radica en la elección de estos orbitales, los cuales deben satisfacer la restricción de ser ortonormales. El método de Hartree-Fock busca aquellos orbitales ϕ_i que minimizan la integral variacional E_{HF} . La mejor función orbital se obtiene cuando la energía es un mínimo. Los espín-orbitales ortonormales satisfacen las *ecuaciones de Hartree-Fock*:

$$\hat{F} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad 2.18$$

donde \hat{F} es el *operador de Fock* y ε_i son las energías orbitales, las energías particulares de cada uno de los electrones del sistema. El operador de Fock es formalmente un operador monoeléctrico efectivo definido como

$$\hat{F}_i = \hat{h} + \hat{V}_i^{ef} = \hat{h} + \sum_{j=1}^{N/2} \left[2\hat{J}_j(\vec{r}_i) - \hat{K}_j(\vec{r}_i) \right] \quad 2.19$$

El primer término es el operador energía cinética de los electrones y la energía potencial debida a la atracción núcleo-electrón (Ecuación 2.20).

$$\hat{h} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad 2.20$$

\hat{V}_i^{ef} es el *potencial de Hartree-Fock*. Representa el potencial efectivo promedio experimentado por el electrón i debido a los $N-1$ electrones restantes. De esta forma, el operador bielectrónico $1/r_{ij}$ en el Hamiltoniano es remplazado por un operador monoeléctrico más simple, donde la repulsión electrón-electrón es tomada en cuenta sólo de una forma promedio. El operador \hat{V}_i^{ef} contiene dos componentes. El operador de Coulomb definido como

$$\hat{J}_j(\vec{r}_1) = \int \left| \phi_j(\vec{r}_2) \right|^2 \frac{1}{r_{12}} d\vec{r}_2 \quad 2.21$$

representa el potencial que un electrón en la posición \vec{r}_1 experimenta debido a la distribución de carga promedio de otro electrón en el espín-orbital ϕ_j . Este operador corresponde a un *potencial promedio*.

El operador de intercambio no tiene interpretación clásica y solamente puede ser definido a través del efecto cuando opera sobre un espín-orbital (Ecuación 2.22).

$$\hat{K}_j(\vec{r}_1) \phi_i(\vec{r}_1) = \int \phi_j^*(\vec{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(\vec{r}_2) d\vec{r}_2 \phi_j(\vec{r}_1) \quad 2.22$$

Como es evidente a partir de la definición, $\hat{K}_j(\vec{r}_1)$ conduce a un intercambio de las variables en los dos espín-orbitales. El operador $1/r_{12}$ es espín dependiente. Debido a que las funciones de espín son ortonormales, las contribuciones de intercambio existen solamente para electrones del mismo espín.

Debido a que el operador de Fock depende (a través del potencial de HF) de los espín-orbitales, las ecuaciones de HF deben resolverse mediante un método iterativo. La técnica usada se denomina *método del campo autoconsistente* (SCF). Brevemente, esta técnica comienza con un conjunto inicial de orbitales con los cuales se resuelven las ecuaciones de

HF. El conjunto resultante de nuevos orbitales es entonces usado en la siguiente iteración y así sucesivamente hasta que los resultados obtenidos difieren menos que un umbral establecido. El procedimiento usual para resolver las ecuaciones de HF consiste en desarrollar los orbitales moleculares como combinaciones lineales de unas ciertas funciones de base. Esta aproximación es la llamada *combinación lineal de orbitales atómicos* (CLOA). Este método consiste en expandir los orbitales espaciales φ_i como combinaciones lineales de funciones de base χ_s (Ecuación 2.23).

$$\varphi_i = \sum_{s=1}^b c_{si} \chi_s \quad 2.23$$

donde χ_i representa las funciones de base y c_{si} los coeficientes de la combinación lineal. De acuerdo con el principio variacional necesitamos el conjunto de coeficientes que generen la función de onda de menor energía y, por ello es necesario algún esquema para variar dichos coeficientes y derivar la función de onda. Para un conjunto de bases dado y una forma funcional para la función de onda (un determinante de Slater), el mejor conjunto de coeficientes es aquel para el cual la energía es un mínimo

$$\frac{\partial E}{\partial c_{si}} = 0 \quad 2.24$$

El objetivo es determinar el conjunto de coeficientes que brinde la menor energía del sistema. Las ecuaciones integro-diferenciales de HF fueron reformuladas por Roothan-Hall en una forma matricial. Ahora, el problema original, se reduce a uno algebraico. Si se introduce la expansión en OA en las ecuaciones de HF, se obtiene la ecuación matricial 2.25.

$$\sum_s^b c_{si} F_{rs} = \varepsilon_i \sum_s^b c_{si} S_{rs} \quad 2.25$$

donde las matrices representan respectivamente la matriz de coeficientes de funciones de base en los OM, la matriz de Fock (Ecuación 2.26), la matriz de energías orbitales y la matriz de integrales de sobreposición (Ecuación 2.27).

$$F_{rs} = \left\langle \chi_r \left| \hat{F} \right| \chi_r \right\rangle \quad 2.26$$

$$S_{rs} = \left\langle \chi_r \left| \chi_r \right\rangle \quad 2.27$$

Reordenando la ecuación 2.25 se obtienen las ecuaciones de Roothan (Ecuación 2.28).

$$\sum_s^b c_{si} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad 2.28$$

Las ecuaciones de Roothan forman una serie de ecuaciones homogéneas lineales simultáneas. Para arribar a una solución no trivial se obtiene la *ecuación secular* 2.29.

$$\det(\mathbf{F}_{rs} - \epsilon_i \mathbf{S}_{rs}) = 0 \quad 2.29$$

cuyas raíces dan las energías orbitales ϵ_i . Con un conjunto inicial de orbitales se construyen las matrices 2.26 y 2.27 y se resuelve la ecuación secular, obteniéndose un conjunto inicial de energías orbitales. Sustituyendo estas energías en las ecuaciones de Roothan, se obtiene un conjunto mejorado de coeficientes. A partir de los mismos se construye un conjunto mejorado de orbitales reiniciándose el ciclo SCF y así sucesivamente hasta que la diferencia en las energías orbitales de dos iteraciones consecutivas es menor que el umbral establecido [131,133].

2.2.4. Correlación electrónica

Las funciones de onda SCF de HF tienen en cuenta las interacciones entre los electrones solamente de forma promediada. En realidad, se deben considerar las interacciones instantáneas entre los electrones. Como los electrones se repelen entre sí, tienden a alejarse unos de otros. Así, se habla de un *hueco de Coulomb* que rodea a cada electrón en el átomo. Este hueco define una región en la que la probabilidad de encontrar a otro electrón es pequeña. Los movimientos de los electrones están correlacionados entre sí, de modo que se habla de correlación electrónica. La correlación electrónica es principalmente causada por la repulsión instantánea de los electrones, lo cual no es considerado por el potencial efectivo HF. De forma simplificada, los electrones se encuentran muy cerca unos de otros en el esquema HF, debido a que la interacción electrostática es tratada solamente de una forma promedio. Como consecuencia, el término de repulsión electrón-electrón es muy grande, resultando que la E_{HF} es mayor que la energía exacta del sistema (E_0). Una función HF satisface el requisito de antisimetría del principio de Pauli y por lo tanto, la función se anula cuando dos electrones con el mismo espín tienen las mismas coordenadas espaciales. Para una función de HF hay poca probabilidad de encontrar electrones con el mismo espín en la misma región del espacio. Se hace referencia a un *hueco de Fermi* alrededor de cada electrón en una función de onda HF, indicando de este modo, una región en la que la probabilidad de encontrar otro electrón con el mismo espín es pequeña.

La energía de correlación E_{corr} es la diferencia entre la energía exacta no-relativista $E_{\text{no-rel}}$ y la energía de HF

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{no-rel}} - E_{\text{HF}} \quad 2.30$$

La energía de correlación tiende a mantenerse constante para cambios atómicos y moleculares que conservan el número y tipo de enlaces químicos, pero puede cambiar drásticamente y ser determinante cuando cambian los enlaces [138]. Las energías calculadas mediante el método HF tienen un error típico de 0.5% para átomos livianos. En términos absolutos aparenta no ser muy grande, pero para un químico es un error muy importante. Por ejemplo, la energía total del átomo de carbono es de unos -1000 eV y un 0.5% corresponde a 5 eV. Las energías de los enlaces químicos son del orden de 5 eV, de manera que no es fiable calcular las energías de enlace como diferencias entre las energías

molecular y atómica de HF, que tienen un error de varios eV para átomos livianos. Así, es necesario buscar métodos que permitan mejorar las funciones de onda y las energías de HF.

En el contexto de la química cuántica tradicional basada en la función de onda, se han desarrollado una variedad de esquemas computacionales para tratar con la correlación electrónica. La correlación electrónica puede ser tenida en cuenta de una forma relativamente económica a través de la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset (MP). Otros métodos más costosos son los métodos de Interacción de Configuraciones (CI) y Coupled Clusters (CC) [131]. Estos dos últimos se encuentran entre los métodos computacionales más precisos pero también más costosos.

Otra aproximación basada en principios físicos diferentes es la teoría de Funcionales de la Densidad, la cual se desarrollará con mayor detalle por ser la metodología empleada en la mayoría de los cálculos teóricos realizados en el presente trabajo de Tesis.

2.2.5. Teoría de Funcionales de la Densidad

2.2.5.1. La densidad electrónica como variable fundamental

Los métodos de Funcionales de la Densidad proveen una aproximación alternativa al tratamiento de la correlación electrónica en sistemas con varios electrones. La base de la DFT es la prueba por Hohenberg y Kohn de que la energía electrónica del estado fundamental, la función de onda y todas las propiedades electrónicas, están determinadas completamente por la densidad electrónica.

La función de onda electrónica del estado fundamental, Ψ , de una molécula de N electrones, es una función propia del Hamiltoniano puramente electrónico (Ecuación 2.31).

$$\hat{H}_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N V_{ext}(\vec{r}_i) + \sum_{j=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad 2.31$$

donde V_{ext} es el potencial externo que actúa sobre el electrón i (Ecuación 2.32).

$$V_{ext}(\vec{r}_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad 2.32$$

V_{ext} representa la energía potencial de interacción entre el electrón i y los núcleos. En el Hamiltoniano 2.31 se ha asumido como válida las aproximaciones de los núcleos fijos y la de Born-Oppenheimer. La función de onda en sí misma no es un observable. Una interpretación física solamente puede estar asociada al cuadrado de su módulo, que se interpreta como una medida de la distribución de probabilidad de la partícula dentro del sistema. Esta interpretación probabilística de la función de onda conduce directamente a la magnitud central de esta teoría, la densidad electrónica, $\rho(\vec{r})$ (Ecuación 2.33).

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int \left| \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \right|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N \quad 2.33$$

Es importante mencionar que, a diferencia de la función de onda, la densidad electrónica es un observable, que puede ser determinado experimentalmente por difracción de rayos X. Una característica importante es que los átomos exhiben en sus posiciones, máximos con valores finitos debido a las fuerzas atractivas ejercida por las cargas positivas de los núcleos. En la Figura 68 se presenta un ejemplo de la densidad electrónica de la molécula de eteno.

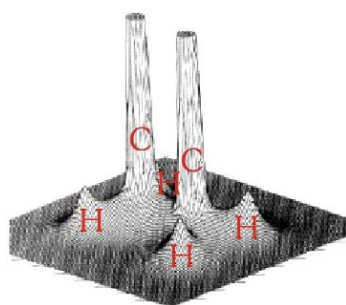


Figura 68- Representación de la densidad electrónica del eteno

La aproximación convencional a la química cuántica utiliza la función de onda como magnitud central. La razón es que una vez que se conoce Ψ (o una buena aproximación de la misma) se tiene acceso a toda la información que puede conocerse sobre este estado particular el sistema. Existe, sin embargo, un problema. La función de onda es una magnitud complicada que no puede verificarse experimentalmente y que depende de $4N$ variables, tres coordenadas espaciales y una de espín para cada uno de los N electrones. Los sistemas interesantes desde el punto de vista químico, contienen muchos átomos y por ende, muchos electrones. Así, cualquier tratamiento basado en la función de onda se vuelve difícil de manejar desde el punto de vista computacional. Por otra parte, el cálculo de la función de onda conlleva obtener mucha más información de la que normalmente se necesita para aplicaciones prácticas. Esto se podría simplificar evitando el cálculo de la información extra no utilizada en la función de onda con una magnitud más simple como variable fundamental. Mientras que la complejidad de una función de onda se incrementa con el número de electrones, la densidad electrónica tiene el mismo número de variables, *independientemente del tamaño del sistema*. La densidad electrónica es una función no-negativa de tres variables espaciales que integrada en todo el espacio accesible al sistema da el número total de electrones (Ecuación 2.34)[139].

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad 2.34$$

El primer paso en este sentido condujo a la teoría de Thomas-Fermi propuesta en 1927. En el contexto actual, esta aproximación solamente tiene interés histórico.

2.2.5.2. El modelo de Thomas-Fermi

En el centro de esta aproximación está un modelo cuántico estadístico de los electrones, los cuales, en la formulación original, son tenidos en cuenta sólo desde el punto de vista de su energía cinética, mientras que el tratamiento de las contribuciones núcleo-electrón y electrón-electrón son tratadas de una manera completamente clásica.

En su modelo, Thomas y Fermi llegaron a la siguiente expresión simple para la energía cinética (T) basada en un gas uniforme de electrones, un modelo ficticio de un sistema con densidad electrónica uniforme (Ecuación 2.35).

$$T_{\text{TF}}[\rho(\vec{r})] = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(\vec{r}) d\vec{r} \quad 2.35$$

Si esta expresión es combinada con la expresión clásica de los potenciales atractivos núcleo-electrón y los potenciales repulsivos electrón-electrón, se arriba a la expresión de Thomas-Fermi para la energía de un átomo (Ecuación 2.36).

$$E_{\text{TF}}[\rho(\vec{r})] = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(\vec{r}) d\vec{r} - Z \int \frac{\rho(\vec{r})}{r} d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad 2.36$$

Esta ecuación realmente tiene un uso limitado debido a que T_{TF} es una aproximación de la energía cinética real y los efectos de la correlación y el intercambio son completamente ignorados. Su importancia no está dada por su habilidad de describir correctamente la energía de un átomo, sino por el hecho de que la energía está determinada completamente por la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$. Este es el primer ejemplo genuino de un funcional de la densidad para la energía. Es muy importante destacar que no se ha hecho referencia a la función de onda en ninguna parte del desarrollo.

El próximo paso es encontrar la estrategia para identificar e insertar el valor correcto de la densidad electrónica en la ecuación anterior. En este punto, el modelo de Thomas-Fermi empleó el principio variacional. Se *asumió* que el estado fundamental de un sistema está conectado con la densidad electrónica para la cual la energía (Ecuación 2.36) es minimizada bajo la restricción impuesta por la Ecuación 2.34. Es interesante notar que en este punto, no se tiene la certeza de que expresar la energía como un funcional de la densidad esté físicamente justificado o que un procedimiento empleando el principio variacional esté permitido en este contexto.

2.2.5.3. La aproximación de Slater al intercambio Hartree-Fock

Otro ejemplo donde la densidad electrónica es explotada como magnitud central fue propuesto por Slater en 1952 [140]. Es el método predecesor de las aproximaciones químicas modernas a la teoría de Funcionales de la Densidad. Slater desarrolló su aproximación originalmente sin tener en mente la teoría de funcionales de la densidad, sino como una aproximación de la contribución del intercambio no-local del esquema de HF. Dicha contribución toma la siguiente forma

$$E_x = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1) h_x(\vec{r}_1; \vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad 2.37$$

La contribución de intercambio deriva de la antisimetría de la función de onda, y puede ser expresada como la interacción entre la densidad de carga de espín y el *agujero de Fermi* del mismo espín (h_x). La idea de Slater fue asumir que el agujero de intercambio tiene simetría esférica y está centrado en el electrón de referencia situado en (\vec{r}_1). El radio de dicha esfera viene dado por

$$r_s = \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \rho(\vec{r}_1)^{-1/3} \quad 2.38$$

El radio r_s puede ser interpretado como una primera aproximación a la distancia promedio entre dos electrones en un sistema. Las regiones de alta densidad se caracterizan por valores pequeños de r_s y viceversa. A partir de la electrostática clásica, se sabe que el potencial de una esfera uniformemente cargada de radio r_s es proporcional a $1/r_s$ o, de manera equivalente a $\rho(\vec{r}_1)^{-1/3}$. Así, se arriba a la siguiente expresión aproximada para E_x (C_x es una constante numérica).

$$E_x[\rho] \cong C_x \int \rho(\vec{r}_1)^{4/3} d(\vec{r}_1) \quad 2.39$$

Esta expresión reemplaza al término *no-local* de intercambio de la teoría HF por una expresión más simple que depende solamente de los valores *locales* de la densidad electrónica. Así, esta expresión representa un funcional de la densidad para la energía de intercambio. Como se ha mencionado, esta metodología surgió como una forma de desarrollar una aproximación a este término en el esquema HF, sin ninguna referencia a la teoría de funcionales de la densidad.

De manera de mejorar la calidad de esta aproximación, se introdujo un parámetro semiempírico α dentro del factor C_x . Esto conduce al método X_α o método de Hartree-Fock-Slater, que encontró mucha popularidad entre los físicos, pero que nunca tuvo demasiado impacto en química (Ecuación 2.40).

$$E_{x\alpha}[\rho] = -\frac{9}{8} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \alpha \int \rho(\vec{r}_1)^{4/3} d(\vec{r}_1) \quad 2.40$$

Los valores típicos de α se encuentran entre 2/3 y 1. Este parámetro fue optimizado empíricamente para cada átomo de la tabla periódica. El punto más importante es que todas estas magnitudes han sido expresadas como funcionales de la densidad.

2.2.5.4. Teoremas de Hohenberg-Kohn

La teoría de Funcionales de la Densidad tal cual se conoce actualmente, nació cuando Hohenberg y Kohn (este último, Premio Nobel de Química en 1998) publicaron su trabajo en 1964 [141]. Los teoremas demostrados en este trabajo representan los pilares sobre los cuales se erigen todas las teorías modernas de funcionales de la densidad.

2.2.5.4.1. Primer Teorema de Hohenberg-Kohn: prueba de existencia

El primer teorema de Hohenberg-Kohn provee la prueba de que la densidad electrónica determina el operador Hamiltoniano y por ende todas las propiedades del sistema. Este teorema establece que “el potencial externo $V_{\text{ext}}(\vec{r})$ es (más una constante) un funcional único de $\rho(\vec{r})$; debido a que de hecho $V_{\text{ext}}(\vec{r})$ fija \hat{H} , se ve que el estado fundamental de un sistema de muchas partículas es un funcional único de $\rho(\vec{r})$ ”.

La prueba originalmente publicada por Hohenberg-Kohn es increíblemente simple y la demostración se hace por el absurdo. Se comienza considerando dos potenciales externos V_{ext} y V'_{ext} que difieren en más de una constante (ya que la función de onda y por ende la densidad de carga permanece inalterada si se adiciona una constante al potencial), los cuales dan origen a la misma densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, asociada al estado fundamental no-degenerado de N partículas (la limitación dada por la no-degeneración del estado fundamental introducida originalmente se dejará a un lado como se verá posteriormente).

Estos dos potenciales externos son parte de dos Hamiltonianos que difieren solamente en dichas magnitudes

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{\text{ext}} \quad 2.41$$

$$\hat{H}' = \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}'_{\text{ext}} \quad 2.42$$

Obviamente, estos dos Hamiltonianos pertenecen a dos funciones de onda del estado fundamental diferentes, Ψ y Ψ' , con las correspondientes energías E_0 y E'_0 , respectivamente con $E_0 \neq E'_0$. Esquemáticamente se tiene lo siguiente

$$V_{\text{ext}} \Rightarrow \hat{H} \Rightarrow \Psi \Rightarrow \rho(\vec{r}) \Leftarrow \Psi' \Leftarrow \hat{H}' \Leftarrow V'_{\text{ext}} \quad 2.43$$

Si el estado fundamental es no-degenerado, solamente hay una función de onda normalizada, la función de onda del estado fundamental exacta, Ψ , que da lugar a la energía del estado fundamental exacta, E_0 . De acuerdo al principio variacional, el uso de cualquier función normalizada que se comporte bien y que difiera de Ψ , hará que la integral variacional sea mayor que E_0 . Se puede, entonces, usar Ψ' como función de prueba con el Hamiltoniano \hat{H} , obteniéndose

$$E_0 < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle \quad 2.44$$

o, debido a que los Hamiltonianos difieren únicamente en el potencial externo

$$E_0 < E'_0 + \langle \Psi' | \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ext} - \hat{T} - \hat{V}_{ee} - \hat{V}'_{ext} | \Psi' \rangle \quad 2.45$$

lo que lleva a

$$E_0 < E'_0 + \int \rho(\vec{r}) \{V_{ext} - V'_{ext}\} d\vec{r} \quad 2.46$$

Si se intercambian las cantidades no-prima con las prima y se procede como se ha mostrado, se llega a

$$E'_0 < E_0 - \int \rho(\vec{r}) \{V_{ext} - V'_{ext}\} d\vec{r} \quad 2.47$$

Si se suman las ecuaciones 2.46 y 2.47 se llega a la siguiente contradicción

$$E_0 + E'_0 < E_0 + E'_0 \quad 2.48$$

Este resultado es absurdo, por lo que la suposición inicial de que dos potenciales externos diferentes dan lugar a la misma densidad electrónica es falsa. En otras palabras, la densidad electrónica del estado fundamental y por ende el número de electrones, está determinada mediante la especificación del potencial externo. Así, la densidad electrónica determina el Hamiltoniano molecular, la función de onda del estado fundamental, la energía y todas las propiedades del sistema [131,138,139].

Como la energía del estado fundamental es un funcional de la densidad, existen componentes individuales de dicha energía, de modo que se puede escribir el funcional de la siguiente forma (Ecuación 2.49).

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] + V_{ext}[\rho_0] \quad 2.49$$

Es conveniente en este punto, separar la expresión de energía en aquellas partes que dependen del sistema particular, es decir, la energía potencial debida a la atracción núcleo-electrón, y en aquellas que son universales en el sentido que no dependen del potencial externo (Ecuación 2.50).

$$E_0[\rho_0] = \underbrace{\int \rho_0(\vec{r}) V_{Ne} d\vec{r}}_{\substack{\text{dependiente} \\ \text{del sistema}}} + \underbrace{T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0]}_{\substack{\text{universalmente} \\ \text{válido}}} \quad 2.50$$

Es posible agrupar los términos universalmente válidos, obteniéndose una nueva cantidad, el *funcional de Hohenberg-Kohn* $F_{HK}[\rho_0]$. Reescribiendo la Ecuación 2.50 en términos de este nuevo funcional se obtiene

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(\vec{r}) V_{Ne} d\vec{r} + F_{HK}[\rho_0] \quad 2.51$$

Si se conociera exactamente F_{HK} se podría resolver la ecuación de Schrödinger, no de manera aproximada sino exacta. Asimismo, como es un funcional universal completamente independiente del potencial externo y por ende del sistema en estudio, es aplica de la misma forma al átomo de hidrógeno como a una molécula muy grande como por ejemplo el ADN. El funcional de Hohenberg-Kohn, contiene los funcionales energía cinética y repulsión electrón-electrón. La forma explícita de estos funcionales es completamente desconocida, aunque se puede extraer al menos el término clásico de interacción de Coulomb ($J[\rho]$), ya que el mismo es bien conocido (Ecuación 2.52).

$$V_{ee}[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{ncl}[\rho] = J[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad 2.52$$

$E_{ncl}[\rho]$ es la contribución *no-clásica* a la interacción interelectrónica y contiene todos los efectos de las interacciones de intercambio y correlación descritas previamente. Encontrar expresiones explícitas para este funcional y para el funcional energía cinética, representa el mayor desafío en la teoría de funcionales de la densidad.

2.2.5.4.2. Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn: el principio variacional

Hasta este punto se ha establecido que la densidad electrónica del estado fundamental es en principio suficiente para obtener todas las propiedades de interés de un sistema. Pero, ¿cómo se puede estar seguro de que una densidad dada es realmente la densidad del estado fundamental? Una metodología formal para superar este problema ha sido proporcionada por el segundo teorema de Hohenberg-Kohn.

Este teorema establece que el funcional $F_{HK}[\rho_0]$, que brinda la energía del estado fundamental del sistema, da lugar a la mínima energía si y sólo si la densidad inicial es la densidad real del sistema. Esto no es otra cosa sino el principio variacional, el cual en el presente contexto puede expresarse como

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] = T[\tilde{\rho}] + V_{NE}[\tilde{\rho}] + V_{ee}[\tilde{\rho}] \quad 2.53$$

Esto significa que para cualquier función densidad de prueba $\tilde{\rho}(\vec{r})$ que satisfaga las condiciones $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$ y $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$, asociada con algún potencial externo $\tilde{V}_{ext}(\vec{r})$, la energía obtenida a partir del funcional 2.49 representa una cota superior a la energía real del estado fundamental E_0 . E_0 resulta si y sólo si la densidad electrónica exacta del estado fundamental es la que se utiliza en la Ecuación 2.51.

La prueba de la desigualdad 2.53 es simple si se emplea el principio variacional. Cualquier función densidad de prueba $\tilde{\rho}(\vec{r})$ define su propio Hamiltoniano \hat{H} y por ende su propia función de onda $\tilde{\Psi}$. Es importante notar que se ha impuesto una restricción a las densidades. Todo esto es cierto si existe un potencial externo \tilde{V}_{ext} que da lugar a una función de onda antisimétrica que corresponde a la densidad de prueba $\tilde{\rho}(\vec{r})$. Si esta condición se cumple, se dice que la densidad de prueba es *v-representable* [138]. Esto no representa un problema práctico en las aplicaciones de DFT ya que los teoremas pueden ser reformulados de manera de eliminar la necesidad de *v-representabilidad*. Levy ha reformulado la teoría de una forma que sólo requiere que la densidad satisfaga una condición menos estricta, la condición de *N-representabilidad* [142]. Una densidad es *N-representable* si puede ser obtenida a partir de alguna función de onda antisimétrica (sin la conexión explícita a un potencial externo). Esta condición se satisface para cualquier densidad razonable, por lo que se ha eliminado el problema. Matemáticamente, una densidad es *N-representable* si $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$ y $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$. Como puede verse cualquier densidad *v-representable* es también *N-representable*, pero el recíproco no necesariamente se cumple.

Volviendo al principio variacional, si es aplicado, se llega entonces a

$$\left\langle \tilde{\Psi} \left| \hat{H} \right| \tilde{\Psi} \right\rangle = T[\tilde{\rho}] + V_{\text{ee}}[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(\vec{r}) V_{\text{ext}} d\vec{r} = E[\tilde{\rho}] \geq E_0[\rho_0] = \left\langle \Psi_0 \left| \hat{H} \right| \Psi_0 \right\rangle \quad 2.54$$

lo cual es el resultado esperado.

Todo lo establecido hasta el momento se puede resumir de la siguiente forma. Primero, todas las propiedades de un sistema definido por un potencial externo V_{ext} están determinadas por la densidad electrónica del estado fundamental. En particular, la energía del estado fundamental asociada con la densidad ρ está disponible a través del funcional $\int \rho(\vec{r}) V_{\text{Ne}} d\vec{r} + F_{\text{HK}}[\rho]$. Segundo, este funcional alcanza su mínimo valor con respecto a todas las densidades permitidas si y sólo si la densidad utilizada es la verdadera densidad del estado fundamental, $\tilde{\rho}(\vec{r}) \equiv \rho_0(\vec{r})$. Evidentemente, la aplicabilidad de este principio variacional se limita a la energía del estado fundamental ya que la propiedad de que E_0 es la mínima energía posible del sistema es estrictamente cierto para el estado de menor energía para una dada simetría.

2.2.5.5. Consecuencias prácticas de la ausencia de la función de onda

Si se conoce la densidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(r)$, el teorema de Hohenberg-Kohn establece que es posible, en principio, calcular todas las propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica sin haber tenido que obtener la función de onda (en la aproximación mecanocuántica tradicional, primeramente se obtiene la función de onda y luego la densidad por integración de la misma). El teorema de Hohenberg-Kohn no indica cómo calcular E_0 a partir de $\rho_0(r)$, ya que el funcional F_{HK} es

desconocido, ni cómo obtener el valor de la densidad sin obtener primero la función de onda. De hecho, *no hay función de onda en la teoría de funcionales de la densidad*. Los esfuerzos se concentraron entonces, en intentar transformar las ecuaciones planteadas por Hohenberg-Kohn de relación formal en herramienta práctica. Un paso clave en este sentido lo dieron Kohn y Sham en 1965 cuando idearon un método para obtener ρ_0 , y E_0 a partir de la anterior [143]. Su método es capaz de obtener resultados exactos, pero debido a que las ecuaciones de KS contienen un funcional desconocido que debe aproximarse, la formulación de KS de la DFT da lugar a resultados aproximados.

2.2.5.6. La aproximación de Kohn-Sham

Kohn y Sham idearon un sistema ficticio (denotado mediante el subíndice s y denominado frecuentemente como *sistema no-interactuante*) de N electrones no-interactuantes que experimentan todos ellos la misma función de energía potencial $V_s(\mathbf{r})$, donde esta función es tal que hace que la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental $\rho_s(\mathbf{r})$, del sistema de referencia sea igual a la densidad electrónica el estado fundamental exacta, $\rho_0(\mathbf{r})$.

Como Hohenberg y Kohn demostraron que la densidad electrónica del estado fundamental determina el potencial externo, una vez que $\rho_s(\mathbf{r})$ está definida por el sistema de referencia, el potencial externo $V_s(\mathbf{r})$ de dicho sistema está determinado, pese a que podría no saberse cómo obtenerlo realmente [131].

El hecho de tener un sistema de electrones no-interactuantes ha introducido en el Hamiltoniano un potencial local efectivo $V_s(\vec{r}_i)$ (Ecuación 2.55).

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N V_s(\vec{r}_i) \equiv \sum_{i=1}^N \hat{h}_i^{\text{KS}} \quad 2.55$$

donde

$$\hat{h}_i^{\text{KS}} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_s(\vec{r}_i) \quad 2.56$$

\hat{h}_i^{KS} es un Hamiltoniano monoelectrónico denominado operador de Kohn-Sham.

Dado que el Hamiltoniano \hat{H} no contiene ninguna interacción electrón-electrón, de hecho, describe al sistema de partículas no-interactuantes. La función de onda del estado fundamental de dicho sistema es representada por un determinante de Slater, Θ_s , de espín-orbitales moleculares φ (Ecuación 2.57).

$$\Theta_s = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(\vec{r}_1) & \varphi_2(\vec{r}_1) & \cdots & \varphi_N(\vec{r}_1) \\ \varphi_1(\vec{r}_2) & \varphi_2(\vec{r}_2) & \cdots & \varphi_N(\vec{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(\vec{r}_N) & \varphi_2(\vec{r}_N) & \cdots & \varphi_N(\vec{r}_N) \end{vmatrix} \quad 2.57$$

donde los espín-orbitales, en completa analogía con la Ecuación 2.18, se encuentran determinados por

$$\hat{h}_i^{\text{KS}} \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad 2.58$$

De manera de distinguir estos orbitales de su contraparte HF, usualmente se los denomina *orbitales de Kohn-Sham* u *orbitales de KS*. La conexión de este sistema ficticio con aquel que realmente interesa es establecida eligiendo un potencial externo V_s de modo que la densidad electrónica asociada sea igual a la densidad real del sistema. Así, *el potencial externo se ajusta de modo de reproducir la densidad del sistema* (Ecuación 2.59) [139].

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \sum_S \left| \varphi_i(\vec{r}, s) \right|^2 = \rho_0(\vec{r}) \quad 2.59$$

2.2.5.7. Las ecuaciones de Kohn-Sham

En este punto se vuelve al problema original: encontrar una forma mejor para determinar la energía cinética. Las ecuaciones de Hohenberg-Kohn proveen con una metodología para minimizar la energía variando la densidad electrónica. Desafortunadamente, la expresión que relaciona la energía cinética con la densidad no se conoce con precisión satisfactoria. Kohn y Sham introdujeron el concepto de un sistema de referencia construido a partir de un conjunto de orbitales (funciones monoeléctricas) de manera que la mayor parte de la energía cinética puede ser calculada con buena precisión. El resto se combina con las contribuciones no-clásicas a la repulsión interelectrónica, las cuales son también desconocidas, pero usualmente de menor magnitud. Así, por este método, la mayor parte de la información puede calcularse exactamente, dejando sólo una pequeña parte de la energía total para ser determinada por un funcional aproximado.

La idea original de Kohn y Sham fue justamente darse cuenta de lo mencionado. Si no se puede determinar con precisión la energía cinética a través de un funcional explícito, se debería ser menos ambicioso y concentrar la atención en calcular tanto como se pueda de la energía cinética exacta y tratar el resto de una manera aproximada. De esta forma se planteó usar la siguiente expresión para obtener la energía cinética del sistema de referencia

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad 2.60$$

Evidentemente, la energía cinética del sistema de referencia difiere de la correspondiente al sistema de partículas que sí interaccionan, aun cuando ambos sistemas comparten la misma densidad. De hecho, $T_s \leq T$. $T - T_s$ tiene un valor de unos pocos eV para la mayoría de los sistemas atómicos y moleculares, aparentemente del orden de la propia energía de correlación [144].

Kohn y Sham tuvieron en cuenta lo anterior introduciendo la siguiente expresión para el funcional $F[\rho]$

$$F[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{\text{XC}}[\rho(\vec{r})] \quad 2.61$$

donde E_{XC} es el funcional de intercambio-correlación, definido a través de la ecuación anterior como

$$E_{XC}[\rho(\vec{r})] \equiv (T[\rho(\vec{r})] - T_S[\rho(\vec{r})]) + (V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})]) = T_C[\rho(\vec{r})] + E_{nc}[\rho(\vec{r})] \quad 2.62$$

La parte residual de la energía cinética real, T_C , que no es considerada en T_S , es adicionada a las contribuciones electrostáticas no-clásicas. En otras palabras, la energía de intercambio-correlación (E_{XC}) es el funcional que contiene todos los términos desconocidos.

Es importante destacar, que más allá del nombre, E_{XC} contiene no sólo los efectos no-clásicos de las correcciones de intercambio y correlación, que son contribuciones a la energía potencial del sistema, sino también una porción perteneciente a la energía cinética. Como lo indica la íntima relación entre los orbitales y la densidad a través de la Ecuación 2.59, se espera que T_S sea un funcional de la densidad. Una forma simple de ver lo anterior es considerar que la energía del sistema de partículas no-interactuantes contiene sólo dos componentes: la energía cinética y la energía debida a la interacción con el potencial externo. Por el teorema de Hohenberg-Kohn, la energía total debe ser un funcional de la densidad. Asimismo, la interacción con el potencial externo es un funcional explícito de la densidad. Por lo tanto, T_S tiene que ser necesariamente un funcional de la densidad. Sin embargo, se debe notar una vez más, que no se cuenta con una expresión simple para tal funcional.

Antes de seguir con este concepto, se necesita encontrar una forma de determinar de manera única los orbitales del sistema de referencia. En otras palabras, se pretende encontrar la manera de determinar V_S de forma que el mismo provea un determinante de Slater que se caracterice por poseer la misma densidad que el sistema real.

Para resolver este problema, se escribirá la expresión para la energía real del sistema de partículas interactuantes en términos de la separación realizada en la Ecuación 2.61, resaltándose la dependencia en términos de orbitales como se indicara en las ecuaciones 2.59 y 2.60:

$$\begin{aligned} E[\rho(\vec{r})] &= T_S[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{XC}[\rho(\vec{r})] + E_{Ne}[\rho(\vec{r})] = \\ &= T_S[\rho(\vec{r})] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{XC}[\rho(\vec{r})] + \int V_{Ne}\rho(\vec{r})d\vec{r} \end{aligned} \quad 2.63$$

El único término para el cual no puede darse una forma explícita, es por supuesto, E_{XC} . El motivo principal de esta definición, es expresar la energía en términos de tres cantidades fáciles de evaluar a partir de la densidad electrónica. Las mismas incluyen las contribuciones principales a la energía del estado fundamental (los tres primeros términos) más una cantidad (E_{XC}), que pese a que es difícil de evaluar con precisión, es un término relativamente pequeño. La clave para efectuar un cálculo KS-DFT con precisión es contar con una buena aproximación para E_{XC} .

Antes de evaluar los términos de la Ecuación 2.63, es necesario obtener la densidad electrónica del estado fundamental. Se debe recordar que el sistema ficticio de electrones no-interactuantes se define por tener la misma densidad electrónica que el estado fundamental, es decir, $\rho_S = \rho_0$.

La densidad electrónica de un sistema de N partículas cuya función de onda es un determinante de Slater de los espín-orbitales de KS, está dada por la Ecuación 2.59.

Consideremos los términos de la Ecuación 2.63. El término de interacción núcleo-electrón, E_{Ne} , se puede evaluar a través de una expresión simple, que es fácil de expresar si se conoce la densidad electrónica (Ecuación 2.64).

$$E_{Ne}[\rho(\vec{r})] = \int V_{Ne} \rho(\vec{r}) d\vec{r} = - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(\vec{r}_1)}{r_{1\alpha}} d\vec{r}_1 \quad 2.64$$

El término $T_s[\rho]$ representa la energía cinética del sistema de partículas no-interactuantes, con una función de onda asociada Ψ_s , igual a un determinante de Slater de espín-orbitales ortonormales de KS (Ecuación 2.65).

$$T_s[\rho(\vec{r})] = - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad 2.65$$

por lo que la expresión 2.63 se puede reescribir de la siguiente manera

$$E[\rho(\vec{r})] = - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{xc}[\rho(\vec{r})] - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(\vec{r}_1)}{r_{1\alpha}} d\vec{r}_1 \quad 2.66$$

Se puede obtener el valor de la energía del estado fundamental a partir de la densidad electrónica si se puede obtener los orbitales de KS y si se conoce la forma del funcional de intercambio-correlación.

Para obtener los orbitales de KS (φ^{KS}) se procede de la siguiente forma. El teorema variacional de Hohenberg-Kohn establece que se puede obtener la energía del estado fundamental variando la densidad electrónica (sujeto a la restricción de N -representabilidad) de forma que se minimice el funcional $E[\rho]$. De forma equivalente, en lugar de variar la densidad electrónica, se puede variar los orbitales de KS, que determinan la densidad a través de la Ecuación 2.59. Los orbitales de KS que minimizan la energía 2.66 satisfacen las *ecuaciones de Kohn-Sham* (Ecuación 2.67).

$$\left\{ - \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \left[\int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{xc}(\vec{r}_1) - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} \right] \right\} \varphi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \varphi_i^{KS} \quad 2.67$$

$$\left(- \frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{eff}(\vec{r}_1) \right) \varphi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \varphi_i^{KS} \quad 2.68$$

Si se comparan estas ecuaciones con las correspondientes de una partícula del sistema de referencia, se puede ver que V_{eff} es idéntico a V_s (Ecuación 2.69).

$$V_s(\vec{r}) \equiv V_{eff}(\vec{r}) = \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{xc}(\vec{r}_1) - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} \quad 2.69$$

Una vez que se conocen las diferentes contribuciones en la ecuación anterior, se conoce la forma del potencial V_S que se necesita introducir en las ecuaciones de una partícula, las cuales determinan los orbitales de KS y por lo tanto la densidad del estado fundamental y la energía del mismo empleando la expresión 2.66.

Un término de las ecuaciones anteriores merece comentarios adicionales, V_{XC} , el potencial debido a la energía de intercambio-correlación E_{XC} . Dado que no se conoce cómo debe expresarse dicha energía, tampoco se tiene una clave de cómo es la forma explícita del potencial correspondiente. Por lo tanto, V_{XC} simplemente se define como la derivada funcional de E_{XC} con respecto a ρ (Ecuación 2.70).

$$V_{XC} = \frac{\delta E_{XC}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad 2.70$$

Es muy importante notar que si se conocieran las formas funcionales exactas de E_{XC} y V_{XC} , la estrategia de Kohn-Sham conduciría a la energía exacta, es decir, el valor propio correcto del operador Hamiltoniano de la ecuación de Schrödinger.

A diferencia del modelo de Hartree-Fock, donde las aproximaciones se introducen desde el principio, *el modelo de Kohn-Sham es en principio exacto*. La aproximación sólo se introduce cuando se debe decidir una forma explícita para el funcional desconocido de intercambio-correlación. Así, uno de los desafíos actuales de la teoría de funcionales de la densidad, es encontrar mejores aproximaciones a los mencionados funcionales [138,139].

A continuación se resumen las principales características del procedimiento de KS.

- (i) se define un sistema de referencia de N partículas no-interactuantes cuyo estado fundamental se describe con un determinante de Slater Θ_S , y cuya densidad ρ_S , por construcción iguala a la densidad del sistema real en estudio, ρ_0 .
- (ii) los orbitales que conforman el determinante de Slater son soluciones de N ecuaciones de una partícula (Ecuación 2.58). Esto permite la determinación de la energía cinética del sistema de referencia (T_S), de acuerdo con la Ecuación 2.60. el potencial efectivo V_S en el operador monoeléctrico debe ser elegido de manera de satisfacer la condición $\rho_S = \rho_0$.
- (iii) la energía del sistema de referencia es separada en la energía cinética T_S , la energía debida a los núcleos E_{Ne} , la energía de repulsión electrón-electrón clásica J y un término E_{XC} . Este término, contiene las contribuciones mecanocuánticas a la energía potencial (corrección de autointeracción, intercambio y correlación) y la parte de la energía cinética real que no está incluida en T_S (Ecuación 2.62).
- (iv) esta expresión de energía se somete al principio variacional respecto a la variación independiente de los orbitales. Las expresiones resultantes muestran que el potencial efectivo V_S que se requiere para llegar a la forma correcta de los orbitales del sistema de referencia está dado por la suma del potencial debido a los núcleos, V_{Ne} , el potencial clásico de Coulomb y un potencial generado por la energía de intercambio-correlación, V_{XC} (Ecuación 2.69).
- (v) conocida la forma de estos potenciales, se conoce V_S y resolviendo las ecuaciones monoeléctricas, se obtienen los orbitales de KS. Debido a que en las aplicaciones prácticas, la forma del potencial V_{XC} no se conoce, es necesario introducir una aproximación para el potencial de intercambio-correlación.

- (vi) Los orbitales de KS dan el valor de la densidad a través de la Ecuación 2.59. Insertando esta densidad en la expresión de energía, se llega finalmente a la densidad exacta el estado fundamental y por ende, a la energía *exacta* el estado fundamental. *Exacta* si se conoce los funcionales exactos. En las aplicaciones reales, sin embargo, se debe recurrir a ciertas aproximaciones para el funcional desconocido E_{XC} .

2.2.5.8. La energía de intercambio-correlación en los esquemas de Kohn-Sham y Hartree-Fock

Es importante aclarar las diferencias inherentes entre la energía de intercambio-correlación que aparece en el formalismo de KS, con la homónima en el esquema HF. A pesar de que estas cantidades son, en cierta forma parecidas, *no tienen el mismo significado*. Esto es sumamente importante, ya que la construcción del funcional de intercambio-correlación usado en el esquema KS, a menudo se basa en definiciones de intercambio y correlación derivadas del esquema HF.

El término de energía de intercambio en el esquema de HF (empleando el formalismo del hueco) está dado por

$$E_X^{HF} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0^{HF}(\vec{r}_1) h_X^{HF}(\vec{r}_1; \vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad 2.71$$

donde los dos electrones están asociados a la misma función de espín. La energía de intercambio puede ser interpretada como la interacción entre la distribución de carga del estado fundamental de HF (ρ_0^{HF}) y el intercambio correspondiente o agujero de Fermi h_X^{HF} .

La energía de correlación HF (E_C^{HF}) se define entonces como la diferencia entre la energía exacta, no-relativista en el marco de la aproximación de Born-Oppenheimer, y la energía HF (Ecuación 2.30). Es posible utilizar una separación equivalente de la E_{XC} en el esquema de KS y expresar E_X^{KS} análogamente al esquema HF, con la única diferencia que es calculada en este caso, a partir de los orbitales de KS asociados con la densidad exacta ρ_0 (Ecuación 2.72)

$$E_X^{KS} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0(\vec{r}_1) h_X^{KS}(\vec{r}_1; \vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad 2.72$$

Como la energía de HF es la más baja posible a la que se puede llegar a partir de un único determinante, se deduce que la energía de correlación en el esquema KS usando el funcional exacto, debe ser más negativa que E_C^{HF} . La diferencia decisiva entre E_C^{HF} y E_C^{KS} es sin embargo, que la densidad de carga del estado fundamental en la aproximación KS es por definición la densidad exacta del estado fundamental, $\rho_0(\vec{r}_0)$; mientras que los orbitales HF que dan origen a la función de onda del estado fundamental, no conducen mediante la integración de sus cuadrados a la densidad correcta del estado fundamental. Es decir, $\rho_0^{HF}(\vec{r}_1) \neq \rho_0(\vec{r}_1)$. Así, en el formalismo de KS, el hueco de correlación es simplemente

definido como la diferencia entre el hueco total de intercambio-correlación y la parte de intercambio solamente (Ecuación 2.73).

$$h_C^{KS}(\vec{r}_1; \vec{r}_2) = h_{XC}(\vec{r}_1; \vec{r}_2) - h_X^{KS}(\vec{r}_1; \vec{r}_2) \quad 2.73$$

mientras que en el esquema HF se debe introducir un término considerando la diferencia entre la densidad electrónica exacta y la HF

$$h_C^{HF}(\vec{r}_1; \vec{r}_2) = (\rho_0(\vec{r}_1) - \rho_0^{HF}(\vec{r}_2)) + h_{XC}(\vec{r}_1; \vec{r}_2) - h_X^{HF}(\vec{r}_1; \vec{r}_2) \quad 2.74$$

Por lo tanto, si la densidad HF es cercana a la exacta, la diferencia entre las contribuciones de intercambio y correlación en los esquemas HF y KS es pequeña. Sin embargo, cuanto más se desvíe $\rho_0^{HF}(\vec{r})$ de $\rho_0(\vec{r})$, más se apartarán las energías de intercambio y correlación de sus contrapartes en el esquema KS.

Una consecuencia evidente de $\rho_0^{HF}(\vec{r}) \neq \rho_0(\vec{r})$ es que la energía de correlación en el esquema HF contendrá contribuciones de las atracciones núcleo-electrón, la repulsión clásica de Coulomb y la energía cinética, ya que las mismas son evaluadas a partir de la densidad de HF $\rho_0^{HF}(\vec{r})$, más que a partir de la densidad exacta. Es importante notar que las primeras dos contribuciones a la energía de correlación son siempre cero en el esquema de KS, debido a que la densidad definida por los orbitales de KS iguala, por construcción, a la densidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(\vec{r})$. Por lo tanto $E_{Ne}[\rho]$ y $J[\rho]$ se calculan exactamente.

2.2.5.9. Orbitales de Kohn-Sham: una solución brillante con significado físico cualitativo

La presente sección considera el rol de los orbitales de KS. Hasta hace muy poco tiempo, existía cierto consenso en que los orbitales que satisfacen las ecuaciones 2.67 y 2.68, no tienen significado físico y que su única conexión con la realidad es que la suma de sus cuadrados conduce a la densidad exacta. Aún cuando esto es cierto en un sentido estricto, varios autores han discutido el poder interpretativo de los orbitales de KS en los esquemas tradicionales cualitativos de orbitales moleculares [145-147].

Los orbitales de KS no están solamente asociados con un potencial monoeléctrico que incluye todos los efectos no-clásicos, sino que también son consistentes con la densidad electrónica exacta del estado fundamental. De hecho, los orbitales de HF están en cierto sentido, más alejados del sistema real ya que no reflejan los efectos de la correlación electrónica ni reproducen la densidad electrónica. Por ende, algunos autores han recomendado el uso de los orbitales de KS como herramienta legítima en las consideraciones cualitativas de los OM.

Por otro lado, no se debe confundir el determinante de Slater generado a partir de los orbitales de KS con la verdadera función de onda polieletrónica. La función de onda exacta del sistema en estudio simplemente no está disponible en la teoría de funcionales de la densidad. Análogamente, los valores propios ϵ_i conectados a los orbitales de KS, no

tienen un significado físico estricto. En la teoría de KS, por ejemplo, no existe un equivalente al teorema de Koopmans que relacione las energías orbitales con los potenciales de ionización.

2.2.5.10. La búsqueda de funcionales de intercambio-correlación aproximados

En secciones anteriores se ha descrito el formalismo de Kohn-Sham, el cual permite un tratamiento exacto de la mayoría de las contribuciones a la energía electrónica exacta de un sistema atómico o molecular, incluyendo la porción mayoritaria de la energía cinética. Todas las restantes (y desconocidas) partes son consideradas colectivamente en el funcional de intercambio-correlación $E_{xc}[\rho]$. El mismo incluye la porción no-clásica de las interacciones electrón-electrón conjuntamente con la corrección de autointeracción y las componentes de la energía cinética no consideradas en el sistema de referencia. Obviamente, todo el esfuerzo de aplicar el esquema de KS como un arma para enfrentar la ecuación de Schrödinger, tiene sentido solamente si se encuentran disponibles aproximaciones explícitas a dicho funcional. La calidad de la aproximación de funcionales de la densidad descansa en la precisión de la elección del funcional E_{xc} . Así, la búsqueda de mejores y mejores funcionales se encuentra en el corazón de la teoría de funcionales de la densidad. En las secciones siguientes se describirán los funcionales aproximados.

2.2.5.11. La aproximación de la densidad local y densidad de espín local

Este modelo representa aquel en el cual están basados todos los funcionales de intercambio-correlación. En el centro de este modelo se encuentra la idea de un gas *uniforme de electrones*. Este es un sistema en el cual los electrones se mueven atraídos por una distribución de carga positiva subyacente, de modo que todo el conjunto es eléctricamente neutro.

El número de electrones N así como el volumen V del gas son considerados tendientes a infinito, mientras que la densidad de electrones (N/V) se mantiene finita y alcanza un valor constante en todo el sistema. Físicamente, esta situación se asemeja al modelo de un metal ideal consistente en un cristal perfecto de electrones de valencia y núcleos positivos distribuidos uniformemente. De hecho, el modelo del gas uniforme es un buen modelo físico para metales simples como el sodio. Por otro lado, se debe notar que este modelo dista bastante de cualquier situación real en átomos o moléculas, los cuales usualmente se caracterizan por importantes cambios en la densidad electrónica.

El motivo por el cual este modelo ocupa un lugar preponderante en la teoría de funcionales de la densidad, es que, de hecho, es el único para el cual se conoce exactamente (o al menos con una muy buena precisión) la forma de los funcionales de la energía de intercambio y correlación.

La idea de utilizar este modelo para aproximar E_{xc} , fue incluida en el artículo original de Kohn y Sham en 1965 [143]. La idea central de este modelo es asumir que se puede expresar E_{xc} de una forma muy simple (Ecuación 2.75).

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) d\vec{r} \quad 2.75$$

$\epsilon_{XC}(\rho(\vec{r}))$ es la energía de intercambio-correlación por partícula en un gas uniforme de electrones de densidad $\rho(\vec{r})$. Expresar E_{XC} de esta forma define la *aproximación de la densidad local* (LDA). La cantidad $\epsilon_{XC}(\rho(\vec{r}))$ puede subdividirse en las contribuciones de intercambio y correlación (Ecuación 2.76).

$$\epsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) = \epsilon_X(\rho(\vec{r})) + \epsilon_C(\rho(\vec{r})) \quad 2.76$$

La parte de intercambio se representa de la siguiente forma

$$\epsilon_X(\rho(\vec{r})) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(\vec{r}))^{1/3} \quad 2.77$$

Así, la energía de intercambio LDA, puede expresarse a través de la Ecuación 2.78.

$$E_X^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_X(\rho(\vec{r})) d\vec{r} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(\vec{r})]^{4/3} d\vec{r} \quad 2.78$$

Si se compara la expresión anterior con la Ecuación 2.40, puede verse que son idénticas si el parámetro α adquiere el valor $2/3$. Así, el funcional de intercambio 2.78, frecuentemente se denomina *intercambio de Slater*. No se cuenta con una expresión explícita para la parte de correlación, ϵ_C . Sin embargo, se han realizado simulaciones de Monte-Carlo del gas de electrones uniforme [148]. Basándose en dichos resultados se han obtenido expresiones analíticas para ϵ_C . La representación más ampliamente utilizada de ϵ_C es la desarrollada por Vosko, Wilk, Nusair en 1980 [149], mientras que la más reciente y probablemente más precisa es la propuesta por Perdew y Wang en 1992 [150]. La notación abreviada para el funcional de correlación del primero, es VWN. Por lo tanto, en lugar de la abreviación LDA que define el modelo de la aproximación de la densidad local, frecuentemente se encuentra al acrónimo VWN para identificar este funcional particular.

Es importante mencionar que los funcionales aproximados son expresados usualmente en una versión no-restringida (“unrestricted”), donde en lugar de emplear la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, se utilizan las densidades de los dos espines. Esto es, $\rho_\alpha(\vec{r})$ y $\rho_\beta(\vec{r})$, con $\rho_\alpha(\vec{r}) + \rho_\beta(\vec{r}) = \rho(\vec{r})$.

Aunque desde un punto de vista estrictamente teórico, los funcionales exactos no dependen de las densidades de espín (así como el potencial externo es independiente del espín), esta aproximación aporta un beneficio adicional: brindar mayor flexibilidad al usar dos variables en lugar de una. En particular, para situaciones de capa abierta, con un número desigual de electrones α y β , los funcionales basados en las dos densidades de espín, conducen a resultados más precisos. Aún en algunos casos de capa cerrada, los funcionales no-restringidos producen mejores resultados debido a que permiten rupturas de simetría.

Si se extiende la aproximación LDA al caso no-restringido, se arriba a la *aproximación de la densidad de espín local* (LSDA).

Formalmente, ambas aproximaciones difieren sólo en que en lugar de la Ecuación 2.75, se utiliza la siguiente

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_{\alpha}, \rho_{\beta}] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho_{\alpha}(\vec{r}), \rho_{\beta}(\vec{r})) d\vec{r} \quad 2.79$$

Así como para el caso simple donde $\rho_{\alpha}(\vec{r}) = \rho_{\beta}(\vec{r}) = \frac{1}{2} \rho(\vec{r})$, existen expresiones relacionadas para las energías de intercambio-correlación por partícula en un gas uniforme de electrones caracterizado por $\rho_{\alpha}(\vec{r}) \neq \rho_{\beta}(\vec{r})$, denominado el caso de *espín polarizado*. El grado de polarización de espín se mide a través del parámetro de polarización de espín (Ecuación 2.80).

$$\xi = \frac{\rho_{\alpha}(\vec{r}) - \rho_{\beta}(\vec{r})}{\rho(\vec{r})} \quad 2.80$$

ξ adopta valores entre 0 (espines compensados) y 1 (polarización completa, todos los electrones con el mismo tipo de espín).

La aproximación LDA (o LSDA) se apoya en la asunción de que los potenciales de intercambio-correlación dependen sólo de los valores *locales* de $\rho(\vec{r})$ (o de $\rho_{\alpha}(\vec{r})$ y $\rho_{\beta}(\vec{r})$). Esto representa una aproximación muy drástica. Después de todo, la densidad en el sistema real es ciertamente cualquier cosa menos constante y ni siquiera se acerca a la situación caracterizada por un gas uniforme de electrones. Como consecuencia, surge una pregunta obvia. ¿Los resultados obtenidos con un modelo tan tosco tienen alguna utilidad?

Sorprendentemente, la experiencia indica que la aproximación L(S)DA brinda resultados comparables o aún mejores que la aproximación HF. Esta aproximación ha probado ser exitosa en la determinación de propiedades moleculares tales como estructuras de equilibrio y frecuencias armónicas entre otras. Sin embargo, no se deben generalizar tales observaciones, ya que una mirada detallada a los parámetros energéticos, como las energías de enlace, inmediatamente muestra que para tales propiedades el desempeño de los métodos L(S)DA es verdaderamente pobre [139].

2.2.5.12. La aproximación del gradiente generalizado

La precisión moderada de la aproximación de la densidad (de espín) local es ciertamente insuficiente para la mayoría de las aplicaciones en química. Así, por muchos años la teoría de funcionales de la densidad fue empleada mayormente en física del estado sólido. La situación cambió significativamente al comienzo de los '80 cuando fueron desarrollados modelos mejores que L(S)DA.

El primer paso lógico en esta dirección condujo a utilizar no solamente la información de la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ en un punto determinado, sino complementarla con información respecto al *gradiente* de la misma, $\nabla\rho(\vec{r})$, de modo de tener en cuenta la no-homogeneidad de la densidad electrónica real.

En otras palabras, se interpreta la aproximación de la densidad local como el primer término de una expansión de Taylor de la densidad uniforme y se espera de esta forma, obtener mejores aproximaciones a los funcionales de intercambio-correlación extendiendo la serie con el siguiente término (Ecuación 2.81).

$$E_{XC}^{GEA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha, \rho_\beta) d\vec{r} + \sum_{\alpha, \beta} \int C_{XC}^{\alpha, \beta}(\rho_\alpha, \rho_\beta) \frac{\nabla \rho_\alpha}{\rho_\alpha^{2/3}} \frac{\nabla \rho_\beta}{\rho_\beta^{2/3}} d\vec{r} + \dots \quad 2.81$$

Esta forma del funcional da lugar a la *aproximación de la expansión por gradiente* (GEA) y se ha mostrado que se aplica a un sistema modelo donde la densidad no es uniforme pero varía lentamente. Desafortunadamente, si se utiliza para resolver problemas moleculares reales, GEA no conduce a la precisión deseada y frecuentemente funciona aún peor que L(S)DA. La razón por la que L(S)DA funciona mejor de lo esperado se encuentra subyacente en el modelo físico de gas uniforme de electrones. La clave para entenderlo es que el hueco de correlación-intercambio del gas uniforme de electrones, que se usa para representar el agujero exacto en el modelo L(S)DA, satisface la mayoría de las relaciones importantes establecidas para el agujero real. Por otra parte, el agujero asociado con un funcional como 2.81 ha perdido muchas de estas propiedades que hacen al hueco en la aproximación local físicamente significativo.

Los funcionales que incluyen los gradientes de la densidad de carga y donde se imponen restricciones a los agujeros de manera de forzarlos a reproducir las propiedades físicas de los agujeros reales, se incluyen colectivamente en la denominada *aproximación del gradiente generalizado* (GGA). Estos funcionales son el “caballo de batalla” de los métodos DFT actuales y pueden escribirse genéricamente como

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla \rho_\alpha, \nabla \rho_\beta) d\vec{r} \quad 2.82$$

Es interesante comentar que se está tratando con constructos matemáticamente complejos que han sido elegidos para satisfacer las condiciones límite deseadas para los huecos, de modo de obtener resultados precisos. Se debe advertir que no es la física quien dicta la elección de la forma matemática, sino los resultados obtenidos. De hecho, muchos de estos funcionales ni siquiera están basados en un modelo físico. En otras palabras, la forma real de E_X^{GGA} y E_C^{GGA} usualmente no permite la comprensión directa de los sistemas físicos que describen. Esto subraya el carácter pragmático de la teoría de funcionales de la densidad.

Hay una gran número de funciones f descritas en la literatura [151]. Entre los funcionales de intercambio se destacan el funcional de Becke (B88 o simplemente B) [152] y el de Perdew-Wang (PW_x91) [153]. Representantes de los funcionales de correlación son los funcionales de Perdew (P86) [154], Becke (B86), Perdew-Wang (PW91) [153], o la más reciente implementación de Perdew, Burke y Ernzerhof (PBE) [155,156]. Otro funcional de correlación muy popular actualmente es debido a Lee, Yang y Parr (LYP) [157].

En principio, cualquier funcional de intercambio puede combinarse con cualquier funcional de correlación, aunque solamente unas pocas combinaciones se encuentran actualmente en uso. La parte de intercambio es casi exclusivamente descrita por el

funcional de Becke (B88), el cual se combina con el funcional de correlación de Perdew (P86) o el de Lee, Yang y Parr (LYP), generando los funcionales BP86 y BLYP, respectivamente. También se emplea el funcional de correlación PW91 obteniéndose BPW91 [131,139].

2.2.5.13. Funcionales híbridos

Anteriormente se ha mencionado que las contribuciones de intercambio son significativamente mayores en números absolutos que los correspondientes efectos de la correlación. Así, una expresión precisa para el funcional de intercambio es un prerequisite para obtener resultados significativos a partir de la teoría de funcionales de la densidad. Sin embargo, se ha comentado que la energía de intercambio de un determinante de Slater puede ser calculada exactamente (Ecuaciones 2.71 y 2.72). Entonces, es evidente que es casi inútil esforzarse tanto en el desarrollo de funciones complejas que en definitiva conducen a funcionales de intercambio aproximados.

La estrategia más directa y adecuada para obtener energías de intercambio-correlación más precisas, parece ser el uso de la energía de intercambio exacta y confiar en el funcional aproximado sólo para la parte no considerada en el esquema HF, es decir, la correlación electrónica (Ecuación 2.83).

$$E_{XC} = E_X^{\text{exacta}} + E_C^{\text{KS}} \quad 2.83$$

Si se aplica este concepto a átomos se obtienen resultados prometedores. Desafortunadamente, cuando se aplica a moléculas o enlaces químicos, no se obtiene el mismo resultado. Comparado con el conjunto de referencia G2, se ha observado un error absoluto de 78 kcal/mol a nivel HF (esto es, intercambio exacto solamente). El error disminuye a 32 kcal/mol cuando se incluye la correlación a través de un funcional en el contexto de la Ecuación 2.83. Esto representa sin embargo, un resultado decepcionante si se considera que los errores asociados con los funcionales del tipo GGA, donde tanto el intercambio como la correlación son aproximados, son del orden de 5-7 kcal/mol.

Para comprender la razón de esta falla cuando se combinan un funcional de intercambio exacto con un funcional aproximado de correlación, se deben analizar las propiedades y formas de los huecos exactos. Para esto se considerará brevemente el caso de la molécula de H₂.

Una propiedad importante del hueco de Fermi es que integra -1 (Ecuación 2.84). Esto implica que el hueco contiene exactamente la carga de un electrón.

$$\int h_x(\vec{r}_1; \vec{r}_2) d\vec{r}_2 = -1 \quad 2.84$$

Respecto a la forma del hueco de Fermi, es posible decir que h_x es negativo siempre. Como el intercambio (así como la correlación) conduce a una depleción de la densidad electrónica alrededor de un electrón, tiene signo negativo.

En el caso de la molécula de H₂, el hueco de intercambio corresponde a la mitad de la densidad electrónica del orbital molecular ocupado σ_g y corresponde a la remoción de la mitad de un electrón en la vecindad de cada uno de los núcleos. Dicho hueco está completamente deslocalizado y es independiente de la posición del electrón de referencia.

Sin embargo, el hueco completo exacto (Fermi y Coulomb) está relativamente localizado, en particular para grandes distancias internucleares. Para el H_2 , si uno de los electrones se encuentra, por ejemplo, en el protón izquierdo, la probabilidad de encontrar al otro electrón en el núcleo derecho será mayor (y viceversa). Así, el hueco de Coulomb (correspondiente a la correlación) es deslocalizado.

Para preservar las características generales del hueco total, el hueco de intercambio exacto debe ser complementado con el de correlación. Mientras ambos componentes del hueco son deslocalizados, la suma de ambos, es decir el hueco total, es localizado. Ambos componentes tomados individualmente son malas representaciones del total. Esto es una manifestación del hecho que la separación de E_{XC} en contribuciones individuales de intercambio y correlación es, de hecho, artificial y solamente una consecuencia del uso de un sistema de referencia particular (un único determinante de Slater). Esto enfatiza el hecho de que solamente se puede atribuir un significado físico a la energía de intercambio-correlación como un todo, y al hueco correspondiente.

Los huecos aproximados generados por las aproximaciones de la densidad local y del gradiente generalizado, están basados por construcción en modelos locales. Así, estos funcionales implícitamente asumen que los huecos de intercambio y correlación, son huecos localizados. Esto se debe a que todas sus propiedades están determinadas por la densidad y su gradiente en cualquier punto del espacio. Esto de alguna forma explica el fracaso de la relación simple 2.84 cuando se aplica a sistemas moleculares. En la misma se combina el hueco de intercambio exacto, deslocalizado, con un modelo localizado para la correlación. Por ende, el hueco resultante tiene características incorrectas.

Se puede tomar un camino diferente para explotar el intercambio exacto desarrollado por Becke [158,159]. La justificación teórica para esta aproximación proviene de la denominada *conexión adiabática*. Una comprensión adecuada de las energías de intercambio y correlación se puede lograr utilizando una transición continua entre un sistema interactuante y uno no-interactuante. Este modelo es el conocido como *conexión adiabática* y ha dado lugar a funcionales que brindan muy buenos resultados [160]. La idea es conectar los dos sistemas centrales en el esquema KS (el sistema de referencia no-interactuante y el sistema real) mediante un *parámetro de acoplamiento* λ . λ varía entre 0 (sin interacción) y 1 (sistema real). La conexión adiabática proporciona una unión continua entre ambos sistemas. Así, se puede obtener la energía de intercambio-correlación en función de una energía dependiente del parámetro λ . Esta energía potencial no es otra sino la contribución no-clásica a la interacción electrón-electron (E_{ncl}) para diferentes valores de λ (Ecuación 2.85).

$$E_{XC} = \int_0^1 E_{ncl}^{\lambda} d\lambda \quad 2.85$$

Cuando $\lambda=0$, se está en presencia de un sistema libre (sin interacción) y E_{ncl} está compuesta sólo de intercambio y no hay ninguna correlación. Este caso límite, representa sólo la parte de intercambio del determinante de Slater, y puede ser calculada exactamente una vez que los orbitales de KS están disponibles. Por otro lado, cuando $\lambda=1$, la contribución no-clásica es la correspondiente al sistema completamente interactuante, conteniendo tanto la parte de intercambio como la de correlación. Esta energía de intercambio-correlación es desconocida, pero puede ser aproximada por un funcional E_{XC} . La energía de intercambio-

correlación real está dada por la Ecuación 2.85, con un valor exactamente conocido para $\lambda=0$, y con una buena aproximación para $\lambda=1$.

Para evaluar exactamente dicha integral, sin embargo, se debe conocer E_{ncl}^{λ} para valores intermedios de λ . Esta información no está disponible y por lo tanto se deben buscar aproximaciones a dicha integral. Alternativamente, se puede analizar dicha integral desde un punto de vista ligeramente diferente. Se ha mencionado, que en los modelos de huecos de los esquemas L(S)DA o GGA están relativamente localizados. Por ende, proveen una descripción gruesa de la correlación a distancia. Esta es una característica deseable para describir el hueco del sistema interaccionante, el cual también es localizado. Por otro lado, cuando $\lambda=0$, todo lo que hay es intercambio con sus huecos deslocalizados, y este modelo localizado resulta completamente inadecuado. Por lo tanto, en términos de huecos, para describir el caso $\lambda=0$, parece adecuado mezclar una cierta cantidad del hueco exacto de intercambio puro, dentro del hueco total.

La manera más simple de resolver la ecuación 2.85 es asumir que E_{ncl}^{λ} es una función lineal de λ . Esto conduce a

$$E_{\text{XC}}^{\text{HH}} = \frac{1}{2} E_{\text{XC}}^{\lambda=0} + \frac{1}{2} E_{\text{XC}}^{\lambda=1} \quad 2.86$$

Usando el funcional de intercambio-correlación L(S)DA para E_{ncl}^{λ} , la Ecuación 2.86 representa la denominada combinación mitad y mitad (“half and half”, HH) del intercambio exacto y el funcional de intercambio-correlación introducido por Becke [158]. De hecho, esta aproximación ha mostrado buenos resultados.

El siguiente paso dado por Becke en 1993, fue introducir coeficientes semiempíricos para determinar el peso de los diferentes componentes en este esquema, conduciendo a una extensión de la Ecuación 2.86 (Ecuación 2.87) [159].

$$E_{\text{XC}}^{\text{B3PW91}} = E_{\text{XC}}^{\text{LSDA}} + a(E_{\text{XC}}^{\lambda=0} - E_{\text{X}}^{\text{LSDA}}) + bE_{\text{X}}^{\text{B88}} + cE_{\text{C}}^{\text{PW91}} \quad 2.87$$

En esta ecuación se tienen tres parámetros. Becke utilizó su funcional de intercambio B88 y el funcional de correlación de Perdew y Wang, PW91. Los tres parámetros empíricos fueron elegidos de modo de reproducir las energías de atomización y de ionización, así como las afinidades protónicas incluidas en la base de datos G2. Esto conduce a los valores $a=0.20$, $b=0.72$ y $c=0.81$. Funcionales de este tipo, donde se incorpora cierta parte del intercambio exacto son denominados *funcionales híbridos*. En particular, el descrito por la Ecuación 2.87, se conoce como B3PW91.

Uno de los funcionales híbridos más populares es conocido como B3LYP y fue propuesto por Stephens en 1994 [161]. En éste, se utiliza el funcional de correlación LYP. Los valores de los tres parámetros fueron tomados directamente del trabajo original de Becke (Ecuación 2.88).

$$E_{\text{XC}}^{\text{B3LYP}} = (1 - a)E_{\text{X}}^{\text{LSDA}} + aE_{\text{XC}}^{\lambda=0} + bE_{\text{X}}^{\text{B88}} + cE_{\text{C}}^{\text{LYP}} + (1 - c)E_{\text{X}}^{\text{LSDA}} \quad 2.88$$

Finalmente, Perdew, Burke y Ernzerhof, propusieron funcionales híbridos sin parámetros (Ecuación 2.89).

$$E_{XC}^{\text{híbrido}} = E_{XC}^{\text{GGA}} + 0.25(E_X^{\text{HF}} - E_X^{\text{GGA}}) \quad 2.89$$

Si el funcional PBE de intercambio-correlación se elige como el componente GGA, emerge el modelo PBE1PBE o simplemente PBE, el cual ha mostrado excelentes resultados. Estos dos funcionales híbridos (B3LYP y PBE) son los utilizados en el presente trabajo.

2.2.6. Estudios teóricos de *cis*-ciclohexadienodios y sus derivados

En esta sección se expondrán los estudios teóricos previos realizados sobre los sistemas de interés. Cabe destacar que la literatura al respecto es escasa. Prácticamente se limita a estudios conformacionales por métodos tradicionales de Mecánica Molecular. En aquellos casos donde se considera la estructura electrónica, los estudios se llevan a cabo por Métodos Semiempíricos. Probablemente, la complejidad de dichos sistemas ha dificultado la aplicación de niveles mayores de teoría, debido a que el costo computacional se incrementa enormemente para sistemas con tal número de átomos. No existen estudios teóricos previos sobre los mecanismos involucrados en ninguna de las reacciones estudiadas. Así, la mayoría de los aspectos explorados en este trabajo de Tesis, son completamente desconocidos, resultando en un interesante aporte computacional.

2.2.6.1. *Cis*-ciclohexadienodios y sus acetónidos

El único estudio descrito sobre los halociclohexadienodios obtenidos mediante biotransformación de compuestos aromáticos, consiste en un estudio conformacional realizado exclusivamente cuando el halógeno es Cl. Dicho estudio fue llevado a cabo utilizando el campo de fuerzas MM2. A partir de los resultados, los autores describen la existencia de dos caras definidas debido a la presencia del grupo funcional *cis*-diol [93].

Como se mencionara previamente, la protección del diol como un derivado acetónido le confiere selectividad facial en las transformaciones subsiguientes, ocurriendo exclusivamente por la cara del anillo de ciclohexadieno opuesta a la que se encuentra el grupo protector. La conformación minimizada del derivado *O*-isopropilideno (cuando X=Cl), evidencia la razón de esta selectividad facial. La presencia del grupo acetónido bloquea parcialmente el acceso a la cara beta por impedimento estérico. La conformación de mínima energía fue obtenida mediante métodos semiempíricos, utilizando el Hamiltoniano AM1 [43].

Respecto a las características electrónicas de los derivados acetónidos (Figura 69), existen solamente tres trabajos publicados por el mismo autor, que presentan estudios computacionales. Todos ellos han sido llevados a cabo utilizando el Hamiltoniano semiempírico AM1 [18,24,45]. A pesar de ello, los resultados presentados no son consistentes entre sí, como se mostrará a continuación (Tabla 3).

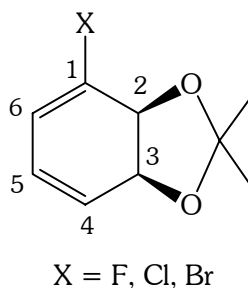


Figura 69- *Ciclohexadienodios derivados de halobencenos protegidos como acetónidos*

X [referencia]	C1	C6	C5	C4
F [24]	0.0622	-0.1750	-0.1084	0.1700
Cl [24]	-0.1024	-0.1233	-0.1272	-0.1629
Cl [18]	-0.09	-0.12	-0.12	-0.15
Cl [45]	-0.198	-0.084	-0.136	-0.142
Br [24]	-0.1980	-0.0838	-0.1361	-0.1437

Tabla 3- *Cargas atómicas AM1 para los halociclohexadienodios. En azul se destaca el átomo más rico en electrones cuando X=Cl*

En el trabajo publicado en primer lugar [18], se menciona que la regioselectividad observada en reacciones tales como la epoxidación, puede explicarse mediante la inspección de las cargas atómicas AM1. Los cálculos muestran que el C4 es el más rico en electrones (X=Cl). Estos mismos resultados se obtienen en el trabajo publicado en 1994 [24]. Sin embargo, en el tercero de los artículos mencionados, los resultados son diferentes [45]. Como puede verse, en este caso el C1 es el más rico en electrones. A pesar de presentar resultados tan diferentes, los autores arriban exactamente a las mismas conclusiones. Describen que el contenido electrónico de los dos alquenos es diferente y eso conduce a una marcada regioselectividad en reacciones como epoxidaciones. En todos los casos, los autores mencionan que la reacción de epoxidación tiene lugar en el doble enlace distal al halógeno, aun cuando los resultados teóricos no son siempre concordantes entre sí.

2.2.6.2. Epóxidos derivados de *cis*-ciclohexadienodios

Los únicos cálculos descritos sobre epóxidos derivados de ciclohexadienodios han sido realizados con el Hamiltoniano semiempírico AM1, exclusivamente sobre el derivado clorado [45]. Ya se ha comentado que para estos sistemas, la apertura del epóxido se produce en el carbono alílico. Los autores mencionan que los cálculos muestran una pequeña diferencia en las cargas atómicas en ambos carbonos del anillo oxirano, considerando dicha diferencia como una evidencia de la existencia de un anillo no-simétrico (Figura 70). Sin embargo, tomando en cuenta la pequeña diferencia, obtenida con un método semiempírico y utilizando el método de Mulliken para calcular las cargas

parciales, dicha evidencia no es concluyente. De hecho, las distancias de enlace no evidencian tal asimetría en el anillo oxirano.

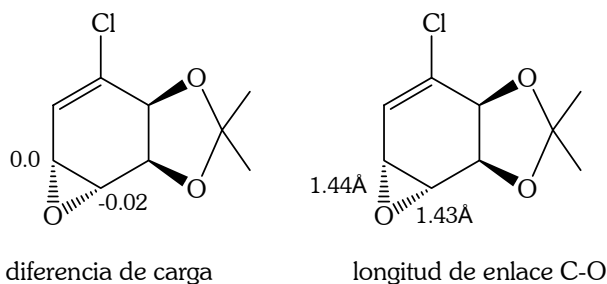


Figura 70- Parámetros calculados para el epóxido derivado del clorodiol

2.2.6.3. Cicloadiciones de *cis*-ciclohexadienodios

Como se mencionara, los *cis*-ciclohexadienodios derivados de compuestos aromáticos simples son reactivos frente a las cicloadiciones. Los halodienos, son especialmente reactivos, debido a que la funcionalidad dieno se encuentra polarizada.

En 1994 se publicaron los únicos estudios teóricos realizados con el fin de racionalizar la reactividad de estos sistemas frente a la reacción de Diels-Alder [24]. Las dimerizaciones transcurren con alta regio- y estereoselectividad. Los autores mencionan que la regioselectividad de la cicloadición puede ser fácilmente racionalizada a través de la importante diferencia en el contenido electrónico de las dos olefinas de los derivados acetónido (Figura 69). Dicha diferencia puede ser entendida analizando la distribución de carga de los átomos de carbono en la unidad dieno para la serie de halógenos (F, Cl, Br). En el trabajo que se comenta, se describe el cálculo de los coeficientes de contribución al HOMO (Tabla 4). Los autores no realizan ninguna discusión de los resultados presentados.

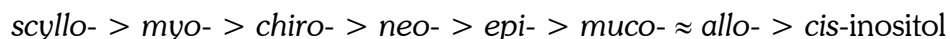
X	C1	C6	C5	C4
F	0.502	0.465	-0.359	-0.516
Cl	0.504	0.441	-0.354	-0.498
Br	0.498	0.417	-0.348	-0.473

Tabla 4- Coeficientes de contribución al HOMO para los acetónidos derivados de *cis*-halociclohexadienodios (AM1)

2.2.6.4. Inositoles y sus oligómeros

Las especies moleculares que contienen unidades inositol, se encuentran entre las más distribuidas en la naturaleza. Además de su ubicuidad, los inositoles juegan roles fisiológicos importantes, por lo que existe cierto interés en caracterizar sus propiedades estructurales. Así, los inositoles han sido estudiados especialmente desde el punto de vista conformacional. Se han utilizado métodos computacionales basados en ambos tipos de mecánica, clásica y cuántica. Normalmente, en química orgánica suelen emplearse métodos

de mecánica molecular para realizar los estudios conformacionales. En este contexto, en 1996 Dowd *et al* [162] publicaron un análisis de las conformaciones anulares de los nueve isómeros de inositol. El estudio fue llevado a cabo con el campo de fuerzas MM3, obteniéndose el siguiente orden de estabilidad para los isómeros:



Este orden está de acuerdo con el propuesto por Angyal, fundamentalmente basado en el número y tipo de sustituyentes *gauche* y 1,2-diaxiales.

Es interesante destacar que el orden de estabilidad de las conformaciones silla de los inositoles, es diferente dependiendo de la metodología teórica empleada en el estudio. Los estudios de inositoles son complicados por la presencia de múltiples enlaces de hidrógeno. Ese mismo año, Lee *et al* realizaron un estudio conformacional para derivados *O*-isopropilideno de *myo*-inositol empleando métodos que consideran la estructura electrónica, obteniendo resultados consistentes con los datos experimentales de RMN e IR [163].

Liang *et al* [164], publicaron un análisis conformacional de *scyllo*-, *myo*-, *epi*-, *neo*- y el par de enantiómeros *chiro*-inositol. Una característica interesante del análisis conformacional deviene de la siguiente observación: mientras que el conocimiento previo del análisis conformacional de los derivados de ciclohexano sugiere que *scyllo*-inositol con todos sus hidroxilos ecuatoriales debería ser el más estable de los isómeros, es *myo*-inositol el más abundante en la naturaleza. Esta preferencia de la naturaleza parece contradecir este conocimiento del análisis conformacional desde un punto de vista energético. En este trabajo, los autores realizan un estudio *ab initio* de los inositoles mencionados, demostrando que contrariamente a la visión tradicional de las energías conformacionales de los inositoles, *myo*- y *neo*-inositol poseen una energía menor que *scyllo*-inositol.

Un aspecto importante que surge de estos resultados es la importancia que tiene el considerar la estructura electrónica en sistemas donde existen abundantes posibilidades de formación de enlaces de hidrógeno.

Los oligómeros de inositoles han sido escasamente estudiados desde el punto de vista computacional. Se han realizado simulaciones de dinámica molecular de dímeros, trímeros y tetrámeros de inositol [130]. Los resultados sugieren una cierta tendencia a adoptar una estructura tipo bucle como la observada en polipéptidos, tendencia que se incrementa al aumentar el número de unidades inositol. Sin embargo, al superar las siete unidades la estructura se modifica. Si bien el tetrámero de *chiro*-inositol tiene una apariencia tridimensional de bucle, el octámero hipotético posee una estructura helicoidal.

Finalmente, es interesante remarcar la escasa información computacional existente respecto a los sistemas objetivos de este trabajo de tesis. Los aspectos a abordar son múltiples, debiendo transitarse un camino desde lo conformacional a lo reactivo. El desafío se vuelve interesante si se considera la complejidad estructural y la dificultad inherente en el estudio de los mecanismos de reacción.

Referencias

- (1) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Fourth ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, 2000; Vol. A: Structure and Mechanisms, pp 1-2.
- (2) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- (3) Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry. A text Book.*; 4th ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1999.
- (4) Gibson, D. T. *Science* **1968**, *161*, 1093.
- (5) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 2653.
- (6) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Schuld, C. L.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 3795.
- (7) Gibson, D. T.; Hensley, M.; Yoshioka, H.; Mabry, R. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1626.
- (8) Gibson, D. T.; Cardini, G. E.; Maseles, F. C.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1631.
- (9) Zylstra, G. J.; Gibson, D. T. *Genetic Engineering*; Pergamon: New York, 1991.
- (10) Gibson, D. T.; Zylstra, G. J.; Chauha, S. *Pseudomonas: Biotransformations, Pathenogenesis, and Evolving Biochemistry*; Am. Soc. for Microbiol., 1990.
- (11) Carless, H. A. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 795.
- (12) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35.
- (13) Ziffer, H.; Jerina, D. M.; Gibson, D. T.; Kobal, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4048.
- (14) Boyd, D. R.; Dorrity, M. R. J.; V., H. M.; Malone, J. F.; Sharma, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 666.
- (15) Scott, J. W. *Asymmetric Synthesis*; Academic Press: Florida, 1984; Vol. IV.
- (16) Ley, S.; Sternfeld, F.; Taylor, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 225.
- (17) Ley, S.; Sternfeld, F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3463.
- (18) Hudlicky, T.; Price, J. D.; Rulin, F.; Tsunoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9439.
- (19) Hudlicky, T.; Seoane, G.; Pettus, T. *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 4239.
- (20) Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4053.
- (21) Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gonzalez, D.; Akgun, H.; Schilling, S.; Siengalewicz, P.; Martinot, T. A.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8726.
- (22) Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J.; Fan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10752.
- (23) Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3463.
- (24) Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; McKibben, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5108.
- (25) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694.
- (26) Paul, B. J.; Martinot, T. A.; Willis, J.; Hudlicky, T. *Synthesis* **2001**, *6*, 952.
- (27) Paul, B. J.; Willis, J.; Martinot, T. A.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10416.
- (28) Carless, H. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 795.
- (29) Hudlicky, T.; Thorpe, A. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1993.
- (30) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3.
- (31) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195.
- (32) Boyd, D. R.; Sheldrake, G. N. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 309.

- (33) Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C.; John Wiley & Sons, I., Ed.: New York, 2001, pp 47-48.
- (34) Trost, B. M. *Science* **1983**, *219*, 245.
- (35) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (36) Smith, M. B.; March, J.; Fifth ed.; John Wiley & Sons, I., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001, pp 1051-1054.
- (37) Kwart, H.; Takeshita, T. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 670.
- (38) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- (39) Pfenninger, A. *Synthesis* **1986**, 89.
- (40) Jacobsen, E. M.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.
- (41) Jacobsen, E. M.; Brandes, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378.
- (42) Ley, S.; Sternfeld, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5305.
- (43) Hudlicky, T.; Rulin, F.; Tsunoda, T.; Luna, H.; Andersen, C.; Price, J. D. *Isr. J. of Chem.* **1991**, *31*, 229.
- (44) Hudlicky, T.; Luna, H.; Barbieri, G.; Kwart, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735.
- (45) Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2907.
- (46) Hudlicky, T.; Price, J. D.; Olivo, H. F. *Synlett* **1991**, 645.
- (47) Rickborn, B.; Murphy, D. K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3209.
- (48) Parker, R. E.; Isaacs, N., S. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 737.
- (49) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Fourth ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, 2000; Vol. B: Reactions and Synthesis, pp 773-774.
- (50) Blumenstein, J. J.; Ukachukwu, V. C.; Mohan, R. S.; Whalen, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 924.
- (51) Lin, R.; Whalen, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1638.
- (52) Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323.
- (53) Paquette, L. A.; Leone-Bay, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7352.
- (54) Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- (55) Beaton, M.; Gani, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8549.
- (56) Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M.-P.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3829.
- (57) Likhar, P. R.; Kumar, M. P.; Bandyopadhyay, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3333.
- (58) Sabitha, G.; Satheesh Babu, R.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 343.
- (59) Martínez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897.
- (60) Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.
- (61) Ready, J. M.; Jacobsen, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687.
- (62) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1.
- (63) Nugent, T.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 510.
- (64) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 985.
- (65) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H.; Allen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5099.
- (66) Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Rouden, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4037.

- (67) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Third ed.; Verlag Chemie International: Florida, 1981.
- (68) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
- (69) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17.
- (70) Lowry, T. H.; Richardson, K. S.; Harper & Row, Publishers: New York, 1976, pp 568-625.
- (71) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 57.
- (72) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.
- (73) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Fourth ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, 2000; Vol. A: Structure and Mechanisms, pp 23-24.
- (74) Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361.
- (75) McMurry, J.; Fifth ed.; Brooks/Cole, Thomson Learning: Pacific Grove, 2000, pp 1244-1246.
- (76) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction. Selected Practical Methods*; John Wiley & Sons, Ltd.: West Sussex, 2002.
- (77) Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81.
- (78) Carruthers, W.; Third ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 1986, pp 183-243.
- (79) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1990.
- (80) Danishefsky, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400.
- (81) Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.
- (82) Alder, K. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510.
- (83) Hudlicky, T.; Price, J. D.; Luna, H.; Andersen, C. *Synlett* **1990**, *6*, 309.
- (84) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6077.
- (85) Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077.
- (86) Hudlicky, T.; Boros, E. E.; Olivo, H. F.; Merola, J. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1026.
- (87) Hudlicky, T.; Boros, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2557.
- (88) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516.
- (89) Wilcox, C. S.; Gaudino, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3102.
- (90) Berridge, M. J.; Irvine, R. F. *Nature* **1989**, *341*, 197.
- (91) Posternak, T. *Les ciclitols: chimie, biochimie, biologie.*; Hermann: Paris, 1962.
- (92) Hudlicky, T.; Cebulak, M. *Ciclitols and their derivatives: A handbook of physical, spectral, and synthetic data*; VCH: New York, 1993.
- (93) Hudlicky, T.; Mandel, M.; Rouden, J.; Lee, R. S.; Bachmann, B.; Dudding, T.; Yost, K. J.; Merola, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1553.
- (94) Posternak, T. *Helv. Chim. Acta.* **1946**, *29*, 1991.
- (95) Vitelio, C.; Bellomo, A.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1773.
- (96) Kwon, Y.-U.; Changgook, L.; Chung, S.-K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3327.
- (97) Angyal, S. J.; Hickman, R. *J. Carbohydr. Res.* **1971**, *20*, 97.
- (98) Dangschat, G.; Fischer, H. O. L. *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 343.
- (99) Dangschat, G.; Fischer, H. O. L. *Naturwissenschaften* **1939**, *27*, 756.
- (100) Angyal, S. J.; MacDonald, C. G. *J. Chem. Soc.* **1952**, 686.
- (101) Desjardins, M.; Brammer Jr., L. E.; Hudlicky, T. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 39.
- (102) Metha, G.; A., L. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3509.
- (103) Angyal, S. J.; Mathesons, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4343.

- (104) Hudlicky, T.; Restrepo-Sánchez, N.; Katy, P. D.; Jaramillo-Gómez, L. M. *Carbohydr. Res.* **2000**, 324, 200.
- (105) Berlin, W. K.; Zhang, W.-S.; Shen, T. Y. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1.
- (106) Kim, K. S.; Park, J. I.; Moon, H. K.; Yi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 18, 1945.
- (107) Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Mariani, M.; Pistara, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3313.
- (108) Angyal, S. J.; Odier, L. *Carbohydr. Res.* **1980**, 80, 203.
- (109) Chiara, J. L.; Valle, N. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 1895.
- (110) Brammer Jr., L. E.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2011.
- (111) Wieland, H.; Wishart, R. S. *Chem. Ber.* **1914**, 47, 2082.
- (112) Chung, S.-K.; Kwon, Y.-U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2135.
- (113) Husson, C.; Odier, L.; Vottéro, P. J. A. *Carbohydr. Res.* **1998**, 307, 163.
- (114) Sarmah, M. P.; Shashidhar, M. S. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 999.
- (115) Kohne, B.; Praefcke, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 82.
- (116) Carless, H. A.; Oak, O. Z. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1719.
- (117) Carless, H. A.; Busia, K.; Oak, O. Z. *Synlett* **1993**, 9, 672.
- (118) Takano, S.; Yoshimitsu, T.; Ogasawara, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 54.
- (119) McCasland, G. E.; Horswill, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4020.
- (120) Hudlicky, T.; US Patent, 5 306 846: United States, 1994.
- (121) Ogawa, K.; Watanabe, T.; Ikeda, Y.; Kondo, S. *Carbohydr. Res.* **1997**, 302, 219.
- (122) Obendorf, R. L.; Steadman, K. L.; Fuller, D. J.; Horbowicz, M.; Lewis, B. A. *Carbohydr. Res.* **2000**, 328, 623.
- (123) Murakata, C.; Owaga, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2439.
- (124) Murakata, C.; Ogawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 671.
- (125) Czech, M. P.; Klarlund, J. K.; Yagaloff, K. A.; Bradford, A. P.; Lewis, R. E. *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 11017.
- (126) Berlin, W. K.; Wang, S. N.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1109.
- (127) Ley, S.; Yeung, L. L. *Synlett* **1992**, 997.
- (128) Hudlicky, T.; Thorpe, A. J. *Synlett* **1994**, 899.
- (129) Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Bolonick, J.; Maurya, R.; Stanton, M. L.; Thorpe, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1717.
- (130) Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Entwistle, D. A.; Fan, B.; Maurya, R.; Thorpe, A. J.; Bolonick, J.; Myers, B. *Synthesis* **1996**, 897.
- (131) Levine, I. N. *Química Cuántica*; 5^a ed.; Prentice Hall: Madrid, 2001.
- (132) Born, M.; Oppenheimer, R. *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457.
- (133) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000.
- (134) Seeger, R.; Pople, J. J. *J. Chem. Phys.* **1977**, 66, 3045.
- (135) Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1929**, 34, 1293.
- (136) Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1930**, 35, 509.
- (137) Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
- (138) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.
- (139) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*; Second ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- (140) Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1951**, 81, 385.

- (141) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864.
- (142) Levy, M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1979**, 76, 6062.
- (143) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133.
- (144) Almbladh, C.-O.; Pedroza, A. C. *Phys. Rev. A* **1984**, 29, 2322.
- (145) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12974.
- (146) Baerends, E. J.; Gritsenko, O. V. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 5383.
- (147) Stowasser, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3414.
- (148) Ceperley, D. M.; Alder, B. J. *Phys. Rev. Lett.* **1980**, 45, 566.
- (149) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.
- (150) Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1992**, 45, 13244.
- (151) Ozolins, V.; Körling, M. *Phys. Rev. B* **1993**, 48, 18304.
- (152) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
- (153) Perdew, J. P. In *Electronic Structure of Solids*: Berlin, 1991.
- (154) Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822.
- (155) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
- (156) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1396.
- (157) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- (158) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.
- (159) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- (160) Harris, J. *Phys. Rev. A* **1984**, 29, 1648.
- (161) Stephens, P. J.; Devlin, J. F.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.
- (162) Dowd, M. K.; French, A. D.; Reilly, P. J. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 327.
- (163) Lee, S. J.; Cho, S. J.; Oh, K. S.; Cui, C.; Ryu, Y.; Chang, Y.-T.; Kim, K. S.; Chung, S.-K. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 10111.
- (164) Liang, C. X.; Ewig, C. S.; Stouch, T. R.; Hagler, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3904.

CAPÍTULO
3

Objetivos y estrategias

Este trabajo se concentra en los diversos aspectos de la síntesis de oligómeros de ciclitoles, los cuales pueden presentar una gran diversidad estructural.

Los oligociclitoles son una clase de compuestos que ha recibido una atención considerable en los últimos años. Este creciente interés, deviene de su semejanza con los oligosacáridos, así como de sus potenciales interesantes arquitecturas tridimensionales. Los oligoinositoles conocidos presentan solamente un puente que conecta los monómeros. Dichas unidades contienen quiralidad debido a la presencia de múltiples centros asimétricos. Adicionalmente, las diferentes conformaciones espaciales que pueden adoptar generan diversidad estructural. Las propiedades más interesantes parecen provenir de la disposición tridimensional. Así, resulta interesante contar con oligociclitoles más rígidos. Una de las modificaciones para lograr este fin consiste en aumentar el número de puentes que conectan los monómeros. La estructura de estos compuestos es totalmente nueva, no existiendo antecedentes de ciclitoles unidos por más de un puente.

Derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos estructuralmente diferentes pueden obtenerse mediante reacción de dos monómeros con formación simultánea de dos puentes a través de una reacción de Diels-Alder, lo cual le imparte a los sistemas una rigidez importante. Adicionalmente, el estudio de estas dimerizaciones aporta información relevante respecto a las características estereoelectrónicas de los *cis*-ciclohexadienodiolos.

En este trabajo se explotan las ventajas de los métodos quimioenzimáticos, que combinan la biotransformación de compuestos aromáticos con síntesis orgánica estereocontrolada, para la construcción de nuevas arquitecturas de ciclitoles con interesante quiralidad secundaria.

El esquema sintético principal involucra la utilización de ciclohexadienodiolos obtenidos por biotransformación de cloro- y bromobenceno. Estos dioles enantioméricamente puros se funcionalizan con el fin de generar los bloques de construcción para los oligómeros (Figura 71).

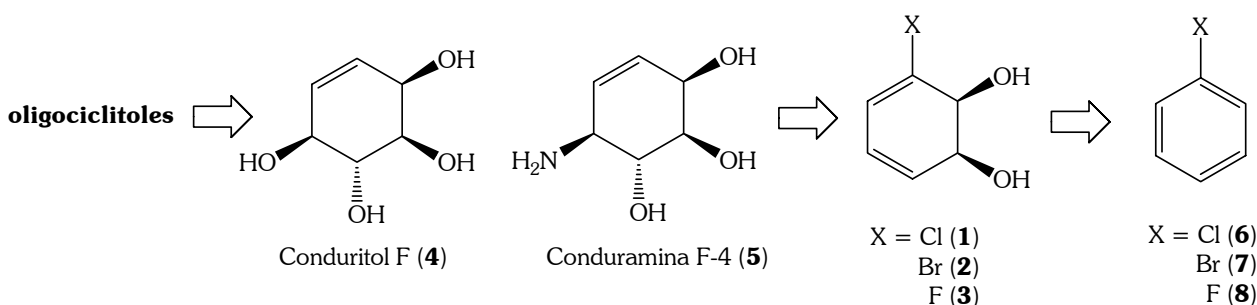


Figura 71- Sintones involucrados en la oligomerización de ciclohexadienodiolos

A continuación estos bloques serán acoplados mediante reacciones de apertura de epóxidos seguido de ciclación, en una o más etapas, para formar anillos dioxigenados (dioxanos) entre los monómeros (Figura 72).

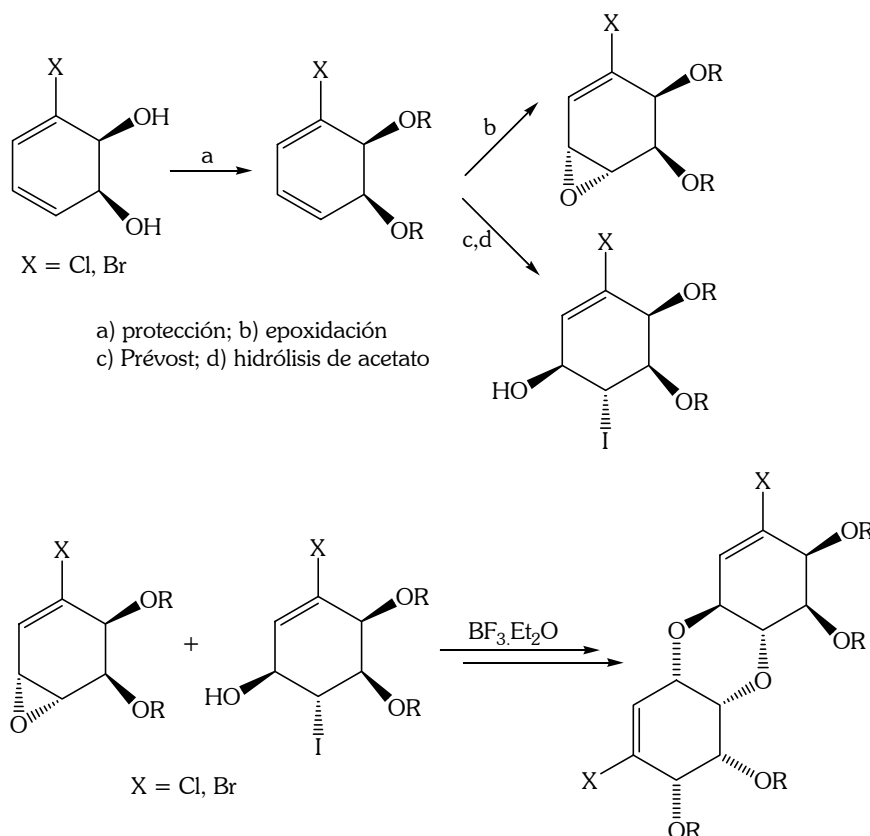


Figura 72- Estrategia sintética propuesta

En el presente trabajo, se describe la síntesis enantioselectiva de derivados de ciclitoles de acuerdo a una estrategia determinada por la combinación de biocatálisis, la cual conduce a la necesaria quiralidad inicial, y consideraciones estereoelectrónicas, las cuales son responsables de la selectividad deseada.

Los objetivos generales de esta Tesis son la preparación de derivados monoméricos de ciclitoles, el posterior acople de los mismos para generar diferentes dímeros, así como la realización del estudio teórico y experimental de sus propiedades moleculares, reactividad y posibles mecanismos de reacción involucrados. La investigación llevada a cabo en este trabajo pretende integrar de manera convergente el potencial de dos disciplinas, la Química Orgánica y la Química Computacional. Los objetivos particulares se dividen en experimentales y teóricos, los cuales se describen a continuación.

3.1. Objetivos Experimentales

Como objetivos experimentales se plantea:

- Síntesis, purificación y caracterización de los monómeros o bloques de construcción
- Síntesis, purificación y caracterización de dímeros unidos por un único puente
- Síntesis, purificación y caracterización de dímeros unidos por más de un puente
- Estudio experimental de la dimerización de Diels-Alder de ciclohexadienodios y sus derivados acetónido

3.2. Objetivos de Química Teórica

Los objetivos teóricos consisten en:

- Estudio de las características estructurales de los ciclohexadienodios y sus derivados acetónido
- Estudio de las características electrónicas de los ciclohexadienodios y sus derivados acetónido
- Estudio estructural de los diferentes productos obtenidos
- Estudio de los mecanismos de las reacciones involucradas en los aspectos sintéticos
- Estudio de la dimerización de Diels-Alder de ciclohexadienodios y sus derivados acetónido

CAPÍTULO

4

Resultados y discusión

4.1. Resultados experimentales y discusión

4.1.1. Preparación de los *cis*-ciclohexadienodiolos quirales

Los materiales de partida utilizados en el presente trabajo son los *cis*-ciclohexadienodiolos (**1-3**), productos de la biotransformación de halobencenos utilizando *Pseudomonas putida* 39/D (Figura 73).

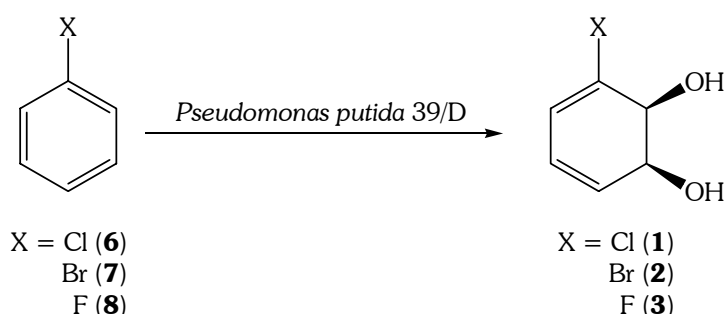


Figura 73- Biotransformación de sustratos aromáticos monosustituídos

La obtención de dichos dioles se realiza utilizando células enteras, por lo que requiere de un proceso de fermentación bacteriana, seguido de una etapa de aislamiento y purificación de dichos metabolitos a partir del medio de cultivo. La producción microbiana de estos ciclohexadienodiolos es un procedimiento que se realiza habitualmente en el Centro Uruguayo de Biotransformaciones y Biocatálisis Aplicada (CUBBA), según procedimientos previamente descritos [1,2]. Los dioles son compuestos estables, pudiendo almacenarse por tiempo indeterminado a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los rendimientos informados corresponden a los obtenidos en nuestro laboratorio, mientras que los excesos enantioméricos son los descritos en la literatura para cada uno de los sustratos [3,4].

X	Rendimiento (g/L de medio de cultivo)	ee (%)
Cl	2.0-3.0	> 98
Br	2.0-2.5	> 98
F	1.5-2.0	~ 60

Tabla 5- Rendimientos y excesos enantioméricos observados en la obtención de ciclohexadienodiolos derivados de halobencenos

4.1.2. Síntesis de los bloques de construcción quirales oxigenados

De importancia significativa a nuestra aproximación es la síntesis eficiente de los bloques de construcción requeridos para el ensamble de los dímeros.

La protección del *cis*-ciclohexadienodiol consiste en la disolución del metabolito correspondiente en una mezcla de acetona-DMP. La reacción se cataliza con *p*-TsOH resultando en una conversión casi cuantitativa del material de partida (Figura 74) [5].

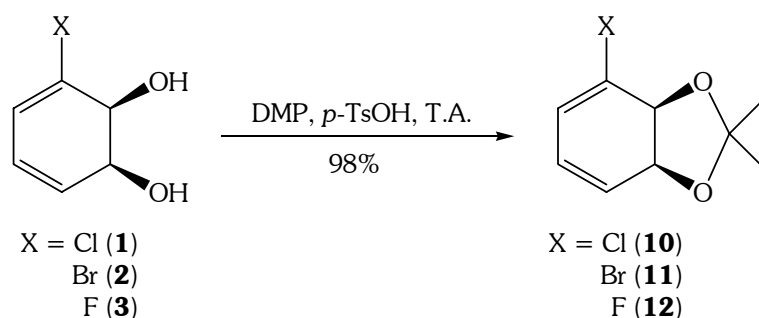


Figura 74- Protección de los halociclohexadienodiolos como derivados isopropilidénicos

La estrategia de síntesis enantioselectiva de los monómeros se basa en la transferencia de quiralidad desde el *cis*-ciclohexadienodiol a los intermedios y productos de síntesis. El éxito de esta estrategia, radica en la consideración cuidadosa de diversos aspectos. Por un lado se debe establecer quiralidad en el material de partida, lo cual se lleva a cabo eficientemente en la etapa de biotransformación. Asimismo, es importante considerar las características estereoelectrónicas de los intermedios quirales, de modo de transferir adecuadamente la quiralidad en el proceso sintético. Dicha transferencia puede ser potenciada eficientemente si el grupo protector es elegido con tal fin. La protección del diol con un grupo acetónido rígido confiere selectividad facial durante las transformaciones subsiguientes. En los compuestos protegidos, sólo una cara de la molécula, la cara α , es accesible a la aproximación de un electrófilo, lo cual resulta en la síntesis estereocontrolada de epóxidos y halohidrinas. Así, existe un importante control sobre el próximo estereocentro generado por medios químicos.

La presencia de un sustituyente halógeno (Cl o Br) no sólo ocasiona que el material de partida sea ópticamente activo, en contraste con los dioles meso, sino que además permite la diferenciación de los dobles enlaces conduciendo a una altísima regioselectividad en reacciones con requerimientos electrónicos específicos. Dichas puntualizaciones se sustentan en evidencias experimentales y teóricas. Estas últimas serán discutidas en las secciones correspondientes.

Una reacción de importancia fundamental para la funcionalización posterior de los dioles protegidos, es la epoxidación regio- y estereoselectiva de los mismos.

La epoxidación de los acetónidos **10** y **11**, se lleva a cabo utilizando *m*-CPBA como agente oxidante, generando exclusivamente los correspondientes epóxidos α en el doble enlace más rico en electrones, el doble enlace distal al halógeno (Figura 75).

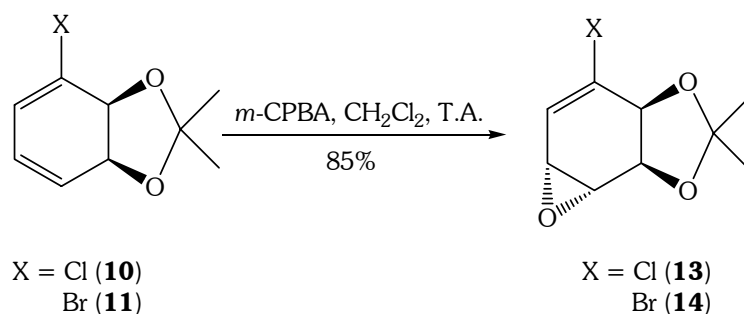


Figura 75- Epoxidación regio- y estereoselectiva de los derivados acetónido

Los epóxidos obtenidos, son objeto de reacciones de apertura estereo- y regiocontrolada con nucleófilos adecuados. Debido a que uno de los objetivos planteados inicialmente es la obtención de dímeros unidos por más de un puente, es necesario acoplar el epóxido con una unidad monomérica que contenga simultáneamente un grupo funcional nucleófilo así como un buen grupo saliente. Un tipo de intermedio sintético que reúne dichas características son las halohidrininas. La formación de halohidrininas permite la funcionalización de los *cis*-ciclohexadienodios de un modo selectivo. Como se mencionara, la polarización del sistema diénico por la presencia del halógeno y la protección con un grupo voluminoso acetónido, imparten al sistema características estereoelectrónicas que permiten la formación estereo- y regioselectiva de halohidrininas.

El reactivo halogenante elegido inicialmente es hipoyodito de acetilo, el cual se forma *in situ* bajo condiciones de Prévost [6-9]. Esta elección se fundamenta en la capacidad del yodo de actuar como grupo saliente en reacciones de sustitución nucleófila. Así, se ensaya la formación de iodohidrininas acetiladas sobre los derivados **10** y **11** (Figura 76).

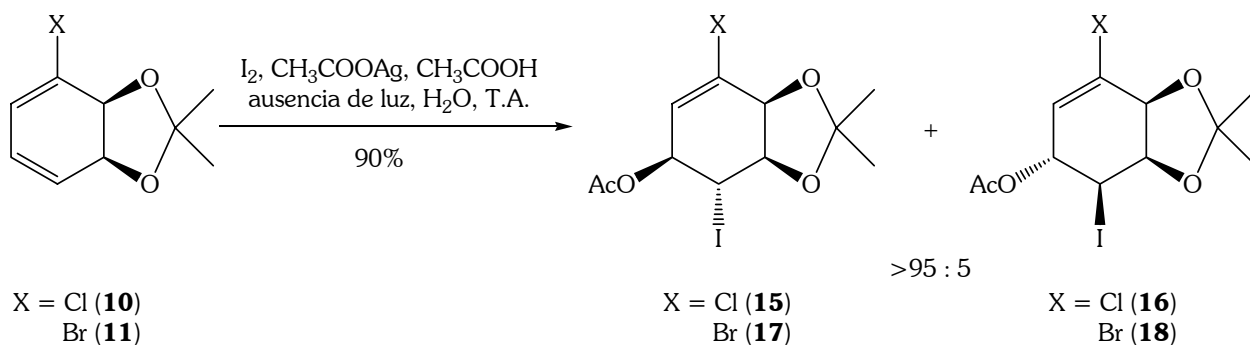


Figura 76- Formación de iodohidrininas

Los resultados evidencian que la reacción es completamente regioselectiva a la formación de la iodohidrina en el doble enlace más nucleofílico. Asimismo, la diastereoselectividad es excelente, ya que se forman las correspondientes halohidrininas en una relación diastereomérica mayor que 95:5, determinada por RMN. Mecánicamente se postula la formación de un ion iodonio intermedio. Debido al volumen atómico del yodo y a la selectividad facial impartida por el grupo acetónido, se espera la formación del iodonio en la cara opuesta al grupo protector. La relación diastereomérica obtenida confirma tales observaciones. La apertura nucleofílica de dicho intermedio mediante un ion acetato

conduce al producto final. La regioselectividad observada permite afirmar que la apertura del ion iodonio es siempre alílica.

La asignación de la estereoquímica se lleva a cabo por estudios de ^1H -RMN, fundamentalmente a través de la comparación de los valores de constantes de acoplamiento con los descritos para sistemas similares [9]. Adicionalmente, en nuestro laboratorio se han llevado a cabo estudios de NOE, los cuales confirman la asignación estructural [10]. Los valores de J encontrados frecuentemente para protones adyacentes con orientación relativa *trans*, se encuentran en el entorno de 8-9 Hz, mientras que para protones *cis*, los valores de J son cercanos a 4-5 Hz. Para los productos mayoritarios, **15** y **17**, los valores obtenidos de constantes de acoplamiento entre el protón base del carbono enlazado al iodo, y los protones a tres enlaces del mismo, muestran una relación *trans* entre los mismos (Figura 77).

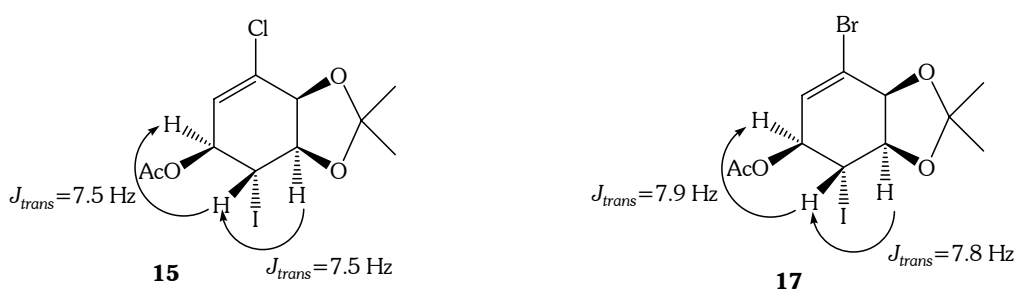


Figura 77- Asignación estructural a través de los valores observados de 3J

El siguiente paso implica llevar a cabo la desacetilación, mediante una transesterificación catalizada por K_2CO_3 . En las condiciones ensayadas no se obtiene la iodohidrina con el hidroxilo libre (**19**), sino que se observa la sustitución intramolecular para dar el epóxido β correspondiente (**20**, Figura 78). Es interesante destacar que frecuentemente se utilizan bases más fuertes con el propósito de obtener dicho epóxido a partir de una halohidrina [9].

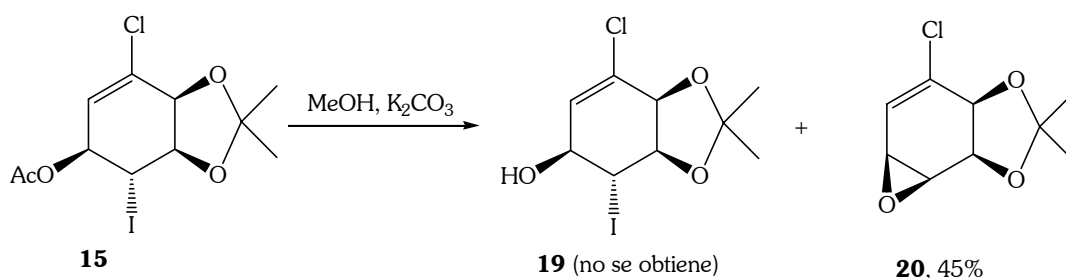


Figura 78- Desacetilación de la iodohidrina protegida

Debido a que la ruta no conduce a la iodohidrina esperada (**19**) se descarta esta estrategia sintética.

El epóxido β no puede obtenerse mediante epoxidación directa del acetónido correspondiente. Sin embargo, si se invierte el orden de las etapas sintéticas, se genera mayoritariamente el epóxido con estereoselectividad *syn* (Figura 79). En primer lugar, se lleva a cabo la epoxidación de los *cis*-dioles productos de la biotransformación. En estas

condiciones se obtienen los epóxidos **21** y **22**, los cuales sin previa purificación por cromatografía en columna se protegen para dar los derivados isopropilidénicos **20** y **23**.

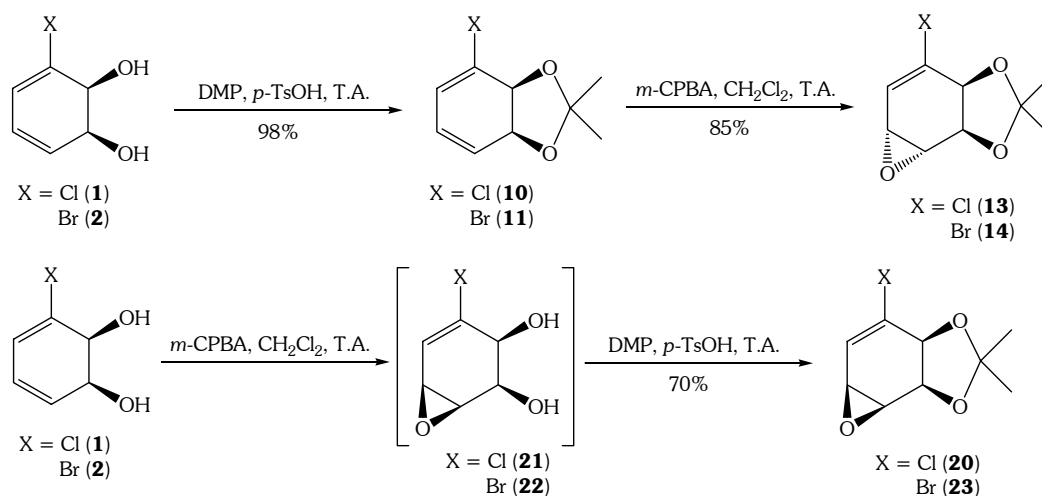


Figura 79- Síntesis de epóxidos α y β

La epoxidación de alcoholes alílicos como **1** y **2** es más rápida que la observada para los derivados isopropilidénicos correspondientes. Este aumento de la velocidad de reacción y la inversión de la estereoselectividad se deben al efecto director de los grupos hidroxilo. Se postula que las epoxidaciones con peroxiácidos en disolventes apolares son estereoselectivas debido a la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo alílico y los oxígenos del peroxiácido. Los enlaces de hidrógeno posicionan al oxidante en una de las caras del alqueno. Este efecto disminuye en disolventes polares [3,11,12]. En las condiciones de reacción, el único producto aislado es el epóxido β , aunque con rendimiento moderado.

Se propone entonces, la síntesis de bromohidrinas a partir de los acetónidos **10** y **11**, bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 6).

X	Condiciones de reacción y Rendimiento (%)	Productos obtenidos	Relación diastereomérica
Cl	NBS, DME-H ₂ O (1:1), ausencia de luz, N ₂ , -5 a 0 °C R _{combinado} = 70%	 24 + 25	8:2
Br	NBS, DME-H ₂ O (1:1), ausencia de luz, N ₂ , -5 a 0 °C R _{combinado} = 72%	 26 + 27	8:2

Tabla 6- Formación de bromohidrinas sobre derivados acetónido de dioles

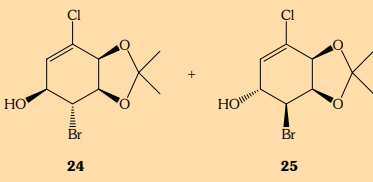
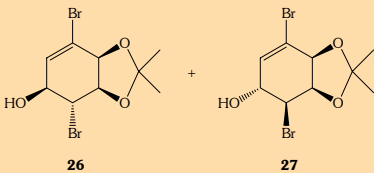
X	Condiciones de reacción y Rendimiento (%)	Productos obtenidos	Relación diastereomérica
Cl	DBH, acetona- H ₂ O (5:1) ausencia de luz, 0 °C R _{combinado} = 80%	 24 + 25	95:5
Br	DBH, acetona- H ₂ O (5:1), ausencia de luz, 0 °C R _{combinado} = 80%	 26 + 27	95:5

Tabla 6- continuación- Formación de bromohidrinas sobre derivados acetónido de dioles

Se emplean dos agentes halogenantes diferentes. Con NBS [9,13,14], se observa un rendimiento del 70% para la mezcla de diastereómeros resultantes de la apertura hidrolítica en posición alílica del ion bromonio intermedio. Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando DBH [15] como reactivo halogenante, los rendimientos y excesos diastereoméricos obtenidos son mayores para ambos acetónidos de partida (Cl o Br). Las relaciones diastereoméricas son determinadas por estudios de RMN. Es interesante comparar las diferencias obtenidas al respecto con los agentes halogenantes utilizados.

La síntesis de halohidrinas generalmente se lleva a cabo en medios polares que permiten la estabilización de los intermedios cargados que se generan en el curso de la reacción. El agua suele utilizarse en grandes excesos, siendo un disolvente adecuado debido a su alta polaridad y cumpliendo, asimismo, el rol de reactivo en la apertura de los iones halogenonios intermedios. El mecanismo implica una disociación de la NBS, generando una especie con carga negativa en el nitrógeno de la succinimida y un ion bromonio. La polaridad del medio, y por ende el contenido de agua, controla dicha disociación. Un medio polar permite un desarrollo de carga efectivo sobre el bromo, mientras que un medio poco polar genera un par iónico. Cuando se utiliza NBS, la mezcla de disolventes presenta una mayor polaridad debido a una mayor proporción de agua. En cambio, cuando la proporción de agua disminuye, la disociación del bromonio es menor, lo cual incrementa la diastereoselectividad obtenida. Así, con DBH, los acetónidos **10** y **11** reaccionan con una especie menos disociada y por ello con un mayor volumen molecular, incrementando la selectividad facial. En nuestro laboratorio se han llevado a cabo estudios del impacto de la cantidad de agua y la polaridad del medio de reacción en la diastereoselectividad obtenida en la formación de halohidrinas [16].

En todos los casos, tanto la estereo- como la regioquímica de los productos mayoritarios obtenidos ha sido confirmada por estudios de ¹H-RMN y comparación de las *J* con valores descritos en la literatura [9].

Una vez obtenidos los bloques de construcción quirales, la siguiente etapa planteada consiste en la síntesis de los dímeros correspondientes unidos por un único puente.

4.1.3. Reacciones de acoplamiento mediante apertura de epóxidos

Los epóxidos son electrófilos carbonados capaces de reaccionar con diversos nucleófilos, y su habilidad para sufrir reacciones de apertura selectivas contribuye de una manera importante a su alto valor sintético.

Como forma de obtener los dímeros de ciclitoles, se requiere un método eficiente para el acoplamiento de dos intermedios oxigenados de una manera estereo- y regiocontrolada. Así, la preparación de los dímeros unidos por un puente oxo, involucra la apertura nucleofílica de los epóxidos **13** y **14** bajo diferentes condiciones, con el fin de obtener los compuestos deseados y estudiar el curso estereo- y regioquímico de dichas reacciones.

Las aperturas de epóxidos generalmente se llevan a cabo con un nucleófilo fuerte asistido por un catalizador ácido (de Brønsted o Lewis). La química de los elementos del grupo del boro es definida por su excepcional acidez de Lewis, la cual es inducida por su intrínseca deficiencia electrónica. Los tipos de enlaces observados en estos elementos, así como su propensión a sufrir reacciones que conducen a saturar su esfera de coordinación y/o completar su capa de valencia, son principalmente dictadas por esta deficiencia [17,18]. Trifluoruro de boro ha sido usado extensamente como catalizador en química orgánica, fundamentalmente bajo la forma de complejo donador-aceptor con éter etílico, conocido como eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) [19]. La reacción entre los epóxidos **13** y **14** y las bromohidrinas **24** y **26** se ensaya en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bajo diferentes condiciones (Figura 80 y Tabla 7).

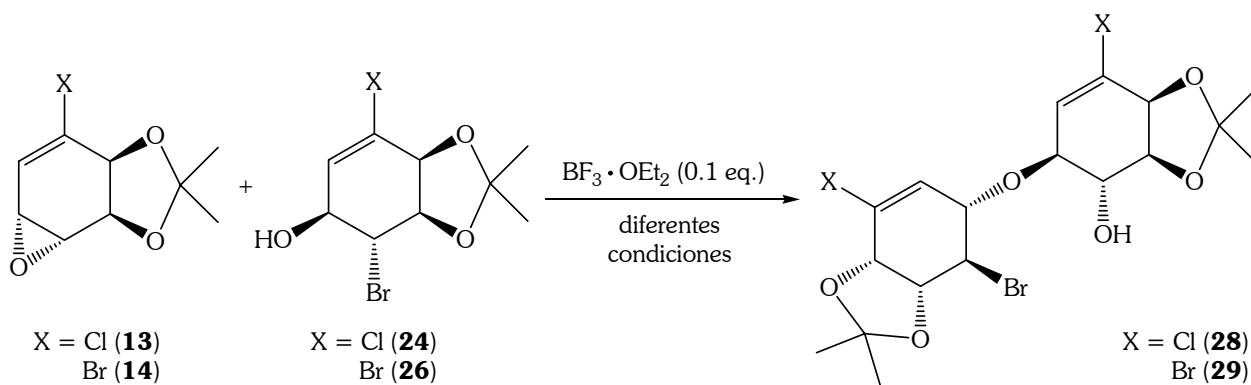


Figura 80- Síntesis de los aductos acoplados mediante un puente oxo

Resultados y discusión

Disolvente	T (°C)	Resultados	R (%)
CH ₂ Cl ₂ anh.	-20	Reactivo 24 ó 26 sin reaccionar, productos de descomposición de los epóxidos 13 y 14	—
Et ₂ O anh.	-20	Reactivo 24 ó 26 sin reaccionar, productos de descomposición de los epóxidos 13 y 14	—
CH ₂ Cl ₂ anh.	-15	Reactivo 24 ó 26 sin reaccionar, productos 30 y 31 (X=Cl) ó 32 y 33 (X=Br) y productos de descomposición de los epóxidos	trazas
Et ₂ O anh.	-15	Reactivo 24 ó 26 sin reaccionar, productos 30 y 31 (X=Cl) ó 32 y 33 (X=Br) y productos de descomposición de los epóxidos	trazas
CH ₂ Cl ₂ anh.	-10	Reactivo 24 ó 26 sin reaccionar, productos 30 y 31 (X=Cl) ó 32 y 33 (X=Br)	11%
CH ₂ Cl ₂ anh.	0	Reactivo 24 ó 26 sin reaccionar, productos 30 y 31 (X=Cl) ó 32 y 33 (X=Br)	20%
CH ₂ Cl ₂ anh.	ambiente	Reactivo 24 ó 26 sin reaccionar, productos 30 y 31 (X=Cl) ó 32 y 33 (X=Br)	31%

Tabla 7- Condiciones ensayadas para el acople catalizado con BF₃·OEt₂

Inicialmente se trabaja a -20 °C, tanto en diclorometano como en éter etílico anhidros. Si bien no se evidencian diferencias significativas en los resultados obtenidos al usar uno u otro de los disolventes, en la mayoría de las reacciones llevadas a cabo con ácidos de Lewis se utiliza diclorometano anhidro. Esta selección se fundamenta en la capacidad coordinante que posee el éter etílico, la cual puede dificultar la transferencia del catalizador al reactivo electrofílico. Normalmente se acepta que la apertura de epóxidos con un alcohol es facilitada por la unión del ácido de Lewis (BF₃) al átomo de oxígeno del epóxido [20]. Se prepara entonces, una disolución de los epóxidos **13** y **14** en el disolvente elegido, se agrega el BF₃·OEt₂ (0.7 eq.) y luego de unos minutos, se incorpora la bromohidrina correspondiente.

Cuando la reacción se lleva a cabo a -20 °C, luego de las etapas de purificación correspondientes, se recupera casi en su totalidad bromohidrina sin reaccionar. El resto de la masa recuperada consiste en productos de descomposición de los epóxidos. En estas condiciones de temperatura, no se evidencia formación del producto de interés aún luego de varias horas, lo que presumiblemente favorece la descomposición de **13** ó **14** en el medio ácido de Lewis.

De modo de disminuir el tiempo de reacción, se ensayan otras temperaturas: -15 °C, -10 °C, 0 °C y temperatura ambiente. Si bien el tiempo en el cual se consume totalmente el epóxido disminuye, se recuperan la bromohidrina sin reaccionar, productos de descomposición del epóxido y no se obtiene el producto de interés. La posterior

incorporación de una mayor cantidad de epóxido no ocasiona el consumo de la bromohidrina. Ya a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtienen dos productos nuevos, ninguno de los cuales coincide con los dímeros deseados. Los rendimientos informados en la Tabla 7 corresponden al rendimiento global de la mezcla diastereomérica **30**+**31** ($\text{X}=\text{Cl}$) ó **32**+**33** ($\text{X}=\text{Br}$), siendo los únicos productos aislados caracterizables a partir de la mezcla de reacción. La elucidación estructural de los mismos se lleva a cabo mediante estudios espectroscópicos, los cuales confirman que en ninguno de los casos se encuentra presente una unidad bromohidrina. Con el fin de verificar dicha afirmación, se lleva a cabo la reacción entre los epóxidos **13** ó **14** y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en diclorometano anhidro (Figura 81).

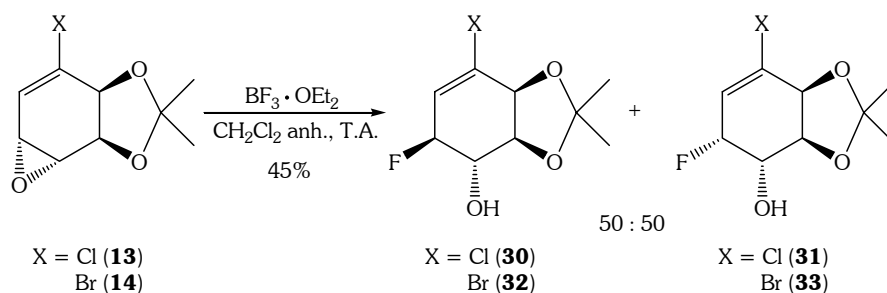


Figura 81- Reacción entre los epóxidos derivados de cis-dioles y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

Luego de consumirse completamente el epóxido y mediante purificación de la mezcla por cromatografía en columna se aíslan las fluorohidrinas **30** y **31** ($\text{X}=\text{Cl}$) ó **32** y **33** ($\text{X}=\text{Br}$). La inserción de un átomo de fluor es evidente a partir del análisis de los espectros de ^1H -RMN. En los mismos se aprecia claramente el acoplamiento geminal H-F con los valores de J_{HF} característicos (48-50 Hz). Asimismo, se han comparado los datos espectroscópicos con los descritos en la literatura [21]. Si bien los resultados obtenidos no son los esperados, resultan muy interesantes para alcanzar un conocimiento más profundo de la naturaleza química de los sistemas involucrados.

Las fluorohidrinas han cobrado interés creciente en la química de compuestos organofluorados, ya que actúan como precursores en la síntesis de análogos de productos naturales como esteroides, aminoácidos y carbohidratos. Uno de los métodos más usados para la síntesis de fluorohidrinas es la apertura selectiva de epóxidos. Con este propósito, han sido utilizados varios reactivos o combinaciones de los mismos. Entre ellos se destacan KF y CsF , KHF_2 y $\text{Bu}_4\text{PF}_6\cdot\text{HF}$. Más frecuentemente se han empleado diferentes aductos amina-HF, como $\text{Py}\cdot 9\text{HF}$ (reactivo de Olah), $i\text{-Pr}_2\text{NH}\cdot 3\text{HF}$ y $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, ya que se postula que bajas concentraciones de HF dificultan la reacción, por lo que estos aductos proporcionan mejores resultados [22,23]. El $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ha sido utilizado en la fluoración de grupos carboxilo o en la preparación de éteres fluorados a partir de alcoholes, pero su uso como dador de fluor en la apertura de epóxidos es un área que permanece prácticamente inexplorada [24].

En la reacción estudiada, el tratamiento de los epóxidos **13** y **14** con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ resulta en una mezcla 1:1 de las fluorohidrinas diastereómeras. Esta falta de estereoselectividad frecuentemente se interpreta como la consecuencia de un proceso $\text{S}_{\text{N}}1$ involucrando un carbocatión alílico. En el presente trabajo se plantea la posibilidad de un mecanismo alternativo, que explica la formación de las fluorohidrinas con estereoquímica *syn* (**31** y **33**) a través de un proceso concertado. Este mecanismo se sustenta en los resultados obtenidos

Resultados y discusión

a partir de estudios computacionales, y será planteado y discutido en la sección correspondiente.

De modo de obtener información fisicoquímica respecto a la formación de fluorohidrininas mediante reacciones de apertura de epóxidos, se realizan diferentes estudios. Se lleva a cabo la reacción indicada en la Figura 81 utilizando diferentes cantidades equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Si la formación de ambas fluorohidrininas diastereómeras sigue expresiones cinéticas distintas para cada compuesto, la concentración del reactivo fluorante debe modificar la relación final de los productos para iguales tiempos de reacción. Las reacciones ensayadas se indican en la Tabla 8. En todos los casos, las mismas se llevan a cabo a temperatura ambiente utilizando diclorometano anhidro como disolvente hasta consumo total del epóxido (2 horas).

Relación molar ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /epóxido 14)	Resultados	Relación de productos aislados
4:1	32 + 33	50:50
2:1	32 + 33	50:50
1:1	34	único producto aislado caracterizable

Tabla 8- Condiciones ensayadas para la apertura del epóxido **14** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Cuando se utilizan relaciones molares 4:1 y 2:1, se obtienen ambos diastereómeros en igual relación, conjuntamente con productos de descomposición. Estos resultados parecen indicar que la formación de ambas fluorohidrininas sigue una cinética del mismo orden con respecto al agente fluorante ya que no se observan diferencias al modificar su cantidad. Sin embargo cuando la relación $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /epóxido utilizada es 1:1 se obtiene un producto diferente. Es interesante comentar que cuando se emplean cantidades catalíticas del ácido de Lewis, se obtienen las fluorohidrininas en igual relación, aunque el rendimiento observado es menor que en los casos donde se emplea un exceso del mismo.

Por otra parte, se realiza un seguimiento de la formación de las fluorohidrininas **32** y **33** por RMN. Para ello se utiliza una relación $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /epóxido 2:1 y la reacción se lleva a cabo en CDCl_3 . Se prepara una disolución del epóxido **14** en CDCl_3 e inmediatamente después de agregar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ disuelto en el mismo disolvente, se registra el espectro ^1H -RMN. Para determinar la relación diastereomérica se consideran las señales de los protones geminales al F, las cuales presentan la J_{HF} característica. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9.

Tiempo (minutos)	Temperatura (°C)	Relación 32:33	ξ (%)
2	30	1:3.5	50
20	30	1:3	55
29	30	1:3	55
32	50	1:2	60
45	50	1:2	60
75	50	1:1.5	65

Tabla 9- Seguimiento de la formación de fluorohidrininas por RMN

Ya a los 2 minutos se observa la formación de los productos **32** y **33**. Sin embargo, la relación diastereomérica es diferente a la obtenida en el laboratorio luego de las etapas de purificación por cromatografía en columna. La velocidad de formación de la fluorohidrina *syn* es mayor que para la fluorohidrina *anti*. Esto es consistente con algunos de los resultados obtenidos a partir de estudios teóricos. Se ha encontrado la estructura de transición correspondiente a la formación de **33**, la cual tiene una energía relativamente accesible. Se determina el grado de avance aproximado de la reacción (ξ), el cual corresponde a la conversión neta del epóxido, mediante la integración de las señales características de sus protones. A medida que aumenta el tiempo de reacción, se observa una modificación de la relación **32:33**, la cual sucesivamente se aproxima a la obtenida en el laboratorio. Otro hecho que afecta la distribución de productos es la descomposición de los mismos por pérdida del grupo acetónido. La descomposición se evidencia claramente a lo largo del experimento, ya que la señal correspondiente a la acetona producto de la desprotección, es cuatro veces mayor al final del experimento que al inicio. Esto explica que el rendimiento obtenido en el laboratorio para las fluorohidrinas **32** y **33** nunca supere el 45%, aún cuando se consuma el epóxido. A medida que aumenta la desprotección disminuye especialmente la cantidad de fluorohidrina **33**. Aparentemente la pérdida del grupo protector es particularmente favorable para este diastereómero. La reacción llevada a cabo en el laboratorio se detiene una vez consumido el epóxido, lo cual tarda aproximadamente unas 2 horas. En estas condiciones, se recuperan las fluorohidrinas **32** y **33** en una relación 1:1. A partir de estos estudios de RMN puede concluirse que la apertura del epóxido **14** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ tiene lugar para dar preferentemente la fluorohidrina con configuración relativa *syn*.

Cuando la relación $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /epóxido utilizada es 1:1 se obtiene un producto diferente a las fluorohidrinas **32** y **33** (Tabla 8). Mediante estudios de RMN puede concluirse que la estructura del compuesto **34** es la indicada en la Figura 82.

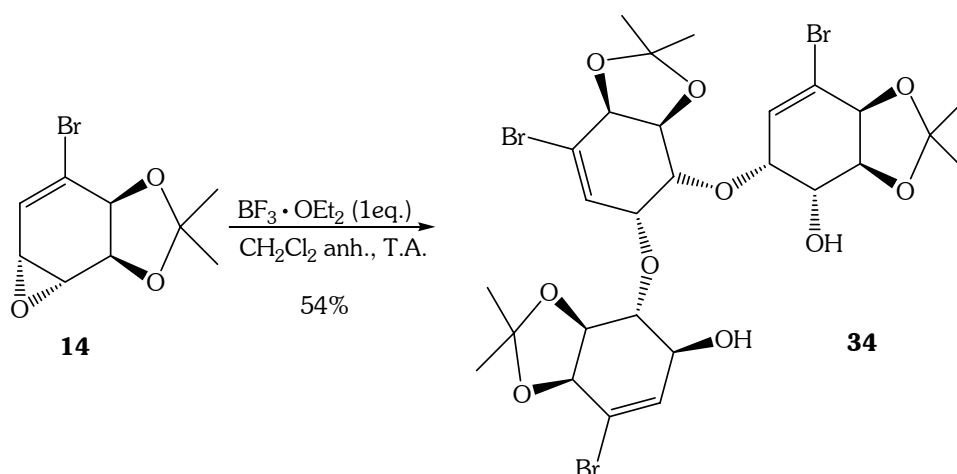
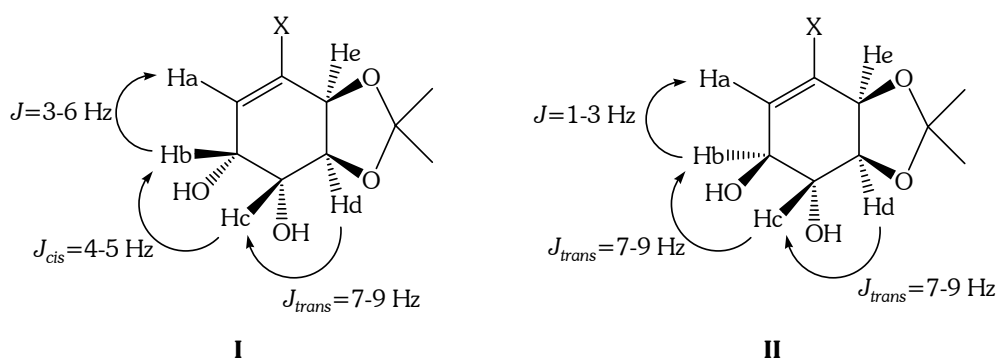


Figura 82- Trímero obtenido a partir del epóxido **14**

Resultados y discusión

La asignación estereoquímica del producto **34** se realiza a partir de los patrones de acoplamiento protón-protón y de los valores de las constantes de acoplamiento observados. El conocimiento adquirido en el curso del trabajo de tesis permite llevar a cabo la caracterización estructural de los compuestos sintetizados. Los productos obtenidos en el presente proyecto, dependiendo de su estereoquímica, frecuentemente presentan patrones característicos en el espectro de ^1H -RMN, tanto para las J como para los acoplamientos observados. Las J características observadas se indican en la Figura 83, citándose asimismo algunos ejemplos representativos.



Estructura	X	J	Referencia
I	Cl	$J_{ab} = 3.4$	[5]
		$J_{bc} = 4.7$	
		$J_{cd} = 7.3$	
II	Br	$J_{ab} = 2.5$	[21]
		$J_{bc} = 7.6$	
		$J_{cd} = 7.9$	
II	Cl	$J_{ab} = 2.6$	[21]
		$J_{bc} = 7.7$	
		$J_{cd} = 8.0$	

Figura 83- Constantes de acoplamiento características en función de la estereoquímica relativa

La señal correspondiente a Hc es fundamental para realizar la asignación estereoquímica de los productos obtenidos. En compuestos tipo **I**, donde Hc presenta una relación *cis* con Hb y *trans* con Hd, una de las constantes de acoplamiento (J_{cd}) es mayor que la otra (J_{cb}). Un patrón característico en los productos tipo **II**, es una señal con dos constantes de acoplamiento entre 7-9 Hz, lo que se corresponde con una relación estereoquímica *trans,trans*. Adicionalmente, si se evidencia acoplamiento, la J observada entre el protón vinílico Ha y el alílico Hb es menor cuando Hb se ubica en la cara α de la molécula, y puede llegar a resultar un singulete ancho.

El acoplamiento protón-protón que se observa normalmente tiene lugar entre protones de átomos adyacentes, y se conoce como acoplamiento vecinal (3J). Sólo bajo circunstancias especiales existe acoplamiento entre protones más alejados. Estos

acoplamiento es posible a través de orbitales que interactúan, y tienen requerimientos estereoquímicos usualmente bastante estrictos. Los alquenos a menudo muestran pequeños acoplamientos entre los protones en los C_α al doble enlace y aquellos en el extremo opuesto del mismo. Este acoplamiento a cuatro enlaces (4J) se llama acoplamiento alílico. Los electrones π del doble enlace propagan la información entre los espines de un núcleo a otro. Cuando los cinco núcleos involucrados son coplanares, no hay interacción entre el orbital enlazante alílico C-H con el sistema π , y $^4J=0$ Hz. Sin embargo, cuando el enlace alílico C-H es perpendicular al plano del doble enlace C=C (como también lo es el orbital π), la interacción alcanza un valor máximo ($^4J \approx 2-3$ Hz). En algunos alquenos, el acoplamiento tiene lugar entre los C-H a ambos lados del doble enlace. Este tipo de acoplamiento es generalmente muy pequeño o aún inexistente en la mayoría de las moléculas. Sin embargo, a veces se observa en un espectro de RMN. Se denomina acoplamiento homoalílico y tiene lugar a través de cinco enlaces ($^5J \approx 0-1.5$ Hz) (Figura 84). Los sistemas rígidos con la simetría correcta, son aquellos en los cuales se observa el acoplamiento homoalílico. En sistemas derivados de ciclohexeno, frecuentemente los enlaces C-H que se ubican en posiciones axiales o pseudoaxiales presentan acoplamiento homoalílico [25,26].

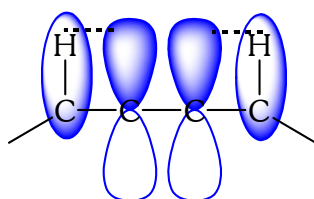


Figura 84- Requerimientos estereoquímicos para observar acoplamiento homoalílico

En los sistemas en estudio, el acoplamiento homoalílico entre Hb y He se observa exclusivamente cuando Hb se ubica en la cara α de la molécula. Con esta estereoquímica, la conformación adoptada es tal que tanto Hb como He adoptan una posición pseudoaxial, con enlaces prácticamente paralelos de manera que es posible el acoplamiento homoalílico (Figura 85).

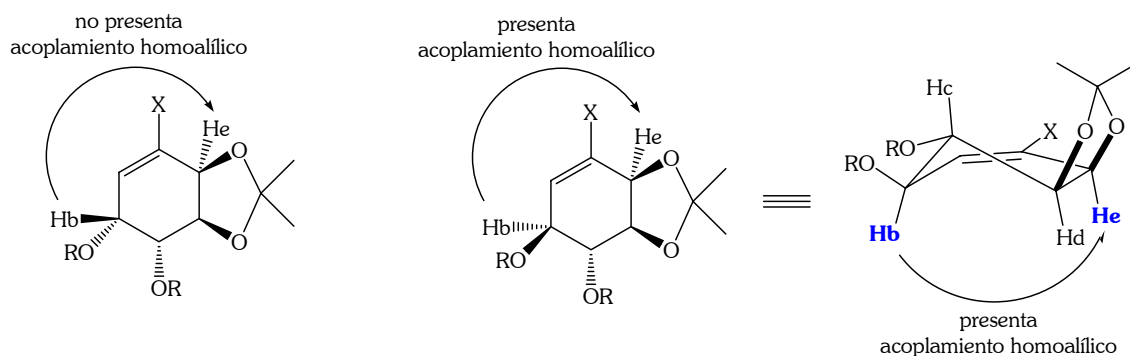


Figura 85- Características estructurales de derivados de cis-ciclohexadienodiolos requeridas para presentar acoplamiento homoalílico

Resultados y discusión

Como puede apreciarse, la conformación adoptada es un bote torcido y no una silla, debido a la rigidez impartida por el grupo protector, que sitúa los oxígenos en dicha posición. Tal afirmación se sustenta en los resultados obtenidos a partir de estudios teóricos, en los cuales se han optimizado las geometrías de derivados como los indicados con diferentes metodologías teóricas. Dichos estudios serán discutidos en las secciones correspondientes.

En cuanto al compuesto **34**, su espectro de RMN muestra tres señales correspondientes a protones vinílicos, lo cual está de acuerdo con la estructura trimérica postulada. Una de ellas es un singulete y las restantes señales presentan constantes de acoplamiento diferentes, $J=6.3$ y 4.2 Hz. Esto permite inferir que sólo una de las unidades tiene el Hb situado en la cara α del ciclo. Adicionalmente, solamente una de las señales correspondientes a Hc presenta dos constantes de acoplamiento tales que la relación estereoquímica de dicho protón con los adyacentes es *trans,trans* (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=9.1$ Hz). Finalmente sólo una de las unidades presenta acoplamiento homoealílico Hb-He, lo cual confirma que únicamente uno de los bloques monoméricos tiene al protón Hb ubicado en la cara α de la molécula (Figura 86 y Tabla 10).

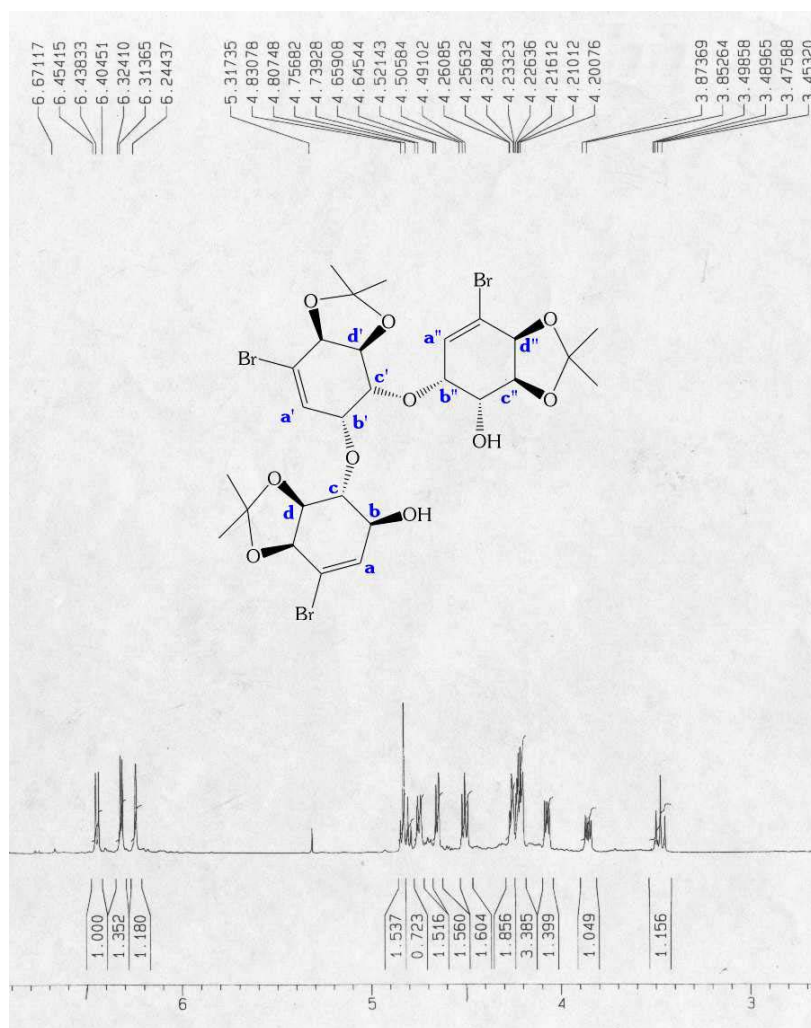


Figura 86- Espectro ¹H-RMN del compuesto **34**. La nomenclatura utilizada para los protones corresponde a la empleada en la Tabla 10

H-H	<i>J</i> (Hz)
Ha-Hb	0
Hb-Hc	9.1
Hc-Hd	9.1
Ha'-Hb'	4.2
Hb'-Hc'	3.8
Hc'-Hd'	6.7
Ha''-Hb''	6.3
Hb''-Hc''	4.2
Hc''-Hd''	8.3

Tabla 10- Constantes de acoplamiento observadas para el trímero **34**

Se ha propuesto un mecanismo posible para la formación del trímero **34**. El mismo se inicia con la apertura hidrolítica con trazas de agua que puedan estar presentes en el medio de reacción. Esta apertura del epóxido **14** coordinado al ácido de Lewis conduce a un arreglo *trans* de los oxígenos vecinales. El intermedio formado resulta ser poco nucleófilo por lo que permite, el desarrollo de un carbocatión en la posición alílica de otra molécula de epóxido activado, con la cual reacciona. Este segundo paso transcurre con apertura por la cara α del electrófilo (retención). El hecho de que se observe una retención total durante la reacción es probablemente consecuencia de una suma de factores. El tamaño considerable del nucleófilo favorece la aproximación por la cara opuesta al grupo protector acetónido. Adicionalmente, puede existir una atracción dipolar entre los residuos OBF_3 de las moléculas, situando al nucleófilo en la cara del epóxido donde se encuentra el oxígeno coordinado al BF_3 . Estas condiciones se mantienen para la apertura posterior, la cual sigue el mismo curso estereoquímico. El ataque α al epóxido activado por parte del dímero formado genera la base conjugada del trímero, el cual se obtiene mediante un paso de protonación final (Figura 87).

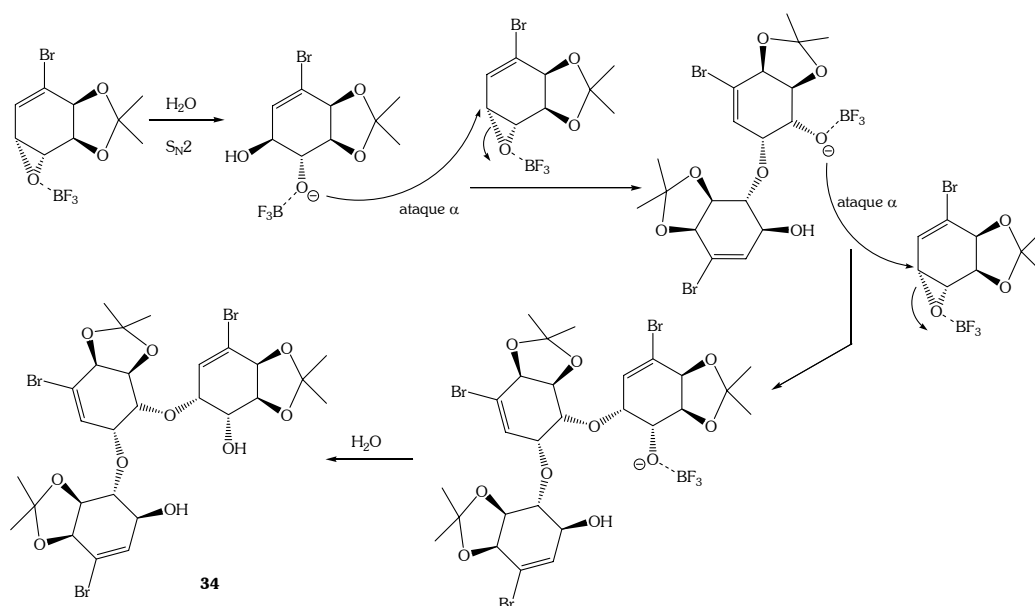


Figura 87- Mecanismo propuesto para la formación del compuesto **34**

Con el objeto de obtener los dímeros **28** y **29**, se lleva a cabo la reacción entre los epóxidos **13** y **14** y las bromohidrinias **24** y **26** (ver Figura 80), variando el catalizador y las condiciones utilizadas (Tabla 11).

Entre los catalizadores disponibles en nuestro laboratorio se seleccionan algunos de los más utilizados en aperturas de epóxidos. Se ha descrito que la presencia de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ durante la apertura de epóxidos con una variedad de nucleófilos incrementa marcadamente la velocidad de dichos procesos [27,28]. Cuando se utiliza dicho catalizador, ninguno de los productos aislados se corresponde con los compuestos de interés.

Frecuentemente se emplean ácidos de Brønsted como catalizadores en reacciones de apertura de epóxidos. Así, se decide ensayar la formación de los dímeros **28** y **29** utilizando TFA y CSA a diferentes temperaturas [5,29]. En ninguna de las condiciones utilizadas es posible obtener los productos deseados.

Catalizador	Disolvente	T (°C)	Resultados
$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	Et_2O anh.	-10	No se aíslan productos caracterizables. Descomposición de la mezcla de reacción
$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	CH_2Cl_2 anh.	-10	No se aíslan productos caracterizables. Descomposición de la mezcla de reacción
TFA	Et_2O anh.	-10	No se aíslan productos caracterizables. Descomposición de la mezcla de reacción
TFA	Et_2O anh.	ambiente	No se aíslan productos caracterizables. Descomposición de la mezcla de reacción
CSA	Et_2O anh.	-10	Material de partida sin reaccionar, productos de descomposición donde se evidencia la pérdida del grupo protector isopropilideno
CSA	Et_2O anh.	ambiente	Material de partida sin reaccionar, productos de descomposición donde se evidencia la pérdida del grupo protector isopropilideno

Tabla 11- Catalizadores y condiciones ensayados para la obtención de los dímeros **28** y **29**

Los intentos fallidos de obtención de los dímeros oxigenados llevan a la necesidad de buscar condiciones alternativas. Los resultados obtenidos permiten inferir algunas conclusiones. Los epóxidos vinílicos **13** y **14** no reaccionan con los derivados bromohidrina bajo ninguna de las condiciones ensayadas. Sin embargo resultan reactivos frente al $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, el cual no es considerado un buen nucleófilo. Este hecho podría indicar que las bromohidrinias **24** y **26** son nucleófilos relativamente débiles, y por ende incapaces de llevar a cabo la apertura de los epóxidos. Por ello, se decide explorar otras condiciones de apertura utilizando un modelo de nucleófilo oxigenado que, en principio, se considera mejor nucleófilo que las bromohidrinias mencionadas. Así, con el fin de optimizar las reacciones de apertura, se decide utilizar alcohol 4-metoxibencílico.

A continuación se detallan varios experimentos de apertura de epóxidos con alcohol 4-metoxibencílico mediada por distintos catalizadores.

Se ha descrito el uso de cloruro de cerio como catalizador en diferentes transformaciones orgánicas, entre las cuales se encuentra la apertura de epóxidos. En la mayoría de los casos, la apertura se lleva a cabo con nucleófilos nitrogenados (aminas o azida de sodio) y se incorpora NaI a la mezcla [30,31]. Se ensaya, entonces, la apertura del epóxido **13** en dichas condiciones (Figura 88).

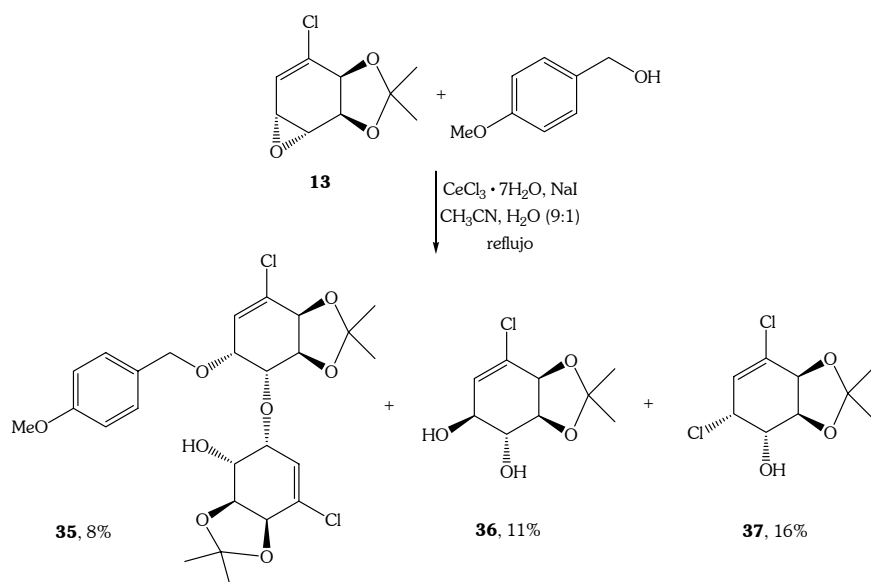


Figura 88- Apertura nucleofílica del epóxido **13** con alcohol 4-metoxibencílico en presencia de CeCl_3/NaI

En las condiciones ensayadas se obtienen tres productos diferentes. El producto **35** resulta de la apertura nucleofílica del epóxido con alcohol 4-metoxibencílico para generar un nucleófilo que reacciona con otra molécula de epóxido. La asignación estereoquímica del compuesto obtenido se lleva a cabo a partir del análisis del espectro de ^1H -RMN como se ha comentado previamente. En el producto mencionado no se observa acoplamiento homoalílico y la J entre el protón alílico y el vinílico tiene un valor de 3.3 Hz. Esto indica que las aperturas nucleofílicas del epóxido se producen por la cara α de los mismos, descartando por ende un mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Esto podría indicar que en las condiciones ensayadas se estabiliza parcialmente una densidad de carga positiva en el carbono alílico, favoreciendo la incorporación del nucleófilo por la cara opuesta al grupo isopropilideno. Otro de los productos obtenidos resulta de la apertura hidrolítica de **13**, para dar el diol con estereoquímica relativa *trans*, evidenciada por estudios de ^1H -RMN. Finalmente, se obtiene un producto no esperado, el resultante de la apertura del anillo oxirano con CeCl_3 , generando la clorohidrina con estereoquímica relativa *syn*. El catalizador se ubica en la cara α de la molécula, resultando en la formación preferencial de **37**. Se ha descrito escasamente la apertura de epóxidos con CeCl_3 , y nunca en sistemas como los estudiados [32].

De manera de confirmar los resultados obtenidos, se lleva a cabo la reacción indicada en la Figura 89.

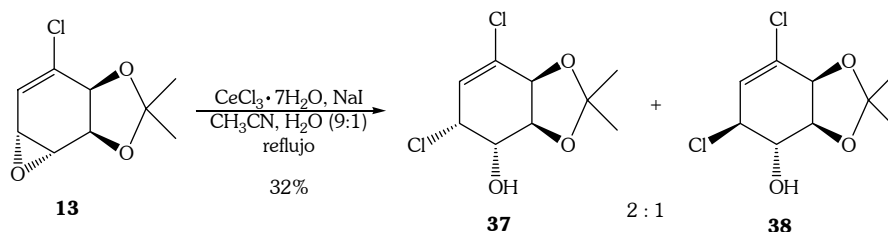


Figura 89- Apertura nucleofílica del epóxido **13** con CeCl_3/NaI

Varios aspectos merecen comentarios adicionales. Aún en presencia de NaI, un buen nucleófilo, es el CeCl_3 el reactivo nucleofílico, contrariamente a lo descrito previamente en la literatura. Esto se relaciona con la formación de fluorohidrinas con BF_3 , probablemente a través de un mecanismo similar al que se describe más adelante. La relación diastereomérica entre las clorohidrinas **37** y **38**, luego de realizadas las etapas de purificación cromatográfica, es de 2:1. Análogo a lo observado en el caso de la formación de fluorohidrinas, se ve favorecida la formación de la clorohidrina **37**, aquella con estereoquímica *syn* entre el cloro y el hidroxilo. Estos resultados son interesantes, ya que las clorohidrinas obtenidas (*syn*) frecuentemente requieren un mayor número de pasos sintéticos a partir del epóxido utilizado. Aparentemente, en este caso no ocurre una descomposición preferencial de una clorohidrina sobre la otra. Por ello, a diferencia de las fluorohidrinas donde la descomposición modificaba la relación inicial, aquí se observa que predomina **37** sobre **38**.

En 2005, Yadav *et al*, describieron la utilización de CBr_4 como catalizador eficiente para la apertura regioselectiva de epóxidos con alcoholes en medios no anhidros [33]. Se ensaya entonces la reacción entre el epóxido **14** y alcohol 4-metoxibencílico en presencia de CBr_4 (0.1 eq.) (Figura 90). Aún cuando el catalizador no sea sensible a la humedad, la apertura se lleva a cabo en CH_2Cl_2 anh. debido a que el epóxido **14** puede reaccionar con H_2O para dar los productos de apertura hidrolítica.

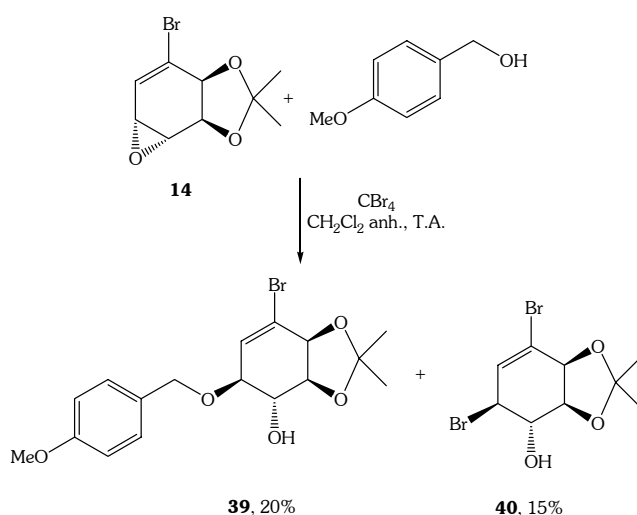


Figura 90- Apertura nucleofílica del epóxido **13** con alcohol 4-metoxibencílico en presencia de CBr_4

En estas condiciones se obtienen **39** y **40** en una relación 1.3:1 y se recupera alcohol 4-metoxibencílico sin reaccionar, lo cual es un resultado inesperado. Se ha descrito que tetrahalometanos (CBr_4 o CCl_4) en combinación con fosfinas terciarias son reactivos que han encontrado aplicaciones interesantes en síntesis orgánica. Con epóxidos, por ejemplo, la mezcla reactiva $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ genera 1,2-dicloroalcanos [34]. Es interesante destacar que no se ha descrito en la literatura la apertura nucleofílica de epóxidos con CBr_4 sin el agregado de otros reactivos. Si bien se obtiene el producto **39**, el rendimiento es bajo (20%), por lo que no resulta ser una estrategia adecuada para la síntesis de los dímeros unidos por un puente oxo.

La catálisis con sales de lantánidos, particularmente aquellos derivados de La, Eu o Yb, ha mostrado ser eficiente en diversas transformaciones orgánicas. El ion Yb^{3+} es el segundo catión más pequeño (después de Lu^{3+}) y es, por ende, uno de los lantánidos con mayor acidez de Lewis. Por ello ha sido utilizado como catalizador en apertura de epóxidos con alcoholes y aminas, en particular los derivados trifluorometanosulfonatos del mismo [35-37].

Se ensaya la reacción entre el epóxido **13** y alcohol 4-metoxibencílico en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ bajo diferentes condiciones (Tabla 12).

Condiciones	eq. de catalizador	Resultados
THF, -20 °C	0.05, 0.1, 0.5	No ocurre reacción
THF, -10 °C	0.05, 0.1, 0.5	No ocurre reacción
THF, T.A.	0.05	No ocurre reacción
THF, T.A.	0.1, 0.5	Materiales de partida sin reaccionar, productos de descomposición del epóxido donde se evidencia pérdida del grupo protector
THF, reflujo	0.05	No ocurre reacción
THF, reflujo	0.1, 0.5	Productos de descomposición del epóxido no caracterizables
Et_2O , -20 °C	0.1, 0.5	No ocurre reacción
Et_2O , -10 °C	0.1, 0.5	No ocurre reacción
Et_2O , T.A.	0.1, 0.5	Materiales de partida sin reaccionar, productos de descomposición del epóxido donde se evidencia pérdida del grupo protector

Tabla 12- Condiciones ensayadas para la apertura del epóxido **13** con alcohol 4-metoxibencílico catalizada con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$

Resultados y discusión

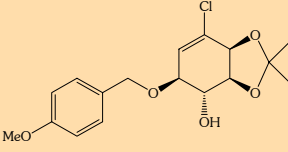
Condiciones	eq. de catalizador	Resultados
Et ₂ O, reflujo	0.1, 0.5	Materiales de partida sin reaccionar, productos de descomposición del epóxido donde se evidencia pérdida del grupo protector
CH ₂ Cl ₂ , -20 °C	0.1	Se recuperan los reactivos
CH ₂ Cl ₂ , -10 °C	0.1	Se recuperan los reactivos
CH ₂ Cl ₂ , T.A.	0.1	Materiales de partida sin reaccionar, productos de descomposición del epóxido donde se evidencia pérdida del grupo protector
CH ₂ Cl ₂ , reflujo	0.1	<div style="text-align: center;">  <p>41</p> </div> <p style="text-align: right;">R=10%</p>
		y productos de descomposición del epóxido

Tabla 12-continuación- Condiciones ensayadas para la apertura del epóxido **13** con alcohol 4-metoxibencílico catalizada con Yb(OTf)₃

En todos los casos la reacción se lleva a cabo utilizando disolventes anhidros bajo atmósfera inerte. No se aprecian diferencias al utilizar 0.1 ó 0.5 eq. de catalizador y considerando el elevado costo del Yb(OTf)₃, se decide trabajar con 0.1 eq. del mismo. El producto deseado se obtiene cuando la reacción se lleva a cabo a reflujo en diclorometano, aunque en un muy bajo rendimiento (10%), por lo que no es viable utilizar esta estrategia para obtener los dímeros de ciclitoles.

Los resultados obtenidos hasta el momento permiten realizar una serie de afirmaciones. En las condiciones ensayadas se ha evidenciado la baja reactividad de los nucleófilos oxigenados utilizados: alcohol 4-metoxibencílico y especialmente las bromohidrinas **24** y **26**. De hecho, otros nucleófilos presentes en el medio de reacción atacan preferentemente al epóxido, aún nucleófilos relativamente débiles como el BF₃·OEt₂, CeCl₃ o CBr₄. Adicionalmente, se han llevado a cabo otras observaciones que permiten arribar a la misma conclusión. Por ejemplo, se ha observado apertura del epóxido durante las reacciones tendientes a su formación. Las reacciones de epoxidación, realizadas utilizando *m*-CPBA como agente oxidante (Figura 75), tienen como subproducto *m*-CBA. Durante las etapas de purificación por cromatografía en columna es particularmente importante separar el epóxido obtenido del *m*-CBA. Se ha observado durante los intentos de apertura utilizando tanto alcohol 4-metoxibencílico como las bromohidrinas **24** y **26**, que si existen trazas de *m*-CBA, el mismo actúa como nucleófilo.

Para confirmar dichas observaciones se intenta la apertura del epóxido **13** con *m*-CBA utilizando BF₃·OEt₂ como catalizador (Figura 91).

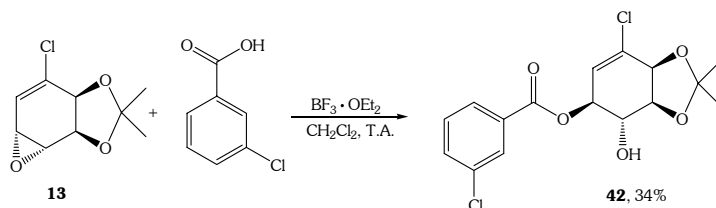


Figura 91- Apertura nucleofílica del epóxido **13** con *m*-CBA catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

En estas condiciones se obtiene el producto **42** con un rendimiento del 34%. En principio se espera que el alcohol 4-metoxibencílico sea mejor nucleófilo que el *m*-CBA, al menos en un medio ácido de Lewis. Sin embargo los resultados obtenidos son los opuestos. Se realizó un experimento de competencia entre ambos nucleófilos (usando 1 eq. de cada uno), y se observó que el producto de apertura corresponde únicamente al derivado del ataque nucleofílico con *m*-CBA. Se han llevado a cabo una serie de estudios teóricos, presentados en la sección correspondiente, que permiten explicar muchos de estos hechos experimentales y que han permitido realizar modificaciones a la estrategia sintética.

Los resultados muestran que si el epóxido se agita en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se obtienen las fluorohidrinas diastereómeras, aún cuando posteriormente se incorpore un nucleófilo oxigenado (ver Tabla 7). A partir de estas observaciones, se decide ensayar la apertura del epóxido **13** con alcohol 4-metoxibencílico en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, pero invirtiendo el orden de agregado de los reactivos. Se disuelven el epóxido y el nucleófilo en diclorometano anhidro, y se prepara una disolución al 10% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en el mismo disolvente, la cual se incorpora gota a gota sobre la mezcla de los reactivos.

Si bien se obtienen las fluorohidrinas **30** y **31**, también se forma el producto **41**, con un rendimiento del 20%. En estas condiciones disminuye notoriamente el tiempo necesario para que se consuma totalmente el epóxido **13**, por lo que se minimiza la desprotección de reactivos y productos en el medio ácido de Lewis. A continuación se decide utilizar esta estrategia para la síntesis del dímero oxigenado **28** (Figura 92).

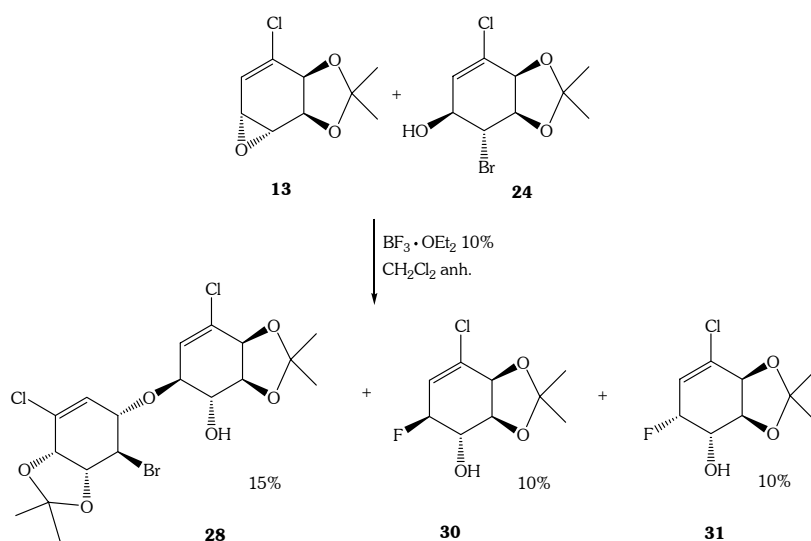


Figura 92- Síntesis del dímero **28** catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Resultados y discusión

Se logra obtener el producto deseado, pero en un rendimiento muy bajo, lo cual dificulta continuar trabajando con el mismo para sintetizar dímeros más rígidos.

Se han ensayado un gran número de condiciones y catalizadores ácidos (de Lewis y Brönsted), obteniendo diversos resultados. Los mejores resultados de apertura ácida se resumen en la siguiente tabla.

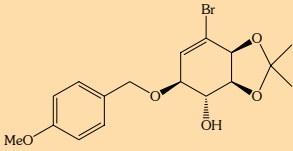
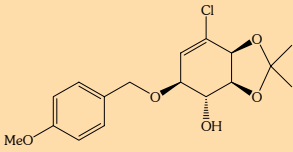
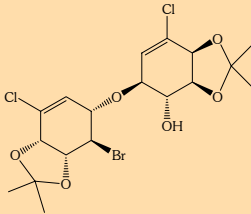
Catalizador	Condiciones	Producto (rendimiento)
CBr_4 (0.1 eq.)	CH_2Cl_2 anh., T.A.	 39 (20%)
$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.1 eq.)	CH_2Cl_2 anh., reflujo	 41 (10%)
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ al 10% en CH_2Cl_2 (0.1 eq.)	CH_2Cl_2 anh., T.A.	41 (20%)
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ al 10% en CH_2Cl_2 (0.1 eq.)	CH_2Cl_2 anh., T.A.	 28 (15%)

Tabla 13- Resumen de las condiciones de apertura con catálisis ácida de Lewis

En este punto se plantea la posibilidad de cambiar drásticamente las condiciones de reacción, e intentar la apertura bajo catálisis básica.

Los métodos tradicionales de apertura de epóxidos, muchos de los cuales han sido ensayados, distan mucho del ideal para los epóxidos y nucleófilos empleados en el presente trabajo. Por ejemplo, las moléculas son susceptibles a los medios ácidos y se descomponen generando una variedad de productos entre los cuales se encuentran las versiones desprotegidas de los mismos. Por otro lado, las reacciones de epóxidos con alcóxidos no son aplicables en este trabajo. Se debe recordar que el nucleófilo es una bromohidrina, la cual es susceptible a los medios fuertemente básicos generando preferentemente un epóxido, por eliminación de un ion bromuro, en lugar de un alcóxido.

Se ha descrito que la alúmina neutra utilizada en cromatografía cataliza la apertura de una variedad de epóxidos utilizando un pequeño exceso del correspondiente nucleófilo

bajo condiciones extremadamente suaves. Los nucleófilos que se incorporan exitosamente bajo dichas condiciones incluyen alcoholes, tioles y aminas [38,39].

Se ensaya, entonces, la apertura con alcohol 4-metoxibencílico catalizada por alúmina neutra, previamente activada por calor. La reacción se lleva a cabo utilizando diferentes disolventes y cantidades de catalizador (Tabla 14).

Epóxido	Disolvente	g alúmina/mmol epóxido	Producto (rendimiento)
14	THF	1.0	39 (20%)
14	THF	1.5	39 (20%)
14	THF	2.0	39 (30%)
14	THF	2.5	39 (30%)
14	THF	4.0	39 (44%)
14	THF	6.0	39 (57%)
14	THF	7.5	39 (76%)
14	THF	8.5	39 (76%)
14	Et ₂ O	7.5	39 (65%)
14	CH ₂ Cl ₂	7.5	39 (67%)
13	THF	7.5	41 (75%)

Tabla 14- Condiciones ensayadas para la apertura de los epóxidos **13** y **14** con alcohol 4-metoxibencílico catalizada con alúmina neutra

Los rendimientos informados corresponden a los productos aislados luego de las etapas de purificación por cromatografía en columna. El procedimiento consiste en preparar una suspensión del catalizador en el disolvente elegido e incorporar posteriormente el alcohol 4-metoxibencílico (4% en peso respecto a la alúmina neutra). Se agita durante 10 minutos y se agrega el epóxido disuelto en el mismo disolvente. Inicialmente se trabaja en THF variando la cantidad de alúmina empleada. Se observa que a medida que se incrementa la cantidad de catalizador, aumenta el rendimiento hasta alcanzar un máximo de 76% (para 7.5 g de alúmina/mmol de epóxido). Respecto a los diferentes disolventes utilizados, el mejor rendimiento se obtiene con THF. Así, para obtener el producto **41**, se utilizan las condiciones optimizadas para la obtención del análogo bromado, llegándose a un rendimiento similar.

Los resultados obtenidos con este tipo de catálisis son sustancialmente mejores. Cabe destacar que la reacción es extremadamente lenta (entre 5-6 días). Sin embargo, en estas condiciones el epóxido es particularmente estable. No se evidencia descomposición del mismo aún durante tiempos tan prolongados a diferencia de la rápida descomposición (generalmente por desprotección, aunque no exclusivamente) en la mayoría de las condiciones ácidas ensayadas anteriormente.

Estos resultados favorables llevan a intentar la apertura del epóxido **14** con la bromohidrina **26** en dichas condiciones (Figura 93).

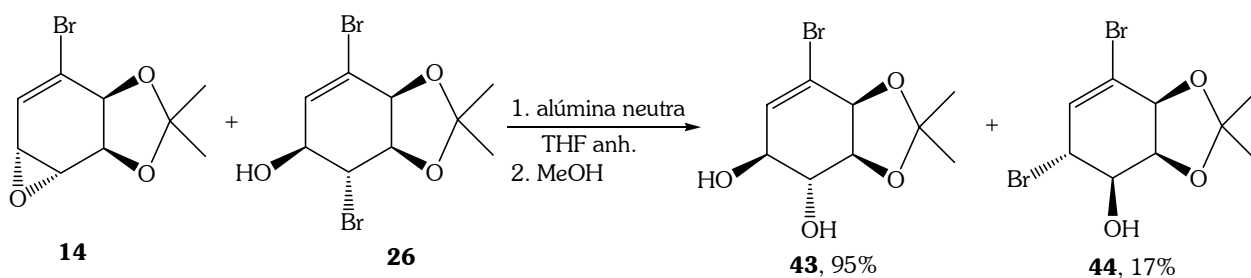


Figura 93- Apertura del epóxido **14** con la bromohidrina **26** catalizada por alúmina neutra

La reacción transcurre para dar dos productos inesperados. Se obtiene un 95% de **43**, lo que indica que todo el epóxido reacciona a través de una apertura hidrolítica para dar un *trans*-diol. Se obtiene un 17% del producto **44** y se recupera el 75% de la bromohidrina sin reaccionar. Aparentemente el producto **44** se obtiene a partir de **26** a través de una reacción de formación de epóxido con posterior apertura, ya que se evidencia por cromatografía en capa fina la formación y posterior desaparición del epóxido β. Se ha propuesto un mecanismo posible para dicha transformación (Figura 94).

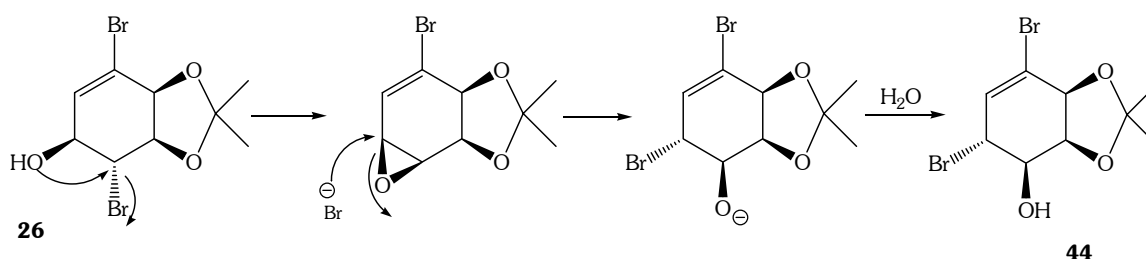


Figura 94- Mecanismo propuesto para la formación de la bromohidrina **44**

En el medio de reacción la bromohidrina **26** es susceptible a la eliminación de bromuro, con la concomitante formación del correspondiente epóxido β. El átomo de bromo se encuentra originalmente en la cara α de la molécula. Una vez que actúa como grupo saliente se localiza en dicha cara, la cara más accesible del epóxido intermedio formado. Esto deja un “bromuro desnudo” nucleofílico, ubicado adecuadamente para abrir el epóxido y generar la base conjugada del producto final.

Estos resultados evidencian una vez más la baja nucleofilia de la bromohidrina **26**. Esta es una conclusión ampliamente fundamentada a través del gran número de condiciones ensayadas. Esta baja nucleofilia es probablemente la responsable de las dificultades observadas para la síntesis de los dímeros unidos por un puente oxo.

En vista de los resultados obtenidos, se decide utilizar derivados de cis-ciclohexadienodíoles que presenten mejores aptitudes nucleofílicas. Una modificación razonable parece ser utilizar derivados nitrogenados ya que la nucleofilia de los mismos es mayor que la de los análogos oxigenados.

4.1.4. Síntesis de los bloques de construcción quirales nitrogenados

Un tipo de compuesto nitrogenado adecuado para la síntesis de dímeros son los aminoalcoholes, los cuales pueden ser obtenidos a partir de los epóxidos vinílicos derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos.

Los aminoalcoholes son moléculas importantes tanto en síntesis orgánica como en química medicinal. Además de encontrarse frecuentemente como subunidades estructurales en productos naturales, ocupan un lugar fundamental en la síntesis asimétrica de bloques de construcción para la preparación de compuestos con actividad biológica. Por ello, ha sido desarrollado un gran número de estrategias para su obtención [40]. La apertura de oxiranos con nucleófilos nitrogenados se ha convertido en la ruta más utilizada y se han empleado diversos catalizadores o promotores para llevar a cabo dicha reacción [41]. Entre ellos se destacan alcóxidos metálicos ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$), triflatos (de Li, Sn, Yb, Sc, Al), haluros metálicos (VCl_3 , ZnCl_2 , CeCl_3), otros ácidos de Lewis y más raramente de Brønsted [42-47].

El comportamiento observado de los epóxidos **13** y **14** frente a ácidos de Lewis dificulta su utilización como catalizadores para la síntesis de aminoalcoholes. Una estrategia alternativa y que ha resultado particularmente eficiente es la síntesis de una azidohidrina y posterior reducción al aminoalcohol de interés. Se han descrito muy diversas condiciones mediante las cuales puede llevarse a cabo la azidólisis de epóxidos con NaN_3 [48-52].

A partir de los datos descritos en la literatura, se lleva a cabo la siguiente reacción con el fin de obtener las azidohidrininas **45** y **46** (Figura 95).

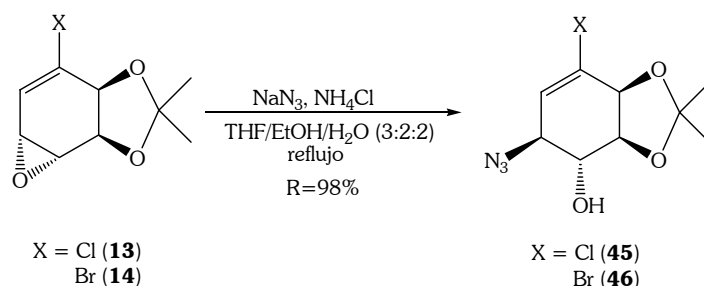


Figura 95- Síntesis de las azidohidrininas **45** y **46**

Es interesante destacar que la reacción transcurre con excelente rendimiento para dar los productos de apertura con estereoquímica relativa *trans*. Resulta evidente que en presencia de un nucleófilo fuerte, como lo es el ion azida, los epóxidos vinílicos reaccionan cuantitativamente para dar los productos de apertura. La reacción transcurre con completa estereo- y regioselectividad. La estereoquímica de los productos es consistente con un mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Uno de los principios más conocidos en las reacciones de apertura de oxiranos es la regla de Fürst-Plattner [53]. Dicha regla establece que la apertura concertada de un epóxido derivado de ciclohexeno tiene lugar exclusivamente de un modo diaxial o pseudodiaxial, de modo de maximizar las interacciones entre los orbitales. El carbono alílico es el más electrofílico y puede disponerse fácilmente en posición pseudoaxial, lo cual explica la completa estereo- y regioselectividad observada en esta reacción.

Las azidas orgánicas son intermedios ricos en energía, capaces de reaccionar fácilmente con nucleófilos. Una de las aplicaciones más frecuentes es el ataque por nucleófilos fosforados.

La reducción de Staudinger fue desarrollada por Staudinger y Meyer como un procedimiento para la reducción de organoazidas [54-57]. La reacción involucra la formación de un intermedio iminofosforano que en presencia de agua es hidrolizado espontáneamente a la amina primaria. Así, se ensaya la reducción de las azidohidrinas **45** y **46** a los correspondientes aminoalcoholes (Figura 96).

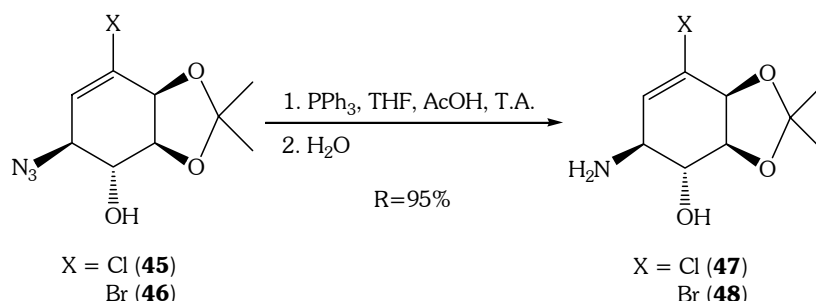


Figura 96- Síntesis de los aminoalcoholes **47** y **48**

Una vez sintetizados los nucleófilos nitrogenados, el siguiente paso de la estrategia sintética consiste en la apertura de los epóxidos vinílicos para formar los dímeros correspondientes.

4.1.5. Síntesis de dímeros unidos por un puente amino

Se postula que los resultados adversos obtenidos para las aperturas nucleofílicas de los epóxidos vinílicos con bromohidrininas se deben a la baja nucleofilia de dichos reactivos, ya que con nucleófilos más fuertes (como NaN_3) las aperturas transcurren con rendimientos excelentes. Dado que los mejores resultados con alcohol 4-metoxibencílico se obtienen utilizando alúmina neutra como catalizador, se decide ensayar la síntesis de los dímeros unidos por un puente amino en dichas condiciones.

Como consecuencia de su mayor polaridad, los aminoalcoholes muestran una baja solubilidad en disolventes como Et_2O , THF y CH_2Cl_2 , por lo que es necesario modificar las condiciones de las reacciones. Las mismas se llevan a cabo utilizando CHCl_3 . Asimismo, se optimiza la cantidad de catalizador empleado (Figura 97 y Tabla 15) usando para ello el epóxido **14** y el aminoalcohol **48**.

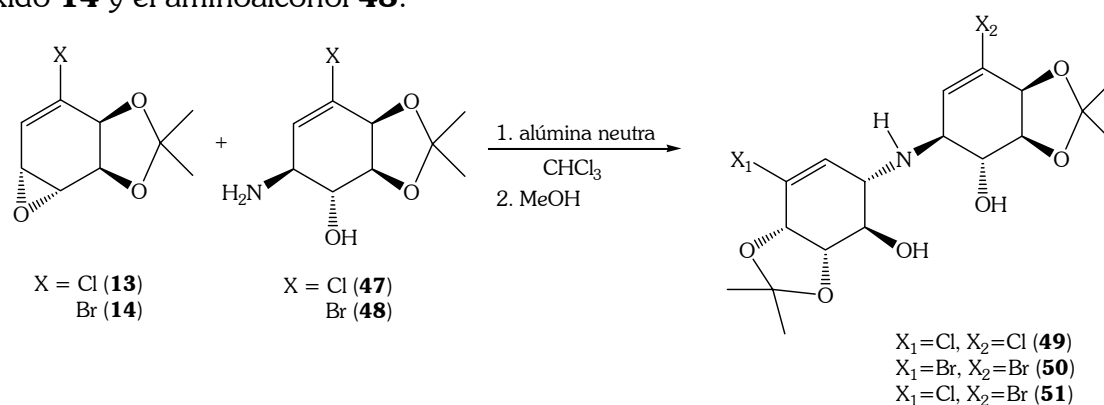


Figura 97- Síntesis de los dímeros unidos por un puente amino

Epóxido	Aminoalcohol	g alúmina/mmol epóxido	Producto (rendimiento)
14	48	3.0	50 (32%)
14	48	4.0	50 (40%)
14	48	5.0	50 (48%)
14	48	6.0	50 (60%)
14	48	7.0	50 (60%)
13	47	6.0	49 (65%)
14	47	6.0	51 (65%)
13	48	6.0	51 (80%)

Tabla 15- Condiciones ensayadas para la apertura epóxidos con aminoalcoholes catalizada con alúmina neutra

Los rendimientos informados corresponden a los productos aislados. El rendimiento máximo de **50** se obtiene con una relación de 6 g de alúmina/mmol de epóxido, de modo que estas condiciones son las empleadas para la síntesis de los dímeros **49** y **51**. La obtención del dímero **51**, se ensaya mediante las dos combinaciones posibles. Como puede observarse, se obtiene un rendimiento mayor cuando el epóxido **13** (X=Cl) es abierto nucleofílicamente con el aminoalcohol **48** (X=Br). Esto podría indicar que el epóxido más electrofílico es el derivado clorado, mientras que el mejor nucleófilo resulta ser el bromado, lo cual está de acuerdo con los efectos inductivos de los halógenos.

Resulta muy interesante el análisis detallado del espectro $^1\text{H-RMN}$ de los tres productos. En la Figura 98 se indica la nomenclatura utilizada para la discusión y asignación de la estereo- y regioquímica de los productos obtenidos. Los datos espectroscópicos más relevantes se muestran en la Tabla 16.

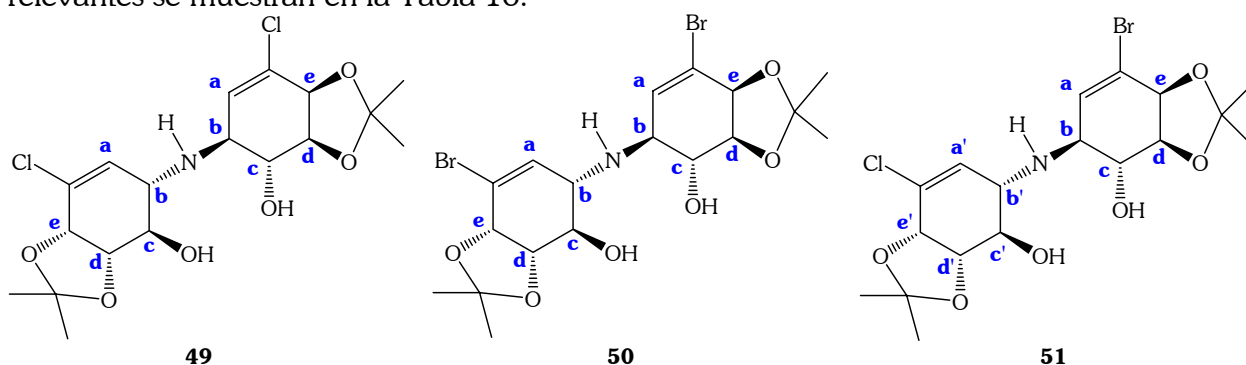


Figura 98- Nomenclatura empleada para la asignación de señales del $^1\text{H-RMN}$

Compuesto	Protón	δ (ppm)	multiplicidad	3J y 5J (Hz)
49	a	6.00	d	$^3J_{ab}=1.9$
	b	3.26	ddd	$^3J_{ba}=1.8, ^3J_{bc}=8.8, ^5J_{be}=1.5$
	c	3.52	dd	$^3J_{cb}=8.8, ^3J_{cd}=8.8$
50	a	6.22	d	$^3J_{ab}=1.8$
	b	3.22	ddd	$^3J_{ba}=1.7, ^3J_{bc}=8.8, ^5J_{be}=1.4$
	c	3.51	dd	$^3J_{cb}=8.8, ^3J_{cd}=8.8$
51	a	6.21	d	$^3J_{ab}=1.8$
	a'	5.98	d	$^3J_{a'b'}=1.8$
	b	3.20	dd	$^3J_{ba}=1.8, ^3J_{bc}=8.7, 0 < ^5J_{be} < 1.5$
	b'	3.25	dd	$^3J_{ba}=1.8, ^3J_{bc}=8.7, 0 < ^5J_{be} < 1.5$
	c	3.50	dd	$^3J_{cb}=8.7, ^3J_{cd}=8.7$
	c'	3.50	dd	$^3J_{c'b'}=8.7, ^3J_{c'd'}=8.7$

Tabla 16- Señales relevantes (1H -RMN) para la asignación estructural de los dímeros **49-51**

Una característica interesante es que los dímeros cuyos halógenos son iguales, presentan espectros de RMN simétricos, mientras que para el producto **51**, todas las señales se desdoblan claramente. La constante de acoplamiento entre los protones a y b adquiere valores entre 1.8-1.9 Hz, lo que de acuerdo a lo discutido previamente, es consistente con una aproximación del nucleófilo por la misma cara que ocupa el grupo protector, es decir, opuesto al enlace C-O del epóxido. En todos los casos, las señales correspondientes a los protones Hc (y Hc') resultan dobletes de dobletes con J que indican claramente una relación estereoquímica *trans,trans* con los protones adyacentes. Finalmente, un análisis de los espectros bidimensionales evidencia en todos los casos la presencia de acoplamiento homoalílico entre Hb y He, así como la correlación entre los Cb y Cb' para el dímero **51**. Así, en función de todos los datos espectroscópicos es posible afirmar que las estructuras de los dímeros obtenidos son las indicadas en la Figura 98.

Una vez obtenidos los dímeros deseados, el siguiente objetivo consiste en la síntesis de nuevas arquitecturas tridimensionales a partir de los mismos. Se propone, entonces, la obtención de compuestos que presenten una mayor rigidez estructural. Como se mencionara en secciones previas, la modificación más directa para alcanzar dicho objetivo consiste en aumentar el número de puentes que conecta a los monómeros.

4.1.6. Hacia la búsqueda de nuevas arquitecturas tridimensionales

Respecto a los dímeros unidos por un puente oxo, una de las modificaciones planteadas consiste en una reacción de sustitución nucleófila promovida por una base. En dichas condiciones se pretende realizar un desplazamiento del ion bromuro de manera de obtener un doble puente oxo (Figura 99).

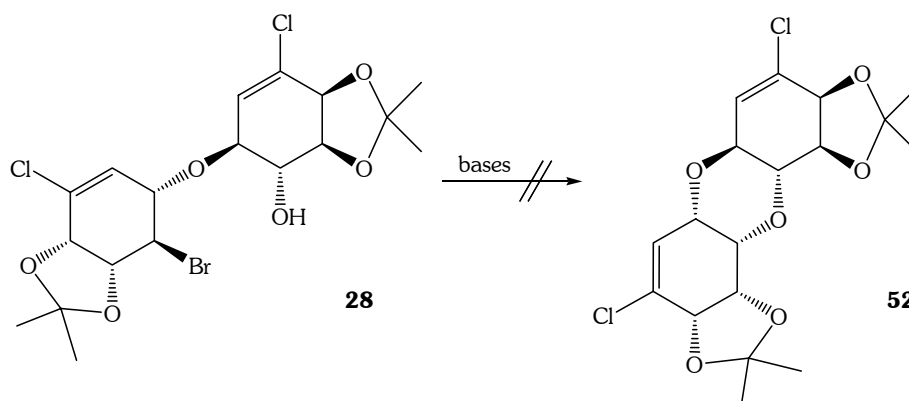


Figura 99- Síntesis del dímero unido por un doble puente oxo

Las condiciones ensayadas para la síntesis de **52** se indican en la Tabla 17.

Base	Disolvente	T	Resultados
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	T.A.	Descomposición del reactivo
<i>t</i> -BuOK	THF	T.A.	Descomposición del reactivo
<i>t</i> -BuOK	THF	reflujo	Descomposición del reactivo
NaH	Et ₂ O	reflujo	Descomposición del reactivo
NaH	THF	reflujo	Descomposición del reactivo

Tabla 17- Condiciones y bases utilizadas para la síntesis de dímeros más rígidos

Bajo ninguna de las condiciones ensayadas ha sido posible obtener el producto **52**, lo cual puede ser racionalizado a partir de un estudio de la geometría del dímero precursor del mismo. Dicho análisis indica que es difícil una aproximación del nucleófilo por el lado posterior al grupo saliente y alineado con él, lo cual ocasiona que la reacción no tenga lugar. Estos resultados serán expuestos posteriormente.

Continuando con el objetivo propuesto, se plantea obtener los correspondientes dímeros con dos puentes de unión a partir de los productos **49-51** (Figura 100).

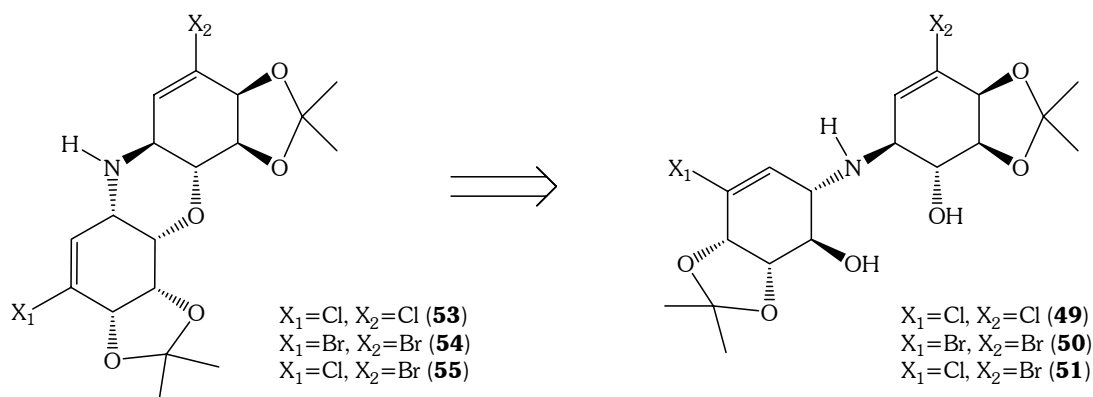


Figura 100- Dímeros con puente mixto

Para obtener los productos **53-55** a partir de los precursores unidos por un puente amino, se requiere la ciclación e inversión de uno de los grupos hidroxilo. Existen diferentes metodologías mediante las cuales puede llevarse a cabo dicha transformación. En muchas de ellas uno de los grupos hidroxilo debe transformarse en un buen grupo saliente y posteriormente ser desplazado por el otro. Se decide generar un grupo saliente fosforado, trabajando en condiciones de Mitsunobu. El uso principal de dicha reacción es la inversión de configuración de alcoholes secundarios. Si bien generalmente los nucleófilos empleados son ácidos carboxílicos, si se utilizan nucleófilos apropiados los alcoholes pueden convertirse en otras clases de compuestos, entre los cuales se incluyen los éteres [58-60].

Se ensaya la ciclación propuesta bajo diferentes condiciones (Tabla 18).

Condiciones	T	Resultados
PPh ₃ , DEAD, THF	T.A.	No ocurre reacción
PPh ₃ , DEAD, THF	reflujo	No ocurre reacción
PPh ₃ , DEAD, CH ₂ Cl ₂	T.A.	No ocurre reacción
PPh ₃ , DEAD, CH ₂ Cl ₂	reflujo	No ocurre reacción
PPh ₃ , DEAD, tolueno	T.A.	No ocurre reacción
PPh ₃ , DEAD, tolueno	T.A.	No ocurre reacción

Tabla 18- Condiciones utilizadas para la síntesis de los dímeros **53-55**

Bajo ninguna de las condiciones ensayadas se obtienen los productos deseados. A diferencia de lo observado para el dímero **28**, donde se postula que la baja reactividad se debe a una geometría inapropiada del mismo, en este caso se piensa que los resultados negativos se deben a la baja nucleofilia de los hidroxilos de los dímeros **49-51**. Se ha mencionado previamente que la baja nucleofilia de los alcoholes secundarios observada

bajo diversas condiciones, puede ser la causa de las dificultades de estos sistemas para reaccionar. Es pertinente destacar que se trata de alcoholes secundarios sustituidos a ambos lados por grupos voluminosos.

Se plantea una alternativa sintética para la obtención de compuestos con una mayor rigidez estructural. El dímero **50** contiene tres heteroátomos libres, pasibles de ser protegidos, de manera que se intenta la reacción entre dicho dímero y DMP. Existen dos posibles productos, según reaccionen ambos hidroxilos, o sólo uno de ellos y el grupo amino (Figura 101).

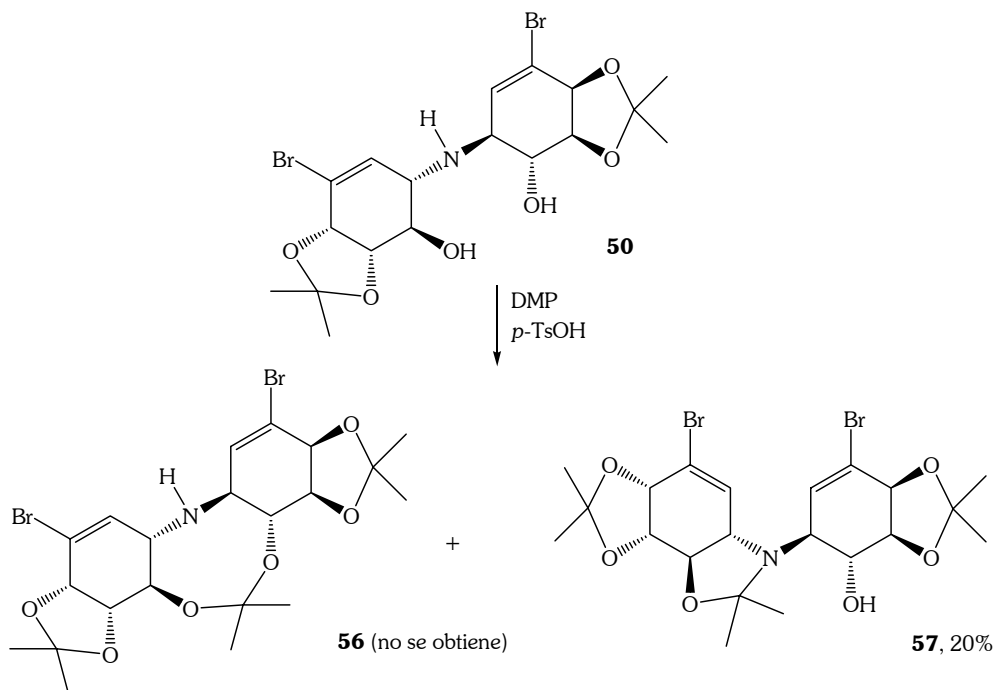


Figura 101- Síntesis del derivado isopropilidénico del dímero **50**

La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, catalizada con *p*-TsOH, bajo atmósfera inerte de N₂. Si bien la misma es extremadamente lenta, no es posible aumentar la velocidad del proceso. Si se incorpora una mayor cantidad de *p*-TsOH o se trabaja a mayores temperaturas se produce la desprotección de **50**. Adicionalmente, si el tiempo de reacción se prolonga o se incrementa la temperatura, se observa una disminución importante y creciente del producto formado. El rendimiento observado es bajo y luego de las etapas de purificación por cromatografía en columna se recupera parte del dímero **50** sin reaccionar y productos desprotegidos del mismo.

El análisis del espectro ¹H-RMN del producto obtenido muestra que se corresponde al compuesto **57**.

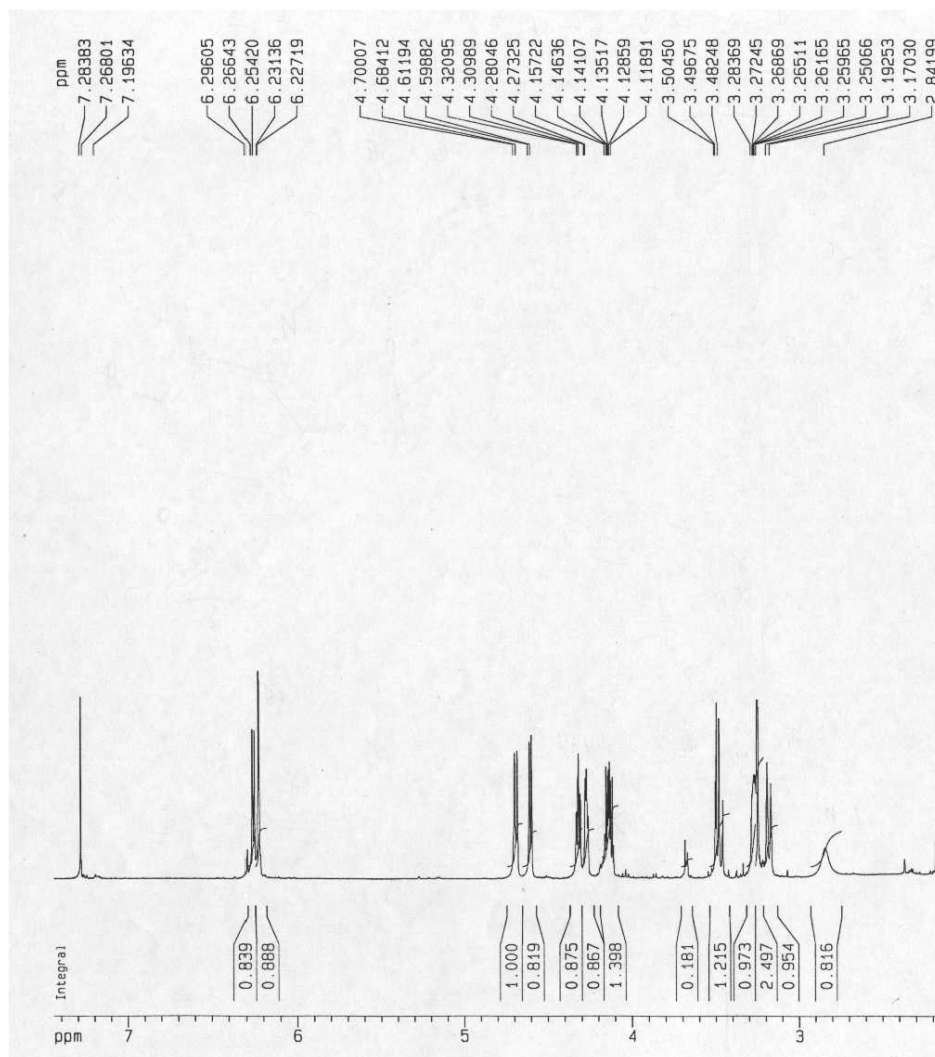


Figura 102- Espectro ^1H -RMN del compuesto **57**

Los datos espectroscópicos más relevantes se muestran en la Tabla 19, mientras que la nomenclatura utilizada se indica en la Figura 103.

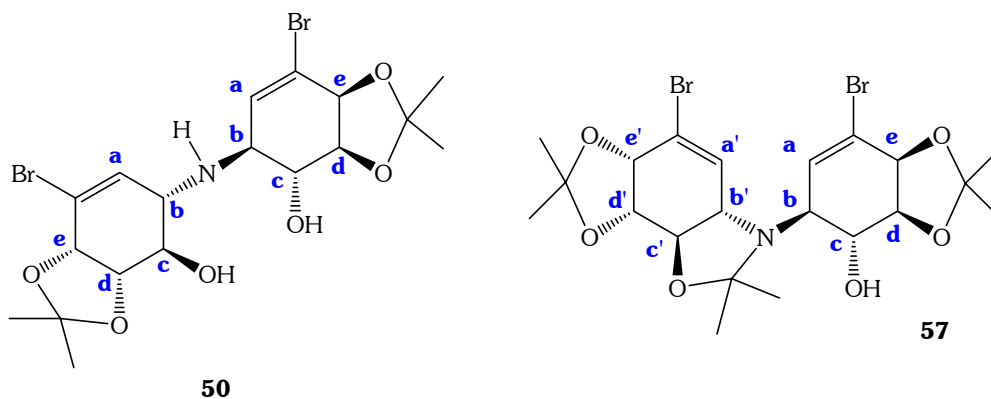


Figura 103- Nomenclatura empleada en la asignación de señales en el ^1H -RMN

Compuesto	Protón	δ (ppm)
50	a	6.22
	b	3.22
	c	3.51
	d	4.18
	e	4.70
57	a	6.23
	b	3.18
	c	3.50
	d	4.14
	e	4.69
	a'	6.26
	b'	3.27
	c'	4.28
	d'	4.32
e'	4.61	

Tabla 19- Señales relevantes ($^1\text{H-RMN}$) para la elucidación estructural del producto **57**

Como se comentara previamente, el espectro $^1\text{H-RMN}$ del dímero **50** es simétrico, no así el correspondiente al producto **57**. Una vez que se incorpora el grupo isopropilideno, la molécula pierde simetría y las señales en el espectro se desdoblan. El análisis de los desplazamientos químicos permite elucidar la estructura del producto obtenido. Los desplazamientos químicos de los protones cuyos heteroátomos geminales se unen al grupo isopropilideno deben modificarse notoriamente. Si el producto obtenido correspondiera a **56**, el espectro puede o no ser simétrico dependiendo de la conformación espacial que condiciona el entorno químico de los protones. Independientemente de la simetría del mismo, las señales que deberían modificar sus desplazamientos químicos son las correspondientes a ambos protones **c**. Sin embargo, se observa que sólo una de esas señales se desplaza a δ mayores. Esto indica que solamente uno de los Hc mantiene en la posición geminal un hidroxilo libre. Además se observa que cambian todos los desplazamientos químicos correspondientes a uno de los monómeros, de acuerdo con la formación de un nuevo anillo que altera el entorno químico del mismo.

De manera de confirmar la estructura del producto **57**, se procede a la acetilación del mismo. Los resultados se indican en la Figura 104.

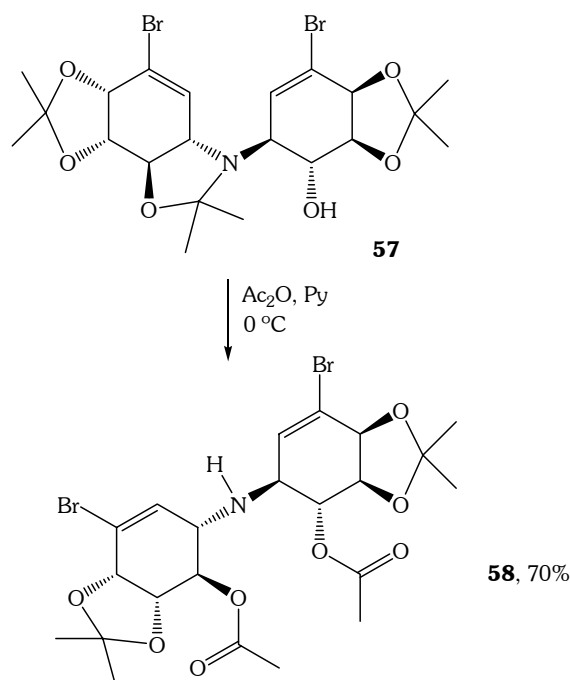


Figura 104- Acetilación del derivado isopropilidénico de **50**

Durante la reacción, se observa la disminución del reactivo **57** para generar un producto de mayor polaridad, lo cual resulta inesperado. Dicho producto se consume durante el curso de la reacción, de modo que el único producto aislado caracterizable es **58**. Se ha mencionado que el compuesto **57** resulta inestable, por lo que probablemente el mismo pierde el grupo isopropilideno, regenerando **50**, el cual finalmente es acetilado para dar **58**.

La poca estabilidad de **57** puede deberse a que posee una estructura tensionada, que tiende a regenerar los grupos amino e hidroxilo libres. Se propone, entonces, la posibilidad de generar un compuesto cuya formación no sea tan sencilla de revertir.

Se intenta la utilización de un electrófilo trivalente, como ortoformiato de trimetilo (Figura 105).

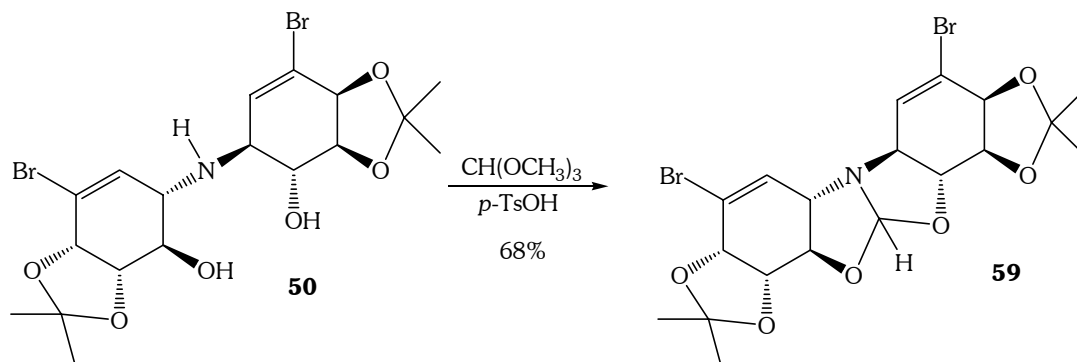


Figura 105- Síntesis del derivado **59** mediante condensación con CH(OCH₃)₃

En las condiciones ensayadas, se obtiene el producto **59**, el cual resulta más estable en el medio de reacción que el derivado isopropilidénico **57**. El producto obtenido es interesante desde el punto de vista de su estructura tridimensional, ya que presenta una rigidez estructural derivada de los múltiples ciclos fusionados que presenta. El compuesto **59** ha sido completamente caracterizado mediante estudios espectroscópicos. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observa una señal en 8.23 ppm correspondiente al protón unido a los tres heteroátomos. Es interesante destacar que en el espectro las señales correspondientes a los protones de ambos ciclos aparecen superpuestas, evidenciando una vez más la equivalencia de los mismos. La estructura del derivado **59**, posee la rigidez deseada siendo posible continuar la funcionalización del mismo mediante deshalogenación, posterior epoxidación, apertura del anillo con un nucleófilo nitrogenado y condensación con ortoformiato de trimetilo. Así, se tiene una estrategia para la obtención de oligómeros con una arquitectura tridimensional novedosa, en la cual se pretende seguir trabajando.

4.1.7. Formación de dímeros mediante reacciones de cicloadición

Otra de las formas de conseguir arquitecturas rígidas susceptibles de oligomerización posterior es mediante reacciones de cicloadición.

Por tanto, uno de los objetivos planteados en el presente trabajo es el estudio de la dimerización de Diels-Alder de los derivados isopropilidénicos de *cis*-halociclohexadienodiolos. Existe escasa información respecto a las características estereoelectrónicas de los derivados protegidos de *cis*-ciclohexadienodiolos, lo cual hace interesante el estudio de la estereo- y regioquímica de las cicloadiciones, que pueden aportar dicha información.

Se ha descrito que los acetónidos derivados de bromo- y clorociclohexadienodiol, dimerizan fácilmente aún a temperatura ambiente. No se han encontrado referencias respecto al comportamiento del derivado fluorado frente a dicha reacción [61].

Se ha llevado a cabo la síntesis de dichos aductos de Diels-Alder y la caracterización espectroscópica de los mismos (Figura 106 y Tabla 20).

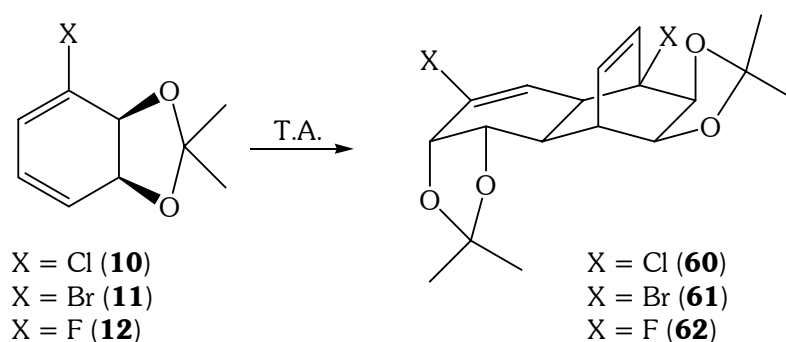


Figura 106- Síntesis de los aductos de Diels-Alder **60-62**

Acetónido	Condiciones	R (%)	% de recuperación del reactivo
10	Sin disolvente, T.A., 15 días	80	17
11	Sin disolvente, T.A., 15 días	64	30
12	Sin disolvente, T.A., 15 días	0	90
12	Sin disolvente, T.A., 20 días	0	87

Tabla 20- Condiciones de reacción y rendimientos para las dimerizaciones

Los acetónidos **10-12** se obtienen como aceites, de modo que las cicloadiciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, sin el agregado de disolvente. Aún cuando el proceso no es cuantitativo, el único producto obtenido es el correspondiente dímero resultante de una cicloadición de Diels-Alder. Adicionalmente, en las etapas de purificación por cromatografía en columna, se recupera el remanente del correspondiente acetónido. En el caso del derivado fluorado, no se evidencia reacción aún cuando se aumente el tiempo de la misma.

La reacción transcurre con selectividad facial, ya que el dienófilo se aproxima al dieno por la cara inferior del mismo, de modo de minimizar los efectos estéricos generados por el volumen del grupo protector. Asimismo se observa que el proceso tiene lugar con completa regioselectividad. Los aductos **60** y **61** corresponden a un dímero en el cual el doble enlace distal al halógeno es el que actúa como dienófilo. Finalmente, la reacción es estereoselectiva, obteniéndose un único diastereómero, como resulta evidente a partir del análisis de los espectros de RMN.

Los aductos han sido cristalizados y se ha llevado a cabo el análisis por cristalografía de rayos X del producto **61** (Figura 107).

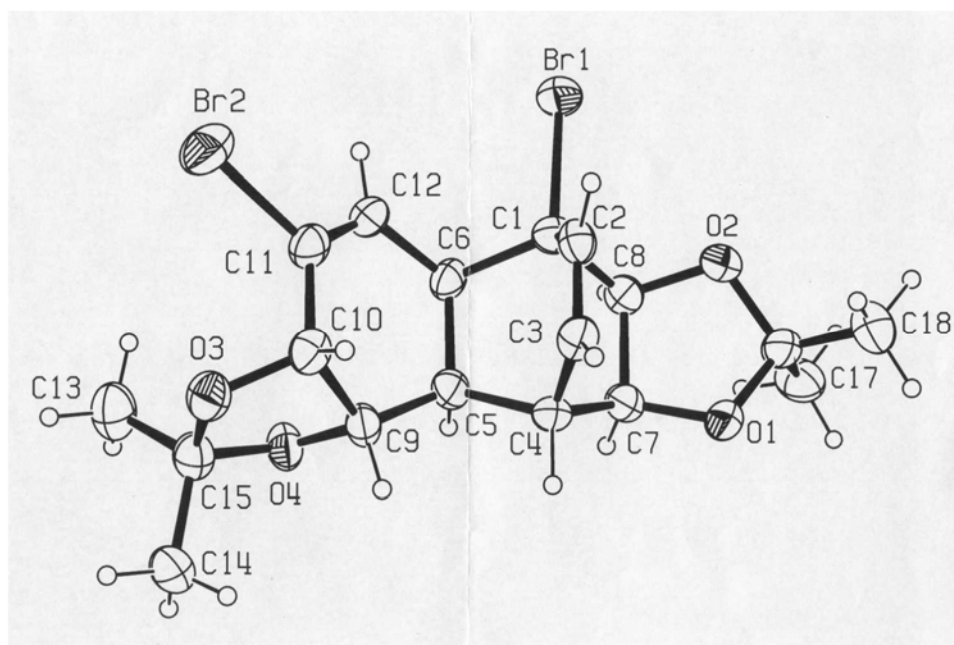


Figura 107- Diagrama de ORTEP del aducto **61**

Hasta el momento, sólo se han descrito dimerizaciones entre derivados isopropilidénicos donde tanto el dieno como el dienófilo provienen del mismo halodiol. Un aspecto importante es conocer la reactividad relativa de los acetónidos **10** y **11**. En una reacción de Diels-Alder entre ambos, cada uno puede actuar como dieno y dienófilo, resultando interesante conocer si existe alguna combinación preferencial.

Un estudio que puede proveer tales respuestas consiste en observar el curso de la reacción indicada en la Figura 108.

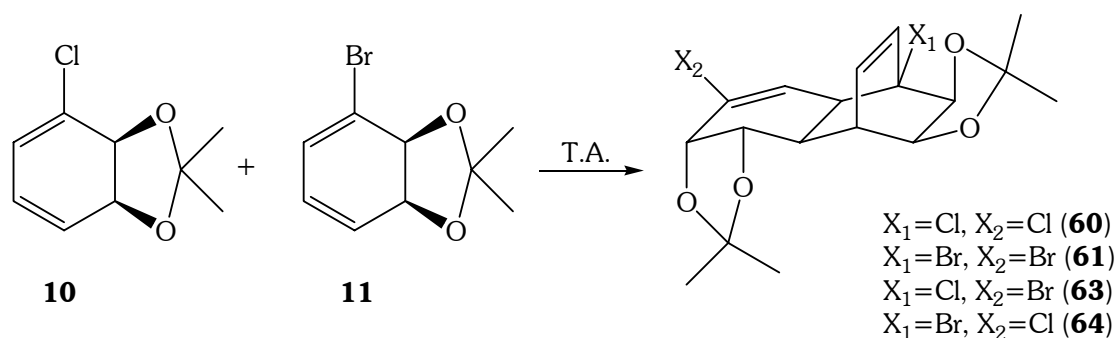


Figura 108- Cicloadición entre los derivados isopropilidénicos **10** y **11**

Resulta interesante conocer si ocurre reacción entre los acetónidos derivados de diferentes halobencenos, y si dicha reacción tiene lugar, cuál es la relación porcentual entre los productos.

La reacción se lleva a cabo en las condiciones descritas anteriormente. Se mezclan cantidades equivalentes de los acetónidos **10** y **11** y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 15 días. Las etapas de purificación difieren a las utilizadas en los casos donde el reactivo es un único acetónido. El objetivo es conocer la relación entre los productos, de modo que la purificación no se realiza por cromatografía para evitar pérdidas que alteren dicha proporción. Se procede a lavar la mezcla de reacción con un disolvente que permita remover el remanente de reactivos sin disolver los aductos. Se ensayan una serie de disolventes, encontrándose que el más adecuado es Et_2O . El sólido cristalino obtenido se lava con dicho disolvente, verificándose que no existen pérdidas de los productos por cromatografía en capa fina en el disolvente de lavado. La relación entre los productos se determina mediante el análisis de los espectros de RMN de la mezcla (Figura 109 y Tabla 21).

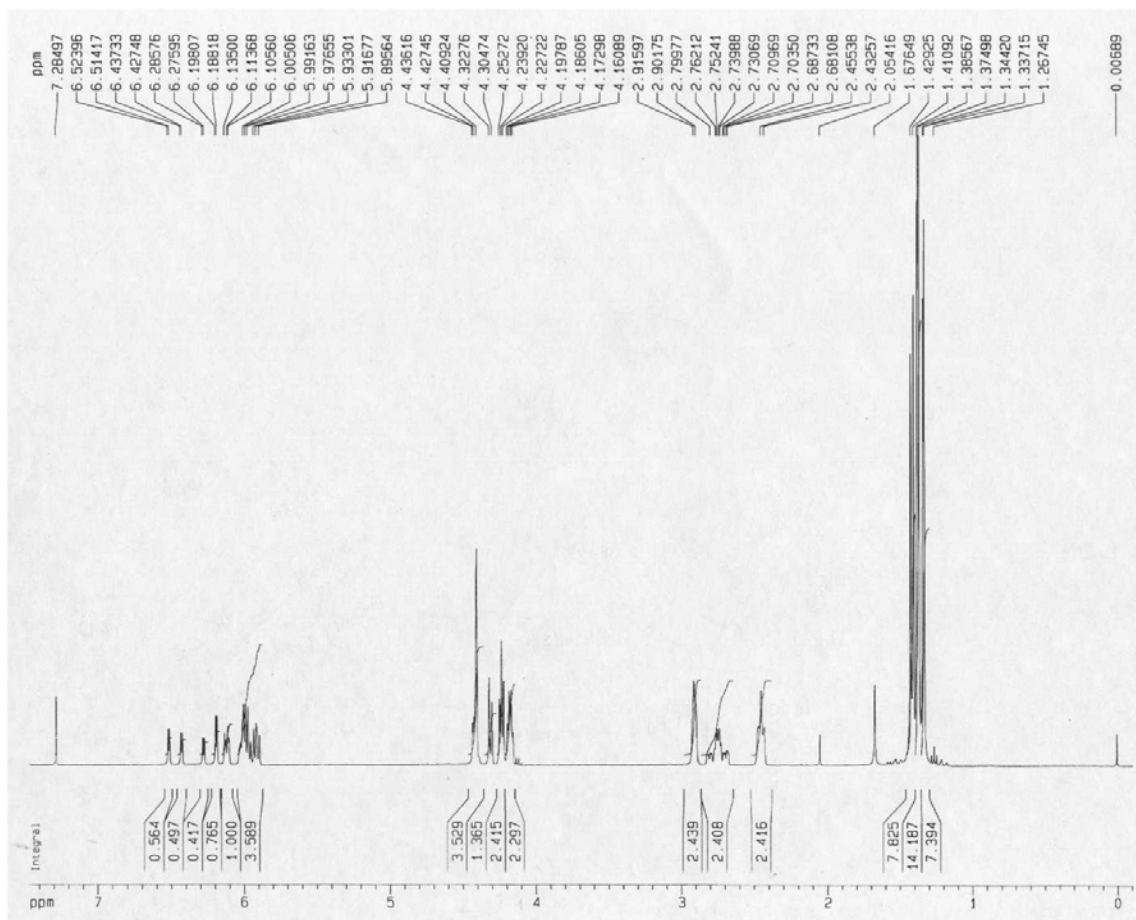


Figura 109- Espectro ^1H -RMN de la mezcla de aductos **60**, **61**, **63** y **64**

Dieno	Dienófilo	Aducto	Protón	δ (ppm)	Integración	Relación entre aductos
10	10	60		6.19	0.765	1.8
11	11	61		6.52	0.564	1.4
10	11	63		6.43	0.497	1.2
11	10	64		6.28	0.417	1.0

Tabla 21- Análisis de las señales relevantes en la determinación de la relación obtenida para los aductos **60**, **61**, **63** y **64**

Como puede observarse, se obtiene mayoritariamente el aducto **60**, lo cual parece indicar que la mejor combinación dieno-dienófilo se genera cuando el acetónido clorado reacciona consigo mismo. Estos resultados son consistentes con los rendimientos obtenidos en la síntesis de los aductos **60** y **61** (Tabla 20).

Una vez conocido el curso estereo- y regioquímico de las dimerizaciones mediante cicloadiciones, se intentará racionalizar dichos resultados a través de diferentes estudios teóricos, presentados en la sección correspondiente.

4.2. Resultados teóricos y discusión

4.2.1. Generalidades

Los estudios teóricos incluidos en el presente trabajo de Tesis son de diversos tipos. Se han llevado a cabo con diferentes objetivos, utilizando distintos niveles de teoría y tamaños de conjunto de bases. En cada una de las correspondientes secciones se detallan las condiciones particulares, describiendo aquí la metodología general empleada.

En la mayoría de los estudios teóricos se utiliza la teoría de funcionales de la densidad [62,63], empleando los métodos de Perdew-Burke-Erzenhoff (PBE) [64,65] y el de tres parámetros conectados adiabáticamente de Becke-Lee-Yang-Parr (B3LYP) [66,67]. También se incluyen algunos cálculos a nivel *ab initio* [68,69]. La teoría de perturbaciones de segundo orden de Møller-Plesset (MP2) es usada a nivel post-HF en algunos casos [70-72]. Finalmente, en algunos estudios, se emplean métodos semiempíricos (AM1) [73-75].

Se emplean conjuntos de bases de Pople de diferentes tamaños que serán indicados en cada caso particular [68,69].

Las optimizaciones de geometría se realizan para todas las especies involucradas hasta que la variación en los parámetros geométricos se encuentra por debajo de 10^{-4} Å para todas las coordenadas cartesianas.

En todos los casos se calculan las derivadas segundas analíticas, las cuales se utilizan para determinar la naturaleza del punto estacionario en la PES y con el fin de calcular las frecuencias vibracionales armónicas.

El análisis poblacional electrónico para determinar las cargas atómicas, se realiza usando el método de orbitales naturales de enlace de Weinhold (NBO) [76-78].

Los cálculos se realizan utilizando los paquetes de programas Gaussian 98 Rev. A.11.3 [79] y Gaussian 03 Rev. B.04 [80], implementados en supercomputadoras IBM RS6000 sp3, SGI-Cray XMP, Origin 2000 e Itanium II multinodo, todas ellas accesibles vía NFS. Las mismas forman parte del Advanced Biomedical Computing Center, National Cancer Institute-Frederick, SAIC-Frederick Inc., Maryland, USA.

4.2.2. Características estructurales de *cis*-ciclohexadienodiolos y sus derivados acetónido

Se lleva a cabo la optimización de las geometrías de los *cis*-ciclohexadienodiolos **1-3**, utilizando diferentes metodologías. La numeración de los átomos se indica en la Figura 110 y los parámetros geométricos relevantes en las Tablas 22-24.

Las estructuras descritas no han sido calculadas previamente, por lo que se considera conveniente mostrar detalladamente su estructura geométrica.

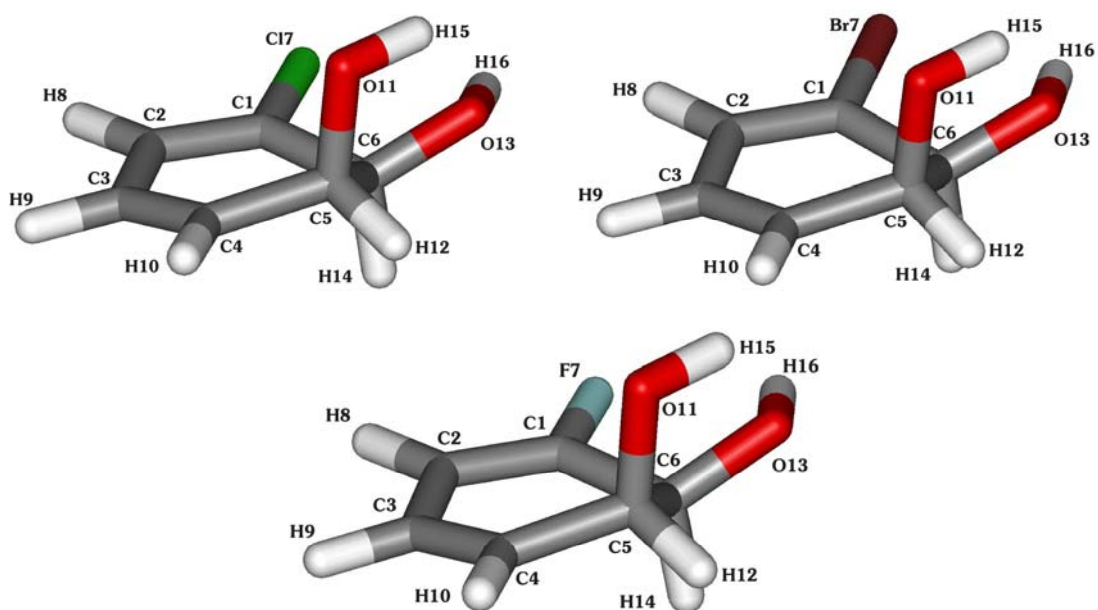


Figura 110- Estructuras de los *cis*-ciclohexadienodiolos **1-3**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros geométricos mostrados en la Tablas 22-24

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ pequeña ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.346	1.334	1.332	1.320	1.316	1.314
d(C2C3)	1.447	1.464	1.460	1.474	1.474	1.472
d(C3C4)	1.341	1.338	1.335	1.325	1.321	1.318
d(C4C5)	1.493	1.509	1.506	1.508	1.508	1.507
d(C5C6)	1.549	1.545	1.542	1.535	1.533	1.533
d(C17C1)	1.699	1.762	1.744	1.743	1.747	1.734
d(H8C2)	1.102	1.083	1.081	1.074	1.074	1.072
d(H9C3)	1.101	1.085	1.083	1.076	1.076	1.074
d(H10C4)	1.101	1.083	1.082	1.075	1.075	1.073
d(O11C5)	1.423	1.422	1.421	1.400	1.398	1.395
d(H12C5)	1.131	1.099	1.096	1.086	1.087	1.086
d(O13C6)	1.417	1.420	1.416	1.398	1.396	1.392
d(H14C6)	1.131	1.103	1.101	1.090	1.091	1.090
d(H15O11)	0.967	0.967	0.965	0.950	0.943	0.941
d(H16O13)	0.966	0.964	0.964	0.948	0.941	0.940
θ(C1C2C3)	120.7	119.6	119.6	119.7	119.6	119.7
θ(C2C3C4)	121.3	121.7	121.9	121.5	121.4	121.5
θ(C3C4C5)	122.3	120.8	120.7	120.9	120.9	120.9
θ(C17C1C2)	120.9	121.5	121.9	121.5	121.3	121.6
θ(H8C2C1)	121.9	121.0	121.0	121.1	121.1	121.1
θ(H9C3C2)	117.0	117.6	117.6	117.6	117.6	117.6
θ(H10C4C3)	122.8	121.2	121.2	121.2	121.1	121.2
θ(O11C5C4)	106.8	107.4	107.5	107.3	107.4	107.5
θ(O13C6C5)	109.5	105.7	106.6	106.0	106.1	106.5
θ(C1C2C3C4)	-5.8	10.3	11.0	11.6	11.7	12.1
θ(O11C5C6O13)	-14.2	46.4	47.3	46.3	46.7	47.0
θ(O13C6C1C17)	66.5	34.5	32.3	34.2	34.0	33.0

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 22- Parámetros geométricos relevantes para el diol **1**

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ pequeña ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.346	1.334	1.332	1.320	1.317	1.314
d(C2C3)	1.448	1.465	1.462	1.474	1.475	1.472
d(C3C4)	1.341	1.338	1.335	1.324	1.321	1.318
d(C4C5)	1.494	1.509	1.506	1.508	1.508	1.506
d(C5C6)	1.549	1.547	1.544	1.536	1.534	1.534
d(Br7C1)	1.873	1.922	1.912	1.891	1.904	1.897
d(H8C2)	1.103	1.083	1.081	1.074	1.074	1.072
d(H9C3)	1.101	1.085	1.083	1.076	1.076	1.074
d(H10C4)	1.101	1.083	1.081	1.075	1.075	1.073
d(O11C5)	1.422	1.421	1.421	1.400	1.397	1.395
d(H12C5)	1.131	1.099	1.096	1.086	1.088	1.086
d(O13C6)	1.418	1.419	1.415	1.398	1.395	1.391
d(H14C6)	1.131	1.103	1.101	1.090	1.091	1.090
d(H15O11)	0.967	0.967	0.965	0.950	0.943	0.941
d(H16O13)	0.966	0.965	0.964	0.948	0.941	0.940
θ(C1C2C3)	121.3	119.6	119.6	120.0	119.7	119.8
θ(C2C3C4)	121.1	121.7	121.8	121.5	121.4	121.5
θ(C3C4C5)	121.8	120.8	120.8	120.8	120.9	120.9
θ(Br7C1C2)	121.0	121.3	121.4	121.3	120.9	121.0
θ(H8C2C1)	122.0	121.3	121.3	121.3	121.4	121.4
θ(H9C3C2)	117.1	117.5	117.6	117.5	117.6	117.6
θ(H10C4C3)	122.9	121.2	121.2	121.2	121.1	121.2
θ(O11C5C4)	106.9	107.4	107.4	107.1	107.4	107.5
θ(O13C6C5)	109.4	105.6	106.3	105.8	105.8	106.2
θ(C1C2C3C4)	-7.4	10.2	10.8	10.9	11.7	12.1
θ(O11C5C6O13)	-19.2	46.5	47.3	46.4	47.0	47.2
θ(O13C6C1Br7)	70.2	34.9	33.0	36.1	34.3	33.5

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 23- Parámetros geométricos relevantes para el diol **2**

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ pequeña ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.354	1.329	1.326	1.314	1.311	1.309
d(C2C3)	1.446	1.466	1.463	1.476	1.476	1.473
d(C3C4)	1.341	1.339	1.336	1.326	1.322	1.319
d(C4C5)	1.498	1.512	1.508	1.511	1.511	1.509
d(C5C6)	1.547	1.544	1.542	1.535	1.532	1.533
d(F7C1)	1.354	1.359	1.353	1.337	1.331	1.323
d(H8C2)	1.099	1.083	1.081	1.074	1.074	1.072
d(H9C3)	1.101	1.085	1.082	1.075	1.076	1.074
d(H10C4)	1.100	1.083	1.081	1.075	1.075	1.073
d(O11C5)	1.419	1.423	1.422	1.401	1.398	1.396
d(H12C5)	1.130	1.099	1.096	1.086	1.087	1.086
d(O13C6)	1.418	1.424	1.419	1.399	1.398	1.394
d(H14C6)	1.131	1.103	1.102	1.090	1.091	1.090
d(H15O11)	0.967	0.967	0.965	0.950	0.943	0.941
d(H16O13)	0.966	0.963	0.962	0.948	0.941	0.940
θ(C1C2C3)	119.7	118.2	118.2	118.1	118.2	118.2
θ(C2C3C4)	121.6	121.9	122.1	121.8	121.7	121.9
θ(C3C4C5)	122.7	121.0	121.0	121.1	121.0	121.0
θ(F7C1C2)	122.7	122.5	122.3	122.5	122.7	122.6
θ(H8C2C1)	121.8	120.9	121.0	121.3	121.1	121.2
θ(H9C3C2)	116.8	117.6	117.6	117.6	117.7	117.6
θ(H10C4C3)	122.3	121.0	121.1	121.1	121.0	121.1
θ(O11C5C4)	106.9	107.6	107.5	107.5	107.6	107.7
θ(O13C6C5)	106.4	107.1	107.6	107.3	107.4	107.8
θ(C1C2C3C4)	9.6	10.5	11.0	11.5	11.8	12.1
θ(O11C5C6O13)	36.4	44.7	45.6	44.7	45.3	45.5
θ(O13C6C1F7)	34.8	32.9	31.7	32.9	32.3	31.5

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 24- Parámetros geométricos relevantes para el diol **3**

Es relevante comparar el comportamiento de los métodos empleados para el estudio de los sistemas involucrados. Los métodos *ab initio* HF, suelen dar predicciones bastante razonables de las distancias de enlace y muy buenas predicciones para los ángulos de enlace. Los ángulos diedros se calculan usualmente con razonable precisión por el método HF [81]. Por otro lado, generalmente se observan estructuras de alta calidad optimizadas con el funcional híbrido B3LYP, por lo que muchos autores sugieren la utilización de estas geometrías en lugar de las obtenidas, por ejemplo, por MP2 [63].

Los resultados muestran que las mayores diferencias se presentan para las distancias de enlace C-O y O-H, unos 0.024 Å más cortas para HF respecto a DFT en los tres casos, la cual puede ser una diferencia a considerar dependiendo de la precisión requerida. Los ángulos de enlace y diedros calculados, son prácticamente iguales para ambas metodologías.

Los métodos semiempíricos usualmente proporcionan resultados geométricos satisfactorios aunque no tan precisos como los resultados HF o DFT con una base de tamaño adecuado. En particular, la metodología AM1 no incluye orbitales d, por lo que puede no ser demasiado preciso para las geometrías de moléculas con elementos de la segunda y posteriores filas. De acuerdo con esta discusión, las mayores discrepancias con los parámetros geométricos AM1 se presentan para las distancias de enlace C-X (X=halógeno).

Respecto a la conformación molecular, excepto para las geometrías AM1, se observa que la conformación de mínima energía posee el hidroxilo enlazado al C5 en una posición pseudoaxial, mientras que el hidroxilo en C6 adopta una posición pseudoecuatorial, para los tres *cis*-dioles. Se debe recordar que el ángulo diedro entre dos grupos axial-ecuatorial es de aproximadamente 60°. Los ángulos diedros $\theta(O11C5C6O13)$ adquieren valores entre 46-47°.

Las geometrías de los derivados acetónido de los *cis*-ciclohexadienodiolos se muestra en la Figura 111, mientras que los parámetros geométricos relevantes en las Tablas 25-27.

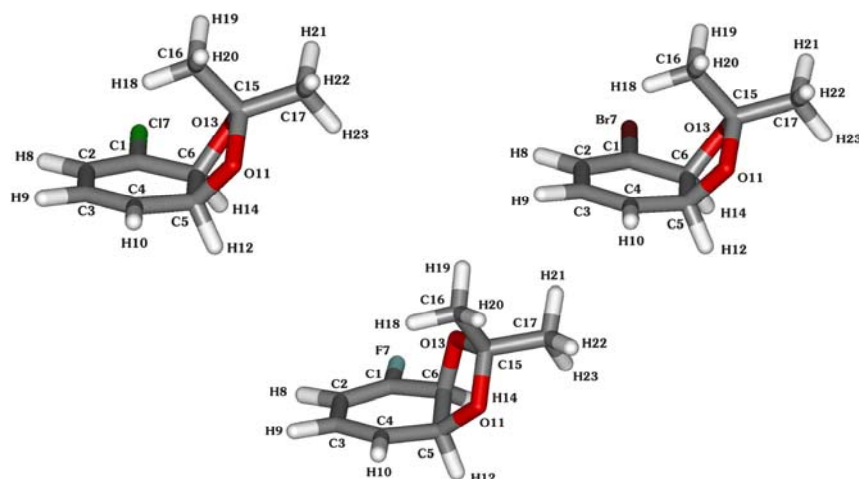


Figura 111- Estructuras de los acetónidos **10-12**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros geométricos mostrados en las Tablas 25-27

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ pequeña ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.347	1.336	1.333	1.320	1.317	1.314
d(C2C3)	1.447	1.463	1.459	1.475	1.474	1.471
d(C3C4)	1.341	1.336	1.334	1.324	1.319	1.316
d(C4C5)	1.490	1.505	1.502	1.506	1.505	1.504
d(C5C6)	1.546	1.565	1.562	1.535	1.551	1.549
d(C17C1)	1.698	1.754	1.738	1.739	1.742	1.731
d(H8C2)	1.102	1.083	1.081	1.074	1.074	1.072
d(H9C3)	1.101	1.085	1.083	1.075	1.075	1.074
d(H10C4)	1.101	1.084	1.082	1.076	1.076	1.074
d(O11C5)	1.435	1.433	1.430	1.405	1.404	1.400
d(H12C5)	1.127	1.095	1.093	1.085	1.084	1.083
d(O13C6)	1.433	1.427	1.425	1.403	1.398	1.394
d(H14C6)	1.127	1.094	1.092	1.084	1.083	1.082
θ(C1C2C3)	120.9	120.7	120.8	120.6	120.7	120.8
θ(C2C3C4)	121.6	122.0	122.0	121.5	121.7	121.8
θ(C3C4C5)	122.7	122.6	122.5	121.7	122.7	122.7
θ(C17C1C2)	121.0	121.1	121.4	121.7	121.1	121.3
θ(H8C2C1)	121.8	120.3	120.2	120.6	120.5	120.5
θ(H9C3C2)	116.8	117.5	117.5	117.5	117.5	117.5
θ(H10C4C3)	122.4	121.5	121.4	121.7	121.3	121.3
θ(O11C5C4)	110.3	111.8	112.0	111.9	111.6	111.9
θ(O13C6C5)	104.7	104.6	104.5	102.7	104.3	104.3
θ(C1C2C3C4)	-1.4	-1.3	-1.4	-7.7	-1.1	-1.6
θ(O11C5C6O13)	-2.8	-2.2	-2.5	-27.2	-1.1	-3.5
θ(O13C6C1C17)	62.7	60.7	60.9	79.5	61.0	62.3
θ(C16C15O11C5)	97.4	92.0	92.2	117.7	96.1	96.3
θ(C17C15O11C5)	-138.4	-143.4	-143.5	-118.3	-139.5	-139.7

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 25- Parámetros geométricos relevantes para el acetónido **10**

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ pequeña ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.346	1.336	1.332	1.321	1.317	1.314
d(C2C3)	1.447	1.464	1.460	1.474	1.475	1.473
d(C3C4)	1.341	1.336	1.333	1.324	1.319	1.317
d(C4C5)	1.489	1.505	1.502	1.502	1.505	1.503
d(C5C6)	1.547	1.566	1.563	1.534	1.552	1.535
d(Br7C1)	1.874	1.913	1.906	1.886	1.899	1.892
d(H8C2)	1.103	1.083	1.081	1.074	1.074	1.072
d(H9C3)	1.101	1.085	1.083	1.076	1.075	1.074
d(H10C4)	1.101	1.084	1.082	1.075	1.076	1.074
d(O11C5)	1.435	1.433	1.430	1.408	1.404	1.400
d(H12C5)	1.127	1.095	1.093	1.086	1.084	1.085
d(O13C6)	1.434	1.427	1.424	1.397	1.398	1.397
d(H14C6)	1.128	1.094	1.092	1.084	1.083	1.034
θ(C1C2C3)	121.6	120.7	120.8	120.7	120.7	120.7
θ(C2C3C4)	121.5	122.0	122.0	121.8	121.7	121.6
θ(C3C4C5)	122.5	122.6	122.6	120.9	122.7	121.8
θ(Br7C1C2)	120.8	120.9	121.0	121.7	120.8	121.5
θ(H8C2C1)	121.8	120.6	120.6	120.9	120.8	120.8
θ(H9C3C2)	116.9	117.5	117.5	117.4	117.5	117.5
θ(H10C4C3)	122.5	121.5	121.4	121.4	121.3	121.6
θ(O11C5C4)	110.2	111.7	111.9	109.8	111.6	111.7
θ(O13C6C5)	104.6	104.5	104.4	102.3	104.2	102.7
θ(C1C2C3C4)	-1.5	-1.3	-1.3	7.0	-1.2	-7.6
θ(O11C5C6O13)	-3.0	-1.9	-1.8	29.8	-1.9	-25.6
θ(O13C6C1Br7)	63.1	60.5	60.7	47.8	61.5	78.4
θ(C16C15O11C5)	97.3	92.1	92.5	131.3	96.1	120.8
θ(C17C15O11C5)	-138.6	-143.3	-143.2	-104.1	-139.6	-115.4

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 26- Parámetros geométricos relevantes para el acetónido **11**

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ pequeña ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.356	1.332	1.328	1.315	1.312	1.310
d(C2C3)	1.443	1.465	1.462	1.476	1.475	1.473
d(C3C4)	1.341	1.338	1.334	1.324	1.320	1.317
d(C4C5)	1.489	1.507	1.504	1.507	1.507	1.505
d(C5C6)	1.543	1.542	1.542	1.535	1.533	1.534
d(F7C1)	1.312	1.349	1.346	1.332	1.325	1.319
d(H8C2)	1.100	1.083	1.081	1.074	1.074	1.073
d(H9C3)	1.102	1.084	1.082	1.075	1.075	1.074
d(H10C4)	1.100	1.084	1.082	1.076	1.076	1.074
d(O11C5)	1.436	1.429	1.428	1.406	1.404	1.401
d(H12C5)	1.127	1.096	1.095	1.085	1.085	1.084
d(O13C6)	1.431	1.432	1.428	1.403	1.401	1.397
d(H14C6)	1.124	1.097	1.096	1.085	1.086	1.086
θ(C1C2C3)	120.6	119.6	119.6	119.4	119.5	119.5
θ(C2C3C4)	121.9	121.9	122.0	121.8	121.8	121.9
θ(C3C4C5)	122.9	121.6	121.7	121.8	121.8	121.9
θ(F7C1C2)	121.8	121.9	121.7	121.9	122.1	122.0
θ(H8C2C1)	121.2	120.0	121.2	120.5	120.3	120.4
θ(H9C3C2)	116.7	117.6	117.6	117.5	117.5	117.5
θ(H10C4C3)	122.3	121.8	121.7	121.6	121.7	121.6
θ(O11C5C4)	110.5	113.0	112.2	112.1	112.0	111.9
θ(O13C6C5)	105.1	103.1	103.0	103.0	103.0	103.1
θ(C1C2C3C4)	-1.2	-7.1	-7.2	-7.6	-7.7	-7.5
θ(O11C5C6O13)	-3.2	-30.5	-27.7	-26.5	-26.5	-24.7
θ(O13C6C1F7)	61.9	80.7	79.3	79.2	79.5	77.9
θ(C16C15O11C5)	98.3	109.9	120.7	117.0	116.9	120.4
θ(C17C15O11C5)	-137.5	-125.6	-115.2	-118.9	-118.9	-115.6

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 27- Parámetros geométricos relevantes para el acetónido **12**

En los derivados isopropilidénicos, las tendencias observadas para los diferentes métodos son similares a las comentadas anteriormente. Una vez más, las mayores diferencias se observan para las distancias C-O (0.029 Å más cortas para HF respecto a DFT). Los ángulos de enlace y diedros obtenidos por HF y DFT son similares en la mayoría de los casos. La excepción se presenta para la metodología HF/6-31+G(d), lo que puede indicar que dicha base no es adecuada para representar a los sistemas en estudio.

Nuevamente, con el método AM1 las mayores diferencias se presentan en las distancias de enlace C-X (X=halógeno), acorde a lo discutido previamente.

En cuanto a la conformación molecular, se observan cambios importantes respecto a los dioles sin proteger. En los acetónidos derivados de *cis*-cloro- y *cis*-bromociclohexadienodiol, el ciclo es relativamente más plano, lo cual es evidente al analizar los ángulos diedros involucrados. Adicionalmente, los oxígenos que ahora forman parte del acetal, se encuentran prácticamente paralelos entre sí y aumenta considerablemente el ángulo diedro $\theta(O13C6C1X7)$, respecto a los dioles **1** y **2**. Cabe destacar que en este sentido, los resultados obtenidos utilizando las bases 6-31+G(d) y 6-311++G(3df,2s) son los que más se apartan (de los resultados DFT) para el nivel de teoría HF, mientras que los resultados AM1 reproducen bien la geometría molecular. Respecto al derivado fluorado, la geometría molecular obtenida difiere significativamente a la calculada para los derivados clorado y bromado.

El derivado fluorado presenta una geometría de mínima energía diferente a la obtenida para los análogos clorado y bromado. Se observa una conformación con un anillo que se aparta de la planaridad y con oxígenos acetálicos no paralelos.

Un aspecto importante desde el punto de vista geométrico, es la presencia de dos caras moleculares claramente diferenciadas. Puede observarse la naturaleza cóncava de la cara que contiene al grupo protector. Esta geometría permite la funcionalización de estos compuestos con altísima selectividad facial. La geometría de mínima energía, visualizada con un modelo donde las esferas superpuestas respetan la relación entre los correspondientes radios de Van der Waals, claramente indica la razón para dicha selectividad facial: el difícil acceso a la cara sobre la cual se ubica el grupo isopropilideno (Figura 112).

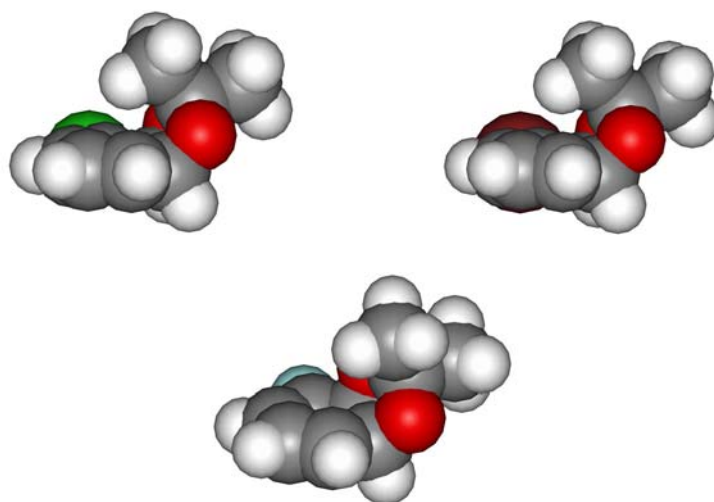


Figura 112- Modelos de esferas superpuestas de los acetónidos **10** (superior izquierda), **11** (superior derecha) y **12** (inferior)

4.2.3. Propiedades termoquímicas y características electrónicas de *cis*-ciclohexadienodios y sus derivados acetónido

Uno de los objetivos fundamentales del presente trabajo de Tesis consiste en racionalizar, explicar y predecir el curso de las reacciones llevadas a cabo en el laboratorio.

Con el fin de obtener los bloques de construcción utilizados en la síntesis de dímeros de ciclitoles, se funcionalizan los derivados protegidos de *cis*-ciclohexadienodios a través de reacciones de epoxidación y formación de halohidrinas. Dichas reacciones transcurren con altísima selectividad facial, como se comentara previamente. Adicionalmente, se observa una regioselectividad completa. Estas observaciones experimentales se sustentan en las características electrónicas de los derivados **10** y **11**.

Las propiedades termoquímicas de los dios **1-3** y de los derivados acetónido **10-12** se indican en la Tabla 28.

Compuesto	Propiedad	B3LYP/ mediana ^a	B3LYP/ grande ^a	HF/ pequeña ^a	HF/ mediana ^a	HF/ grande ^a
1	E+ZPE	-843.455221	-843.500124	-840.316212	-840.430556	-840.477877
	H(298)	-843.445805	-843.490704	-840.306366	-840.421686	-840.468991
	G(298)	-843.488637	-843.533535	-840.348160	-840.463517	-840.510845
2	E+ZPE	-2957.377006	-2957.418815	-2950.745356	-2953.292923	-2953.338277
	H(298)	-2957.367375	-2957.409145	-2950.736250	-2953.283824	-2953.329154
	G(298)	-2957.411481	-2957.453328	-2950.779396	-2953.326939	-2953.372314
3	E+ZPE	-483.095172	-483.143482	-480.269336	-480.384493	-480.434553
	H(298)	-483.086169	-483.134381	-480.260792	-480.375990	-480.425991
	G(298)	-483.127591	-483.176022	-480.301429	-480.416518	-480.466651
10	E+ZPE	-960.155431	-960.204918	-956.201539	-956.330871	-956.388248
	H(298)	-960.143364	-960.192883	-956.190311	-956.319592	-956.376974
	G(298)	-960.193350	-960.242812	-956.238289	-956.368023	-956.425563
11	E+ZPE	-3074.076642	-3074.123228	-3066.633081	-3069.193010	-3069.249876
	H(298)	-3074.064330	-3074.110932	-3066.621716	-3069.181482	-3069.238345
	G(298)	-3074.115591	-3074.162288	-3066.670426	-3069.231249	-3069.287896
12	E+ZPE	-599.796483	-599.850349	-596.155508	-596.285687	-596.346241
	H(298)	-599.784784	-599.838638	-596.144621	-596.274757	-596.335309
	G(298)	-599.833192	-599.887545	-596.191521	-596.321786	-596.382566

^a “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 28- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar y energías libres a 298.15 (en hartrees) para las especies estudiadas

En términos absolutos, las energías HF son mayores que las obtenidas con DFT. Estos resultados responden a que la metodología HF no toma en cuenta la correlación electrónica. Debido a que la interacción electrónica es tratada de una forma promedio en el esquema HF, esquemáticamente puede decirse que los electrones se encuentran “muy cerca” unos de otros. Esto resulta en un término repulsivo mayor y por ende una mayor energía. Las diferencias energéticas existentes entre los derivados protegidos y los correspondientes dioles libres muestran que la termodinámica de las reacciones de protección es igual para los tres halógenos. Estos datos termoquímicos, que son muy útiles para estudios computacionales adicionales como el cálculo de entalpías de reacción, no han sido obtenidos previamente.

El contenido electrónico del grupo funcional dieno en las especies estudiadas controla el curso de las reacciones en las que participan. El mismo puede estimarse evaluando diferentes propiedades.

Los métodos que consideran la estructura electrónica son capaces de predecir la estructura molecular o el curso de una reacción química. Existe una clasificación fundamental de las reacciones. Dicha clasificación permite comprender las circunstancias que las favorecen y cuales propiedades son adecuadas para estudiarlas.

Si una de las especies involucradas es la dadora del par de electrones (nucleófilo) y la otra se identifica como la aceptora del mismo (electrófilo), desde el punto de vista de la fisicoquímica orgánica, se consideran *reacciones polares*. Este tipo de reacciones incluye una amplia gama de transformaciones entre las cuales se encuentran las adiciones electrofílicas a dobles enlaces y las sustituciones electrofílicas y nucleofílicas.

Un tipo diferente de reacciones son las *reacciones pericíclicas*, las cuales involucran una reorganización cíclica de electrones en el estado de transición. Dado que la reorganización ocurre a través de un anillo o ciclo, las partes reaccionantes no pueden designarse como nucleófilos o electrófilos.

Existen tres principios diferentes (aunque no necesariamente independientes) mediante los cuales las interacciones moleculares conducen de reactivos a productos [82]:

- Interacciones electrostáticas
- Interacciones entre orbitales moleculares
- Adicionalmente, algunas interacciones moleculares requieren que la simetría de los orbitales de reactivos y productos permanezca incambiada (Conservación de la Simetría Orbital)

La importancia relativa de los dos primeros depende de la naturaleza de las especies reaccionantes. La discusión se centra en las reacciones que involucran nucleófilos y electrófilos. En secciones siguientes se abordarán las reacciones pericíclicas.

Si un ataque electrofílico ocurre en el átomo más negativo, o en un sentido más general, en la región molecular donde el potencial electrostático es más negativo, se dice que la reacción es *controlada por cargas*. Si las interacciones entre orbitales moleculares rigen el curso de transformación, la reacción es *controlada por orbitales* [68], y la Teoría de Orbitales Moleculares de Frontera es una de las teorías que predice la reactividad relativa de las especies reaccionantes.

El que domine uno u otro tipo de control, depende de las características de las especies que reaccionan. Respecto a esto último, en 1963, Pearson llevo a cabo una clasificación de nucleófilos (bases) y electrófilos (ácidos) en *duros* y *blandos* [83]. Una *base blanda* es una especie fácilmente polarizable, de baja electronegatividad, fácilmente oxidable y asociada con orbitales vacíos de baja energía. Una *base dura* posee átomos donores de baja

polarizabilidad, alta electronegatividad, difíciles de oxidar y asociados con orbitales vacíos de alta energía, y por ende, difícilmente accesibles. Los *ácidos blandos* son especies polarizables, de gran tamaño y con electrones de valencia fácilmente excitables. Finalmente, los *ácidos duros* poseen átomos aceptores frecuentemente cargados, de pequeño tamaño y sin electrones de valencia fácilmente excitables.

La posición que ocupen los nucleófilos y electrófilos en la escala duro-blando, condiciona la reactividad y el tipo de control que dominará la interacción, es decir, cargas u orbitales. El principio subyacente en el cual se basa esta división puede explicarse en términos de la teoría de perturbaciones de orbitales moleculares. Las interacciones entre un nucleófilo y un electrófilo en las etapas tempranas del proceso hacia la formación de enlaces son de tres tipos:

$$E_i = E(\text{core}) + E(\text{electrostática}) + E(\text{solapamiento}) \quad 4.1$$

El término $E(\text{core})$ corresponde a la energía de repulsión interelectrónica y es positiva. El término electrostático depende de la carga o del carácter polar de los reactivos, mientras que el término de solapamiento contiene la energía de interacción de los orbitales de frontera (transferencia de carga y polarizabilidad). Estos dos últimos términos son negativos.

Las fuerzas atractivas entre ácidos y bases duros son principalmente debidas al término electrostático, mientras que el término que domina la interacción entre especies blandas es la interacción entre los orbitales de frontera [84].

Adicionalmente, las interacciones mencionadas no son necesariamente independientes. En muchas reacciones ambos factores rigen diferentes aspectos de las mismas. Entre ellas se encuentran las epoxidaciones y las formaciones de halohidrinas. Las interacciones orbitales son importantes, particularmente la brecha energética entre los orbitales involucrados. Esta diferencia de energía condiciona la mayor o menor facilidad con que reaccionan un nucleófilo y un electrófilo. Por otra parte, existen evidencias de que la velocidad de reacción y la regioquímica de las epoxidaciones con peroxiácidos se correlacionan con el contenido electrónico de los átomos del doble enlace, expresado a través de los valores puntuales de sus cargas [85].

Así, el ataque electrofílico ocurre en el átomo o átomos más negativos, y por ende, la regioquímica de las reacciones estudiadas en esta sección puede predecirse a través del análisis de las cargas puntuales sobre los átomos involucrados.

No existe una respuesta única y bien definida a la pregunta de qué carga hay sobre un átomo particular de una molécula. El análisis poblacional de Mulliken requiere un tiempo computacional muy pequeño, lo cual es atractivo para sistemas de tamaño considerable como los estudiados. Sin embargo, suele proporcionar resultados erráticos, que evidentemente varían con el tamaño de la función de base empleada. La baja precisión observada, se debe a que la suposición fundamental usada en el esquema de Mulliken para particionar la función de onda, es que el solapamiento entre dos orbitales es compartido por igual. Esto evidentemente no refleja la electronegatividad de los elementos individuales. Para propósitos de análisis, como los que se pretende llevar a cabo en el presente trabajo, el procedimiento NBO es un método atractivo que proporciona resultados más precisos. Este análisis utiliza los orbitales naturales, los cuales son localizados. Esto permite definir a los orbitales como centrados en un átomo o abarcando pares de átomos. Por integración se obtienen las cargas puntuales, proporcionando resultados adecuados. Desde el punto de vista computacional, si bien es más costoso que el análisis de Mulliken, requiere la

diagonalización de pequeños subconjuntos de la matriz densidad por lo que realmente no incrementa sustancialmente el tiempo computacional invertido [68].

En la Tabla 29 se indican las cargas puntuales para los átomos relevantes. Dado que lo que se pretende analizar es la regioselectividad de las reacciones de epoxidación y formación de halohidrinás, los átomos considerados en el análisis son los C1-C4, los cuales forman parte del sistema diénico. Cabe destacar que para el método AM1 la metodología de análisis de cargas atómicas puntuales disponible, es el análisis de Mulliken, por lo que es ésta la metodología empleada.

Compuesto	Átomo ^a	AM1 ^b	B3LYP/ mediana ^c	B3LYP/ grande ^c	HF/ pequeña ^c	HF/ mediana ^c	HF/ grande ^c
1	C1	-0.16	-0.01	-0.03	-0.04	0.00	-0.01
	C2	-0.16	-0.25	-0.24	-0.24	-0.22	-0.22
	C3	-0.20	-0.20	-0.20	-0.23	-0.18	-0.18
	C4	-0.20	-0.17	-0.16	-0.20	-0.15	-0.15
2	C1	-0.28	-0.07	-0.08	-0.12	-0.07	-0.09
	C2	-0.13	-0.24	-0.25	-0.24	-0.21	-0.22
	C3	-0.22	-0.20	-0.20	-0.23	-0.19	-0.19
	C4	-0.19	-0.17	-0.16	-0.19	-0.15	-0.14
3	C1	0.01	0.44	0.43	0.48	0.49	0.49
	C2	-0.15	-0.31	-0.31	-0.34	-0.31	-0.31
	C3	-0.11	-0.19	-0.19	-0.21	-0.17	-0.16
	C4	-0.15	-0.19	-0.18	-0.22	-0.18	-0.18
10	C1	-0.10	0.00	-0.02	-0.04	0.01	-0.00
	C2	-0.12	-0.25	-0.25	-0.23	-0.23	-0.23
	C3	-0.12	-0.21	-0.21	-0.25	-0.19	-0.20
	C4	-0.16	-0.18	-0.17	-0.20	-0.16	-0.15
11	C1	-0.24	-0.07	-0.08	-0.12	-0.07	-0.08
	C2	-0.14	-0.25	-0.25	-0.25	-0.22	-0.20
	C3	-0.20	-0.21	-0.21	-0.22	-0.20	-0.20
	C4	-0.22	-0.17	-0.17	-0.20	-0.15	-0.14
12	C1	0.05	0.46	0.44	0.48	0.51	0.50
	C2	-0.18	-0.30	-0.29	-0.32	-0.30	-0.29
	C3	-0.11	-0.20	-0.21	-0.23	-0.18	-0.18
	C4	-0.18	-0.20	-0.18	-0.22	-0.18	-0.17

^a la identificación de los átomos corresponde a la numeración indicada en las Figuras 110 (**1-3**) y 111 (**10-12**)

^b para este nivel de teoría, las cargas corresponden al esquema de partición de Mulliken

^c “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 29- Cargas puntuales derivadas de un análisis NBO para las especies estudiadas

Mediante una comparación de los resultados obtenidos para los diferentes niveles de teoría y tamaño de base empleados, se observa que los resultados y tendencias son similares para DFT y HF. Si bien los resultados AM1 mantienen la tendencia observada para mayores niveles de teoría, los valores de las cargas difieren bastante en la mayoría de los casos.

A partir del análisis de cargas puntuales realizado, puede notarse que los dos dobles enlaces difieren en el contenido electrónico. Tanto para los dioles libres como para los derivados acetónido el doble enlace más rico en electrones es el menos sustituido. Las diferencias en el contenido electrónico son cada vez más pronunciadas en el orden $\text{Br} < \text{Cl} < \text{F}$, lo cual responde a la diferente electronegatividad de los halógenos.

De acuerdo a estos resultados, la epoxidación de los dioles **1-3**, debe tener lugar en el doble enlace distal al halógeno. En estos dioles, los hidroxilos no bloquean el acceso del electrófilo a la cara β de la molécula. Adicionalmente, dichos grupos son capaces de formar enlaces de hidrógeno con el peroxiácido, favoreciendo la formación de los epóxidos en dicha cara del ciclo.

Respecto a los derivados isopropilidénicos **10-12**, tanto la epoxidación como la formación de halohidrinás deben ocurrir en el doble enlace menos sustituido, el más rico en electrones de acuerdo a los resultados obtenidos. La selectividad facial deviene de la presencia del grupo isopropilideno, el cual bloquea el acceso a la cara en la cual se ubica. Esto ocasiona la funcionalización estereo- y regioselectiva de los derivados **10-12**.

Los resultados teóricos obtenidos en este punto, reproducen muy bien las observaciones experimentales, lo cual permite validar las metodologías empleadas. Este hecho es muy importante para poder obtener resultados confiables cuando se lleven a cabo predicciones o se postulen caminos de reacción.

4.2.4. Características estructurales y electrónicas de los epóxidos derivados de *cis*-ciclohexadienodios

Las reacciones centrales del presente proyecto son las aperturas nucleofílicas de epóxidos. Se han ensayado un gran número de condiciones con resultados variados. Debido a la relevancia de tales reacciones, resulta esencial el conocimiento de los epóxidos involucrados, tanto desde el punto de vista estructural como electrónico.

En este punto cabe destacar que los derivados de *cis*-ciclohexadienodios utilizados en todas las reacciones llevadas a cabo en el laboratorio son los epóxidos α **13** y **14**. Por ello, los estudios teóricos realizados se centran en ambos compuestos. Para los epóxidos β (**20** y **23**), el análisis se lleva a cabo únicamente con la metodología B3LYP, con el objetivo de predecir el curso de las reacciones de apertura con tales derivados.

La discusión de los resultados se organiza de la siguiente forma: en primer lugar, en la presente sección se analizan las características estructurales y las propiedades termodinámicas y electrónicas de los reactivos aislados. Posteriormente, se realiza un análisis de las reacciones de apertura de epóxidos en presencia de catalizadores.

Resultados y discusión

Las geometrías optimizadas de los epóxidos **13** y **14** con diferentes metodologías se muestran en las Figuras 113 y 114.

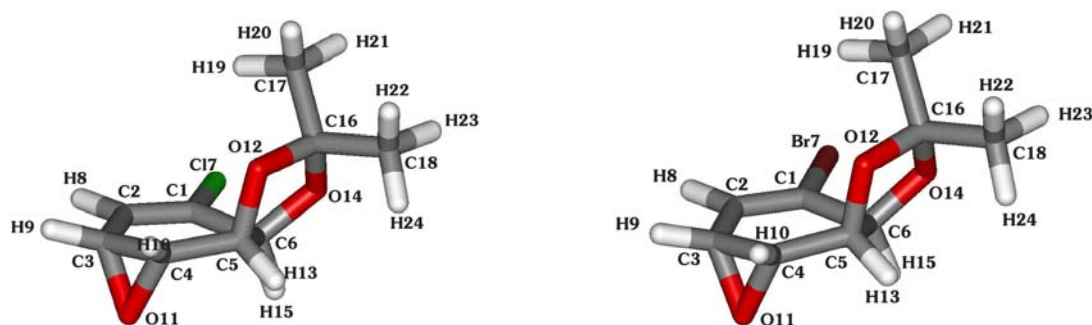


Figura 113- Estructuras de mínima energía (B3LYP(6-311G(d,p))) de los epóxidos **13** y **14**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 30-34

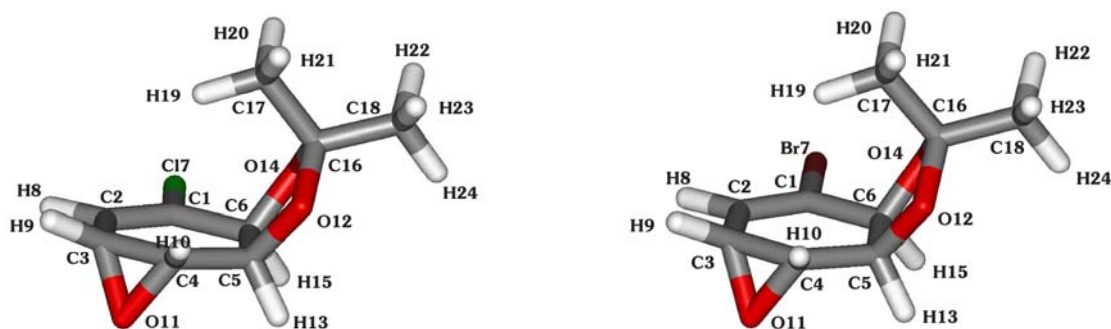


Figura 114- Estructuras de mínima energía (AM1) de los epóxidos **13** y **14**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 30-34

Los parámetros geométricos seleccionados se describen en las Tablas 30 y 31. Como se comentara en el capítulo de Antecedentes, la apertura de tales epóxidos tiene lugar en el carbono alílico C3. Frecuentemente, esta regioselectividad se atribuye a dos factores aditivos. Por un lado, la diferencia en el contenido electrónico existente entre los C3 y C4 que forman parte del anillo oxirano. Adicionalmente, se menciona que en las reacciones tipo S_N2 el nucleófilo debe aproximarse por la cara opuesta a la que contiene el oxígeno del epóxido, y debido a que el grupo protector se sitúa en esta misma cara, el grupo isopropilideno bloquea parcialmente el acceso al C4 [21]. Como puede observarse en las Figuras 113 y 114, excepto para las estructuras calculadas a nivel AM1, el grupo acetónido se dispone de tal forma que no ocasiona un marcado impedimento estérico contrariamente a lo postulado hasta el momento. Así, la regioselectividad observada, de acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, no se debe exclusivamente a factores estéricos.

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.341	1.331	1.329	1.314	1.312
d(C2C3)	1.469	1.482	1.478	1.488	1.486
d(C3C4)	1.491	1.466	1.463	1.449	1.445
d(C4C5)	1.508	1.507	1.505	1.502	1.501
d(C5C6)	1.545	1.544	1.542	1.534	1.534
d(C17C1)	1.702	1.755	1.740	1.742	1.732
d(H8C2)	1.102	1.083	1.081	1.074	1.073
d(O11C3)	1.443	1.455	1.452	1.414	1.411
d(O11C4)	1.435	1.426	1.423	1.397	1.394
d(O12C5)	1.432	1.423	1.420	1.398	1.394
d(H13C5)	1.126	1.099	1.097	1.087	1.086
d(O14C6)	1.434	1.420	1.418	1.395	1.393
d(H15C6)	1.128	1.092	1.091	1.082	1.081
θ(C1C2C3)	121.9	120.8	121.0	120.8	121.0
θ(C2C3C4)	118.7	119.7	119.7	119.7	119.7
θ(C3C4C5)	120.8	119.1	119.1	119.4	119.5
θ(C17C1C2)	120.1	120.6	120.8	120.6	120.7
θ(H8C2C1)	122.1	120.7	120.6	120.8	120.7
θ(H9C3C2)	115.3	116.3	116.3	116.0	115.8
θ(O11C3C2)	116.7	117.2	117.4	116.8	117.0
θ(O11C4C5)	115.5	115.8	115.9	115.7	115.9
θ(C1C2C3C4)	-1.5	9.4	9.8	9.0	8.5
θ(O11C4C5O12)	-168.9	165.1	165.6	165.4	166.8
θ(O12C5C6O14)	-1.2	33.1	32.3	30.4	28.9
θ(O14C6C1C17)	61.1	46.1	46.7	47.8	48.6

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 30- Parámetros geométricos relevantes para el epóxido **13**

Parámetro ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
d(C1C2)	1.340	1.331	1.328	1.315	1.312
d(C2C3)	1.470	1.483	1.480	1.489	1.487
d(C3C4)	1.491	1.466	1.463	1.449	1.445
d(C4C5)	1.507	1.506	1.505	1.501	1.501
d(C5C6)	1.546	1.546	1.543	1.535	1.535
d(Br7C1)	1.880	1.916	1.909	1.901	1.895
d(H8C2)	1.103	1.083	1.081	1.074	1.072
d(O11C3)	1.443	1.455	1.451	1.414	1.410
d(O11C4)	1.435	1.426	1.423	1.397	1.394
d(O12C5)	1.431	1.422	1.419	1.398	1.394
d(H13C5)	1.126	1.099	1.097	1.087	1.087
d(O14C6)	1.435	1.420	1.418	1.396	1.393
d(H15C6)	1.129	1.092	1.091	1.082	1.081
θ(C1C2C3)	122.4	120.8	120.9	120.8	120.9
θ(C2C3C4)	118.7	119.7	119.6	119.7	119.7
θ(C3C4C5)	120.5	119.1	119.1	119.5	119.5
θ(Br7C1C2)	119.9	120.3	120.4	120.2	120.3
θ(H8C2C1)	122.2	121.0	121.0	121.1	121.1
θ(H9C3C2)	115.3	116.3	116.3	116.0	115.8
θ(O11C3C2)	116.6	117.2	117.3	116.8	116.9
θ(O11C4C5)	115.1	115.7	115.8	115.6	115.8
θ(C1C2C3C4)	-2.0	9.4	10.0	8.9	8.4
θ(O11C4C5O12)	-168.6	165.3	165.5	165.7	166.9
θ(O12C5C6O14)	-1.7	33.0	32.5	30.2	28.9
θ(O14C6C1Br7)	62.0	46.4	47.0	48.3	48.9

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

^b “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 31- Parámetros geométricos relevantes para el epóxido **14**

De acuerdo a los resultados obtenidos para ambos epóxidos, no se observan diferencias significativas en las distancias de enlace al aumentar el tamaño de la base para un mismo nivel de teoría. Por otra parte, para una base dada, existen ciertas diferencias en las distancias de enlace HF y DFT. Las mayores discrepancias se presentan para las distancias de enlace C-O. Un aspecto importante es el análisis de la geometría del anillo oxirano. La comparación de las distancias C3-O11 y C4-O11 muestra que independientemente del nivel de teoría empleado, el epóxido muestra cierta asimetría. El enlace C3-O11 es relativamente más largo, lo cual se correlaciona con un enlace más débil que el enlace C4-O11. Estas diferencias son un indicio de que la ruptura más favorable tiene lugar en el C3 del epóxido. Nuevamente, la metodología AM1 presenta diferencias más pronunciadas para la distancia C-X (X=halógeno).

Respecto a los ángulos de enlace, no se observan diferencias al incrementar el tamaño de la base o el nivel de teoría empleado.

Finalmente, en el aspecto conformacional, el método AM1 genera una conformación de mínima energía esencialmente diferente a las obtenidas para otros niveles de teoría. La conformación AM1 presenta al grupo acetónido bloqueando parcialmente la cara α de la molécula. Los enlaces C-O son prácticamente paralelos ($\theta(O12C5C6O14)\approx 0^\circ$) y el anillo ciclohexeno es relativamente plano. Para mayores niveles de teoría, tanto HF como DFT, el grupo isopropilideno no bloquea de manera importante la cara α de la molécula. Uno de los oxígenos que forma parte del acetónido, O12, se ubica en una posición pseudoaxial, mientras que el otro, O14, adopta una posición pseudoecuatorial ($\theta(O12C5C6O14)\approx 30^\circ$).

Estos resultados indican que el hecho de que las aperturas nucleofílicas no tengan lugar en el C4 no es una consecuencia del difícil acceso al mismo por parte del nucleófilo, ya que para niveles de teoría adecuados los resultados muestran que tal acceso no es impedido por el grupo protector.

Una parte interesante del estudio del curso regioquímico de las aperturas de epóxidos es el análisis de las características electrónicas de los epóxidos **13** y **14**. Las propiedades seleccionadas se indican en la Tabla 32.

Resultados y discusión

Compuesto	Propiedad ^a	AM1 ^b	B3LYP/ mediana ^c	B3LYP/ grande ^c	HF/ mediana ^c	HF/ grande ^c
13	E+ZPE	0.068486	-1035.367102	-1035.425932	-1031.180221	-1031.247628
	H(298)	0.081011	-1035.354478	-1035.413346	-1031.168503	-1031.235910
	G(298)	0.029164	-1035.405197	-1035.464098	-1031.217434	-1031.284943
	q(C3)	-0.07	0.07	0.07	0.12	0.12
	q(C4)	-0.12	0.10	0.10	0.14	0.15
14	E+ZPE	0.087864	-3149.288328	-3149.344307	-3144.042205	-3144.107803
	H(298)	0.100724	-3149.275449	-3149.331465	-3144.030229	-3144.095829
	G(298)	0.047234	-3149.327540	-3149.383567	-3144.080467	-3144.146143
	q(C3)	-0.08	0.07	0.07	0.12	0.12
	q(C4)	-0.12	0.10	0.10	0.14	0.15

^a q(C3) y q(C4) indican las cargas puntuales sobre dichos átomos

^b para este nivel de teoría, las cargas corresponden al esquema de partición de Mulliken

^c “pequeña”, “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-31+G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 32- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y cargas puntuales (NBO) para las especies estudiadas

El análisis poblacional mediante orbitales naturales indica en todos los casos (excepto para el método AM1) que el carbono alílico (C3) tiene una carga atómica menos positiva que el otro carbono que forma parte del anillo oxirano (C4). Estos resultados estarían indicando que mediante un análisis de las cargas puntuales, la apertura del epóxido se vería favorecida en el carbono C4 y no en la posición alílica C3 (como se observa experimentalmente).

Sin embargo, mediante la comparación de las distancias de enlace C3-O11 y C4-O11 puede verse que el epóxido es asimétrico, siendo más largo el enlace con el carbono alílico. Esto se correlaciona con una menor fuerza del enlace y por ende una mayor tendencia a romperse durante la apertura nucleofílica del epóxido.

Se ha llevado a cabo un estudio de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C de los epóxidos **13** y **14**. Estos derivados son centrales en la mayoría de los estudios teóricos llevados a cabo en el presente trabajo de Tesis, de manera que es importante realizar una comparación de los resultados teóricos con los datos experimentales. Los cálculos se realizan utilizando funcionales de la densidad (B3LYP) con la base 6-311G(d,p). Las constantes de apantallamiento isotrópico (respecto a TMS) son calculadas mediante la metodología GIAO (Gauge Invariant Atomic Orbitals) [86-88].

Los resultados (en ppm) de las constantes de apantallamiento isotrópico (σ_{iso}) y de desplazamiento químico (δ) para los átomos seleccionados, respecto a la referencia TMS, se presentan en la Tabla 33. Los valores de desplazamiento químico se calculan a partir de las Ecuaciones 4.2 y 4.3:

$$\delta(^1H_i) = \sigma_{iso}(^1H)_{TMS} - \sigma_{iso}(^1H_i)_{epóxido} \quad 4.2$$

$$\delta(^{13}C_i) = \sigma_{iso}(^{13}C)_{TMS} - \sigma_{iso}(^{13}C_i)_{epóxido} \quad 4.3$$

donde $\delta(^1\text{H}_i)$ representa el desplazamiento químico del protón H_i , $\sigma_{\text{iso}}(^1\text{H})_{\text{TMS}}$ corresponde al valor de σ_{iso} de protón para la referencia y $\sigma_{\text{iso}}(^1\text{H}_i)_{\text{epóxido}}$ son los valores de dicha constante para los diferentes protones del epóxido. En el caso de la ecuación 4.3, la representación es análoga, salvo que los resultados corresponden a ^{13}C .

Evidentemente es necesario optimizar la estructura del TMS previo al estudio de RMN. Dicha optimización se lleva a cabo con el mismo nivel de teoría (B3LYP/6-311G(d,p)) y se verifica mediante el cálculo analítico de derivadas segundas que se trata de un mínimo en la PES. Los valores calculados de σ_{iso} para los átomos de H y C de la referencia son de 32.00 ppm y 184.4 ppm respectivamente.

Compuesto	$\sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ (ppm) ^a	$\sigma_{\text{iso}}(\text{C})$ (ppm) ^a	$\delta_{\text{calculado}}$ (ppm)	$\delta_{\text{experimental}}$ (ppm)
13	25.83 (H8)		6.17	6.21
	28.96 (H9)		3.04	3.38
	28.64 (H10)		3.36	3.56
	27.19 (H13)		4.81	4.86
	27.84 (H15)		4.16	4.36
		27.4 (C1)	157.0	138.3
		54.5 (C2)	129.9	122.7
		132.8 (C3)	51.6	48.2
		130.8 (C4)	53.6	49.8
		104.4 (C5)	80.0	73.0
	104.5 (C6)	79.9	73.5	
14	25.62 (H8)		6.38	6.49
	28.97 (H9)		3.03	3.34
	28.62 (H10)		3.38	3.59
	27.16 (H13)		4.84	4.88
	27.82 (H15)		4.18	4.43
		25.3 (C1)	159.1	130.3
		50.1 (C2)	134.3	126.9
		132.6 (C3)	51.8	48.7
		130.8 (C4)	53.6	49.8
		104.2 (C5)	80.2	73.0
	103.4 (C6)	81.0	74.5	

^a entre paréntesis se presenta el número de átomo

Tabla 33- Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de los epóxidos **13** y **14**

Los resultados obtenidos concuerdan bien con los datos experimentales, con errores muy pequeños en la mayoría de los casos, y en la generalidad, inferiores al 10%. La excepción se presenta para las señales correspondientes a los C1 en el espectro de ^{13}C en ambos epóxidos. Así, puede decirse que la concordancia teórico-experimental obtenida es satisfactoria para una base de tamaño mediano.

Un aspecto importante desde el punto de vista espectroscópico, al cual se recurre frecuentemente en el presente trabajo, es el patrón de acoplamiento entre protones vecinales. Las constantes de acoplamiento, 3J , son un indicativo de la conformación que adopta una determinada molécula. Por ello, adicionalmente al cálculo de los desplazamientos químicos, se ha llevado a cabo el estudio teórico de las constantes de acoplamiento vecinales para los epóxidos **13** y **14**. El mismo se realiza utilizando la metodología B3LYP con la base de Pople 6-311G(d,p).

La correlación entre la conformación molecular y las constantes de acoplamiento es bien conocida. El acoplamiento vecinal depende además de los sustituyentes, de la conformación de la molécula. En relación a ello, influyen las distancias de enlace, los ángulos de enlace y particularmente los ángulos diedros. Karplus propuso una relación entre el ángulo diedro y las constantes de acoplamiento para protones vecinales [89]. La misma es una relación aproximada, que no toma en cuenta factores como la presencia de sustituyentes electronegativos, los ángulos ni las distancias de enlace. Posteriormente, Altona realizó una generalización empírica de la ecuación de Karplus, que ha sido utilizada con relativo éxito [90]. En la misma hay una dependencia con los grupos químicos unidos, por lo que se adicionan efectos no considerados en la ecuación de Karplus.

Una opción alternativa y mucho más reciente es la incorporación en Gaussian 03 del cálculo de constantes de acoplamiento en adición a los desplazamientos químicos. Cabe destacar que tal tipo de cálculo tiene un costo computacional aproximadamente del doble al necesario para calcular las frecuencias vibracionales y se encuentra disponible solamente para los métodos HF y DFT [91-93].

Esta metodología ha sido utilizada en estudios efectuados sobre sistemas muy diversos [94,95]. La ventaja más significativa de los cálculos cuánticos de RMN, es que los mismos no descansan en relaciones tipo Karplus, preexistentes y empíricas y, en consecuencia, pueden ser aplicados a estructuras moleculares nuevas.

De este modo, se lleva a cabo el cálculo de las constantes de acoplamiento para los diferentes protones en los epóxidos **13** y **14**. Los resultados se presentan en la Tabla 34.

Compuesto	H-H	$J_{calculada}$ (Hz)	$J_{experimental}$ (Hz)
13	H8-H9	4.4	4.5
	H9-H10	3.2	3.6
	H10-H13	2.1	1.8
	H13-H15	6.3	6.9
	H9-H13	0.4	1.0
	H8-H15	1.2	1.0
14	H8-H9	4.5	4.4
	H9-H10	3.2	3.7
	H10-H13	2.1	1.9
	H13-H15	6.4	6.8
	H9-H13	0.5	1.0
	H8-H15	1.2	1.1

Tabla 34- Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los epóxidos **13** y **14**

Las constantes de acoplamiento espín-espín son mucho más sensibles a cambios conformacionales pequeños que a los desplazamientos químicos. Llevar a cabo cálculos confiables de los acoplamientos es más demandante computacionalmente y más aún, la correlación electrónica debe ser incluida para una simulación precisa. Los métodos HF en muchos casos satisfactorios para los desplazamientos químicos, sistemáticamente sobreestiman las constantes de acoplamiento de manera importante. La elección del conjunto de base es crucial para cualquier cálculo *ab initio*. El conjunto de base debe ser lo suficientemente grande para describir la distribución electrónica y, si es el caso, los efectos de la correlación electrónica. Al mismo tiempo, el conjunto de base debe ser lo suficientemente pequeño para ser aplicable a la molécula de interés. La elección del conjunto de base depende de la precisión requerida en la investigación y del tamaño molecular. El cálculo de propiedades magnéticas se rige por las mismas características. En general, para un cálculo preciso de los apantallamientos nucleares, se requiere como mínimo una base triple zeta de valencia con al menos un conjunto de funciones de polarización. Para las constantes de acoplamiento, se consideran requerimientos similares, considerando asimismo el mayor costo computacional requerido para su determinación [96]. Por todo lo mencionado, la base elegida (6-311G(d,p)) en principio debe resultar adecuada.

Como puede observarse, los valores de J calculados muestran una excelente concordancia con los experimentales. Estos resultados permiten arribar a conclusiones importantes. Por un lado, muestran la precisión obtenida con los métodos de funcionales de la densidad, particularmente con el funcional híbrido B3LYP. Adicionalmente, el tamaño de la base resulta adecuado, aún cuando no es una base grande. Cabe destacar que para sistemas con tantos electrones como los estudiados en el presente trabajo, el aumento del tamaño del conjunto de base o del nivel de teoría empleados, tiene consecuencias dramáticas en el tiempo computacional necesario.

Finalmente, la concordancia entre los espectros de RMN calculados y los determinados experimentalmente (tanto los desplazamientos químicos como las constantes de acoplamiento) indica que la geometría calculada es adecuada y acorde a la obtenida experimentalmente. Por ello, la metodología empleada es confiable para llevar a cabo estudios adicionales.

Los epóxidos **20** y **23**, son obtenidos a partir de la epoxidación directa de los metabolitos obtenidos a partir de la biotransformación de cloro- y bromobenceno con posterior protección de los mismos. Dichos epóxidos no han sido utilizados en las rutas sintéticas empleadas. Sin embargo, es interesante estudiar las características de los mismos estructurales y electrónicas de los mismos. En estos casos se emplea la metodología DFT, con el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p).

Las geometrías optimizadas de los epóxidos **20** y **23** se muestran en la Figura 115.

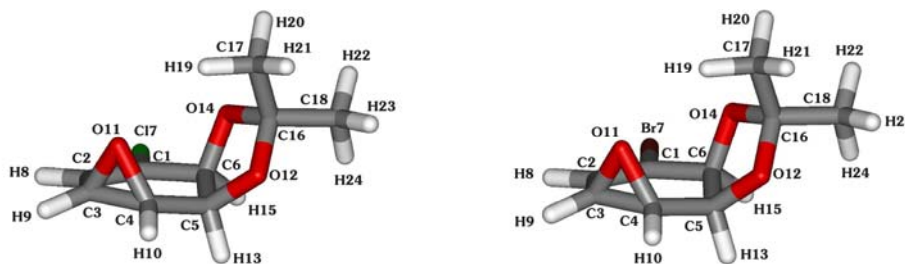


Figura 115- Estructuras de mínima energía (B3LYP) de los epóxidos **20** y **23**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 35-38

Los parámetros geométricos relevantes para ambos epóxidos se presentan en la Tabla 35.

Parámetro ^a	Epóxido 20	Parámetro ^a	Epóxido 23
d(C1C2)	1.331	d(C1C2)	1.331
d(C2C3)	1.483	d(C2C3)	1.485
d(C3C4)	1.473	d(C3C4)	1.473
d(C4C5)	1.513	d(C4C5)	1.512
d(C5C6)	1.546	d(C5C6)	1.547
d(Cl7C1)	1.757	d(Br7C1)	1.917
d(H8C2)	1.083	d(H8C2)	1.083
d(O11C3)	1.448	d(O11C3)	1.447
d(O11C4)	1.423	d(O11C4)	1.423
d(O12C5)	1.423	d(O12C5)	1.421
d(H13C5)	1.095	d(H13C5)	1.095
d(O14C6)	1.422	d(O14C6)	1.423
d(H15C6)	1.098	d(H15C6)	1.097
θ (C1C2C3)	120.9	θ (C1C2C3)	120.9
θ (C2C3C4)	119.6	θ (C2C3C4)	119.6
θ (C3C4C5)	119.2	θ (C3C4C5)	119.2
θ (Cl7C1C2)	120.8	θ (Br7C1C2)	120.6
θ (H8C2C1)	120.6	θ (H8C2C1)	121.0
θ (H9C3C2)	116.3	θ (H9C3C2)	116.2
θ (O11C3C2)	116.5	θ (O11C3C2)	116.5
θ (O11C4C5)	117.8	θ (O11C4C5)	117.8
θ (C1C2C3C4)	-9.4	θ (C1C2C3C4)	-9.4
θ (O11C4C5O12)	68.3	θ (O11C4C5O12)	68.5
θ (O12C5C6O14)	-28.6	θ (O12C5C6O14)	-28.7
θ (O14C6C1Cl7)	79.8	θ (O14C6C1Br7)	79.8

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

Tabla 35- Parámetros geométricos relevantes para los epóxidos **20** y **23** calculados con B3LYP/6-311G(d,p)

Es claro que la geometría adoptada para estos epóxidos difiere de la observada para los correspondientes epóxidos α . En cuanto a la geometría del anillo oxirano, análogo a lo observado para los derivados **13** y **14**, en los epóxidos **20** y **23** se observa una distancia de enlace C3-O11 algo más larga que la distancia C4-O11. Esto resulta en epóxidos que muestran cierta asimetría en el anillo de tres átomos, lo cual se correlaciona con una menor fuerza del enlace C3-O11 respecto al C4-O11 y por ende una tendencia a sufrir apertura nucleofílica en el carbono alílico.

La conformación molecular generada presenta uno de los oxígenos que forma parte del acetónido (O14) ocupando una posición pseudoaxial. En los epóxidos α , la posición pseudoaxial es adoptada por el otro oxígeno (O12). El apartamiento de la planaridad del doble enlace es similar para todos los epóxidos, independientemente del halógeno o de la cara en la cual se ubique el anillo oxirano.

En la Tabla 36 se presentan los datos termoquímicos y las cargas puntuales para los epóxidos **20** y **23**.

Compuesto	Propiedad ^a	B3LYP/6-311G(d,p)
20	E+ZPE	-1035.365716
	H(298)	-1035.353152
	G(298)	-1035.403518
	q(C3)	0.07
	q(C4)	0.08
23	E+ZPE	-3149.286886
	H(298)	-3149.274061
	G(298)	-3149.325787
	q(C3)	0.07
	q(C4)	0.09

^a q(C3) y q(C4) indican las cargas puntuales sobre dichos átomos

Tabla 36- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y cargas puntuales (NBO) para las especies estudiadas

Una comparación interesante es la estabilidad relativa de los epóxidos α y β . Los resultados obtenidos muestran que la estabilidad de los epóxidos **13** y **20**, y de los derivados **14** y **23**, es idéntica (ver Tabla 32).

Análogo a lo observado para los epóxidos α , para los derivados **20** y **23**, si bien la diferencia no es demasiado pronunciada, el análisis poblacional mediante orbitales naturales indica en ambos casos que el carbono homoalílico tiene una carga puntual más positiva que el C3 del epóxido.

Sin embargo, de acuerdo a algunos resultados experimentales obtenidos en nuestro laboratorio, se ha evidenciado que la apertura de los epóxidos β , tiene lugar en el carbono alílico [97].

Se han llevado a cabo la simulación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , así como el cálculo de las constantes de acoplamiento para ambos epóxidos, aplicando la metodología

descrita anteriormente. En ambos casos se utiliza la metodología B3LYP/6-311G(d, p). Los resultados se presentan en las Tablas 37 y 38.

Compuesto	$\sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ (ppm) ^a	$\sigma_{\text{iso}}(\text{C})$ (ppm) ^a	$\delta_{\text{calculado}}$ (ppm)	$\delta_{\text{experimental}}$ (ppm)
20	25.62 (H8)		6.38	6.42
	28.82 (H9)		3.18	3.49
	28.65 (H10)		3.35	3.63
	27.86 (H13)		4.14	4.54
	27.50 (H15)		4.50	4.61
		30.4 (C1)	154.0	135.5
		50.8 (C2)	133.6	125.6
		130.7 (C3)	53.7	49.6
		125.8 (C4)	58.6	54.5
		102.3 (C5)	82.1	75.0
	102.2 (C6)	82.2	75.5	
23	25.41 (H8)		6.59	6.69
	28.82 (H9)		3.18	3.46
	28.63 (H10)		3.37	3.65
	27.77 (H13)		4.23	4.53
	27.44 (H15)		4.56	4.72
		29.6 (C1)	154.8	128.9
		46.1 (C2)	138.3	125.2
		130.4 (C3)	54.0	50.7
		125.7 (C4)	58.7	54.9
		102.1 (C5)	82.3	74.4
	100.8 (C6)	83.6	77.0	

^a entre paréntesis se presenta el número de átomo

Tabla 37- Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de los epóxidos **20** y **23**

La precisión obtenida es comparable a la observada para el cálculo de desplazamientos químicos en los epóxidos **13** y **14**. Los valores calculados concuerdan bien con los datos experimentales, con errores muy pequeños en la mayoría de los casos, y en general inferiores al 10%. La excepción, una vez más, se presenta para las señales correspondientes a los C1 en el espectro de ^{13}C en ambos epóxidos. En líneas generales, puede afirmarse que la concordancia teórico-experimental obtenida es satisfactoria para una base de tamaño mediano como la empleada.

En la Tabla 38 se presentan los valores calculados para las diferentes constantes de acoplamiento seleccionadas para los epóxidos **20** y **23**.

Compuesto	H-H	$J_{\text{calculada}}$ (Hz)	$J_{\text{experimental}}$ (Hz)
20	H8-H9	4.3	4.3
	H9-H10	3.7	4.1
	H10-H13	2.6	2.7
	H13-H15	6.2	6.8
	H10-H15	1.4	1.8
23	H8-H9	4.4	4.3
	H9-H10	3.7	4.1
	H10-H13	2.6	2.7
	H13-H15	6.3	6.8
	H10-H15	1.4	1.8

Tabla 38- Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los epóxidos **20** y **23**

Como puede observarse, los valores de J calculados muestran una excelente concordancia con los experimentales. Nuevamente, tanto la metodología teórica como la base empleadas, resultan adecuadas para el cálculo teórico del espectro de RMN (desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento).

Análogo a lo discutido previamente, la reproducción correcta del espectro de RMN indica que la geometría calculada es acorde a la obtenida experimentalmente.

4.2.5. Reacciones de apertura de epóxidos en presencia de diferentes catalizadores

Como se describiera en secciones anteriores, las reacciones de apertura de los epóxidos **13** y **14** en presencia de diferentes catalizadores y nucleófilos generan resultados diversos. Se han ensayado un gran número de condiciones diferentes con el fin de explorar el comportamiento de los sistemas empleados.

Se ha observado que los epóxidos vinílicos utilizados no reaccionan eficientemente con nucleófilos oxigenados en presencia de ácidos de Lewis. En particular, se ha invertido un gran esfuerzo en el estudio de las reacciones de apertura catalizadas por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, tanto desde el punto de vista experimental como teórico. Algunos de los resultados obtenidos, serán presentados en ésta y en secciones posteriores.

Adicionalmente, se ha observado que en presencia de un nucleófilo fuerte, como azida de sodio, los epóxidos vinílicos reaccionan cuantitativamente para dar las azidohidrinias correspondientes. Cabe destacar que en estos casos se trabaja en condiciones de catálisis de Brønsted. En particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de NH_4Cl con una mezcla THF/EtOH/ H_2O (3:2:2) como disolvente (ver Figura 95).

En este punto, cabe destacar que para la mayoría de los resultados presentados en adelante, se hará referencia exclusivamente a los parámetros geométricos relevantes para la discusión puntual. Como anexo se adjuntan en formato electrónico, las coordenadas cartesianas de todas las estructuras presentadas.

4.2.5.1. Reacciones de apertura de epóxidos catalizadas por ácidos de Brønsted

La apertura nucleofílica asistida por un ácido de Brønsted se estudia para el epóxido **13**, utilizando azida de sodio como nucleófilo. Los cálculos se realizan con el fin de evaluar la regioquímica de la reacción y estimar el rol catalítico del ácido en la apertura del anillo. Para explorar las estructuras involucradas se utiliza el método semiempírico AM1. Los resultados obtenidos con dicha metodología han mostrado que reproducen razonablemente bien las observaciones experimentales con una fracción del costo computacional, por lo cual se considera un buen punto de partida para otros niveles de teoría. Para llevar a cabo el estudio con un mayor nivel de teoría se ha elegido el método de funcionales de la densidad B3LYP, debido a los resultados satisfactorios obtenidos previamente en el presente trabajo. Adicionalmente, se ha usado ampliamente para estudios teóricos relacionados [98-101].

Considerando las condiciones de reacción, el catalizador ácido de Lewis puede modelarse de diferentes maneras. La apertura se lleva a cabo en presencia de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$, por lo que se calcula la estructura intermedia correspondiente al epóxido **13** protonado. Adicionalmente, con el fin de simular los efectos de un entorno con una menor acidez, se calculan los intermedios generados por la unión del epóxido a una molécula de H_3O^+ o a una molécula de NH_4^+ . Todos los grados de libertad son optimizados y las estructuras se verifican como mínimos mediante el cálculo de las derivadas segundas analíticas.

En primer lugar, se estudian las características del epóxido **13** cuando se une al amonio. Esta especie cumple la función de transferir el protón al oxígeno del epóxido. Las estructuras obtenidas para las metodologías AM1 y B3LYP/6-311G(d,p) se indican en la Figura 116.

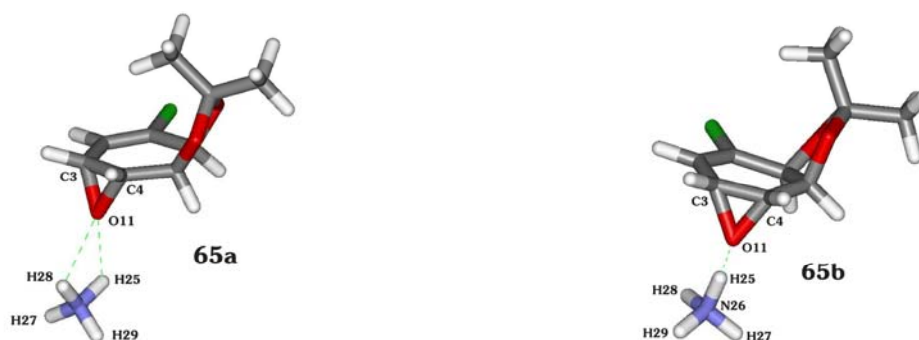


Figura 116- Estructuras de mínima energía AM1 (**65a**) y B3LYP (**65b**) del epóxido **13** y amonio. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 39

Como puede apreciarse, las geometrías obtenidas con ambas metodologías son diferentes. El ion amonio se encuentra unido al oxígeno del epóxido a través de enlace de

hidrógeno para ambos casos. Sin embargo, se observa un único enlace de hidrógeno para la geometría DFT, mientras que en el caso AM1 se presenta una interacción doble.

Los parámetros termoquímicos y geométricos relevantes para el caso en estudio, así como las cargas puntuales se presentan en la Tabla 39.

Compuesto	Propiedad ^a	AM1 ^b	B3LYP/6-311G(d,p)
13	q(C3)	-0.07	0.07
	q(C4)	-0.12	0.10
	d(O11C3)	1.443	1.455
	d(O11C4)	1.435	1.426
65a	E+ZPE	0.335302	
	H(298)	0.352235	
	G(298)	0.288476	
	q(C3)	-0.04	
	q(C4)	-0.09	
	d(O11C3)	1.456	
	d(O11C4)	1.445	
	d(H25O11)	2.252	
	d(H28O11)	3.396	
65b	E+ZPE		-1092.274823
	H(298)		-1092.258524
	G(298)		-1092.319089
	q(C3)		0.10
	q(C4)		0.13
	d(O11C3)		1.499
	d(O11C4)		1.453
	d(H25O11)		1.548

^a las distancias de enlace se expresan en Å

^b para este nivel de teoría, las cargas corresponden al esquema de partición de Mulliken

Tabla 39- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

De modo de simplificar la comparación se han incluido en la tabla algunos datos correspondientes al epóxido **13**. La unión al amonio modifica las características geométricas y electrónicas del epóxido. Para la estructura AM1 (**65a**) las cargas puntuales sobre los átomos C3 y C4 se hacen más positivas si bien el incremento es igual para ambos átomos de carbono. Respecto a la diferencia en las distancias de enlace C3-O11 y C4-O11, la misma pasa de 0.008 Å a 0.011 Å. Si bien ambas distancias se hacen más largas, la distancia C3-O11 lo hace en una mayor extensión. Esto puede implicar que el anillo oxirano se debilita, favoreciendo la apertura en la posición alílica.

A partir del análisis NBO, los resultados B3LYP muestran que las cargas puntuales en los C3 y C4 se incrementan en igual medida respecto al epóxido **13**. Esto implica que la unión al ion amonio aumenta la electrofilia del oxirano. La diferencia en las distancias de enlace C3-O11 y C4-O11 prácticamente se duplica, ya que cambia de 0.029 Å a 0.046 Å, debilitándose en una mayor extensión el enlace con el carbono alílico. Estos resultados indican un aumento de la reactividad en presencia de un catalizador ácido de Brønsted como el amonio.

Adicionalmente se estudia la protonación del epóxido **13**, lo cual es un modelo adecuado para las reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted fuertes. Partiendo del epóxido protonado, durante la minimización de energía la estructura inicial evoluciona rápidamente sin barrera energética detectable, a un intermedio donde el anillo oxirano se abre. Las estructuras AM1 y B3LYP/6-311G(d,p) se indican en la Figura 117.

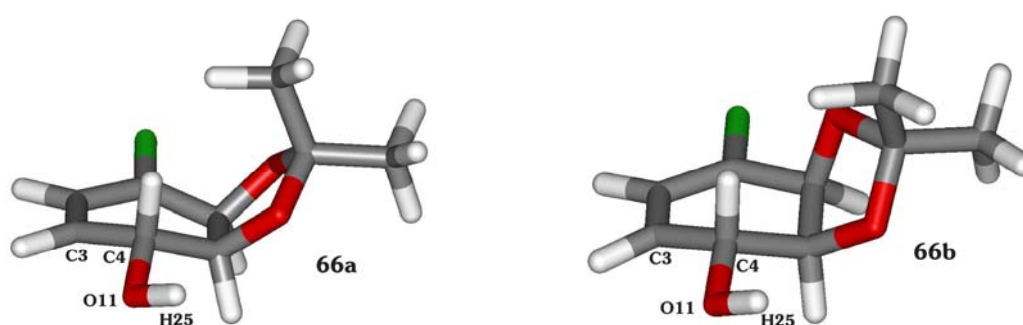


Figura 117- Estructuras de mínima energía AM1 (**66a**) y B3LYP (**66b**) del epóxido **13** protonado. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 40

Para el caso de los intermedios optimizados, las cargas puntuales, los parámetros termoquímicos y geométricos relevantes se presentan en la Tabla 40.

Propiedad ^a	66a (AM1 ^b)	66b (B3LYP/6-311G(d,p))
E+ZPE	0.319665	-1035.701944
H(298)	0.333127	-1035.688533
G(298)	0.279418	-1035.740549
q(C3)	0.09	0.13
q(C4)	-0.08	0.04
d(O11C3)	2.388	2.350
d(O11C4)	1.409	1.393
d(H25O11)	0.968	0.965

^a las distancias de enlace se expresan en Å

^b para este nivel de teoría, las cargas corresponden al esquema de partición de Mulliken

Tabla 40- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

Si bien las estructuras AM1 y B3LYP convergen al mismo tipo de intermedio, las geometrías no son iguales. Así como las geometrías para ambas metodologías difieren en los epóxidos, lo hacen también en los intermedios involucrados en los posibles caminos de reacción. Estas diferencias son importantes en cuanto a la conformación del anillo de ciclohexeno y la ubicación en el mismo de los oxígenos que forman parte del acetónido. Sin embargo, las características esenciales se mantienen. El resultado en ambos casos es una estructura de mínima energía, donde el protón unido al epóxido actúa como un ácido extremadamente fuerte, promoviendo la apertura alílica del anillo. Las cargas puntuales son un claro indicativo de que el C3 es mucho más positivo que el C4, lo cual es consistente con la presencia de una especie carbocatiónica. Esto implica claramente, que en presencia de un ácido lo suficientemente fuerte, el epóxido aumenta notablemente su reactividad, tendiendo a abrirse espontáneamente aún en ausencia de un nucleófilo. Lo más interesante de estos resultados, es que la catálisis ácida ocasiona la apertura del epóxido, aunque eso no es todo. El mismo no sólo tiende a abrirse, sino que lo hace mediante una apertura alílica. Esto es absolutamente consistente con los resultados evidenciados en el laboratorio.

Como siguiente etapa del estudio se propone estudiar los posibles caminos de reacción para las aperturas de epóxidos catalizadas con ácidos de Brønsted. Los resultados obtenidos cuando se protona el epóxido, indican que fácilmente se forma un intermedio carbocatiónico, sin barrera energética detectable. De hecho, no se ha encontrado una estructura de transición correspondiente a la formación de dicho intermedio.

Parece razonable suponer que en dichas condiciones, una vez que el epóxido se protona, genera el intermedio carbocatiónico. El mismo reacciona con un ion azida conduciendo la azidohidrina, producto final de la reacción. Éste es el camino de reacción que se estudia, si bien no se descarta la posibilidad de que dicha transformación transcurra a través de un mecanismo concertado. Se intenta, entonces, localizar la estructura de transición que conecta el intermedio carbocatiónico con la azidohidrina **45**. Para ello se emplea el método semiempírico AM1. Es oportuno mencionar la dificultad observada en la convergencia de tales estructuras, aún para un método semiempírico. Dichas dificultades se incrementan enormemente al aumentar el nivel de teoría. En la mayoría de los casos se hace necesario calcular las frecuencias analíticas en cada uno de los pasos de optimización para lograr la convergencia, con el evidente incremento del costo computacional.

Las estructuras calculadas a nivel AM1 se indican en la Figura 118.

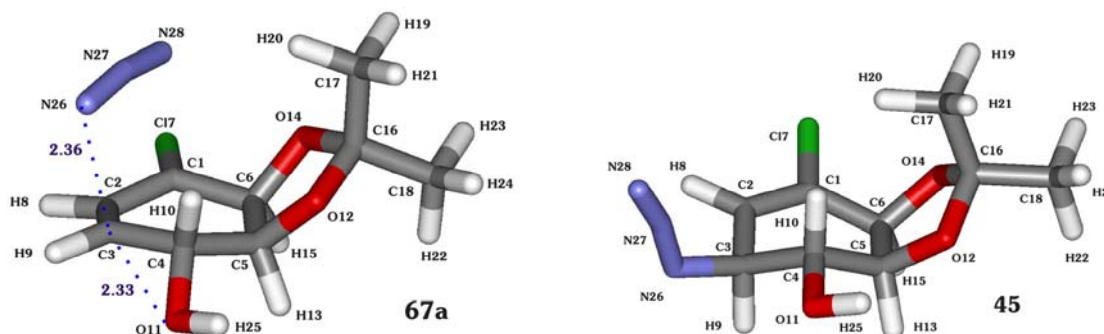


Figura 118- Geometrías AM1 para la estructura de transición **67a** y la azidohidrina producto (**45**). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 41

Los datos relevantes para las especies involucradas en el estudio se presentan en la Tabla 41.

Especie	Propiedad ^a	AM1	B3LYP/6-311G(d,p)
67a (AM1)	E+ZPE	0.250646	-1200.162556
67b (B3LYP)	H(298)	0.266642	-1200.146620
	G(298)	0.207032	-1200.204686
	Erelativa	63.70	30.98
	d(O11C3)	2.333	2.364
	d(O11C4)	1.426	1.421
	d(N26C3)	2.360	2.215
	θ (N26C3C2)	93.6	95.2
	θ (C1C2C3C4)	-16.6	-19.3
	45	E+ZPE	0.149135
H(298)		0.165219	-1200.195757
G(298)		0.104739	-1200.255464
Erelativa		0.00	0.00
d(O11C3)		2.399	2.398
d(O11C4)		1.416	1.414
d(N26C3)		1.455	1.486
θ (N26C3C2)		114.3	110.7
θ (C1C2C3C4)		37.1	20.6

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados. Las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 41- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

Cabe destacar que la localización de la estructura de transición resulta difícil. Si se parte del intermedio carbocatiónico, adicionando azida, la estructura no converge a un complejo inicial, sino que en todos los intentos conduce a la azidohidrina producto. Si por otro lado se restringen algunos grados de libertad (como la distancia entre el grupo azida y el C3), la optimización conduce a una estructura con energía relativa muy elevada. La estructura de transición finalmente se localiza partiendo del producto (**45**), realizando un scan relajado de la PES, considerando la coordenada de reacción. En particular, se aumenta sucesivamente la distancia N26-C3, optimizando los restantes grados de libertad. Partiendo de la estructura de mayor energía en función de la distancia mencionada, se optimiza la estructura de transición. Se encuentra entonces, un punto de ensilladura de primer orden, con una frecuencia imaginaria ($401i\text{ cm}^{-1}$) correspondiente a un único valor propio de la matriz de constantes de fuerza. Se verifica mediante un análisis de los vectores propios que dicha estructura de transición es la deseada.

Partiendo de la geometría calculada por AM1, se optimiza la estructura de transición a nivel DFT, utilizando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p). La estructura del punto de ensilladura de primer orden encontrado se presenta en la Figura 119. Existen ciertas diferencias entre las estructuras **67a** y **67b**. En general, como se ha visto, en la mayoría de los estudios discutidos, existen diferencias en la conformación que adopta el anillo de ciclohexeno y los oxígenos que forman parte del acetónido. Esas mismas diferencias se mantienen en la estructura de transición encontrada. Desde el punto de vista energético, la Erelativa (ver Tabla 41) es muy diferente entre una y otra metodología. Debido a los resultados satisfactorios que ha mostrado la metodología B3LYP y la base escogida, es razonable suponer que los resultados DFT son más precisos.

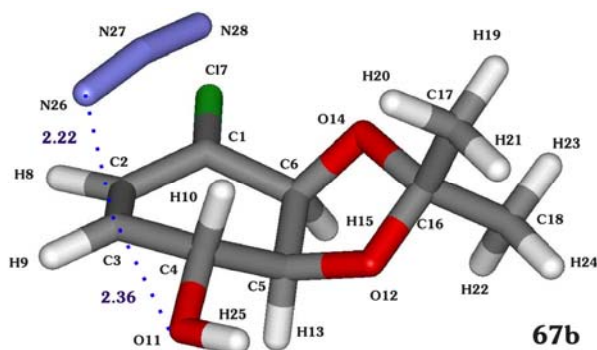


Figura 119- Geometría B3LYP para la estructura de transición **67b**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en la Tabla 41

Como parte del estudio de las reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted, se calculan las estructuras correspondientes a los productos de apertura con azida (**45** y **46**), así como los correspondientes aminoalcoholes generados por la reducción de las azidohidrinas en condiciones de Staudinger (**47** y **48**). En todos los casos, los cálculos se llevan a cabo utilizando B3LYP/6-311G(d,p). Las estructuras de mínima energía para los derivados **45** y **46** se muestran en la Figura 120 y los datos geométricos seleccionados, así como los parámetros energéticos relevantes, se presentan en la Tabla 42.

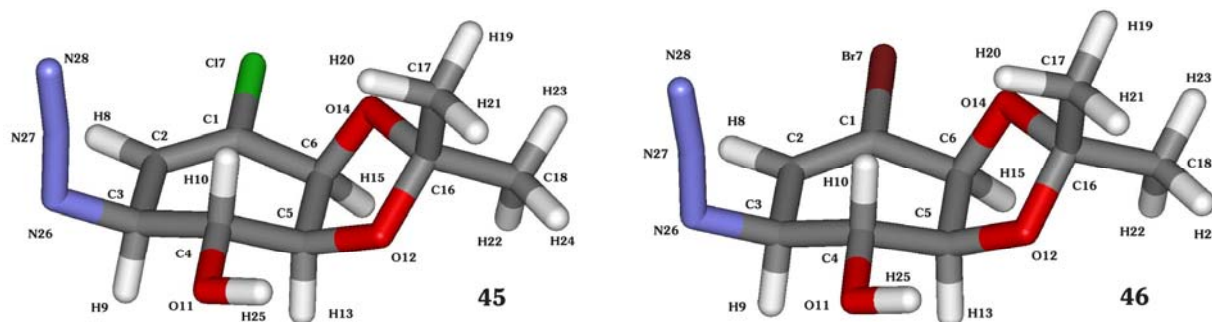


Figura 120- Estructuras optimizadas para los productos **45** y **46**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 42-44

Parámetro ^a	45	Parámetro ^a	46
d(C1C2)	1.333	d(C1C2)	1.330
d(C2C3)	1.515	d(C2C3)	1.516
d(C3C4)	1.529	d(C3C4)	1.529
d(C4C5)	1.530	d(C4C5)	1.530
d(C5C6)	1.534	d(C5C6)	1.535
d(C17C1)	1.759	d(Br7C1)	1.919
d(H8C2)	1.084	d(H8C2)	1.084
d(N26C3)	1.486	d(N26C3)	1.485
θ (C1C2C3)	122.9	θ (C1C2C3)	122.9
θ (C2C3C4)	110.5	θ (C2C3C4)	110.5
θ (C17C1C2)	120.9	θ (Br7C1C2)	120.7
θ (C1C2C3C4)	20.6	θ (C1C2C3C4)	20.8
θ (H9C3C4H10)	-172.2	θ (H9C3C4H10)	-172.6
θ (H10C4C5H13)	174.3	θ (H10C4C5H13)	174.4
θ (O12C5C6O14)	-30.3	θ (O12C5C6O14)	-30.2
θ (O12C5C4H10)	55.4	θ (O12C5C4H10)	55.5
E+ZPE	-1200.211932	E+ZPE	-3314.133352
H(298)	-1200.195732	H(298)	-3314.116884
G(298)	-1200.255318	G(298)	-3314.177812

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

Tabla 42- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

Las estructuras de mínima energía de las azidohidrinas **45** y **46** son muy similares, exceptuando obviamente la distancia C-halógeno. Mediante un análisis cuidadoso de los ángulos diedros pueden obtenerse conclusiones importantes. Como se mencionara, la asignación estructural para los productos en estudio se lleva a cabo mediante espectroscopía de RMN. La medida de las constantes de acoplamiento es esencial para la confirmación de la estereoquímica relativa entre el grupo azida y el alcohol, una estrategia recurrente en el presente trabajo. Los valores obtenidos para $^3J_{H9-H10}$ y $^3J_{H10-H13}$ son 8.6 Hz para ambas constantes tanto en el derivado **45** como en el **46**. Los valores de J encontrados frecuentemente para protones con orientación relativa *trans* en sistemas similares, se encuentran en el entorno de 8-9 Hz, mientras que para protones *cis*, los valores de J son cercanos a 4-5 Hz (ver Figura 83). Los valores obtenidos indican que el H10 tiene una relación *trans* con los protones H9 y H13. Mediante una inspección de los valores de los ángulos diedros $\theta(H9C3C4H10)$ y $\theta(H10C4C5H13)$ puede verse que las estructuras obtenidas tienen a los hidrógenos mencionados prácticamente antiparalelos. Así, puede concluirse que las geometrías de mínima energía para ambas azidohidrinan representan adecuadamente las geometrías determinadas experimentalmente. Adicionalmente, se observa que los hidrógenos H9, H10 y H13 adoptan una posición prácticamente axial, mientras que el oxígeno O12 se mantiene en una posición ecuatorial. Esto se evidencia mediante el valor del ángulo diedro $\theta(O12C5C4H10)$, el cual es muy cercano a 60° .

Se realiza el estudio teórico de los espectros de RMN de 1H y ^{13}C de las azidohidrinan **45** y **46**, utilizando el funcional B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p). Los resultados (en ppm) de las constantes de apantallamiento isotrópico (σ_{iso}) y de desplazamiento químico (δ) para los átomos seleccionados, respecto a la referencia TMS, se presentan en la Tabla 43.

Asimismo, los valores calculados para las constantes de acoplamiento para los diferentes protones se indican en la Tabla 44.

Resultados y discusión

Compuesto	$\sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ (ppm) ^a	$\sigma_{\text{iso}}(\text{C})$ (ppm) ^a	$\delta_{\text{calculado}}$ (ppm)	$\delta_{\text{experimental}}$ (ppm)
45	26.03 (H8)		5.97	5.89
	28.34 (H9)		3.66	3.98
	28.28 (H10)		3.72	3.72
	28.20 (H13)		3.80	4.19
	27.51 (H15)		4.49	4.63
		37.9 (C1)	146.5	131.3
		48.5 (C2)	135.9	127.1
		117.8 (C3)	66.6	61.6
		110.2 (C4)	74.2	73.4
		98.6 (C5)	85.8	78.2
	102.6 (C6)	81.8	76.0	
46	25.82 (H8)		6.18	6.13
	28.31 (H9)		3.69	3.93
	28.24 (H10)		3.76	3.73
	28.17 (H13)		3.83	4.18
	27.44 (H15)		4.56	4.71
		37.9 (C1)	146.5	121.0
		47.2 (C2)	137.2	131.2
		117.0 (C3)	67.4	62.6
		110.3 (C4)	74.1	73.3
		98.5 (C5)	85.9	78.2
	101.1 (C6)	83.3	77.0	

Tabla 43- Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de las azidohidrinadas **45** y **46**

Compuesto	H-H	$J_{\text{calculada}}$ (Hz)	$J_{\text{experimental}}$ (Hz)
45	H8-H9	2.3	2.1
	H9-H10	7.8	8.5
	H10-H13	8.3	8.6
	H13-H15	5.9	6.4
46	H8-H9	2.4	2.1
	H9-H10	7.9	8.6
	H10-H13	8.2	8.6
	H13-H15	6.0	6.3

Tabla 44- Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de las azidohidrinadas **45** y **46**

Los desplazamientos químicos calculados concuerdan con los datos experimentales, obteniéndose errores inferiores al 10%, si bien se observa un error mayor para las señales correspondientes a los C1 en el espectro de ^{13}C para ambos derivados. En cuanto a las constantes de acoplamiento, la concordancia es muy buena en ambos casos.

Por ello, es posible afirmar que las estructuras calculadas representan adecuadamente a las azidohidrinas obtenidas experimentalmente.

Las estructuras de mínima energía para los derivados **47** y **48** se muestran en la Figura 121. En la Tabla 45, se presentan los datos geométricos seleccionados, así como los parámetros energéticos relevantes.

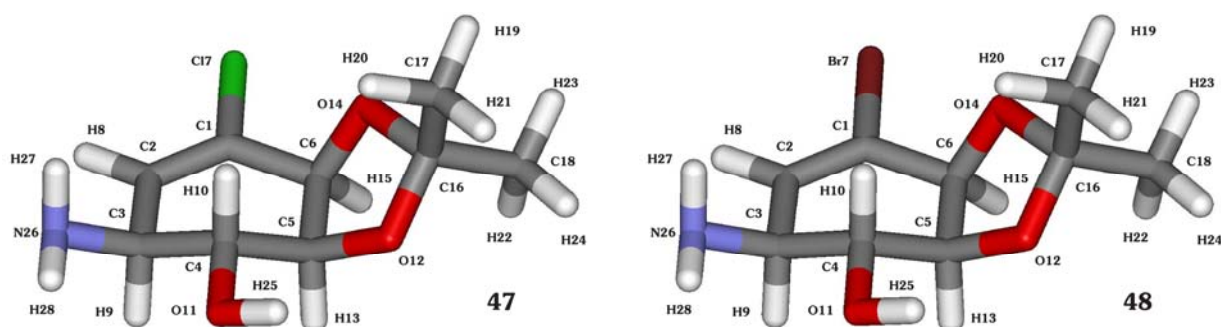


Figura 121- Estructuras optimizadas para los productos **47** y **48**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 45-47

Parámetro ^a	47	Parámetro ^a	48
d(C1C2)	1.330	d(C1C2)	1.331
d(C2C3)	1.511	d(C2C3)	1.512
d(C3C4)	1.532	d(C3C4)	1.531
d(C4C5)	1.526	d(C4C5)	1.525
d(C5C6)	1.536	d(C5C6)	1.537
d(C17C1)	1.763	d(Br7C1)	1.922
d(H8C2)	1.084	d(H8C2)	1.084
d(N26C3)	1.465	d(N26C3)	1.465
θ (C1C2C3)	123.0	θ (C1C2C3)	122.9
θ (C2C3C4)	109.6	θ (C2C3C4)	
θ (C17C1C2)	120.9	θ (Br7C1C2)	120.7
θ (C1C2C3C4)	21.9	θ (C1C2C3C4)	22.0
θ (H9C3C4H10)	-175.8	θ (H9C3C4H10)	-176.0
θ (H10C4C5H13)	174.8	θ (H10C4C5H13)	174.8
θ (O12C5C6O14)	-29.6	θ (O12C5C6O14)	-29.4
θ (O12C5C4H10)	55.5	θ (O12C5C4H10)	55.6
E+ZPE	-1091.946117	E+ZPE	-3205.867459
H(298)	-1091.931307	H(298)	-3205.852380
G(298)	-1091.986289	G(298)	-3205.908712
q(O11)	-0.75	q(O11)	-0.75
q(N26)	-0.82	q(N26)	-0.82

^a las distancias de enlace se expresan en Å, los ángulos de enlace y diedros en grados

Tabla 45- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

Nuevamente, las estructuras optimizadas de ambos aminoalcoholes son muy semejantes, pudiendo arribarse a conclusiones absolutamente análogas a las mencionadas para las azidohidrinadas. Para el derivado **47**, $^3J_{H9-H10} = 8.2$ Hz y $^3J_{H10-H13} = 8.3$ Hz, mientras que para **48**, los valores determinados experimentalmente son 8.3 Hz y 8.4 Hz, respectivamente. Como se comentara, tales valores de J se corresponden con una orientación relativa *trans* de los protones vecinales. Los ángulos diedros θ (H9C3C4H10) y θ (H10C4C5H13) son aproximadamente 180° , para ambos aminoalcoholes, lo cual permite concluir que las estructuras calculadas están de acuerdo a los resultados espectroscópicos. Finalmente, se observa una orientación prácticamente axial para los hidrógenos H9, H10 y H13, mientras que el valor del ángulo diedro θ (O12C5C4H10), muy próximo a 60° , permite afirmar que el O12 adopta una posición ecuatorial.

Se lleva a cabo el estudio teórico de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los aminoalcoholes **47** y **48**, utilizando la metodología descrita previamente con el funcional B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p). Los resultados (en ppm) de las constantes de apantallamiento isotrópico (σ_{iso}) y de desplazamiento químico (δ) para los átomos seleccionados, respecto a la referencia TMS, se presentan en la Tabla 46.

Resultados y discusión

Los valores calculados para las constantes de acoplamiento para los diferentes protones se indican en la Tabla 47.

Compuesto	$\sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ (ppm) ^a	$\sigma_{\text{iso}}(\text{C})$ (ppm) ^a	$\delta_{\text{calculado}}$ (ppm)	$\delta_{\text{experimental}}$ (ppm)
47	25.91 (H8)		6.09	5.95
	28.88 (H9)		3.12	3.41
	28.90 (H10)		3.10	3.53
	28.25 (H13)		3.75	4.17
	27.48 (H15)		4.52	4.62
		40.0 (C1)	144.4	129.9
		41.2 (C2)	143.2	131.2
		124.6 (C3)	59.8	53.0
		101.0 (C4)	83.4	74.2
		98.6 (C5)	85.8	78.6
		102.0 (C6)	82.4	76.3
48	25.71 (H8)		6.29	6.17
	28.95 (H9)		3.05	3.30
	28.85 (H10)		3.15	3.48
	28.23 (H13)		3.77	4.17
	27.41 (H15)		4.59	4.69
		40.3 (C1)	144.1	119.0
		36.7 (C2)	147.7	136.5
		123.7 (C3)	60.7	54.2
		101.1 (C4)	83.3	74.8
		98.4 (C5)	86.0	78.9
		100.4 (C6)	84.0	77.1

Tabla 46- Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados de los aminoalcoholes **47** y **48**

Compuesto	H-H	$J_{\text{calculada}}$ (Hz)	$J_{\text{experimental}}$ (Hz)
47	H8-H9	2.3	2.2
	H9-H10	7.3	8.0
	H10-H13	7.3	8.2
	H13-H15	6.0	6.3
48	H8-H9	2.4	2.0
	H9-H10	7.0	8.3
	H10-H13	7.3	8.4
	H13-H15	6.2	6.3

Tabla 47- Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los aminoalcoholes **47** y **48**

Los desplazamientos químicos calculados concuerdan con los datos experimentales, obteniéndose errores inferiores al 10%, si bien se observa un error mayor para las señales correspondientes a los C1 en el espectro de ^{13}C para ambos aminoalcoholes. Respecto a las constantes de acoplamiento, si bien las diferencias entre los valores calculados y los experimentales son mayores a las observadas para los epóxidos, la concordancia es aceptable en ambos casos.

Por ello, se considera que las estructuras calculadas representan adecuadamente a los sistemas obtenidos en el laboratorio.

4.2.5.2. Reacciones de apertura de epóxidos catalizadas por ácidos de Lewis

Se han empleado diferentes ácidos de Lewis como catalizadores para la apertura de epóxidos, entre los cuales se encuentran CeCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Los resultados obtenidos son muy diversos y en algunos casos inesperados, por lo que se plantean una serie de interrogantes respecto a las reacciones catalizadas por ácidos de Lewis. En particular, el comportamiento de los epóxidos vinílicos derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ha sido el más estudiado desde el punto de vista experimental.

Existen varios aspectos que pretenden explicarse mediante estudios teóricos. En primer lugar, la baja reactividad observada frente a nucleófilos oxigenados, particularmente las bromohidrinas derivadas de *cis*-ciclohexadienodiolos y el alcohol 4-metoxibencílico. Sin embargo, se observa que un nucleófilo presumiblemente más débil como el ácido *m*-clorobenzoico reacciona más fácilmente que los alcoholes mencionados. Adicionalmente, se observa la formación de las fluorohidrinas productos de la apertura donde el nucleófilo que se incorpora al epóxido proviene del ácido de Lewis. Resulta inesperado que esta sea la reacción que tiene lugar en presencia de los nucleófilos oxigenados. Todos estos aspectos pretenden ser explorados a través de una serie de estudios teóricos que se presentan en las secciones siguientes.

4.2.5.2.1. Características estructurales y electrónicas de los complejos epóxido- BF_3

Tradicionalmente se acepta que la apertura de epóxidos con un alcohol es facilitada por la unión del ácido de Lewis al átomo de oxígeno del oxirano, por lo que resulta interesante el estudio de los diferentes complejos posibles entre el epóxido **13** y BF_3 . En todos los casos se emplean tanto el método semiempírico AM1 como el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de base 6-311G(d,p).

En este caso, en principio, existen seis posibles isómeros, según el BF_3 interactúe con los seis pares de electrones de los tres oxígenos. El primer isómero que se investiga es aquel en el cual el ácido de Lewis interactúa con el oxígeno del epóxido. Esta es la interacción que supuestamente favorece la apertura del anillo oxirano.

Las estructuras de mínima energía se indican en la Figura 122.



Figura 122- Estructuras optimizadas para los complejos **68a** (AM1) y **68b** (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49

A partir de la geometría inicial se optimizan todos los grados de libertad de las estructuras para ambos niveles de teoría. Como puede observarse, los resultados obtenidos para la metodología AM1 son sustancialmente diferentes. Con dicha metodología, se obtiene una estructura con una distancia B25-O11 mucho mayor que la obtenida para la optimización DFT, lo cual indica que no se forma un verdadero enlace B-O.

En segundo lugar, se estudia el complejo donde el BF₃, aún unido al oxígeno del epóxido se orienta hacia el anillo ciclohexeno en lugar de alejarse del mismo (Figura 123).



Figura 123- Estructuras optimizadas para los complejos **69a** (AM1) y **69b** (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49

Como puede observarse, en ambos casos la interacción con el BF₃ es relativamente más débil que la obtenida para el complejo **68b**. Particularmente, es notoria la diferencia que existe entre **69b** y **68b**. Esto indica que existe una preferencia del ácido de Lewis por una de las caras del epóxido, lo cual se confirma mediante un análisis de los datos termoquímicos (Tablas 48 y 49). Cuando el BF₃ interactúa con los pares libres del oxígeno, adopta una estructura piramidal debido a la transferencia de densidad electrónica desde los pares solitarios del oxígeno al orbital vacante del boro. Así, aún cuando la interacción sea más débil para el complejo **69b** que para el **68b**, la misma existe, ya que se observa cierta piramidalización del BF₃, el cual en ausencia de una base de Lewis adopta una geometría perfectamente plana. Es importante mencionar que la convergencia de todos

los complejos estudiados es difícil, probablemente debido a que se optimizan coordenadas con constantes de fuerza muy diferentes. Esto hace necesario realizar la evaluación de las derivadas segundas al inicio de la optimización y en algunos casos en cada paso de la misma.

Finalmente, la interacción del ácido de Lewis con los oxígenos del acetal da lugar a dos complejos estables que son los que se consideran en el estudio. Estos complejos resultan de la unión del BF_3 al oxígeno más cercano al cloro (complejo **70**) o al oxígeno distal al mismo (complejo **71**) (Figuras 124 y 125).

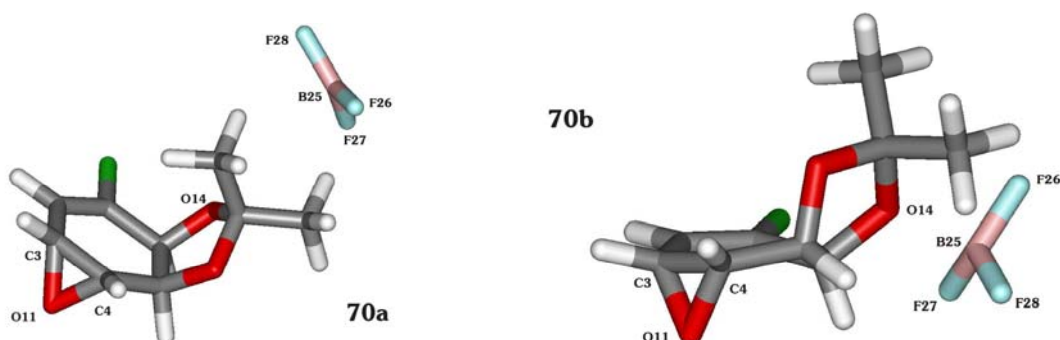


Figura 124- Estructuras optimizadas para los complejos **70a** (AM1) y **70b** (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49

Los complejos obtenidos no presentan una interacción fuerte entre el BF_3 y el O14. Sin embargo, en la estructura B3LYP se modifica el ángulo diedro B25F26F27F28 mostrando que el residuo correspondiente al ácido de Lewis se desvía de la planaridad, lo cual es un indicativo de que existe cierta interacción donador-aceptor.

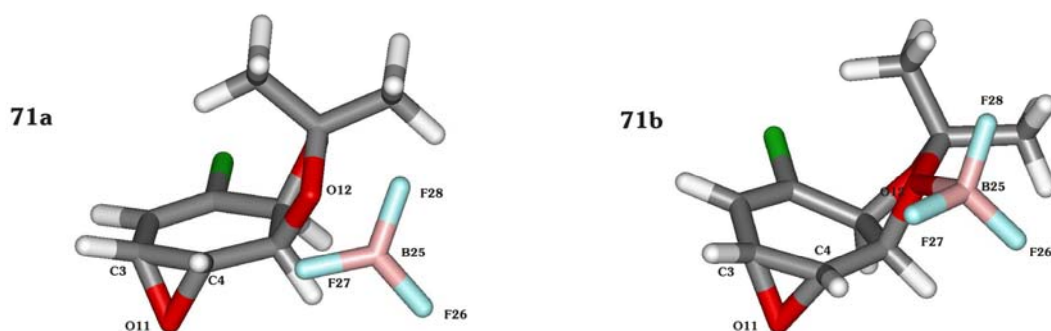


Figura 125- Estructuras optimizadas para los complejos **71a** (AM1) y **71b** (B3LYP). La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros descritos en las Tablas 48 y 49

En el caso de los complejos **71**, para la geometría B3LYP se observa una interacción fuerte entre el B25 y el O12, no así para la optimización AM1. Así como en otros estudios realizados el método semiempírico empleado logra reproducir razonablemente bien los

Resultados y discusión

resultados obtenidos con DFT, en el caso de los complejos con BF_3 se observan discrepancias importantes entre ambas metodologías. En las Tablas 48 y 49 se presentan los datos geométricos relevantes y los parámetros termoquímicos para todos los complejos calculados.

Propiedad ^a	68a	69a	70a	71a
E+ZPE	-0.214152	-0.214014	-0.214108	-0.213823
H(298)	-0.197029	-0.196076	-0.195427	-0.194940
G(298)	-0.268683	-0.268135	-0.268791	-0.271703
Erelativa	0.00	0.09	0.03	0.21
q(C3)	-0.07	-0.07	-0.07	-0.07
q(C4)	-0.12	-0.12	-0.12	-0.12
d(O11C3)	1.444	1.444	1.443	1.443
d(O11C4)	1.435	1.435	1.435	1.435
$\theta(\text{B25F26F27F28})$	0.4	-0.4	-0.3	-0.2

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados. Las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 48- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales (Mulliken) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

Propiedad ^a	68b	69b	70b	71b
E+ZPE	-1360.024415	-1360.019514	-1360.019478	-1360.020968
H(298)	-1360.007159	-1360.001693	-1360.002385	-1360.004013
G(298)	-1360.069786	-1360.066627	-1360.063325	-1360.064719
Erelativa	0.00	3.08	3.10	2.16
q(C3)	0.10	0.09	0.07	0.07
q(C4)	0.12	0.12	0.10	0.08
d(O11C3)	1.503	1.471	1.454	1.453
d(O11C4)	1.454	1.439	1.424	1.428
$\theta(\text{B25F26F27F28})$	21.3	-13.2	-22.1	-23.2

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados. Las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 49- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales (NBO) y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

La discusión se centra en los resultados obtenidos mediante funcionales de la densidad, ya que como se ha comentado, en el caso en estudio el método semiempírico AM1 no proporciona resultados adecuados, ya que ninguna de las estructuras obtenidas es un

verdadero complejo, la interacción es prácticamente inexistente, no se observan cambios geométricos relevantes y todas las estructuras son igualmente estables. Asimismo, la energía de dichas estructuras corresponde a la suma de las energías del epóxido y BF_3 y no a la energía de un complejo entre ambos.

El complejo **68b** resulta ser el más estable de los cuatro estudiados. Como se mencionara, normalmente se asume que la apertura de un epóxido catalizada con BF_3 ocurre mediante la complejación del ácido de Lewis al oxígeno del oxirano, aumentando la reactividad del mismo. Estos resultados parecen estar de acuerdo con dicho modelo de reacción. La unión del BF_3 al epóxido ocasiona una muy pequeña modificación en las cargas puntuales sobre los átomos C3 y C4, por lo que no es concluyente en sí misma. Mediante una comparación de las distancias de enlace C3-O11 y C4-O11 entre sí y con las correspondientes al epóxido **13**, se puede concluir que la interacción con BF_3 debilita ambos enlaces, aunque no en la misma extensión. La diferencia entre ambas distancias para el epóxido **13** es de 0.029 Å, mientras que en el complejo **68b** la misma aumenta a 0.049 Å. Estos resultados permiten inferir que la interacción con el ácido de Lewis favorece la apertura del epóxido en la posición alílica. Es decir, el catalizador aumenta la regioselectividad de la apertura y facilita la reacción respecto al epóxido sin coordinar.

El complejo **69b** tiene una energía unas 3 kcal/mol mayor que la energía del complejo **68b**. Es decir que el BF_3 muestra cierta selectividad en la orientación que adopta respecto al anillo de ciclohexeno, siendo más favorable aquella conformación donde el ácido de Lewis se aleja del mismo. En **69b**, si bien las distancias de enlace C3-O11 y C4-O11 se alargan, lo hacen en una menor magnitud, y la diferencia entre ambas es menos pronunciada (0.032 Å). Puede concluirse entonces, que **68b** no sólo es más estable que **69b**, sino que también debilita en una mayor extensión los enlaces C-O del epóxido y, consiguientemente, facilita más la apertura del mismo.

Finalmente, la interacción con los oxígenos del acetal da lugar a los dos complejos restantes, **70b** y **71b**. Ambos resultan menos estables que **68b** y evidentemente, estos complejos no modifican la electrofilia del epóxido. Esto último puede apreciarse claramente al comparar una vez más las distancias de enlace C3-O11 y C4-O11. No se observa una modificación respecto a las mismas con respecto al epóxido **13**. A partir de los resultados obtenidos, puede decirse que estos dos últimos complejos no son importantes en el proceso de apertura, ya que su energía es mayor y no intervienen directamente en la facilitación de la ruptura del anillo. Se estudian con el fin de determinar si efectivamente la unión más favorable en una molécula con más de un potencial sitio de interacción, es la que frecuentemente se postula como la responsable de la actividad catalítica del BF_3 .

A partir del estudio realizado, se identifica el complejo potencialmente responsable de la apertura catalizada por BF_3 , **68b**. Dicho complejo será el utilizado, entonces, para estudios adicionales.

A diferencia de algunos de los resultados obtenidos con ácidos de Brønsted, la unión al BF_3 genera complejos donde se mantiene la integridad del anillo oxirano. Si bien la coordinación al ácido de Lewis modifica las características geométricas del epóxido, durante la optimización de la geometría no se genera un intermedio catiónico en el C3 por apertura del anillo. Sin embargo, es posible que dicho intermedio exista y que el complejo inicial no evolucione al mismo debido a la existencia de una barrera energética importante. Se intenta

entonces, forzar la optimización del mismo partiendo de una geometría inicial con un C3 trigonal.

Para llevar a cabo el estudio se emplea el método de funcionales de la densidad B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p). Se obtienen resultados sustancialmente diferentes dependiendo de la distancia inicial C3-O11. Si la misma se encuentra en el entorno de los 2.0 Å, la geometría evoluciona al complejo **68b**. Por otro lado, si dicha distancia es aproximadamente 2.5 Å, el cálculo converge a una estructura completamente diferente (Figura 126).

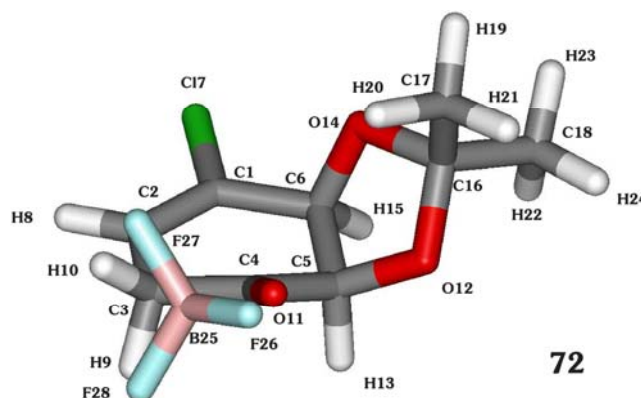


Figura 126- Estructura **72** obtenida a partir del complejo **68b** a través de un rearrreglo mediado por BF_3

El rearrreglo de epóxidos a compuestos carbonílicos, catalizado por ácidos de Lewis es una reacción conocida en química orgánica. Generalmente se postula que la reacción procede por coordinación de una molécula del ácido de Lewis al átomo de oxígeno del oxirano con posterior ruptura del enlace C-O. Este enlace se rompe formando un centro deficiente en electrones en el carbono del epóxido que estabilice mejor dicha deficiencia. Finalmente ocurre la migración de un sustituyente al carbono adyacente con la formación concomitante de un compuesto carbonílico [102-104].

No se ha descrito la observación experimental de tal rearrreglo para el epóxido **13** en presencia de BF_3 , si bien es posible que el mismo se obtenga minoritariamente y no se haya caracterizado previamente. Desde el punto de vista teórico, existen algunos trabajos donde se estudia el rearrreglo epóxido-carbonilo, utilizando funcionales de la densidad. Cabe destacar que tales estudios se realizan sobre moléculas simples, epóxidos acíclicos con un número reducido de átomos de carbono [20,105].

Se ha intentado sin éxito encontrar la estructura de transición correspondiente al rearrreglo que conduce de **68b** a **72**. Finalmente, se optimiza la geometría de la cetona producto del rearrreglo utilizando la misma metodología teórica (**73**). Esta especie corresponde a **72** sin coordinarse al ácido de Lewis. En la Tabla 50, se presentan los datos termoquímicos para las especies estudiadas. Para simplificar la comparación entre especies unidas a BF_3 y especies sin coordinar, se incluyen los datos correspondientes al complejo **68b** y al epóxido **13**.

Propiedad ^a	68b	72	13	73
E+ZPE	-1360.024415	-1360.061307	-1035.367102	-1035.408531
H(298)	-1360.007159	-1360.043485	-1035.354478	-1035.396057
G(298)	-1360.069786	-1360.107691	-1035.405297	-1035.447754
Erelativa	23.15	0.00	26.00	0.00

^a las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 50- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar y energías libres a 298.15 (en hartrees) para las especies estudiadas

Como puede observarse, el complejo **72**, producto del rearreglo, resulta mucho más estable que **68b**, probablemente debido a la estabilidad del enlace carbonilo. La misma tendencia se obtiene para los correspondientes compuestos sin BF₃, resultando más estable la cetona que el epóxido. Estos resultados teóricos plantean la posibilidad futura del estudio experimental del rearreglo que conduce a la cetona, la cual puede ser posteriormente funcionalizada de modo de obtener dímeros con diferentes arquitecturas tridimensionales.

4.2.5.2.2. Estudio teórico de algunos complejos de metanol, ácido acético, dimetil éter, dietil éter y óxido de etileno con trifluoruro de boro

La apertura de epóxidos catalizada con BF₃ ocupa un lugar central en el presente proyecto de Tesis. Si bien se ha mencionado en diversas oportunidades que la apertura es facilitada por la unión del ácido de Lewis al epóxido, el mecanismo exacto en disolventes apróticos no ha sido investigado en profundidad. Los resultados experimentales evidencian que la apertura del epóxido **13** catalizada con BF₃ en diclorometano ocurre más fácilmente cuando el nucleófilo es ácido *m*-clorobenzoico que con alcohol 4-metoxibencílico. Tratando de explicar este comportamiento y debido a la falta de conocimiento del mecanismo exacto, se llevan a cabo diferentes estudios teóricos. Uno de los aspectos desconocidos es la naturaleza de los complejos reactivos de BF₃. El complejo más utilizado en síntesis orgánica es BF₃·OEt₂, si bien existen otros reactivos comerciales disponibles.

Así, se lleva a cabo un estudio inicial de los complejos BF₃·MeOH, BF₃·(MeOH)₂, BF₃·Et₂O, BF₃·AcOH, BF₃·(AcOH)₂, BF₃·Me₂O y del complejo formado entre BF₃ y óxido de etileno (OE), de modo de obtener información sobre la estructura y la estabilidad relativa de dichas especies en situaciones más complejas como las que se presentan en las reacciones llevadas a cabo en este trabajo.

Para no extender innecesariamente el texto, en esta sección se comentan las conclusiones obtenidas a partir de estos estudios. Los mismos han sido publicados, adjuntándose el artículo como anexo [106].

Todos los complejos se estudian a nivel *ab initio* y DFT. Se utiliza la teoría de perturbaciones de segundo orden de Møller-Plesset a nivel post-HF y a nivel DFT se emplean tanto el funcional de Perdew-Burke-Erzenhoff (PBE) como el funcional de tres parámetros conectado adiabáticamente de Becke-Lee-Yang y Parr (B3LYP). Los conjuntos de base empleados son 6-31G(d) y 6-311++G(3df,2pd).

La mayoría de estos complejos han sido completamente caracterizados por primera vez en trabajo que se discute, y todos ellos han sido calculados con mejores niveles de teoría en

aquellos casos donde existen descripciones previas. La comparación entre los datos teóricos y los experimentales, cuando los mismos se encuentran disponibles, indica que la precisión obtenida es adecuada.

La estabilidad obtenida para los diferentes complejos es la siguiente: $\text{BF}_3 \cdot (\text{AcOH})_2 > \text{BF}_3 \cdot (\text{MeOH})_2 > \text{BF}_3 \cdot \text{AcOH} > \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} > \text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O} > \text{OE} \cdot \text{BF}_3$.

En cuanto a las reacciones de apertura de epóxidos, estos resultados indican que el ácido de Lewis será transferido del eterato original al nucleófilo (un alcohol o un ácido carboxílico) en lugar de unirse al epóxido como se sugiere tradicionalmente.

Estos resultados sugieren que el BF_3 prepara al complejo nucleofílico de tal forma que el protón del metanol o del ácido acético es transferido al electrófilo o al BF_3 (estando disponible posteriormente para transferirse al oxígeno del epóxido abierto).

Los resultados obtenidos llevan a realizar estudios similares para las moléculas involucradas en las reacciones llevadas a cabo en el laboratorio. Dichos estudios se presentan en las secciones siguientes.

4.2.5.2.3. Estudio teórico de la apertura de epóxidos vinílicos catalizada por BF_3 . Reactividad diferencial de alcohol 4-metoxibencílico y ácido *m*-clorobenzoico

Experimentalmente se observa que la apertura catalizada por BF_3 en diclorometano se lleva a cabo más fácilmente con ácido *m*-clorobenzoico que con alcohol 4-metoxibencílico. Con el fin de explicar estos resultados, se lleva a cabo el estudio teórico de los reactivos involucrados y de los posibles complejos entre BF_3 y los potenciales nucleófilos participantes de la apertura del epóxido **13**.

Todos las especies se estudian a nivel DFT, utilizando el funcional B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p).

En el presente estudio se abordan diferentes aspectos. Una de las metas del mismo es determinar la estabilidad relativa de los diferentes complejos. De existir diferencias, la reactividad observada puede devenir de factores termoquímicos. Otro factor importante es la diferencia en el contenido electrónico de los nucleófilos, el cual es evaluado mediante el análisis de las cargas puntuales sobre los diferentes átomos de oxígeno de los mismos. En cuanto a esto último, es relevante comparar las cargas en los reactivos libres y complejados a BF_3 . Las cargas puntuales se obtienen en todos los casos utilizando el análisis NBO.

Las estructuras optimizadas del alcohol 4-metoxibencílico (**74**) y del ácido *m*-clorobenzoico (**75**) se muestran en la Figura 127. Sólo se incluyen algunos parámetros geométricos relevantes para la discusión el estudio que se presenta, ya que como se comentara con anterioridad, se adjuntan coordenadas cartesianas de las geometrías optimizadas para todas las moléculas calculadas. Los parámetros termoquímicos, las cargas puntuales y los datos geométricos considerados se presentan en la Tabla 51.

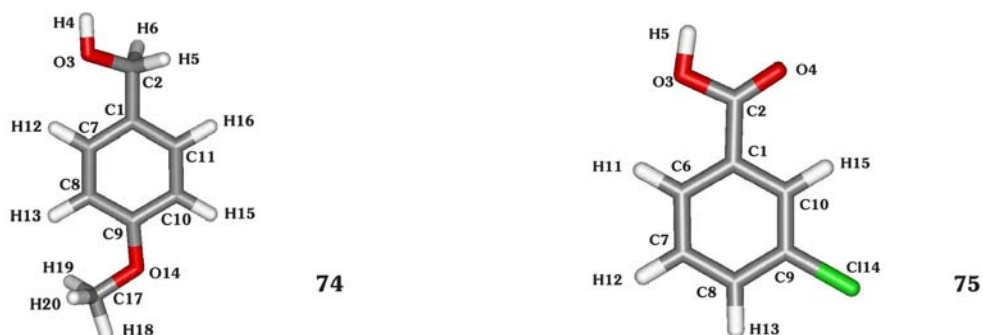


Figura 127- Geometrías de mínima energía B3LYP para alcohol 4-metoxibencílico (**74**) y ácido *m*-clorobenzoico (**75**)

Propiedad ^a	74	Propiedad ^a	75
E+ZPE	-461.253838	E+ZPE	-880.454139
H(298)	-461.243124	H(298)	-880.444885
G(298)	-461.289428	G(298)	-880.488357
q(O3)	-0.73	q(O3)	-0.69
q(H4)	0.45	q(H5)	0.48
q(O14)	-0.53	q(O4)	-0.60
d(H4O3)	0.961	d(H5O3)	0.968
d(O3C2)	1.425	d(O3C2)	1.355
θ (C7C1C2O3)	21.9	θ (C6C1C2O3)	0.0
θ (O14C9C8C7)	-179.9		

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados

Tabla 51- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

Mediante el análisis de las cargas puntuales sobre los átomos de oxígeno de ambos nucleófilos, se puede decir que en los reactivos aislados, el átomo nucleofílico (O3) en el alcohol 4-metoxibencílico tiene un mayor contenido electrónico que el O3 en el ácido *m*-clorobenzoico. Así, en ausencia de interacciones con otras especies, parecería que el mejor nucleófilo para reaccionar con el epóxido **13** es el alcohol y no el ácido, conclusión que respeta la imagen intuitiva de la nucleofilia relativa de ambas especies. Sin embargo, en presencia de BF₃, los resultados experimentales evidencian un comportamiento diferente.

Se analizan entonces los diferentes complejos posibles entre el alcohol **74** y el ácido **75** con BF₃. Las estructuras de los mismos se indican en la Figura 128.

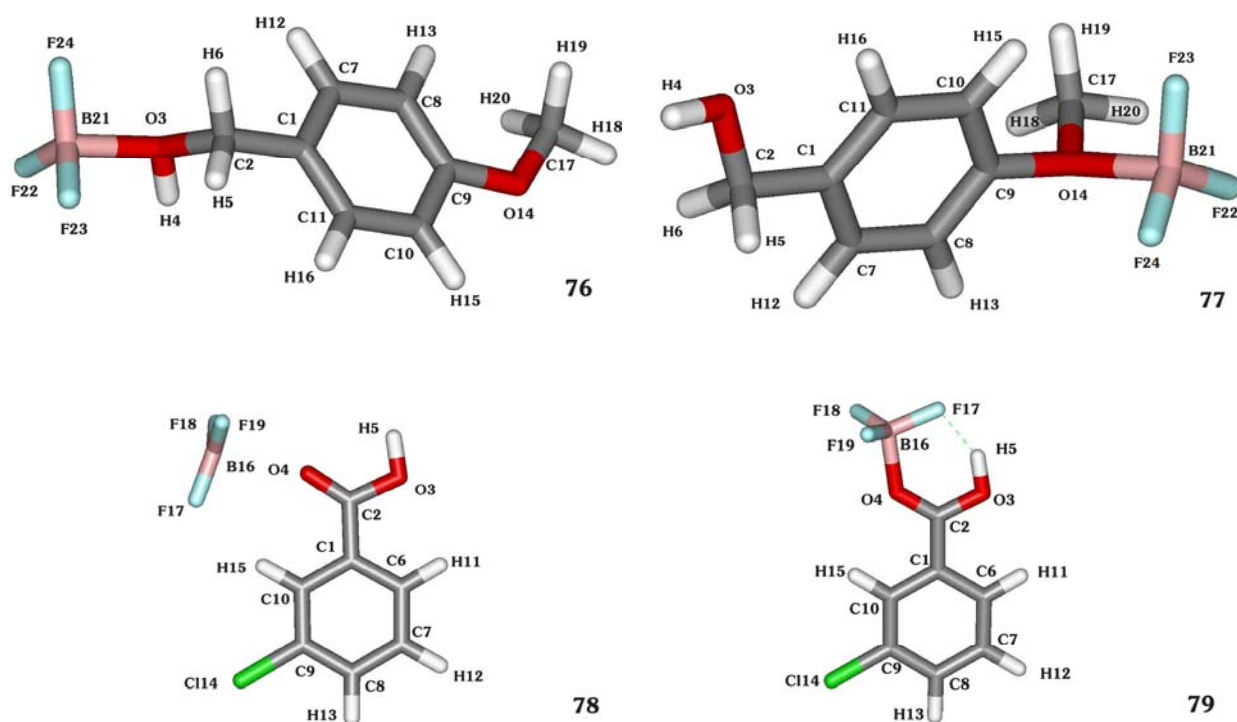


Figura 128- Geometrías de mínima energía B3LYP para los complejos entre BF_3 y alcohol 4-metoxibencílico (**76** y **77**) y ácido *m*-clorobenzoico (**78** y **79**)

Se han explorado diferentes isómeros y conformaciones de los mismos para los complejos con ambos nucleófilos. Las estructuras que se describen son los complejos estables encontrados en las correspondientes hiperficies de energía potencial.

En el caso del alcohol 4-metoxibencílico hay dos isómeros posibles, según el BF_3 interactuare con el oxígeno del alcohol (O3) para dar **76**, o con el oxígeno del grupo metoxilo en posición 4 (O14) dando lugar al complejo **77**.

Para el ácido *m*-clorobenzoico, se encuentran dos complejos con BF_3 . Uno de ellos, **78**, corresponde a la interacción entre el B y el oxígeno del grupo carboxilo del ácido. Adicionalmente se observa una interacción entre uno de los átomos de fluor (F17) y uno de los hidrógenos del anillo aromático (H15). El complejo **79** presenta una interacción fuerte entre el oxígeno carboxílico y el boro, pero en este caso el F17 forma enlace de hidrógeno con el H5 del ácido carboxílico.

En la Tabla 52 se presentan los datos termoquímicos y geométricos para los complejos **76** y **77**, y para los complejos con ácido *m*-clorobenzoico (**78** y **79**) dichos resultados se indican en la Tabla 53.

Propiedad ^a	76	77
E+ZPE	-785.917108	-785.905629
H(298)	-785.902185	-785.890168
G(298)	-785.960805	-785.948831
Erelativa	0.00	7.20
q(O3)	-0.69	-0.73
q(H4)	0.50	0.46
q(O14)	-0.52	-0.57
d(H4O3)	0.967	0.961
d(O3C2)	1.476	1.421
d(F22B21)	1.359	1.355
d(F23B21)	1.368	1.361
d(F24B21)	1.357	1.347
θ (C7C1C2O3)	71.8	-165.2
θ (O14C9C8C7)	-179.8	180.1

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados. Las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 52- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para los complejos **76** y **77**

Los resultados indican que el isómero más estable es aquel en el que el BF₃ interactúa con el oxígeno del grupo hidroxilo. La energía del isómero **77** es 7.2 kcal/mol mayor. Para el complejo **76**, se observan ciertos cambios geométricos respecto al alcohol sin complejear. El B interactúa con el O3, modificando la distancia de enlace O3C2, la cual en el complejo es 0.051 Å más larga. Esto evidencia que se transfiere densidad electrónica desde el oxígeno al boro. Adicionalmente se modifica el residuo correspondiente al ácido de Lewis. Como se comentara previamente, cuando se forman complejos con BF₃, el mismo adopta una geometría piramidal a diferencia de la conformación perfectamente plana del ácido de Lewis aislado. Se ha optimizado la geometría del BF₃, utilizando la misma metodología teórica (B3LYP) y el conjunto de base 6-311G(d,p), obteniéndose distancias de enlace B-F de 1.316 Å, idénticas entre sí. Cuando el ácido de Lewis se coordina al alcohol, se observa una modificación de las distancias de enlace B-F, producto de la transferencia de carga resultante de la interacción. En cuanto a las cargas puntuales, es claro que la unión al BF₃ disminuye el contenido electrónico en el O3, ya que la carga pasa de -0.73 a -0.069 a.u.. Esto indicaría que, de coordinarse al BF₃, el alcohol 4-metoxibencílico se hace menos nucleófilo.

El complejo **77** es relativamente menos estable, por lo que su importancia en el presente análisis es menor. De todas formas, es destacable que se aprecian modificaciones geométricas en el BF₃ tendientes a indicar que existe una interacción de transferencia de carga entre el alcohol y el ácido de Lewis. En el complejo **77**, la coordinación al O14 no modifica el contenido electrónico en el oxígeno potencialmente nucleófilo (O3).

Propiedad ^a	78	79
E+ZPE	-1205.104556	-1205.114670
H(298)	-1205.089876	-1205.101204
G(298)	-1205.149707	-1205.157165
Erelativa	6.35	0.00
q(O3)	-0.68	-0.78
q(H5)	0.49	0.52
q(O4)	-0.64	-0.62
d(H5O3)	0.969	0.990
d(O3C2)	1.346	1.307
d(O4C2)	1.213	1.249
d(F17B16)	1.327	1.417
d(F18B16)	1.320	1.349
d(F19B16)	1.320	1.350
θ(C6C1C2O3)	-0.2	-0.2

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados. Las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 53- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para los complejos **78** y **79**

De los dos complejos estables calculados, **79** es 6.35 kcal/mol más estable. En el complejo **78**, si bien la interacción con el ácido de Lewis es relativamente más débil, la misma existe. Se observan las modificaciones geométricas típicas en el residuo BF₃ comentadas anteriormente. Desde el punto de vista del contenido electrónico, este complejo menos estable no modifica la carga puntual sobre el O3 con respecto al ácido *m*-clorobenzoico sin coordinar.

Como puede observarse, en el complejo más estable se forma un enlace de hidrógeno entre el F17 y el H15 del ácido carboxílico. Claramente se favorece la formación de un ciclo de seis miembros, típico de fase gaseosa y de disolventes poco polares como diclorometano. Examinando con más detalle la geometría del mismo, puede verse que el enlace F17B16 es 0.67 Å más largo que los otros dos enlaces B-F, lo cual evidencia la presencia de un complejo fuerte entre un hidrógeno y un fluor (H5 y F17) y un BF₂ adicionado sobre el ácido carboxílico. El análisis NBO muestra que la carga puntual sobre el oxígeno O3 es la más negativa que se ha obtenido, ya sea en los nucleófilos libres como en cualquiera de los complejos estudiados.

*Esto lleva a concluir que la interacción entre el BF₃ y el ácido *m*-clorobenzoico genera una sustancia mucho más nucleofílica que cualquiera de las otras especies involucradas.*

Este complejo ha sido estudiado utilizando el método HF con la misma base de Pople empleada en los cálculos DFT. Los resultados obtenidos son aún más determinantes, en el sentido que efectivamente se forma fluoruro de hidrógeno, dejando al O13 desprotonado (Figura 129).

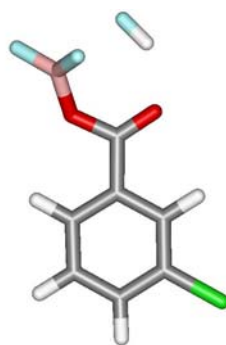
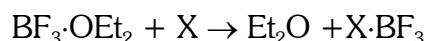


Figura 129- Geometría de mínima energía HF para el complejo **79**

Si bien el complejo **79** es el más estable de los dos calculados para el ácido carboxílico, es necesario determinar si es el complejo que se forma preferentemente entre todos los posibles. Es decir, se pretende calcular la energía relativa de transferencia del BF_3 desde el éter etílico ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) hacia alguna de las bases de Lewis (alcohol 4-metoxibencílico, epóxido **13** o ácido *m*-clorobenzoico).

Para ello se considera la siguiente reacción:



donde X es cada una de las tres bases de Lewis consideradas. Para ello, previamente es necesario optimizar las geometrías del eterato de trifluoruro de boro y del éter etílico con la misma metodología y conjunto de base empleados para el estudio de las restantes especies.

Los resultados se indican en la Tabla 54.

Especie	H(298)	G(298)	$\Delta H_{\text{reacción}}$	$\Delta G_{\text{reacción}}$
Et_2O	-233.588357	-233.626308		
$\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$	-558.241829	-558.292233		
13	-1035.354478	-1035.405197		
74	-461.243124	-461.289428		
75	-880.444885	-880.488357		
68b	-1360.007159	-1360.069786	0.49	0.84
69b	-1360.001693	-1360.066627	3.93	2.82
70b	-1360.002385	-1360.063325	3.49	4.89
71b	-1360.004013	-1360.064719	2.47	4.02
76	-785.902185	-785.960805	-3.51	-3.42
77	-785.890168	-785.948831	4.03	4.09
78	-1205.089876	-1205.149707	5.32	2.87
79	-1205.101204	-1205.157165	-1.79	-1.81

^a las energías absolutas se expresan en hartrees mientras que las relativas en kcal/mol

Tabla 54- Entalpías estándar y energías libres a 298.15 para las especies estudiadas

Los resultados indican que el BF_3 se va a complejear rápidamente con el alcohol 4-metoxibencílico (**74**) o con el ácido *m*-clorobenzoico (**75**) con preferencia al epóxido **13**. Esto significa que tanto **74** como **75** son capaces de secuestrar preferencialmente el BF_3 del eterato, mientras que **13** lo es apenas. La formación de los complejos **76** y **79** es termodinámicamente favorable, siendo éstos precisamente los complejos más estables para el alcohol 4-metoxibencílico y el ácido *m*-clorobenzoico, respectivamente. Así, es posible afirmar que en el ácido de Lewis es transferido del eterato original al nucleófilo y no al epóxido.

Se debe tener presente que la formación de **76** disminuye el contenido electrónico del oxígeno del alcohol, mientras que la formación de **79** incrementa la nucleofilia del oxígeno carboxílico. Estas observaciones conjuntamente con el hecho de que estos son los complejos que se forman preferencialmente, es posible explicar la reactividad diferencial observada para el alcohol 4-metoxibencílico y el ácido *m*-clorobenzoico.

4.2.6. BF_3 como dador de fluor en la apertura de epóxidos. Estudio teórico de la formación de fluorohidrininas

Se ha obtenido una gran cantidad de información respecto a la apertura de epóxidos con diferentes nucleófilos en presencia de BF_3 , tanto desde el punto de vista experimental como teórico. En presencia de nucleófilos oxigenados, el ácido de Lewis se coordina preferentemente a éstos, en lugar de unirse al epóxido. En los casos estudiados, ello conduce a una disminución de la nucleofilia del alcohol 4-metoxibencílico así como a un incremento de la misma para el ácido *m*-clorobenzoico. De esta forma, puede explicarse la baja nucleofílica del alcohol, y por ende la dificultad observada para obtener el producto de apertura deseado. Adicionalmente, se observa la formación de las fluorohidrininas que resultan de la apertura con fluor, aún en presencia de alcohol 4-metoxibencílico. En principio, es razonable suponer que un alcohol resulte más nucleofílico que un ácido de Lewis, sin embargo los hechos experimentales indican lo contrario.

Experimentalmente, se obtiene una mezcla diastereomérica **30** + **31** (X=Cl) ó **32** + **33** (X=Br) en una relación 1:1. Esta falta de estereoselectividad suele interpretarse como una consecuencia de un mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}1$ involucrando un carbocatión alílico. Sin embargo, el seguimiento de la reacción por RMN proporciona datos diferentes. El mismo evidencia que la reacción es muy rápida. Ya a los 2 minutos se observa la formación de los productos, con una preferencia por el diastereómero con estereoquímica relativa *syn* (**33**). Estos resultados muestran que efectivamente existe una diferencia en la cinética, y por ende, en el mecanismo de obtención de ambos diastereómeros. Lo anterior no es compatible con la formación de un carbocatión como intermedio común a ambos productos, ya que de ser así se obtendrían las fluorohidrininas diastereómeras en igual proporción.

Con el fin de racionalizar tales observaciones, se lleva a cabo el estudio teórico de la apertura del epóxido **13** en presencia de BF_3 para dar las fluorohidrininas **30** y **31**. Para ello se emplea el funcional PBE y la base 6-31G(d). Es conveniente aclarar que el tamaño de la base se reduce debido al costo computacional que conllevan tales estudios. Adicionalmente, a partir de los resultados obtenidos con esta metodología, se incrementa el tamaño de la base (6-311++G(2df,2pd)) para los puntos estacionarios relevantes.

Todos los puntos estacionarios han sido optimizados sin ninguna restricción de simetría y la naturaleza de los mismos se determina mediante el cálculo de las derivadas segundas analíticas.

En la presente sección se describe el estudio teórico de un modelo mecanístico con el fin de establecer si la teoría provee una superficie de energía potencial consistente con los resultados experimentales.

El primer paso de la reacción involucra la formación del complejo inicial entre el epóxido **13** y el BF_3 . Dicha coordinación puede ocurrir en cualquiera de las dos caras del epóxido, dependiendo a cual de los pares de electrones del oxígeno se una el ácido de Lewis, resultando en la formación de los puntos estacionarios **68** y **69**. Como se mencionara anteriormente, la estructura **68**, con el ácido de Lewis orientado alejándose del anillo ciclohexeno, es más estable que el otro isómero. Esto es seguido por la ruptura del enlace C3-O11 con la consiguiente inserción de un átomo de fluor, resultando en la formación del intermedio **81**, a través de la estructura de transición **80**. El perfil de energía para la formación de la fluorohidrina **31** se indica en la Figura 130.

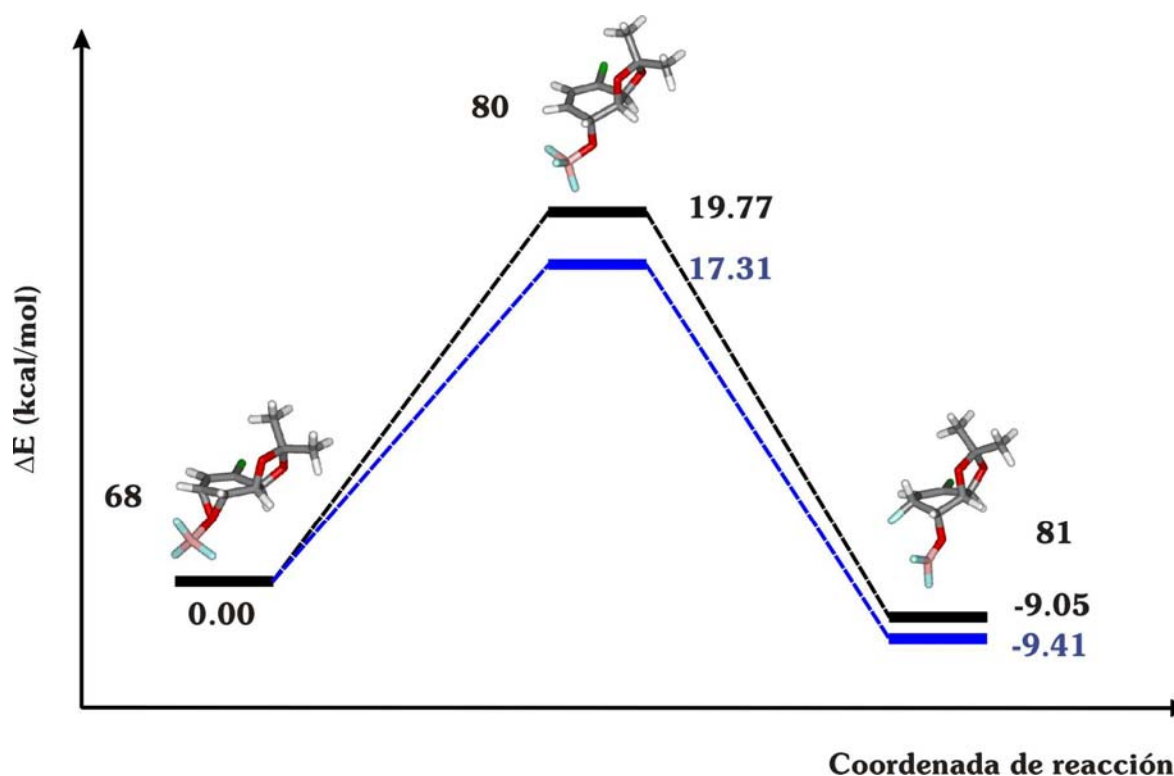


Figura 130- Puntos estacionarios y energías relativas PBE (en kcal/mol) para la apertura concertada con F. En negro y en azul se indican los resultados obtenidos con los conjuntos de base 6-31G(d) y 6-311++G(2df,2pd), respectivamente

Como puede observarse, al aumentar el tamaño del conjunto de base empleado disminuye la barrera de activación en 2.46 kcal/mol, lo cual puede evidenciar la mejor representación con una base triple zeta y la importancia de la inclusión de funciones difusas y funciones de polarización adicionales en el conjunto de base. Con cualquiera de los conjuntos de base empleados el producto resulta más estable que el complejo inicial. Así, la

reacción de apertura con fluor es exotérmica y no se espera que sea reversible. Adicionalmente, las barreras energéticas para la reacción inversa son muy superiores: 28.82 kcal/mol y 26.72 kcal/mol para las bases pequeña y grande respectivamente, de modo que tampoco es cinéticamente favorable.

Las geometrías optimizadas para las estructuras involucradas se indican en la Figura 131, mientras que los parámetros geométricos relevantes y los datos termoquímicos se incluyen en las Tablas 55 y 56.

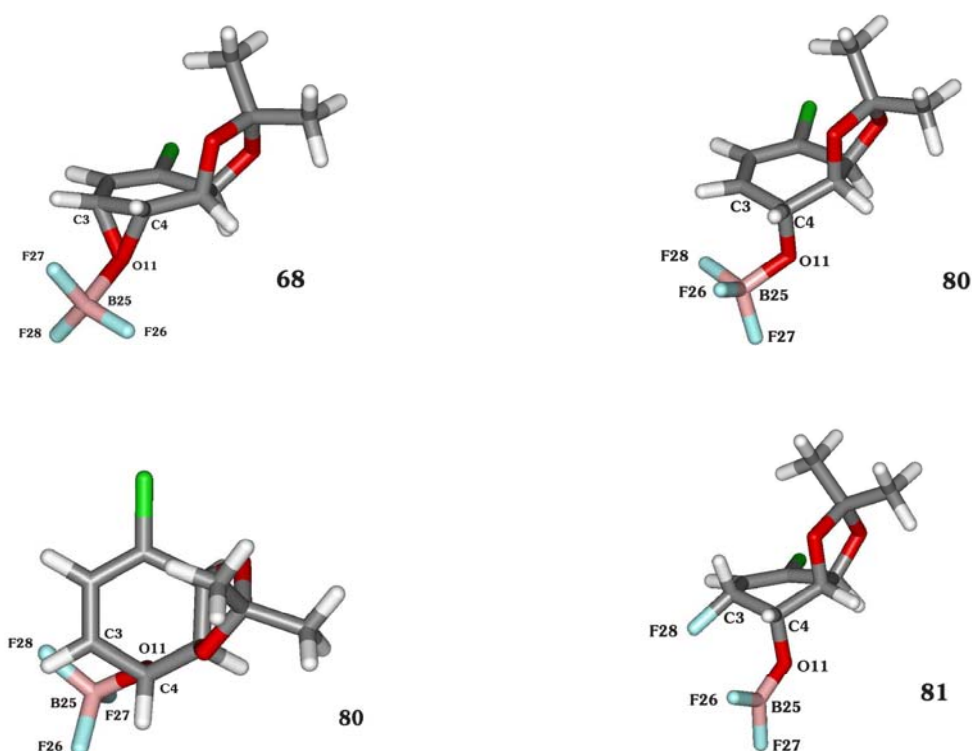


Figura 131- Geometrías optimizadas para los puntos estacionarios **68**, **80** y **81**. La numeración de los átomos corresponde a la identificación de los parámetros geométricos mostrados en las Tablas 55 y 56

Resultados y discusión

Propiedad ^a	68	80	81
E+ZPE	-1358.631498	-1358.599993	-1358.645920
H(298)	-1358.614630	-1358.583761	-1358.629110
G(298)	-1358.676555	-1358.643724	-1358.690365
Erelativa	0.00	19.77	-9.05
q(C3)	0.04	0.10	0.16
q(C4)	0.06	0.01	0.04
q(F26)	-0.54	-0.56	-0.49
q(F27)	-0.52	-0.53	-0.48
q(F28)	-0.52	-0.53	-0.37
d(F26B25)	1.365	1.387	1.325
d(F27B25)	1.349	1.360	1.319
d(F28B25)	1.345	1.426	2.745
d(F28C3)	3.296	2.382	1.391
θ (F28B25O11C4)	160.6	74.2	

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados. Las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 55- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas con el conjunto de base 6-31G(d)

Propiedad ^a	68	80	81
E+ZPE	-1358.971917	-1358.944329	-1358.986907
H(298)	-1358.954984	-1358.928040	-1358.969938
G(298)	-1359.016964	-1358.9443293	-1359.031961
Erelativa	0.00	17.31	-9.41
q(C3)	0.08	0.20	0.19
q(C4)	0.11	0.03	0.09
q(F26)	-0.53	-0.55	-0.48
q(F27)	-0.52	-0.52	-0.47
q(F28)	-0.51	-0.54	-0.38
d(F26B25)	1.361	1.389	1.321
d(F27B25)	1.348	1.358	1.315
d(F28B25)	1.344	1.426	2.998
d(F28C3)	3.265	2.414	1.386
θ (F28B25O11C4)	158.5	72.6	

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados. Las energías relativas se expresan en kcal/mol

Tabla 56- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas con el conjunto de base 6-311++G(2df,2pd)

En primer lugar, puede apreciarse que las estructuras obtenidas con los dos conjuntos de base son muy similares. Las diferencias más importantes no son geométricas sino electrónicas y termoquímicas. Las cargas puntuales con una y otra metodología presentan diferencias en los valores absolutos, si bien las tendencias observadas son las mismas. Las diferencias termoquímicas ya han sido comentadas, apreciándose una disminución de la barrera energética conforme se incrementa el tamaño del conjunto de base.

La estructura de transición identificada en la hiperficie de energía potencial para la reacción del epóxido **13** con BF_3 , muestra que la apertura del anillo se produce con rotación de los átomos de F en torno al enlace B25-O11, de modo de situar al F28 adecuadamente para una reacción intramolecular con el C3. Lo anterior es evidente mediante la comparación del ángulo diedro $\theta(\text{F28B25O11C4})$ en el complejo inicial y en la estructura de transición. Adicionalmente, en la estructura de transición, la distancia F28-C3 es intermedia entre la observada para el complejo inicial **68** y el producto **81**. En la estructura **80**, se evidencia una asimetría importante en las distancias B-F, con una distancia sustancialmente más larga para el fluor que será transferido en la reacción. Finalmente, las cargas puntuales en la estructura de transición evidencian un importante contenido carbocatiónico en el C3, lo cual favorece la inserción final del F28. La protonación de **81** conduce al producto final **31**.

Como se comentara, las escasas referencias respecto a la reacción en estudio suelen postular un mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}1$, de modo de justificar la formación de la fluorohidrina con estereoquímica relativa *syn* [21].

Los estudios realizados permiten postular un mecanismo alternativo. En presencia de BF_3 , el epóxido **13** se coordina al mismo, situando al ácido de Lewis en la cara α de la molécula (complejo **68**, Figura 122). En estas condiciones, es posible la transferencia concertada de un fluor al C3 por la misma cara, pero es inviable que el nucleófilo ingrese por la cara opuesta. Así, es razonable suponer que la formación de **30** debe involucrar una segunda especie, la cual puede ser otra molécula de ácido de Lewis u otro complejo epóxido· BF_3 . El hecho de involucrar un mayor número de especies puede hacer más difícil su formación. Se ha intentado sin éxito encontrar una estructura de transición que conduzca a la formación de la fluorohidrina *anti*, aún cuando se han explorado diferentes especies intermedias posibles.

En presencia de otro nucleófilo como alcohol 4-metoxibencílico, el ácido de Lewis se une preferentemente al alcohol y no al epóxido. Sin embargo, si se forma aún en pequeña proporción el complejo **68**, el mismo reacciona fácilmente a través de una apertura concertada unimolecular para dar el producto de apertura con un fluor. Estos resultados explican que se favorezca la formación de la fluorohidrina aún en presencia de otros nucleófilos.

4.2.7. Características estructurales de los derivados de ciclitoles unidos por uno o más puentes

En esta sección se describen las características de los productos más relevantes obtenidos mediante reacciones de apertura de epóxidos. En todos los casos, el cálculo se lleva a cabo utilizando el funcional B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p).

Se ha dedicado un gran esfuerzo al estudio y optimización de las reacciones de apertura de epóxidos catalizadas por ácidos de Lewis, en particular las realizadas en presencia de BF_3 . El comportamiento de los epóxidos vinílicos derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos en las reacciones mencionadas resulta muy interesante, si bien se han presentado dificultades importantes para lograr los objetivos sintéticos. Uno de los productos obtenidos es el dímero **28**, resultante de la reacción de apertura del epóxido **13** y la bromohidrina **24**.

La estructura de mínima energía para el dímero **28** se indica en la Figura 132 mientras que los parámetros geométricos relevantes y los datos energéticos se presentan en la Tabla 57.

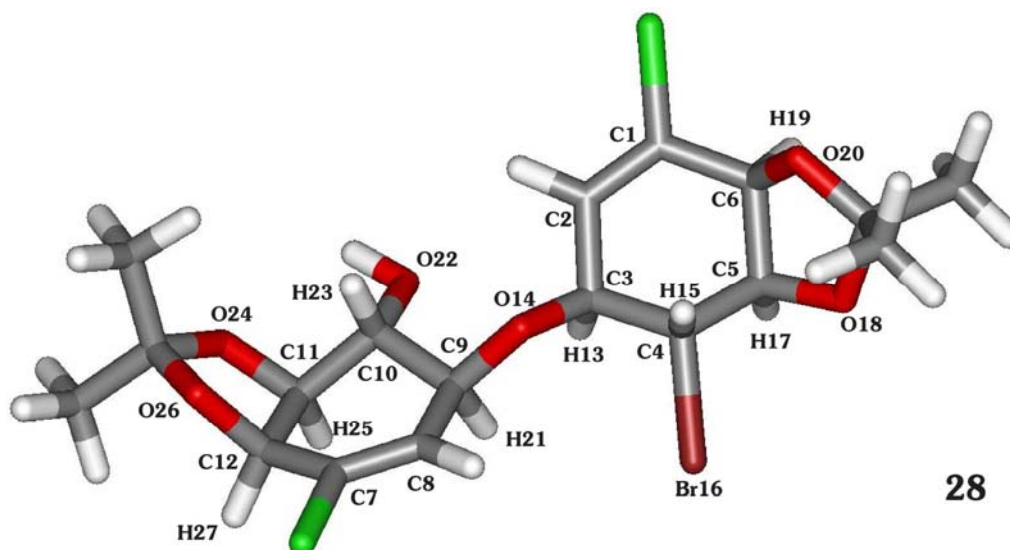


Figura 132- Geometría de mínima energía para el dímero **28**

Propiedad ^a	28
E+ZPE	-4645.550554
H(298)	-4645.522621
G(298)	-4645.610575
q(C4)	-0.24
q(O22)	-0.75
d(C4O22)	4.583
θ (H13C3C4H15)	-165.6
θ (H15C4C5H17)	170.2
θ (O18C5C4H15)	48.9
θ (H21C9C10H23)	-173.6
θ (H23C10C11H25)	175.1
θ (O24C11C10H23)	56.0

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados

Tabla 57- Energía electrónica corregida por ZPE, entalpía estándar, energía libre a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para el dímero **28**

Se han minimizado mediante métodos semiempíricos diferentes conformaciones posibles para el dímero **28**. A partir de la conformación de mínima energía encontrada con dicha metodología, se optimiza la geometría utilizando funcionales de la densidad. El análisis de los espectros de RMN es crucial para verificar la estereoquímica de los compuestos obtenidos, en particular el cálculo de las constantes de acoplamiento. Para el dímero estudiado, los valores determinados experimentalmente para las 3J entre los protones H13-H15 y H15-H17 son 8.7 Hz y 9.4 Hz, respectivamente; mientras que las constantes de acoplamiento entre H21-H23 y H23-H25 adoptan el valor 8.7 Hz. Esto indica que los protones considerados se encuentran en una orientación relativa *trans*. El análisis de los ángulos diedros correspondientes para ambos anillos del dímero optimizado indica que los hidrógenos considerados se encuentran aproximadamente antiparalelos. Adicionalmente se observa que dichos hidrógenos adoptan una posición pseudoaxial en los anillos, mientras que los oxígenos O18 y O24 se ubican en una posición ecuatorial. De esta forma puede decirse que la estructura calculada representa adecuadamente al sistema en estudio.

Desde el punto de vista de la reactividad del dímero, puede apreciarse que el bromo se encuentra prácticamente ecuatorial, lo que dificulta una sustitución nucleofílica concertada. Cuando se somete al dímero **28** a condiciones básicas, no se obtiene en ningún caso la sustitución del bromo para dar un producto con dos puentes entre los monómeros. En tales condiciones, el mecanismo posible es concertado, donde el oxígeno del hidroxilo debe aproximarse por el lado opuesto al bromo. La ubicación del bromo en una posición ecuatorial imposibilita tal ataque por parte del nucleófilo. Un equilibrio conformacional a nivel del anillo de modo de situar al bromo pseudoaxial, es energéticamente desfavorable según los cálculos exploratorios a nivel semiempírico. Adicionalmente, si este equilibrio ocurriera, los valores experimentales de las constantes de acoplamiento no serían los

obtenidos, ya que se modificaría el ángulo diedro entre los hidrógenos del anillo. Así, los modelos obtenidos permiten explicar las observaciones experimentales.

Los mejores resultados para las reacciones de apertura se obtienen en presencia de nucleófilos nitrogenados. Estos resultados son consistentes con la baja nucleofilia observada para los alcoholes utilizados (alcohol 4-metoxibencílico o las bromohidrin derivadas de *cis*-ciclohexadienodiolos). Las estructuras de mínima energía para los derivados **49-51** se muestran en la Figura 133, mientras que los datos estructurales y energéticos se presentan en la Tabla 58.

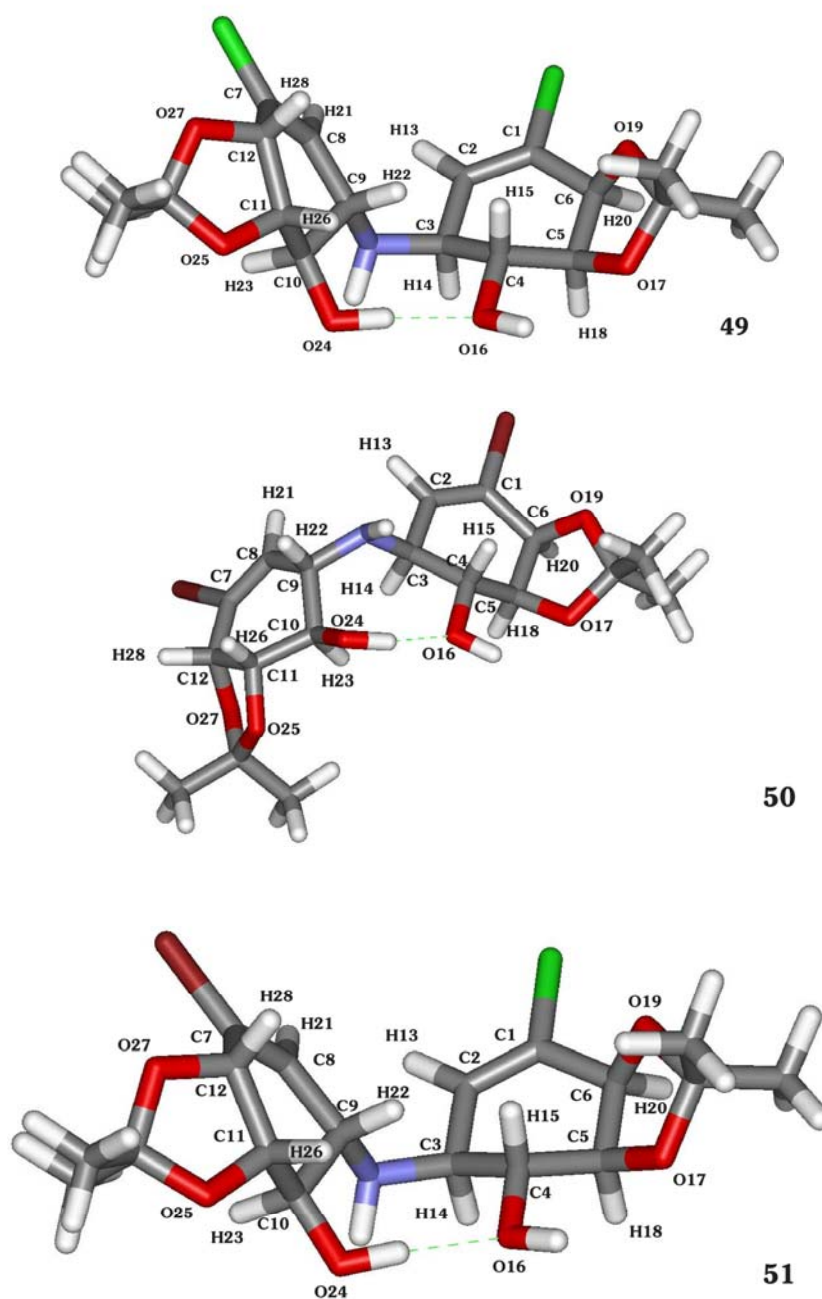


Figura 133- Geometrías de mínima energía para los dímeros **49-51**

Propiedad ^a	49	50	51
E+ZPE	-2127.340404	-6355.192277	-4241.261856
H(298)	-2127.313032	-6355.164307	-4241.234186
G(298)	-2127.398215	-6355.251781	-4241.320880
q(C4)	0.11	0.11	0.11
q(C10)	0.13	0.12	0.13
q(O16)	-0.76	-0.76	-0.76
q(O24)	-0.75	-0.77	-0.75
θ (H14C3C4H15)	175.3	-176.7	175.3
θ (H15C4C5H18)	177.7	172.0	177.6
θ (O17C5C4H15)	58.0	52.4	58.0
θ (H22C9C10H23)	174.8	-177.8	174.7
θ (H23C10C11H26)	160.5	176.5	161.1
θ (O25C11C10H23)	43.1	57.6	43.6

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados

Tabla 58- Energías electrónicas corregidas por ZPE, entalpías estándar, energías libres a 298.15 (en hartrees), cargas puntuales NBO y parámetros geométricos seleccionados para las especies consideradas

Como se comentara en la Sección 4.1.5., una característica interesante de los dímeros cuyos halógenos son iguales es que presentan espectros de RMN simétricos. Respecto a este punto, es conveniente destacar que la optimización de geometría en los tres casos se lleva a cabo sin ninguna restricción de simetría, de modo de no forzar la optimización hacia un punto estacionario particular. Análogo a lo discutido para el dímero **28**, se realiza una búsqueda conformacional utilizando el método semiempírico AM1. Con las correspondientes estructuras que brindan las menores energías, se llevan a cabo las optimizaciones empleando funcionales de la densidad. Como puede observarse en la Figura 133, las geometrías de los dímeros **49** y **51** son muy semejantes, mientras que el dímero **50** adopta una conformación diferente. En todos los casos, se observa la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular.

En todos los casos, los hidrógenos H14, H15 y H18 en uno de los monómeros y los H22, H23 y H26 en el otro, se encuentran en una relación mutuamente *trans*, como resulta evidente mediante el análisis de los correspondientes ángulos diedros. Estos resultados son consistentes con los valores de constantes de acoplamiento determinados experimentalmente. Asimismo, los hidrógenos mencionados adoptan una posición pseudoaxial en todos los casos.

Adicionalmente al estudio geométrico y energético de los dímeros obtenidos se lleva a cabo el cálculo de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, tanto los desplazamientos químicos como las constantes de acoplamiento. Los resultados correspondientes a los desplazamientos químicos se presentan en las Tablas 59, 60 y 61, mientras que los valores calculados para las constantes de acoplamiento en la Tabla 62.

Resultados y discusión

Compuesto	$\sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ (ppm) ^a	$\sigma_{\text{iso}}(\text{C})$ (ppm) ^a	$\delta_{\text{calculado}}$ (ppm)	δ_{promedio} (ppm) ^b	$\delta_{\text{experimental}}$ (ppm)
49	25.85 (H13)		6.15	5.99	5.99
	28.74 (H14)		3.26	3.13	3.23
	28.28 (H15)		3.72	3.54	3.49
	28.15 (H18)		3.85	4.02	4.16
	27.46 (H20)		4.54	4.63	4.59
	26.19 (H21)		5.81	5.99	5.99
	29.01 (H22)		2.99	3.13	3.23
	28.65 (H23)		3.35	3.54	3.49
	27.82 (H26)		4.18	4.02	4.16
	27.29 (H28)		4.71	4.63	4.59
		40.4 (C1)	144.0	146.8	129.6
		39.9 (C2)	144.5	141.8	130.2
	120.9 (C3)	63.5	59.8	66.5	
	112.6 (C4)	71.8	75.9	72.4	
	99.7 (C5)	84.7	87.4	78.6	
	102.0 (C6)	82.4	82.4	76.1	
	34.8 (C7)	149.6	146.8	129.6	
	45.3 (C8)	139.1	141.8	130.2	
	128.4 (C9)	56.0	59.8	56.5	
	104.5 (C10)	79.9	75.9	72.4	
	94.3 (C11)	90.1	87.4	78.6	
	102.0 (C12)	82.4	82.4	76.1	

^a entre paréntesis se presenta el número de átomo

^b valores promedio entre átomos equivalentes en cada monómero

Tabla 59- Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados del dímero **49**. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman el dímero

Es pertinente comentar que los desplazamientos químicos se calculan a partir de la geometría obtenida sin ninguna restricción de simetría. Como puede observarse, los errores en los desplazamientos químicos de ^{13}C son mayores que los obtenidos para los protones. En el caso del espectro ^1H -RMN, los valores calculados se apartan muy poco de los experimentales, con errores inferiores al 7% en todos los casos. Es interesante destacar que al no imponer restricciones de simetría, los desplazamientos químicos son diferentes para las dos unidades monoméricas que conforman el dímero. A nivel experimental se evidencia simetría, lo que provoca una equivalencia de los protones y carbonos. Extrapolando este comportamiento a lo calculado teóricamente, al imponer condiciones de simetría se obtienen señales correspondientes al promedio de las anteriores, disminuyendo sustancialmente los errores en los desplazamientos químicos calculados.

Compuesto	$\sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ (ppm) ^a	$\sigma_{\text{iso}}(\text{C})$ (ppm) ^a	$\delta_{\text{calculado}}$ (ppm)	δ_{promedio} (ppm) ^b	$\delta_{\text{experimental}}$ (ppm)	
50	25.88 (H13)		6.12	6.17	6.22	
	28.91 (H14)		3.09	3.08	3.22	
	28.61 (H15)		3.39	3.35	3.51	
	28.02 (H18)		3.98	3.93	4.18	
	27.44 (H20)		4.56	4.59	4.70	
	25.79 (H21)		6.21	6.17	6.22	
	28.94 (H22)		3.06	3.08	3.22	
	28.69 (H23)		3.31	3.35	3.51	
	28.13 (H26)		3.87	3.93	4.18	
	27.38 (H28)		4.62	4.59	4.70	
			37.1 (C1)	147.3	144.1	119.4
			39.1 (C2)	145.3	148.4	134.5
		116.6 (C3)	67.8	63.4	57.6	
		110.0 (C4)	74.4	77.1	72.5	
		99.7 (C5)	84.7	84.9	78.6	
		100.4 (C6)	84.0	83.7	77.5	
		43.5 (C7)	140.9	144.1	119.4	
		32.9 (C8)	151.5	148.4	134.5	
		125.5 (C9)	58.9	63.4	57.6	
		104.6 (C10)	79.8	77.1	72.5	
		99.4 (C11)	85.0	84.9	78.6	
		101.0 (C12)	83.4	83.7	77.5	

^a entre paréntesis se presenta el número de átomo

^b valores promedio entre átomos equivalentes en cada monómero

Tabla 60- Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados del dímero **50**. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman el dímero

Los valores calculados para los desplazamientos químicos de protón se ajustan muy bien a los valores experimentales, no así los datos obtenidos para los átomos de carbono. Análogo a lo discutido para el dímero **49**, si se imponen restricciones de simetría los errores en los desplazamientos químicos de carbono disminuyen.

Compuesto	$\sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ (ppm) ^a	$\sigma_{\text{iso}}(\text{C})$ (ppm) ^a	$\delta_{\text{calculado}}$ (ppm)	$\delta_{\text{experimental}}$ (ppm)	
51	25.82 (H13)		6.18	5.98	
	28.72 (H14)		3.28	3.25	
	28.26 (H15)		3.74	3.50	
	28.15 (H18)		3.85	4.17	
	27.44 (H20)		4.56	4.61	
	25.96 (H21)		6.04	6.21	
	28.95 (H22)		3.05	3.20	
	28.64 (H23)		3.36	3.50	
	27.81 (H26)		4.19	4.17	
	27.26 (H28)		4.74	4.67	
			40.6 (C1)	143.8	129.6
			40.0 (C2)	144.4	130.2
		120.9 (C3)	63.5	56.5	
		112.6 (C4)	71.8	72.3	
		99.7 (C5)	84.7	78.6	
		102.0 (C6)	82.4	76.2	
		34.0 (C7)	150.4	119.4	
		40.7 (C8)	143.7	134.5	
		127.3 (C9)	57.1	57.5	
		104.8 (C10)	79.6	72.5	
		94.1 (C11)	90.3	78.6	
		100.6 (C12)	83.8	77.1	

^a entre paréntesis se presenta el número de átomo

Tabla 61- Valores en ppm de σ_{iso} y δ (respecto a TMS) para los átomos seleccionados del dímero **51**. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman el dímero

En el caso del dímero **51**, las unidades monoméricas tienen halógenos diferentes por lo que los espectros de RMN presentan señales diferentes para ambas unidades. Los desplazamientos químicos calculados tanto para protones como para carbonos se ajustan adecuadamente a los valores experimentales. La excepción es una vez más, la señal correspondiente al carbono unido al halógeno.

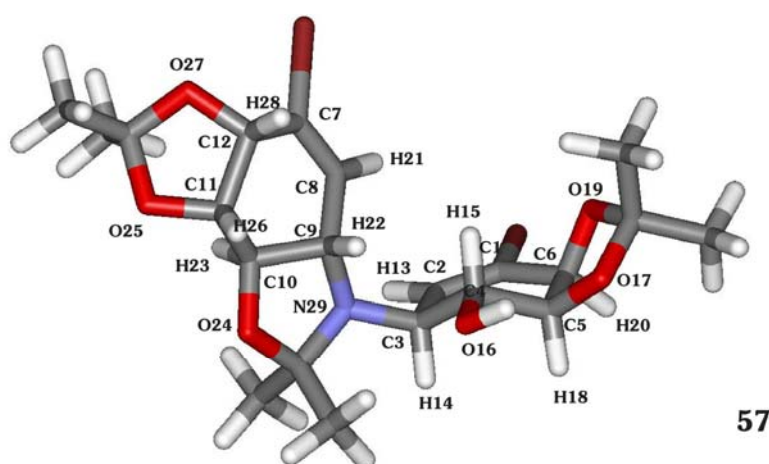
Los desplazamientos químicos dependen de la conformación molecular y de una forma mucho más importante de la metodología del cálculo. Para una misma geometría molecular, el cambio del modelo teórico o del conjunto de base modifica el cálculo de los tensores de apantallamiento y por ende de los desplazamientos químicos. Los cálculos de los apantallamientos para átomos formando enlaces con elementos pesados suelen ser menos precisos y muy dependientes del tamaño de la base [96]. Esta puede ser la razón de los apartamientos importantes para los valores calculados de δ en los átomos unidos a los halógenos.

Compuesto	H-H	$J_{\text{calculada}}$ (Hz)	$J_{\text{experimental}}$ (Hz)
49	H13-H14	2.4	1.9
	H14-H15	8.0	8.6
	H15-H18	7.9	8.6
	H18-H20	6.1	6.4
	H21-H22	1.9	1.9
	H22-H23	8.5	8.6
	H23-H26	8.5	8.6
	H26-H28	6.4	6.4
50	H13-H14	2.5	1.8
	H14-H15	7.3	8.8
	H15-H18	7.9	8.8
	H18-H20	6.2	6.3
	H21-H22	2.4	1.8
	H22-H23	7.9	8.8
	H23-H26	7.4	8.8
	H26-H28	6.1	6.3
51	H13-H14	2.4	1.8
	H14-H15	8.0	8.7
	H15-H18	7.9	8.7
	H18-H20	6.1	6.3
	H21-H22	2.0	1.8
	H22-H23	8.5	8.7
	H23-H26	8.6	8.7
	H26-H28	6.5	6.3

Tabla 62- Valores en Hz de J para los átomos seleccionados de los compuestos **49-51**. Los colores celeste y amarillo se utilizan para indicar los monómeros que conforman los dímeros

Como puede observarse, en todos los casos los valores de J calculados muestran una excelente concordancia con los experimentales. Las constantes de acoplamiento son muy sensibles a cambios conformacionales, por lo que los valores obtenidos son un indicativo de que las conformaciones calculadas se corresponden con las experimentales.

Una de las propuestas del presente trabajo de Tesis es la obtención de nuevas arquitecturas tridimensionales, con una mayor rigidez estructural. Se han ensayado diferentes estrategias de modo de alcanzar dicho objetivo, obteniéndose los derivados **57** y **59**. Para optimizar las geometrías de los mismos se emplea el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-311G(d,p). Las estructuras de mínima energía se muestran en las Figuras 134 y 135, mientras que los datos estructurales y termoquímicos se presentan en las Tablas 63 y 64.



57

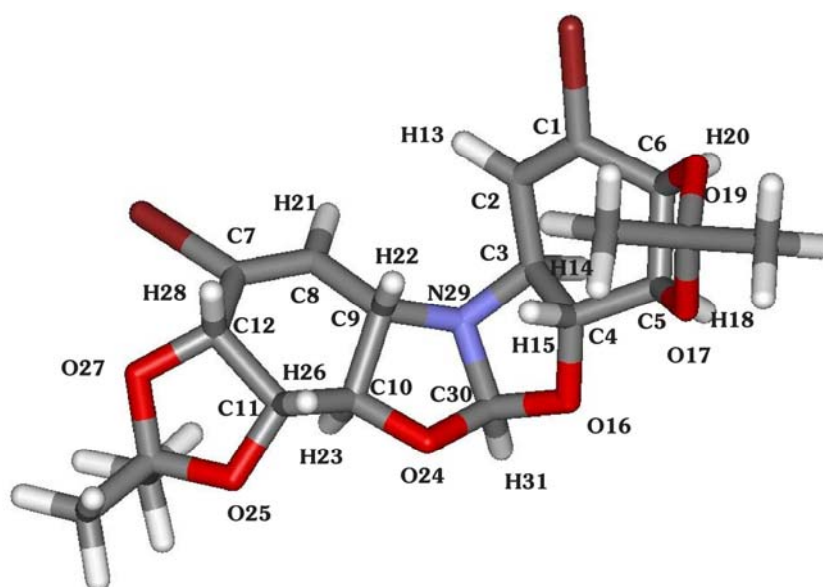
Figura 134- Geometría de mínima energía para el dímero **57**

Propiedad ^a	57
E+ZPE	-6471.868225
H(298)	-6471.837352
G(298)	-6471.930271
d(N29C3)	1.460
d(N29C9)	1.455
d(O16C4)	1.419
d(O24C10)	1.416
d(C30N29)	1.506
d(C30O24)	1.444
θ (H14C3C4H15)	179.9
θ (H15C4C5H18)	176.3
θ (O17C5C4H15)	57.4
θ (H22C9C10H23)	169.4
θ (H23C10C11H26)	162.0
θ (O25C11C10H23)	41.6

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados

Tabla 63- Energía electrónica corregida por ZPE, entalpía estándar, energía libre a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para el dímero **57**

La incorporación de un nuevo grupo acetónido en el derivado **57**, le imparte al sistema cierta rigidez ya que el grupo protector dificulta la rotación en torno al enlace N29-C3. Como puede apreciarse mediante el análisis de los ángulos diedros indicados en la Tabla 64, los anillos de ciclohexeno adoptan conformaciones ligeramente diferentes. Esto justifica la pérdida de simetría observada en las señales del espectro de RMN.



59

Figura 135- Geometría de mínima energía para el dímero **59**

Propiedad ^a	59
E+ZPE	-6392.071891
H(298)	-6392.045536
G(298)	-6392.129619
d(N29C3)	1.476
d(N29C9)	1.465
d(O16C4)	1.429
d(O24C10)	1.421
d(C30N29)	1.510
d(H31C30)	1.092
θ(H14C3C4H15)	173.8
θ(H15C4C5H18)	159.6
θ(O17C5C4H15)	39.1
θ(H22C9C10H23)	169.6
θ(H23C10C11H26)	161.6
θ(O25C11C10H23)	41.1

^a las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos diedros en grados

Tabla 64- Energía electrónica corregida por ZPE, entalpía estándar, energía libre a 298.15 (en hartrees) y parámetros geométricos seleccionados para el derivado **59**

El derivado **59** posee una estructura tridimensional rígida y relativamente extendida. A partir del análisis de los parámetros geométricos puede verse que los anillos fusionados de

cinco miembros son semejantes. Las distancias de enlace N29C3 y N29C9 son iguales, observándose lo mismo para las distancias O16C4 y O24C10.

Los ángulos diedros entre los diferentes protones de los anillos evidencian una orientación relativa *trans* entre los mismos, lo cual se corresponde con el análisis estructural a partir del espectro de RMN. El derivado **59** posee una arquitectura tridimensional muy interesante sobre la cual se pretende profundizar en el estudio de sus propiedades y potenciales aplicaciones.

4.2.8. Estudio teórico de la dimerización estereo- y regioselectiva de derivados isopropilidénicos de *cis*-ciclohexadienodios

Los derivados isopropilidénicos de halodioses dimerizan a través de una cicloadición de Diels-Alder completamente estero- y regioselectiva. Existe escasa información teórica respecto a esta reacción particular. Los únicos estudios publicados fueron realizados utilizando el método semiempírico AM1 sin llevar a cabo una discusión exhaustiva de los resultados obtenidos [107].

El estudio teórico de los reactivos involucrados permite conocer las características electrónicas de los mismos, validando asimismo la metodología empleada. Adicionalmente, tales estudios pueden utilizarse como punto de partida para extrapolar los resultados a otras cicloadiciones en las cuales participan los derivados de *cis*-ciclohexadienodios.

En el presente estudio se abordan diferentes aspectos. En primer lugar, se pretende explicar la regioquímica de la reacción, así como la selectividad facial y estereoselectividad de la misma. Se exploran asimismo las posibles estructuras de transición involucradas en los caminos de reacción.

4.2.8.1. Selectividad facial- π en las reacciones de Diels-Alder de derivados de *cis*-ciclohexadienodios

Como se comentara en la sección 4.1.7. la reacción transcurre con selectividad facial para dar los aductos correspondientes (**60**, **61**, **63** y **64**). Se ha descrito ampliamente que la presencia de centros quirales en el dieno y/o en el dienófilo introduce una diferencia entre sus dos caras, lo cual genera la selectividad facial en las reacciones de cicloadición [108-110].

Los *cis*-ciclohexadienodios presentan centros quirales que diferencian claramente ambas caras de la molécula. Adicionalmente, la incorporación de un grupo protector voluminoso, rígido y dirigido en el espacio de una manera tan definida incrementa notoriamente dicha diferencia.

Los derivados isopropilidénicos de *cis*-dioses tienen una cara cóncava y otra convexa. La reacción de Diels-Alder, en principio, puede proceder por una u otra cara. Claramente el acetónido bloquea parcialmente el acceso a la cara en la cual se ubica, lo que es un comportamiento característico de estos sistemas independientemente de la reacción que se esté llevando a cabo. En la Figura 136 se muestran las estructuras de mínima energía (B3LYP/6-311G(d,p)) para los acetónidos **10-12**, con el modelo de esferas superpuestas.

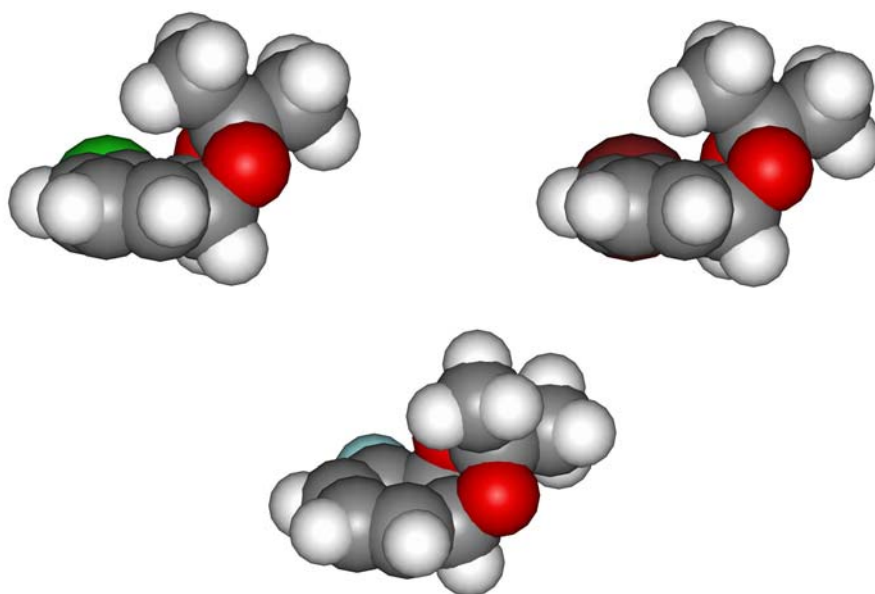


Figura 136- Modelos de esferas superpuestas de los acetónidos **10** (superior izquierda), **11** (superior derecha) y **12** (inferior)

Así, la selectividad facial observada en tales dimerizaciones puede explicarse por efectos estéricos. La aproximación de los reactivos (dieno y dienófilo) por la cara opuesta a la que se ubica el grupo protector minimiza las repulsiones estéricas.

4.2.8.2. Estudio teórico de la regioselectividad en las cicloadiciones consideradas

En todos los casos, la reacción transcurre con completa regioselectividad, ya que el único producto que se obtiene es el dímero resultante de la participación como dienófilo del doble enlace distal al halógeno. Esta sección se concentra en el estudio teórico de la regioselectividad y la comparación con los resultados experimentales.

La adición de un dieno no simétrico a un dienófilo no simétrico, como ocurre en este caso, puede tener lugar de dos formas diferentes, generando dos productos isómeros. Sin embargo, se observa experimentalmente que la reacción da exclusivamente un isómero. Una explicación aceptable para la regioselectividad puede provenir de un análisis de los orbitales de frontera del dieno y del dienófilo. Si la reacción es no catalizada y no hay fuerte efecto del disolvente como en este caso, un factor clave en la orientación de los reactivos en la cicloadición es el valor de los coeficientes de los orbitales moleculares en los átomos individuales que forman parte de los nuevos enlaces σ . Los nuevos enlaces se forman preferencialmente cuando se unen átomos en el dieno y dienófilo que tienen los coeficientes mayores entre sí y los que poseen los coeficientes menores entre sí. Esta es la llamada “regla de Houk” [111].

Las reacciones de Diels-Alder se clasifican en dos tipos generales dependiendo de la interacción HOMO-LUMO que tenga lugar [112]. La reacción con demanda normal de electrones es controlada por la interacción $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$, mientras que la reacción con demanda inversa de electrones es controlada por la interacción $\text{HOMO}_{\text{dienófilo}}\text{-LUMO}_{\text{dieno}}$.

La interacción que brinde la menor diferencia de energía HOMO-LUMO es la que efectivamente tiene lugar.

En el presente estudio, se deben distinguir diferentes casos. Cuando dieno y dienófilo provienen del mismo halodiol, como se trata del mismo reactivo, existe una única diferencia de energía HOMO-LUMO, por lo que no tiene sentido realizar una comparación. Así, se determinan los coeficientes en la combinación lineal de OM para el HOMO y LUMO del reactivo. Una situación diferente surge cuando reaccionan entre sí el derivado clorado con el bromado. En este caso la interacción que tiene lugar debería ser la que brinda la menor diferencia de energía entre los orbitales moleculares de frontera. En la Tabla 65 se presentan los datos calculados para los acetónidos **10-12** utilizando diferentes metodologías. Todas las geometrías han sido optimizadas completamente y caracterizadas como mínimos en la PES mediante el análisis de las derivadas segundas analíticas.

Especie	Propiedad ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
10	E _{HOMO}	-0.34	-0.24	-0.24	-0.33	-0.33
	E _{LUMO}	-0.01	-0.06	-0.07	0.09	0.04
	%HOMO (C1)	24.98	11.57	10.91	12.25	35.47
	%HOMO (C2)	18.31	8.59	7.76	9.38	17.82
	%HOMO (C3)	12.10	5.91	7.39	7.52	14.58
	%HOMO (C4)	22.41	12.12	13.67	11.41	21.40
	%LUMO (C1)	29.43	30.18	22.74	29.48	31.84
	%LUMO (C2)	14.32	14.57	13.34	15.32	2.67
	%LUMO (C3)	35.28	18.47	26.29	35.45	52.79
	%LUMO (C4)	20.97	36.79	37.63	19.75	12.73
11	E _{HOMO}	-0.35	-0.24	-0.24	-0.33	-0.33
	E _{LUMO}	-0.01	-0.06	-0.07	0.09	0.04
	%HOMO (C1)	25.41	10.48	10.42	11.48	12.13
	%HOMO (C2)	16.31	8.34	8.12	8.99	7.54
	%HOMO (C3)	11.58	5.19	5.80	6.70	6.58
	%HOMO (C4)	20.45	11.24	11.27	10.41	10.50
	%LUMO (C1)	29.38	30.68	31.32	29.95	24.67
	%LUMO (C2)	13.27	14.58	17.92	15.07	17.86
	%LUMO (C3)	34.64	18.79	18.06	34.65	40.22
	%LUMO (C4)	22.70	35.94	32.71	20.33	17.25

^a las energías de los orbitales moleculares de frontera se expresan en eV. Entre paréntesis se indica el átomo para el cual se indica el porcentaje de contribución al orbital molecular correspondiente

^b “mediana” y “grande” hacen referencia a los conjuntos de base 6-311G(d,p) y 6-311++G(3df,2p), respectivamente

Tabla 65- Energías de los OMF y coeficientes de la combinación lineal para las especies consideradas

Especie	Propiedad ^a	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
12	E_{HOMO}	-0.34	-0.23	-0.24	-0.33	-0.33
	E_{LUMO}	-0.01	-0.05	-0.06	0.11	0.04
	%HOMO (C1)	24.83	10.79	11.60	10.90	10.71
	%HOMO (C2)	20.50	9.49	9.23	10.29	9.36
	%HOMO (C3)	12.40	6.84	7.22	8.74	9.42
	%HOMO (C4)	25.64	13.03	12.62	13.12	15.60
	%LUMO (C1)	28.60	30.55	25.47	28.35	18.75
	%LUMO (C2)	14.70	15.37	22.28	15.29	12.92
	%LUMO (C3)	19.34	19.07	16.17	21.81	24.74
	%LUMO (C4)	37.36	35.00	36.10	34.55	43.59

Tabla 65-continuación- Energías de los OMF y coeficientes de la combinación lineal para las especies consideradas

Es pertinente mencionar que si bien los orbitales ocupados están normalizados, los virtuales no lo están. Se debe recordar que a medida que se incrementa el tamaño del conjunto de base, se incrementa el número de orbitales virtuales, por lo que la suma de los cuadrados de los coeficientes para todos los átomos de la molécula no es igual a 1. De esta forma, para el LUMO, se procede a calcular el porcentaje relativo para los átomos C1-C4, ya que son éstos los átomos involucrados en la reacción.

De manera de simplificar la discusión, en la Figura 137 se indica la representación esquemática de las contribuciones a los OMF para los derivados **10** y **11**.

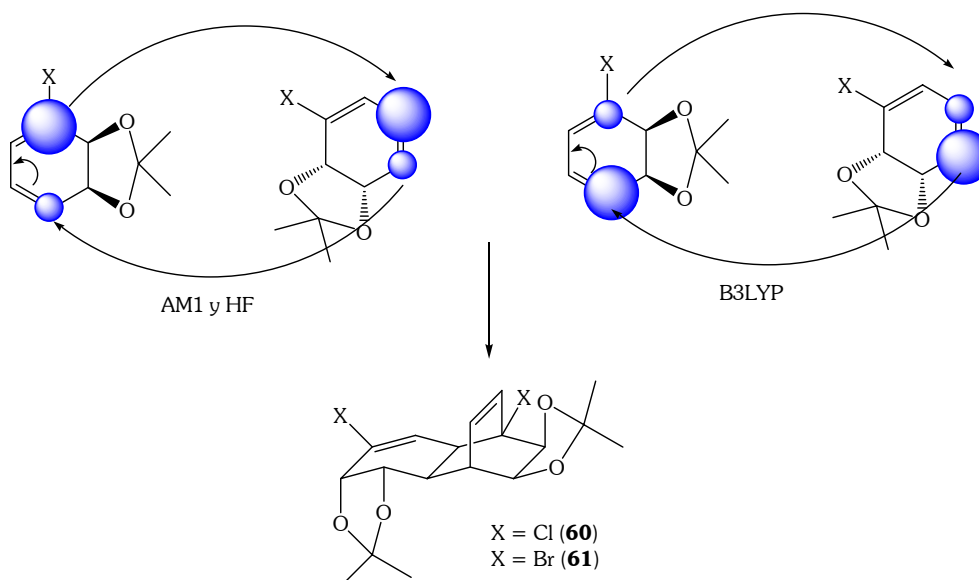


Figura 137- Representación esquemática de las contribuciones al HOMO y LUMO para los derivados isopropilidénicos **10** y **11**

La discusión se realiza en forma conjunta para los acetónidos **10** y **11** debido a que los resultados obtenidos son similares.

Existen diferencias entre los valores calculados para las distintas metodologías. En el caso de los cálculos AM1 y HF (con cualquiera de las dos bases utilizadas), el átomo cuyos coeficientes contribuyen más en la combinación lineal que da lugar al HOMO es el C1. Los resultados obtenidos con DFT indican que de los dos átomos que formaran los nuevos enlaces σ , es el C4 el que contribuye más al HOMO. Si bien se presentan estas diferencias, las tendencias también se modifican para el LUMO, de manera que la predicción de la regioquímica no se ve afectada. La primera pregunta que se debe responder es la siguiente. ¿Cuál es el doble enlace que actúa como dienófilo? Para obtener la respuesta se deben examinar los coeficientes de la combinación lineal que da lugar al LUMO. Independientemente de la metodología empleada, el doble enlace que conjuntamente contribuye más en la combinación lineal que da lugar al LUMO es el doble enlace distal al halógeno, el menos sustituido, que es precisamente el que reacciona experimentalmente. Una vez definido el doble enlace dienófilo, se comparan los coeficientes de los átomos individuales que lo forman. Tanto para AM1 como para HF el átomo cuyos coeficientes contribuyen más al LUMO es el C3, mientras que los resultados B3LYP indican que es el C4.

Si se considera la regla de Houk, que propone que dieno y dienófilo reaccionan de modo que interaccionan los átomos que contribuyen más al HOMO (en el dieno) y al LUMO (en el dienófilo), los resultados obtenidos logran predecir adecuadamente la regioselectividad observada en la reacción.

Las diferencias observadas pueden indicar la importancia de la inclusión de la correlación electrónica para realizar el estudio de los OM, lo cual es particularmente importante en sistemas con elementos pesados como cloro o bromo.

Otro aspecto considerado en el presente estudio es el siguiente. La velocidad de una reacción de Diels-Alder está determinada por el grado de interacción entre el HOMO de un reactivo y el LUMO del otro, y cuanto menor sea la diferencia de energía entre estos orbitales la reacción será más rápida [113,114]. En la Tabla 66 se indica la brecha HOMO-LUMO ($GAP_{HOMO-LUMO}$ en adelante) para las especies consideradas.

Especie	AM1	B3LYP/ mediana ^b	B3LYP/ grande ^b	HF/ mediana ^b	HF/ grande ^b
10	0.33	0.18	0.17	0.42	0.37
11	0.34	0.18	0.17	0.42	0.37
12	0.33	0.18	0.18	0.44	0.37

Tabla 66- $GAP_{HOMO-LUMO}$ (en eV) para los acetónidos **10-12**

Como se mencionara en la sección correspondiente a Antecedentes, si bien los valores propios de los orbitales de KS no tienen un significado físico estricto, se acepta que son una herramienta legítima en las consideraciones cualitativas de los OM. Es decir, no son adecuados para estimar los valores de los correspondientes potenciales de ionización, pero las tendencias que siguen suelen ser las correctas. Por ello se incluyen en la tabla los valores propios de los orbitales para los cálculos DFT.

Los resultados obtenidos son ciertamente desconcertantes. No se evidencia con ninguna metodología diferencias entre uno u otro derivado. Experimentalmente se observa que el derivado fluorado no resulta reactivo frente a la dimerización. Sería razonable que el $GAP_{HOMO-LUMO}$ fuera mayor para este acetónido, sin embargo los valores permanecen incambiados. Por otra parte, cuando se combinan acetónidos derivados de diferentes halodioses se observa que el rendimiento obtenido no es igual para todas las combinaciones. De acuerdo a los resultados observados en el laboratorio, la menor diferencia de energía HOMO-LUMO debería tener lugar para el derivado **10**, sin embargo no se evidencia diferencia alguna en los cálculos teóricos. De esta forma, tampoco es posible determinar si la reacción que tiene lugar cuando se combinan acetónidos es con demanda normal o inversa.

Independientemente de estos resultados, la regioselectividad en la formación de aductos combinados se reproduce adecuadamente, ya que las contribuciones a los orbitales moleculares de frontera siguen las mismas tendencias para los derivados **10** y **11**. Respecto al acetónido fluorado (**12**), si la reacción tuviera lugar (por ejemplo mediante un aumento de la presión o temperatura) la regioquímica observada sería exactamente la misma (Figura 138).

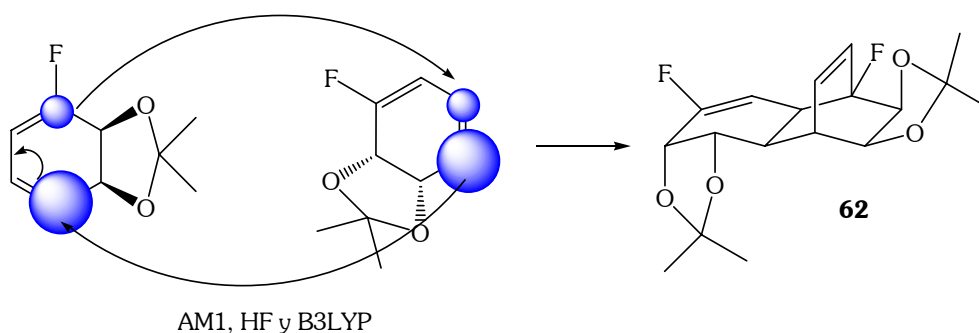


Figura 138- Representación esquemática de las contribuciones al HOMO y LUMO para el derivado isopropilidénico **12**

En este caso, todas las metodologías teóricas conducen a los mismos resultados. El doble enlace que actuaría como dienófilo es el doble enlace menos sustituido y entre los átomos que lo conforman, el que contribuye más al LUMO es el C4. Respecto al HOMO, el C4 es el átomo cuyos coeficientes presentan la mayor contribución en la combinación lineal que genera al HOMO. Siguiendo la regla de Houk, la estructura propuesta para el aducto **62** es la que se indica en la Figura 138.

La razón para la baja reactividad del derivado fluorado puede tener un origen termodinámico o cinético. El primero es posible estudiarlo evaluando la estabilidad del correspondiente aducto. Probablemente el efecto más importante sea cinético, para lo cual se debe estudiar la posible estructura de transición.

Es conveniente resaltar las dificultades que se encontraron a la hora de calcular las diferentes estructuras de transición. La convergencia es sumamente difícil y tratándose de moléculas con un número de electrones considerable, el aumento del tamaño del conjunto de base tiene un efecto dramático en el costo computacional. Este hecho es particularmente notorio para el derivado bromado. Se han realizado cálculos exploratorios a nivel AM1, profundizando con otras metodologías para los derivados clorados.

4.2.8.3. Estereoselectividad en las cicloadiciones de *cis*-ciclohexadienodios

Los derivados isopropilidénicos considerados dimerizan de un modo completamente estereoselectivo, obteniéndose únicamente el producto endo. En esta sección se abordan algunos aspectos que permiten racionalizar la selectividad observada.

Frecuentemente la estereoselectividad se predice a partir de la regla endo de Alder [115]. De acuerdo a lo planteado por Woodward y Hoffmann, la preferencia es el resultado de interacciones orbitales secundarias (IOS) favorables entre el dieno y el dienófilo en el correspondiente estado de transición [116,117]. Desde la propuesta de las IOS en 1965, estas interacciones han sido invocadas extensamente para explicar la regioselectividad en un gran número de reacciones pericíclicas. Actualmente existe cierta controversia respecto a la validez de tal propuesta. Algunos autores mencionan que la existencia de las IOS se fundamentó inicialmente en unos pocos ejemplos experimentales cuya confiabilidad distaba de ser satisfactoria. Adicionalmente, se argumenta que no existen evidencias firmemente establecidas de su existencia [118].

Si bien en algunos estudios teóricos se apela a las IOS para racionalizar la estereoselectividad [119,120], en otros se menciona que existe una combinación de muchos otros factores que la rigen. Entre ellos se destacan las interacciones estéricas, los enlaces de hidrógeno, las fuerzas electrostáticas y los efectos del disolvente [121-124].

Debido a la naturaleza de los sistemas involucrados, en el presente estudio se considera que los efectos estéricos son dominantes. La presencia del grupo acetónido genera selectividad facial y adicionalmente condiciona la estereoselectividad observada. Las caras moleculares en el dieno y dienófilo están claramente diferenciadas, siendo más favorable la aproximación por la cara opuesta al grupo protector para ambos (Figura 139).

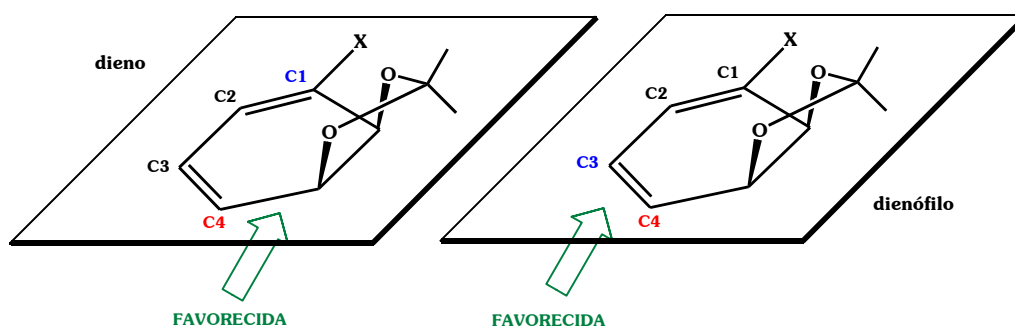


Figura 139- Representación esquemática de las interacciones faciales favorables entre dieno y dienófilo para derivados de halodios. Los colores azul y rojo indican las interacciones dieno-dienófilo que conducen a la regioquímica correcta

Adicionalmente, no debe perderse de vista que la regioquímica se establece claramente tanto desde el punto experimental como teórico. Así, los nuevos enlaces σ se forman entre los $C4_{\text{dieno}}-C4_{\text{dienófilo}}$ y $C1_{\text{dieno}}-C3_{\text{dienófilo}}$. La formación del aducto endo implica que en el dienófilo, el doble enlace que no participa de la reacción se orienta hacia el dieno, de forma que son posibles (si efectivamente existen) las IOS. Por el contrario, el aducto exo se genera cuando el doble enlace $C1=C2$ en el dienófilo se dispone hacia el lado opuesto, donde no pueden darse tales interacciones secundarias.

En las Figuras 140 y 141 se muestra como se deben disponer los reactivos para conducir a uno u otro aducto, respectivamente.

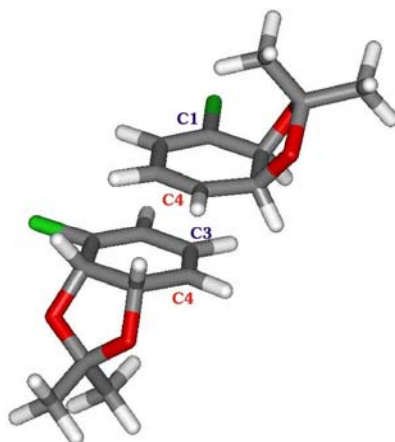


Figura 140- Disposición inicial dieno-dienófilo que conduce al aducto endo. Los colores azul y rojo indican las interacciones dieno-dienófilo posibles en tal orientación

Los reactivos se disponen en planos paralelos y el doble enlace no reactivo del dienófilo se orienta debajo del plano del dieno. En esta disposición, los grupos protectores se encuentran opuestos, de modo que las repulsiones estéricas se minimizan. Adicionalmente, se observa que los átomos que interactúan primariamente para formar los nuevos enlaces σ , son los que conducen a la regioquímica correcta. De esta forma, tal orientación dieno-dienófilo refleja los requerimientos estéricos y las mejores interacciones HOMO-LUMO, y es la que conduce a los productos obtenidos experimentalmente.



Figura 141- Disposiciones iniciales dieno-dienófilo que conducirían al aducto exo. Los colores azul y rojo indican las interacciones dieno-dienófilo posibles en tales orientaciones

La formación del aducto exo no se observa, ni siquiera de manera minoritaria. Esto evidencia la completa estereoselectividad de la reacción de cicloadición. Aquí se deben considerar dos disposiciones posibles. En ambos casos el doble enlace no reactivo del dienófilo no interactúa con los enlaces π del dieno. En la Figura 141 (izquierda) se indica la disposición que minimiza los efectos estéricos de los grupos protectores. Sin embargo, tal orientación no respeta la alta regioselectividad observada y calculada, por lo que puede decirse que no conduce a una interacción favorable. Como puede observarse, en este caso los nuevos enlaces σ se formarían entre el $C1_{\text{dieno}}-C4_{\text{dienófilo}}$ y $C4_{\text{dieno}}-C3_{\text{dienófilo}}$, lo cual contradice las predicciones regioquímicas. La otra interacción posible (Figura 141, derecha) se construye de modo de respetar las mejores interacciones orbitales primarias, aquellas que son consistentes con la regioselectividad calculada. Sin embargo, tal orientación implica que el dienófilo se aproxima por su cara menos favorecida, aquella que contiene al grupo protector. Las repulsiones estéricas se maximizan, resultando en una interacción muy desfavorable.

Así, puede decirse que ninguna aproximación dieno-dienófilo conduce a una interacción exo favorable. Es interesante agregar que todos los intentos por encontrar en la PES una estructura de transición correspondiente a tal aducto resultaron fallidos.

Por todo lo expuesto, los estados de transición que conducen a los productos obtenidos en el laboratorio proveen un mínimo de interacciones estéricas y permiten la mejor interacción primaria HOMO-LUMO. De esta forma, los únicos productos generados son los aductos endo.

4.2.8.4. Estudio teórico de las estructuras de transición para los aductos obtenidos

En primer lugar se estudia el camino de reacción para la formación del aducto **60**. Para ello se emplean diferentes metodologías. En primer lugar se utiliza el método semiempírico AM1, a nivel *ab initio* se emplea HF/6-31+G(d) y la correlación electrónica se introduce mediante la teoría de funcionales de la densidad (B3LYP/6-311G(d,p)).

Los perfiles de energía obtenidos se indican en la Figura 142.

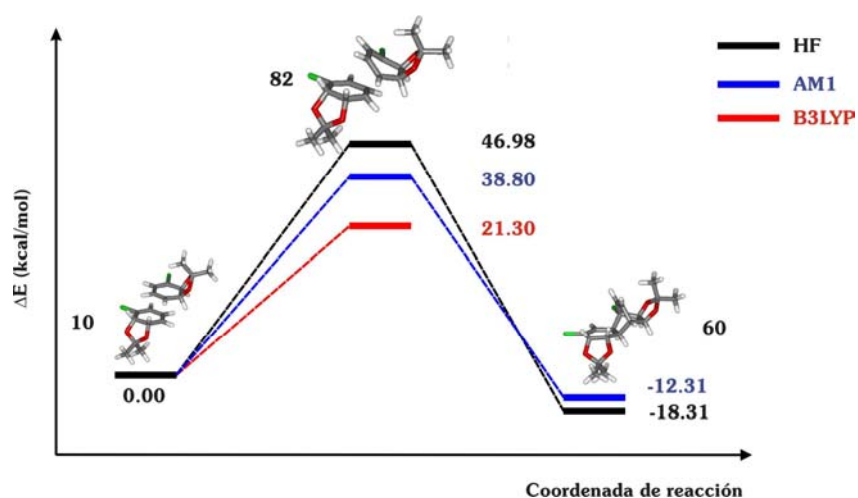


Figura 142- Puntos estacionarios y energías relativas (en kcal/mol) para la formación del aducto **60**

Resultados y discusión

Los datos termodinámicos y los parámetros geométricos relevantes se resumen en la Tabla 67 mientras que las estructuras de transición para las tres metodologías se muestran en las Figuras 143, 144 y 145. Todas las estructuras han sido caracterizadas mediante el análisis de las derivadas segundas analíticas, encontrando para los puntos de ensilladura de primer orden una única frecuencia imaginaria.

Método	Propiedad ^a	82	60
AM1	$\Delta(E+ZPE)$	38.80	-12.31
	$\Delta H(298)$	38.40	-13.27
	$\Delta G(298)$	53.19	2.61
	d(C1C3')	2.308	1.560
	d(C4C4')	2.003	1.547
HF	$\Delta(E+ZPE)$	46.98	-18.31
	$\Delta H(298)$	46.54	-19.31
	$\Delta G(298)$	65.54	-2.48
	d(C1C3')	2.405	1.561
	d(C4C4')	2.101	1.550
B3LYP	$\Delta(E+ZPE)$	21.30	
	$\Delta H(298)$	21.02	
	$\Delta G(298)$	35.70	
	d(C1C3')	3.405	
	d(C4C4')	2.049	

^a las distancias de enlace se expresan en Å y las energías en kcal/mol

Tabla 67- Energías relativas respecto a los reactivos corregidas por ZPE y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

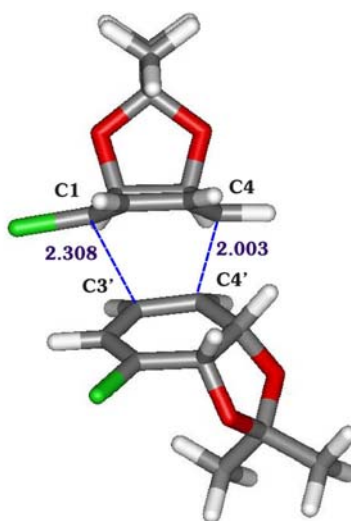


Figura 143- Estructura de transición **82** (AM1)

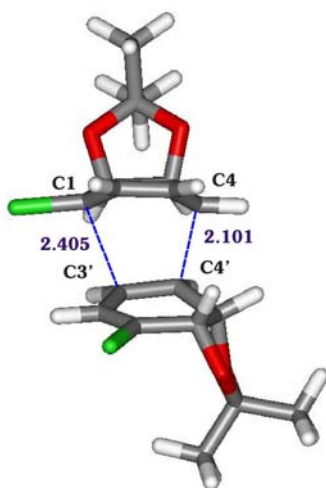


Figura 144- Estructura de transición **82** (HF)

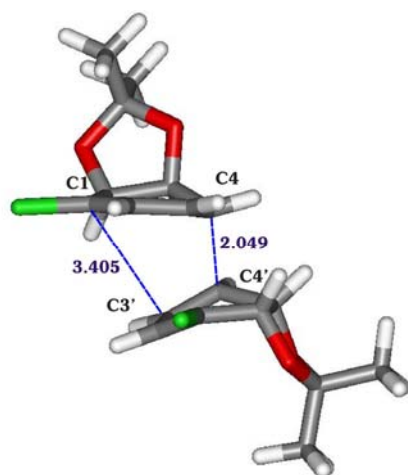


Figura 145- Estructura de transición **82** (B3LYP)

Las diferencias observadas en las energías relativas son las esperadas. En la metodología HF, debido a que la interacción electrostática es tratada solamente de una forma promedio, los términos de repulsión interelectrónica son mayores, resultando en una energía mayor a la real del sistema. Este efecto parece ser más pronunciado en el estado de transición. En cuanto a los métodos semiempíricos, algunos de ellos tienden a sobreestimar las repulsiones core-core. Sin embargo, la función core en el Hamiltoniano AM1 ha sido modificada para superar dicha deficiencia [125]. De esta forma, las diferencias de energía AM1 son intermedias entre las HF y las obtenidas con funcionales de la densidad. Es conveniente destacar que si bien todas las metodologías reproducen la regioselectividad de manera adecuada, desde el punto de vista energético es esperable que la inclusión de correlación electrónica conduzca a resultados más precisos. Los métodos semiempíricos se emplean debido a las dificultades observadas en la convergencia para niveles mayores de teoría.

De acuerdo a las reglas de Woodward y Hoffmann, las reacciones de Diels-Alder siguen un mecanismo concertado. Se ha concluido que la reacción de Diels-Alder más simple, entre butadieno y etileno, procede a través de un estado de transición sincrónico [126].

La sincronidad no es requerida a partir de las reglas de Woodward y Hoffmann, y se ha demostrado que la inclusión de la correlación electrónica dinámica tiende a favorecer mecanismos sincrónicos mientras que la correlación no dinámica favorece estados de transición no sincrónicos o mecanismos en etapas (con intermedios diradicalarios o zwitteriónicos). Se ha descrito que las geometrías DFT suelen ser menos sincrónicas que las generadas por metodologías post-HF como MP2 [119]. Por otra parte está bien establecido que los cálculos *ab initio* generan estructuras más sincrónicas [127-129]. De acuerdo a lo expuesto, es razonable obtener estructuras de transición más sincrónicas para la metodología HF que para los cálculos DFT.

La asincronicidad puede determinarse fácilmente en términos de la diferencia entre las distancias de enlace C1-C3' y C4-C4', los enlaces que se forman en el estado de transición. En todos los casos se observan estructuras de transición no sincrónicas, siendo la primera distancia mencionada la más larga. Adicionalmente, los átomos de carbono C4 y C4' están significativamente piramidalizados, mientras que los otros se mantienen casi planos.

Finalmente, si bien se ha explorado la PES, no se han encontrado intermedios que evidencien un mecanismo en etapas. Un tratamiento teórico que resulte adecuado para distinguir entre un mecanismo pericíclico y uno en etapas debe incluir un tratamiento de la correlación electrónica con un alto nivel de teoría y un conjunto de base adecuado. En principio, los diradicales no pueden ser descritos por una función de onda monodeterminantal, lo cual excluye a los métodos de funcionales de la densidad. Tales estudios no se han llevado a cabo debido al tamaño de los sistemas involucrados.

Se realiza el mismo estudio teórico para el camino de reacción que conduce al aducto **61** utilizando de manera exploratoria la metodología semiempírica AM1. Los datos energéticos y los parámetros geométricos relevantes se resumen en la Tabla 68 mientras que la estructura de transición se indica en la Figura 146.

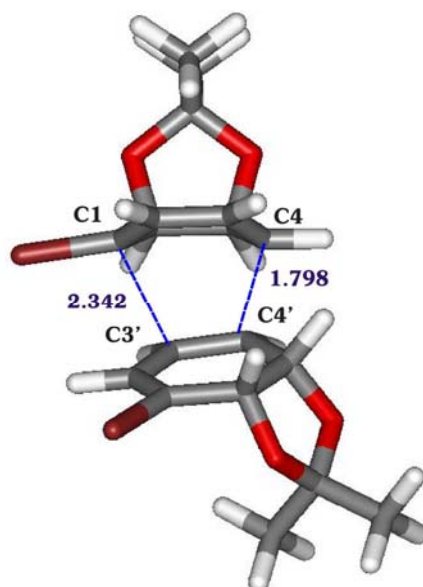


Figura 146- Estructura de transición **83** (AM1)

Propiedad ^a	83	61
$\Delta(E+ZPE)$	61.40	11.04
$\Delta H(298)$	60.28	9.40
$\Delta G(298)$	77.53	27.53
$d(C1C3')$	2.342	1.560
$d(C4C4')$	1.798	1.546

^a las distancias de enlace se expresan en Å y las energías en kcal/mol

Tabla 68- Energías relativas respecto a los reactivos corregidas por ZPE y parámetros geométricos seleccionados para las especies estudiadas

Es interesante llevar a cabo la comparación entre los resultados obtenidos para las estructuras de transición **82** y **83**. La estructura de transición encontrada para la formación del aducto **61** también es no sincrónica. Sin embargo, el grado de asincronicidad es mayor para el derivado bromado que para el clorado. La diferencia entre las distancias C1C3' y C4C4' es más pronunciada en la estructura **83** (0.544 Å) que en la **82** (0.305 Å).

La comparación de las energías relativas para una y otra estructura de transición resulta interesante. La barrera energética es sustancialmente menor para el derivado clorado, lo cual es consistente con el mayor rendimiento observado en el laboratorio (para las mismas condiciones y tiempo de reacción). Los resultados obtenidos, si bien son exploratorios para este último derivado, son consistentes entre sí y con los resultados experimentales.

Se ha calculado con buenos resultados la regioselectividad de las cicloadiciones de derivados isopropilidénicos de *cis*-ciclohexadienodios con diferentes niveles de teoría y conjuntos de base. Asimismo, se ha explicado la estereoselectividad observada y se han explorado los posibles caminos de reacción involucrados.

Referencias

- (1) Brovetto, M.; Schapiro, V.; Cavalli, G.; Padilla, P.; Sierra, A.; Seoane, G.; Suescun, L.; Mariezcurrena, R. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 549.
- (2) Hudlicky, T.; Stabile, M. S.; Whited, G.; Gibson, D. T. In *Organic Synthesis*; Stephen Martin Ed., 1999; Vol. 76, p 77.
- (3) Carless, H. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 795.
- (4) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35.
- (5) Hudlicky, T.; Rulin, F.; Tsunoda, T.; Luna, H.; Andersen, C.; Price, J. D. *Isr. J. of Chem.* **1991**, *31*, 229.
- (6) Mangoni, L.; Adinolfi, M.; Barone, G.; Parrilli, M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *45*, 4485.
- (7) Campbell, M. M.; Sainbury, M.; Yavarzadeh, R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5063.
- (8) Bedekar, A. V.; Nair, K. B.; Soman, R. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2299.
- (9) Banwell, M. G.; Haddad, N.; Hudlicky, T.; Nugent, T. C.; Mackay, M. F.; Richards, S., L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1779.
- (10) Brovetto, M. In "Estudio de la ciclación de anillos tetrahidrofuránicos como precursores de Isolaulimalida", Departamento de Química Orgánica; Universidad de la República: Montevideo, 2006, pp 45-50.
- (11) Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- (12) Washington, I.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2661.
- (13) Hudlicky, T.; Nugent, T.; Griffith, W. *J. Org. Chem* **1994**, *59*, 7944.
- (14) Hudlicky, T.; Boros, C. H.; Boros, E. E. *Synthesis* **1992**, 174.
- (15) Nguyen, B. V.; York, C.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8807.
- (16) Carrera, I.; Brovetto, M.; Seoane, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, en prensa.
- (17) Piers, W. E.; Bourke, S. C.; Conroy, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5016.
- (18) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. In *Chemistry of the Elements*; Second ed.; Butterworth Heinemann: Oxford, 1998, pp 195-200.
- (19) Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M.-P.; Miokowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3829.
- (20) Coxon, J. M.; Thorpe, A. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8421.
- (21) Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2907.
- (22) Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 875.
- (23) Akiyama, Y.; Hiramatsu, C.; Fukuhara, T.; Hara, S. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 920.
- (24) Islas-González, G.; Puigjaner, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6337.
- (25) Pavia, D. L. In *Introduction to spectroscopy. A guide for students of organic chemistry.*; Second ed.; Saunders College Publishing: Orlando, 1996, pp 203-105, 240.
- (26) Lambert, J. B.; Mazzola, E. P. In *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. An Introduction to Principles, Applications and Experimental Methods.*; First ed.; Pearson Education Inc.: New Jersey, 2004, pp 112-113.
- (27) Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- (28) Caron, M.; Carlier, P. R.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53.

- (29) Hudlicky, T.; Abboud, K. A.; Bolonick, J.; Maurya, R.; Stanton, M. L.; Thorpe, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1717.
- (30) Rajender Reddy, A.; Arjun Reddy, M.; Bhanumathi, N.; Rama Rao, K. *Synthesis* **2001**, 831.
- (31) Sabitha, G.; Satheesh Babu, R.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 343.
- (32) Sabitha, G.; Satheesh Babu, R.; Rajkumar, M.; Srinivas Reddy, C.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3955.
- (33) Yadav, J. S.; Reddy, V. S.; Harikishan, K.; Narsaiah, A. V. *Synthesis* **2005**, 2987.
- (34) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801.
- (35) Mikami, K.; Terada, M.; Matsuzawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3554.
- (36) Karpf, M.; Trussardi, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2044.
- (37) Likhar, P. R.; Kumar, M. P.; Bandyopadhyay, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3333.
- (38) Posner, G. H.; Rogers, D. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8208.
- (39) Posner, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 487.
- (40) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.
- (41) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5939.
- (42) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4661.
- (43) Lindstrom, U. M.; Franckowiak, R.; Pinault, N.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2027.
- (44) Chrisman, W.; Camara, J. N.; Marcellini, K.; Singaram, B.; Goralski, C. T.; Hasha, D. L.; Rudolf, P. R.; Nicholson, L. W.; Borodychuk, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5805.
- (45) Sundararajan, G.; Vijayakrishna, K.; Varghese, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8253.
- (46) Placzek, A. T.; Donelson, J. L.; Trivedi, R.; Gibbs, R. A.; De, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 9029.
- (47) Williams, D. B. G.; Lawton, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6557.
- (48) Behrens, C. H.; Sarpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5696.
- (49) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5641.
- (50) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 985.
- (51) Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6094.
- (52) Boruwa, J.; C., B. J.; Kalita, B.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7355.
- (53) Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275.
- (54) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- (55) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, 32, 437.
- (56) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353.
- (57) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
- (58) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- (59) Markowicz, M. W.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3785.
- (60) Hudlicky, T.; Seoane, G.; Pettus, T. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4239.
- (61) Hudlicky, T.; Boros, E. E.; Olivo, H. F.; Merola, J. S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1026.
- (62) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.
- (63) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*; Second ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.

- (64) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
- (65) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1396.
- (66) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- (67) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- (68) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000.
- (69) Foresman, J. B.; Frisch, M. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; Second ed.; Gaussian Inc: Pittsburgh, 1996.
- (70) Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46.
- (71) Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, 153, 503.
- (72) Head-Gordon, M.; Head-Gordon, T. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 220, 122.
- (73) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4499.
- (74) Dewar, M. J. S.; McKee, M. L.; Rzepa, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3607.
- (75) Davis, L. P. *J. Comp. Chem.* **1981**, 2, 433.
- (76) Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1988**, 169, 41.
- (77) Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7211.
- (78) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.
- (79) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery Jr., J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Rega, N.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Malik, D. K.; Rabuk, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2002.
- (80) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malik, D. K.; Rabuk, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2003.
- (81) Levine, I. N. *Química Cuántica*; 5^a ed.; Prentice Hall: Madrid, 2001.
- (82) Isaacs, N. S. In *Physical Organic Chemistry*; Second ed.; Addison Wesley Longman, 1995, pp 130-145.
- (83) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.

- (84) Isaacs, N. S. In *Physical Organic Chemistry*; Second ed.; Addison Wesley Longman, 1995, pp 267-286.
- (85) Isaacs, N. S. In *Physical Organic Chemistry*; Second ed.; Addison Wesley Longman, 1995, pp 599-642.
- (86) Ditchfield, R. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 5688.
- (87) Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789.
- (88) Pulay, P.; Wolinski, K.; Hinton, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251.
- (89) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11.
- (90) Haasnoot, C. A. G.; De Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- (91) Helgaker, T.; Watson, M.; Handy, N. C. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 9402.
- (92) Sychrovsky, V.; Grafenstein, J.; Cremer, D. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 3530.
- (93) Barone, B.; Peralta, J. E.; Contreras, R. H.; Snyder, J. P. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5607.
- (94) Gonzalez-Outeiriño, J.; Glushka, J.; Siriwardena, A.; Woods, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6866.
- (95) Peralta, J. E.; Barone, V.; Scuseria, G. E.; Contreras, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7428.
- (96) Helgaker, T.; Jaszunski, M.; Ruud, K. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 293.
- (97) Bellomo, A.; Gonzalez, D., resultados no publicados.
- (98) Laitinen, T.; Rouvinen, J.; Peräkylä, M. *J. Org. Chem* **1998**, *63*, 8157.
- (99) Lau, E. Y.; Newby, Z. E.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3350.
- (100) Ganguly, B. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, *673*, 127.
- (101) Helten, H.; Schirmeister, T.; Engels, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 233.
- (102) Maruoka, K.; Hasegawa, M.; Yamamoto, H.; Suzuki, K.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3827.
- (103) Hara, N.; Mochizuki, A.; Tatara, A.; Fujimoto, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1859.
- (104) Bhatia, K. A.; Eash, K. J.; Leonard, N. M.; Oswald, M. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8129.
- (105) Coxon, J. M.; Thorpe, A. J.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9575.
- (106) Saenz, P.; Cachau, R. E.; Seoane, G.; Kieninger, M.; Ventura, O. N. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *en prensa*.
- (107) Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; McKibben, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5108.
- (108) Coxon, J. M.; MacLagan, R. G. A. R.; McDonald, D. Q.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2542.
- (109) Barluenga, J.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A.; Fustero, S.; González, J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1994**, *315*, 63.
- (110) Coxon, J. M.; Froese, R. D. J.; Ganguly, B.; Marchand, A. P.; Morokuma, K. *Synlett* **1999**, 1681.
- (111) Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.
- (112) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.
- (113) Carruthers, W.; Third ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 1986, pp 183-243.
- (114) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1990.
- (115) Alder, K. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510.

- (116) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Third ed.; Verlag Chemie International: Florida, 1981.
- (117) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388.
- (118) García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658.
- (119) Avalos, M.; Babiano, R.; Bravo, J. L.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Silva, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6613.
- (120) Jursic, B. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3046.
- (121) Suárez, D.; González, J.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8058.
- (122) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779.
- (123) Kobuke, Y.; Fueno, T.; Furukawa, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6548.
- (124) García, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2415.
- (125) Dewar, M. J. S.; Ji, C.; Yu, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5003.
- (126) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682.
- (127) Houk, K. N.; Lin, Y.-T.; Brown, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554.
- (128) Houk, K. N.; Loncharich, R. J.; Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9172.
- (129) McCarrick, M. A.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1499.

CAPÍTULO 5

Conclusiones y perspectivas

Se han explotado las ventajas de los métodos quimioenzimáticos en la síntesis enantioselectiva de los monómeros necesarios para la obtención de derivados de ciclitoles. Mediante el acople de los diferentes monómeros se han sintetizado dímeros unidos por un único puente, basados en el esqueleto de Conduritol F o Conduramina F-4.

Se han abordado diferentes estrategias sintéticas con el objetivo de obtener dímeros más rígidos. Se destaca la síntesis del derivado obtenido por condensación con ortoformiato de trimetilo (**59**). El mismo presenta una interesante estructura tridimensional debido a la rigidez impartida por los múltiples ciclos fusionados que contiene. Como parte del trabajo futuro se plantea la funcionalización de dicho derivado mediante deshalogenación, posterior epoxidación, apertura del anillo con un nucleófilo nitrogenado y condensación con ortoformiato de trimetilo; lo que resultaría ser una estrategia para obtener oligómeros con una arquitectura tridimensional novedosa.

Se ha descrito la síntesis del trímero **34**, obtenido por oligomerización del epóxido **14** catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, proponiéndose un mecanismo posible para dicha transformación. El trímero obtenido resulta interesante no sólo desde el punto de vista estructural sino por sus potenciales aplicaciones. Se plantea el estudio futuro de la capacidad de oligomerización de dicho derivado.

Se han estudiado las reacciones de apertura de epóxidos con diferentes nucleófilos en presencia de variados catalizadores, racionalizando los resultados obtenidos mediante cálculos teóricos, así como por estudios experimentales adicionales. Se ha observado que la apertura catalizada por BF_3 en diclorometano se lleva a cabo más fácilmente con ácido *m*-clorobenzoico que con alcohol 4-metoxibencílico. Se han realizado estudios teóricos a nivel *ab initio* y DFT con diferentes conjuntos de base. Los resultados indican que el BF_3 es transferido del eterato original al nucleófilo en lugar de unirse al epóxido como se sugiere tradicionalmente. Cuando el ácido de Lewis se coordina al alcohol 4-metoxibencílico, un nucleófilo monodentado, el mismo se hace menos reactivo; mientras que la interacción entre el BF_3 y el ácido *m*-clorobenzoico, una especie bidentada, genera una sustancia más nucleofílica. De esta forma se ha logrado racionalizar la reactividad diferencial para ambos nucleófilos.

Se ha llevado a cabo un estudio experimental y teórico de la formación de fluorohidrinas. A partir del seguimiento de la reacción por RMN y de los estudios teóricos se concluye que la formación de la fluorohidrina con estereoquímica relativa *syn* se ve favorecida. Se ha encontrado la estructura de transición para la transferencia concertada del fluoruro, postulándose de esta forma un mecanismo alternativo al $\text{S}_{\text{N}}1$. Dicha transformación presenta una barrera energética accesible, lo cual explica la facilidad con la cual ocurre experimentalmente. Actualmente se continúa trabajando en el estudio teórico del mecanismo propuesto utilizando conjuntos de base más grandes y diferentes

Conclusiones y perspectivas

funcionales. Asimismo, se pretende completar el estudio mediante la exploración del posible camino de reacción para la formación de la fluorohidrina con estereoquímica relativa *anti*.

Han sido estudiados teóricamente los intermedios sintéticos y productos, utilizando métodos semiempíricos, *ab initio* y de funcionales de la densidad. Tales especies incluyen los *cis*-ciclohexadienodios y sus derivados acetónido, los epóxidos α y β , las azidohidrinas y sus correspondientes productos de reducción, los nucleófilos alcohol 4-metoxibencílico y ácido *m*-clorobenzoico, los dímeros sintetizados y los aductos de Diels-Alder. Adicionalmente se han calculado especies intermedias en los caminos de reacción, así como algunas estructuras de transición involucradas. Todos ellos han sido caracterizados completamente desde el punto de vista estructural y termoquímico por primera vez.

La comparación de los resultados teóricos con los datos experimentales ha mostrado una concordancia muy satisfactoria, permitiendo asumir que los cálculos son razonablemente precisos para llevar a cabo predicciones.

La reacción de cicloadición de derivados isopropilidénicos de *cis*-ciclohexadienodios permite la obtención de dímeros con una rigidez importante, pasibles de posterior funcionalización. Se ha descrito asimismo el comportamiento frente a dimerizaciones mixtas. Se ha explicado teóricamente la selectividad facial observada, así como las completas estero- y regioselectividad de la dimerización. Asimismo, se han estudiado los caminos de reacción encontrando que las mismas proceden a través de mecanismos concertados no sincrónicos. La elevada concordancia entre los estudios teóricos y los resultados experimentales genera una muy interesante retroalimentación teórica-experimental que muestra la buena calidad de los cálculos teóricos.

Se ha utilizado la RMN como una herramienta esencial para la asignación estructural (incluyendo la estereoquímica) de los productos obtenidos. El cálculo de los espectros de RMN para algunos de los productos sintetizados utilizando DFT ha mostrado que la metodología GIAO (B3LYP/6-311G(d,p)) resulta adecuada. Estos estudios consolidan la validez de las geometrías calculadas y permiten la validación de los cálculos teóricos como herramienta predictiva.

Los métodos de funcionales de la densidad resultan adecuados para el estudio de los sistemas involucrados, tanto desde el punto de vista geométrico como reactivo, con un costo computacional significativamente menor que el de otros métodos que incluyen correlación electrónica. Asimismo, se determina que las bases de Pople proporcionan una buena representación de las moléculas estudiadas.

Finalmente, se han identificado los problemas relacionados con la conformación y reactividad, integrando de manera convergente los estudios experimentales y teóricos. Muchas de las preguntas surgidas en el trabajo experimental han sido respondidas computacionalmente. Muchas de las evidencias experimentales han encauzado los estudios teóricos. Ambos aspectos del presente trabajo se han nutrido mutuamente, aportando desde diferentes ópticas las respuestas buscadas, diluyendo posibles barreras entre disciplinas que combinadas permiten acceder al conocimiento por una nueva entrada.

6.1. Generalidades

Los reactivos utilizados son de origen comercial a excepción de los ciclohexadienodioses quirales, obtenidos en nuestro laboratorio (Centro Uruguayo de Biotransformaciones y Biocatálisis Aplicada, CUBBA) mediante biotransformación de halobencenos. Las biotransformaciones son realizadas con el microorganismo *Pseudomonas putida* 39/D, en un fermentador New Brunswick Scientific BIOFLO III con reactor de 3L, que cuenta con los accesorios necesarios para el control de temperatura, agitación, pH y oxígeno disuelto.

Los disolventes son previamente destilados. El tetrahidrofurano, éter etílico y tolueno anhidros son destilados sobre sodio en presencia de benzofenona. El diclorometano anhidro se destila sobre pentóxido de fósforo.

Todas las reacciones que requieren condiciones anhidras se llevan a cabo bajo atmósfera de nitrógeno utilizando las técnicas habituales de eliminación de agua y humedad.

El avance de las reacciones se examina por cromatografía en capa fina, utilizando como fase estacionaria Sílica-Gel 60 Merck o Fluka, con indicador fluorescente (254 nm) en placas comerciales de 0.20 mm de espesor (Kieselgel HF254). Se utilizan como métodos de revelado exposición a la luz ultravioleta (254 nm) y asperjado con una mezcla de etanol 96%:ácido sulfúrico 98%:anisaldehído (95:4:1) (V/V/V) y posterior quemado.

La purificación de los productos se realiza por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria Sílica Gel para cromatografía “flash” (Merck, grado 60, 230-400 mesh; Fluka, grado 60, 220-240 mesh).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C y de protón se realizan en un equipo Bruker Avance DPX-400 (a 100 y 400 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos de ^1H (δ) se expresan en ppm utilizando tetrametilsilano como referencia interna (0.00 ppm). Los desplazamientos químicos de ^{13}C (δ) se expresan en ppm respecto a la línea central del triplete correspondiente al CDCl_3 (77.0 ppm). Los experimentos se realizan a 30 °C, utilizando CDCl_3 como disolvente.

Los espectros de masas se registran en un espectrómetro de masas Shimadzu GC-MS QP 1100 EX y en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5980II acoplado a un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5971. La ionización de las muestras se realiza por impacto electrónico (20 eV o 70 eV) o ionización química usando metano.

Los espectros de infrarrojo se realizan en un espectrofotómetro Shimadzu FT-IR 8101A, en film sobre pastillas comerciales de bromuro de potasio o en celdas para líquidos con el disolvente adecuado. Las frecuencias de absorción se expresan en cm^{-1} .

Los puntos de fusión se determinan con un equipo E. Leite Weltzar Heating Stage modelo 350 con microscopio, y los valores no han sido corregidos.

Las medidas de rotación óptica se realizan en un polarímetro automático Zuzi modelo 412, en celdas de 0.5 dm, y se expresan en $^{\circ}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$. Los valores de concentración se expresan en g/100 mL.

Los análisis elementales se realizan en un equipo microanalizador Fisons EA 1108 CHNS-O.

Los estudios cristalográficos fueron realizados en un difractómetro de monocristal RIGAKU-AFC75.

6.2. Técnicas

Procedimiento general para la protección de los *cis*-ciclohexadienodiolos [1]:

A una disolución del *cis*-ciclohexadienodiol (4 mmol) en acetona (5 mL) a temperatura ambiente, se agrega 2,2-dimetoxipropano (8 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agita durante tres horas y finalizada la reacción se evapora la acetona a presión reducida. Se diluye a la mitad con Et₂O y se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con Et₂O (x2) y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 10%)) para dar los derivados isopropilidénicos como aceites.

(1*S*,2*S*)-3-cloro-1,2-di-*O*-isopropiliden-3,5-ciclohexadien-1,2-diol; 10.

R=98%. R_f=0.9 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.65 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J*₁=3.5 Hz, *J*₂=8.8 Hz, 1H), 5.92 (m, 2H), 6.11 (d, *J*=5.5 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 25.3 (CH₃), 27.1 (CH₃), 73.0 (HC-O), 75.1 (HC-O), 106.8 (C), 122.1 (HC=), 123.8 (HC=), 124.4 (HC=), 133.7 (C-Cl); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3060, 2978, 2932, 2890, 1660, 1580, 1375, 1165.

(1*S*,2*S*)-3-bromo-1,2-di-*O*-isopropiliden-3,5-ciclohexadien-1,2-diol; 11.

R=98%. R_f=0.9 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 4.67 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J*₁=6.1 Hz, *J*₂=9.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 25.4 (CH₃), 27.1 (CH₃), 72.9 (HC-O), 75.2 (HC-O), 106.6 (C), 124.4 (HC=), 124.8 (HC=), 125.0 (HC=), 126.2 (C-Br); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3054, 2989, 2936, 2899, 1650, 1588, 1380, 1157.

(1*S*,2*S*)-3-fluoro-1,2-di-*O*-isopropiliden-3,5-ciclohexadien-1,2-diol; 12.

R=98%. R_f=0.9 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 4.72 (dd, *J*_{HF}=3.2 Hz, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.87 (dt, *J*₁=3.6 Hz, *J*₂=9.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J*₁=6.4 Hz, *J*_{HF}=11.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J*₁=3.7 Hz, *J*₂=9.7 Hz, 1H), 5.90 (dt, *J*₁=6.0 Hz, *J*₂=9.8 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 25.1 (CH₃), 27.0 (CH₃), 70.8 (d, *J*_{CF}=23 Hz, HC-O), 74.2 (d, *J*_{CF}=5.8 Hz, HC-O), 101.1 (d, *J*_{CF}=17.8 Hz, HC=), 107.1 (C), 122.2 (d, *J*_{CF}=5.4 Hz, HC=), 122.6 (d, *J*_{CF}=6.6 Hz, HC=), 159.8 (d, *J*_{CF}=268.7 Hz, C-F).

(1R,4S,5S,6R)-3-cloro-4,5-isopropilidendioxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-eno; 13 [2].

A una disolución del dieno **10** (783 mg, 4.2 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0 °C, se agrega en pequeñas porciones *m*-CPBA (1.08 g, 6.3 mmol). La solución se deja llegar a temperatura ambiente y se agita durante 10 horas. Finalizada la reacción, la mezcla se lava con solución saturada de NaHSO₃ (x2), posteriormente se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente se lava con solución saturada de NaCl. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel EP:AcOEt (de 0% a 10%)) para dar el compuesto **13** (723 mg, 85%), como un sólido blanco cristalino.

P.F.=58.0-60.1 °C; R_f=0.8 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.38 (ddd, J₁=1.0 Hz, J₂=3.6 Hz, J₃=4.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J₁=1.7 Hz, J₂=3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.86 (ddd, J₁=1.1 Hz, J₂=1.7 Hz, J₃=6.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, J₁=1.0 Hz, J₂=4.4 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.2 (CH₃), 27.8 (CH₃), 48.2 (HC-O), 49.6 (HC-O), 73.0 (HC-O), 73.5 (HC-O), 111.8 (C), 122.7 (HC=), 138.3 (C-Cl); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3003, 2992, 2987, 1646, 1374, 1235, 1075, 1005; EM (IQ) *m/z* (%): 202-204 (2, M⁺), 187-189 (85, M⁺ - CH₃), 145-147 (26, (M⁺+H) - C₃H₆O), 115-117 (100, M⁺ - C₃H₆O - C₂H₅), 109 (46, M⁺ - Cl - C₃H₆O), 81 (38, M⁺ - Cl - C₃H₆O - C₂H₅); [α]_D²⁵ = +40.5 (c 0.9, CHCl₃).

(1R,4S,5S,6R)-3-bromo-4,5-isopropilidendioxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-eno; 14 [2].

A una disolución del dieno **11** (970 mg, 4.2 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) a 0 °C, se agrega en pequeñas porciones *m*-CPBA (1.08 g, 6.3 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, la mezcla se lava con solución saturada de NaHSO₃ (x2), se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente se lava con solución saturada de NaCl. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel EP:AcOEt (de 0% a 10%)) para dar el compuesto **14** (882 mg, 85%), como un sólido blanco cristalino.

P.F.=75.1-76.4 °C; R_f=0.8 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 3.34 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=4.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J₁=1.9 Hz, J₂=3.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J₁=1.0 Hz, J₂=6.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, J₂=1.9 Hz, J₃=6.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J₁=1.1 Hz, J₂=4.4 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.4 (CH₃), 27.9 (CH₃), 48.7 (HC-O), 49.8 (HC-O), 73.0 (HC-O), 74.5 (HC-O), 111.8 (C), 126.9 (HC=), 130.3 (C-Br); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 2990, 2036, 2890, 2632, 1372, 1233, 1075, 1005; EM (IQ) *m/z* (%): 246-248 (2, M⁺), 231-233 (75, M⁺ - CH₃), 189-191 (17, M⁺ - C₃H₇O), 159-161 (76, M⁺ - C₃H₆O - C₂H₅), 109 (89, M⁺ - Br - C₃H₆O), 81 (100, M⁺ - Br - C₃H₆O - C₂H₅); [α]_D²⁵ = +104.3 (c 1.1, CHCl₃).

Procedimiento general de la reacción de Prévost:

Iodo finamente dividido (1.102 g, 4.3 mmol) es agregado en pequeñas porciones durante 30 minutos a una mezcla del acetónido **10** u **11** (4.3 mmol), acetato de plata (1.451 g, 8.7 mmol) y ácido acético (43 mL, 10 mL/mmol de acetónido), con agitación y en ausencia de luz. Una vez finalizado el agregado de iodo, se incorpora H₂O (0.08 mL, 4.3 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtra a través de Celite (capa de 5 cm, eluída con 50 mL de CH₂Cl₂). El filtrado se lava con H₂O (2x50 mL), solución saturada de NaHCO₃ (2x50 mL), NaHSO₃ al 20% (2x50 mL) y nuevamente con H₂O (2x50 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografía (sílica gel, AcOEt:EP, 1:9). Si se parte del acetónido **10** se obtiene el compuesto **15** (1.442 g, 90%), sólido amarillo cristalino. Si se parte del derivado isopropilidénico **11** se obtiene el producto **17** (1.614 g, 90%), sólido amarillo cristalino.

Acetato de (1S,4S,5R,6S)-3-cloro-6-iodo-4,5-isopropilidendioxi-ciclohex-2-en-1-ilo; **15**.

Sólido amarillo cristalino; P.F.=102.0-103.0 °C; R_f=0.3 (EP:AcOEt, 9:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.17 (dd, J₁=7.5 Hz, J₂=7.5 Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 5.54 (dd, J₁=3.2 Hz, J₂=7.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J=3.2 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 21.2 (CH₃), 26.4 (HC-I), 26.6 (CH₃), 28.4 (CH₃), 72.6 (HC-O), 75.6 (HC-O), 79.4 (HC-O), 112.3 (C), 126.7 (HC=), 133.8 (C-Cl), 170.3 (C=O); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3065, 2984, 2920, 1745, 1375, 1248, 1221; EM (IQ) m/z (%): 372-374 (1, M⁺), 357-359 (48, M⁺ - CH₃), 313-315 (10, M⁺ - OAc), 255-257 (62, M⁺ - Ac - C₃H₆O), 187-189 (12, M⁺ - I - C₃H₆O), 145-147 (52, (M⁺+H) - I - Ac - C₃H₆O), 128 (100, HI), 43 (46, Ac⁺); [α]_D²⁵=+22.1 (c 1.0, CHCl₃). AE: encontrado C, 35.83; H, 4.20; calculado para C₁₁H₁₄ClO₄, C, 35.46; H, 3.79.

Acetato de (1S,4S,5R,6S)-3-bromo-6-iodo-4,5-isopropilidendioxi-ciclohex-2-en-1-ilo; **17**.

Sólido amarillo cristalino; P.F.=112.0-113.0 °C; R_f=0.3 (EP:AcOEt, 9:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.16 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=7.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J₁=5.6 Hz, J₂=7.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, J₁=3.0 Hz, J₂=7.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J=3.1 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 21.2 (CH₃), 26.5 (HC-I), 26.6 (CH₃), 28.4 (CH₃), 73.2 (HC-O), 76.8 (HC-O), 79.4 (HC-O), 112.2 (C), 123.8 (C-Br), 130.8 (HC=), 170.2 (C=O); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 2980, 2924, 2852, 1740, 1373, 1266; EM (IQ) m/z (%): 416-418 (2, M⁺), 401-403 (75, M⁺ - CH₃), 299-301 (50, M⁺ - OAc - C₃H₆O), 189-191 (38, M⁺ - I - Ac - C₃H₆O), 172-174 (55, M⁺ - OAc - I - C₃H₆O), 127 (10, I⁺), 43 (100, Ac⁺); [α]_D²⁵=+58.4 (c 1.2, CHCl₃).

Procedimiento general para la síntesis de los epóxidos **20** y **23**:

A una disolución del diol **1** ó **2** (2 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0 °C, se agrega en pequeñas porciones *m*-CPBA (518 mg, 3 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante

2 horas. Una vez consumido el material de partida se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en acetona (20 mL). Se incorpora 2,2-dimetoxipropano (8 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas. Se evapora la acetona a presión reducida, se diluye a la mitad con Et₂O, se lava con solución saturada de NaHSO₃ (x2), se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente se lava con solución saturada de NaCl. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, AcOEt:EP, 2:8). Si se parte del diol **1** se obtiene el compuesto **20** (284 mg, 70%), sólido blanco. Si se parte del derivado isopropilidénico **2** se obtiene el producto **23** (346 mg, 70%), sólido blanco.

(1S,4S,5S,6S)-3-cloro-4,5-isopropilidendioxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-eno; 20 [3].

P.F.=87.3-89.1 °C; R_f=0.3 (EP:AcOEt, 9:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.49 (dd, J₁=4.1 Hz, J₂=4.2 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J₁=1.8 Hz, J₂=2.6 Hz, J₃=4.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J₁=2.7 Hz, J₂=6.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J₁=1.8 Hz, J₂=6.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J=4.3 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 25.3 (CH₃), 27.2 (CH₃), 49.5 (HC-O), 54.5 (HC-O), 74.1 (HC-O), 75.5 (HC-O), 109.1 (C), 125.8 (HC=), 135.7 (C-Cl); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3063, 2905, 1649, 1374, 1257, 1217, 1057, 1049; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 187-189 (100, M⁺ - CH₃), 145-147 (23, (M⁺ + H) - C₃H₆O), 115-117 (58), 109 (60, M⁺ - Cl - C₃H₆O), 81 (37); [α]_D²⁵ = -114.0 (c 0.4, CHCl₃).

(1S,4S,5S,6S)-3-bromo-4,5-isopropilidendioxi-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-eno; 23.

P.F.=74.2-75.8 °C; R_f=0.3 (EP:AcOEt, 9:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.46 (dd, J₁=4.1 Hz, J₂=4.2 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J₁=1.8 Hz, J₂=2.6 Hz, J₃=4.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J₁=2.7 Hz, J₂=6.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, J₁=1.8 Hz, J₂=6.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J=4.3 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 25.7 (CH₃), 27.1 (CH₃), 50.7 (HC-O), 54.9 (HC-O), 74.4 (HC-O), 77.0 (HC-O), 109.1 (C), 125.2 (HC=), 130.4 (C-Br); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 2992, 2907, 1648, 1374, 1260, 1050; EM (IQ) m/z (%): 231-233 (86, M⁺ - CH₃), 189-191 (15, M⁺ - C₃H₅O), 159-161 (36), 109 (100, M⁺ - Br - C₃H₆O), 81 (46, M⁺ - Br - C₃H₆O - C₂H₅); [α]_D²⁵ = -76.8 (c 0.5, CHCl₃).

Procedimiento general para la síntesis de bromohidrinas con N-bromosuccinimida:

A una disolución del dieno **10** ó **11** (1 mmol) en una mezcla DME:H₂O (1:1) (5 mL) a 0 °C con agitación bajo atmósfera de N₂ y en ausencia de luz, se adiciona NBS (214 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agita hasta que se evidencia el consumo del reactivo por cromatografía en capa fina. Finalizada la reacción, se reduce el exceso de NBS con solución acuosa al 10 % de Na₂SO₃ (10 mL). La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, AcOEt:EP, 1:9). Si se parte del acetónido **10** se obtiene el compuesto **24** (159 mg, 56%), sólido blanco y el isómero **25** (40 mg, 14%) como un aceite incoloro.

Si se parte del acetónido **11** se obtiene el compuesto **26** (184 mg, 56%), sólido blanco y el isómero **27** (46 mg, 14%) como un aceite incoloro.

Procedimiento general para la síntesis de bromohidrinas con 1,3-dibromo-5,6-dimetilhidantoína:

A una disolución del dieno **10** ó **11** (1 mmol) en una mezcla acetona:H₂O (5:1) (5 mL) a 0 °C con agitación bajo atmósfera de N₂ y en ausencia de luz, se adiciona DBH (189 mg, 0.66 mmol). La mezcla se agita hasta que se evidencia el consumo del reactivo por cromatografía en capa fina. Finalizada la reacción, se evapora la acetona a presión reducida y se destruye el exceso de DBH con disolución acuosa al 10 % de Na₂SO₃ (10 mL). La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, AcOEt:EP, 1:9). Si se parte del acetónido **10** se obtiene el compuesto **24** (215 mg, 76%), sólido blanco y el isómero **25** (11 mg, 4%) como un aceite incoloro. Si se parte del acetónido **11** se obtiene el compuesto **26** (249 mg, 76%), sólido blanco y el isómero **27** (13 mg, 4%) como un aceite incoloro.

(1R,2S,5S,6R)-6-bromo-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5-triol; 24.

P.F.=45.0-47.2 °C; R_f=0.35 (EP:AcOEt, 8:2); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.91 (sa, 1H, OH), 4.27 (dd, J₁=4.6 Hz, J₂=9.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J₁=4.2 Hz, J₂=4.2 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 6.12 (d, J=4.3 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.8 (CH₃), 28.3 (CH₃), 49.1 (HC-Br), 70.5 (HC-OH), 75.6 (HC-O), 78.4 (HC-O), 112.6 (C), 127.4 (HC=), 133.2 (C-Cl); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3465, 2990, 2936, 1649, 1385, 1374, 1221, 1067; EM (IQ) m/z (%): 267-269-271 (100, M⁺ - CH₃), 207-209-211 (62, M⁺ - C₃H₆O - OH), 179-181-183 (31), 145 (17), 128 (65); [α]_D²⁵ = + 17.3 (c 1.2, CHCl₃).

(1R,2S,5R,6S)-6-bromo-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5-triol; 25.

R_f=0.3 (EP:AcOEt, 8:2); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 6H), 2.47 (d, J=4.2 Hz, 1H, OH), 4.00 (dd, J₁=2.2 Hz, J₂=9.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J₁=1.9 Hz, J₂=4.3 Hz, J₃=9.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J₁=2.2 Hz, J₂=5.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J=1.9 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.8 (CH₃), 27.7 (CH₃), 53.7 (HC-Br), 69.7 (HC-OH), 77.0 (HC-O), 78.1 (HC-O), 111.2 (C), 128.7 (HC=), 133.3 (C-Cl).

(1R,2S,5S,6R)-3,6-dibromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5-triol; 26.

P.F.=68.7-70.8 °C; R_f=0.35 (EP:AcOEt, 8:2); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.91 (sa, 1H, OH), 4.29 (m, 2H), 4.61 (dd, J₁=1.0 Hz, J₂=5.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J=4.1 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.8 (CH₃), 28.3 (CH₃), 49.2 (HC-Br), 71.1 (HC-OH), 76.7 (HC-O), 78.5 (HC-O), 112.4 (C), 124.0 (C-Br), 131.7 (HC=); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3460, 2988, 2936, 1644, 1383, 1374, 1221, 1065; EM (IQ) m/z (%): 268-270-272 (20, M⁺ - C₃H₆O), 251-253-255 (34, M⁺ - C₃H₆O - OH), 223-

225-227 (34, M^+ - C_3H_6O - OH - C_2H_4), 189-191 (83, M^+ - C_3H_6O - OH - C_2H_4 - HBr), 172-174 (83), 110 (100), 80-82 (51, HBr); $[\alpha]_D^{26} = + 14.1$ (c 1.3, $CHCl_3$).

(1R,2S,5R,6S)-3,6-dibromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5-triol; 27.

$R_f = 0.3$ (EP:AcOEt, 8:2); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.31 (s, 6H), 2.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, OH), 4.05 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, $J_3 = 8.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.8 (CH_3), 27.7 (CH_3), 53.6 (HC-Br), 70.5 (HC-OH), 77.1 (HC-O), 78.3 (HC-O), 111.1 (C), 124.1 (C-Br), 132.7 (HC=).

(1S,2S,5S,6R)-5-O-[(1'R,2'S,5'S,6'R)-6'-bromo-3'-cloro-1',2'-isopropilidendioxi-3'-ciclohexen-5'-il]-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5,6-tetraol; 28.

Una solución al 10% de $BF_3 \cdot OEt_2$ en CH_2Cl_2 anhidro (190 μ L, 0.15 mmol) se incorpora a una mezcla del epóxido **13** (304 mg, 1.5 mmol) y la bromohidrina **24** (425 mg, 1.5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL), bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez finalizada la reacción, se agrega CH_2Cl_2 (10 mL) y se neutraliza con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 10%)) para dar el compuesto **28** (109 mg, 15%), como aceite incoloro.

$R_f = 0.24$ (EP:AcOEt, 9:1); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (s, 6H), 1.57 (s, 6H), 2.61 (s, 1H, OH), 3.71 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.3 (CH_3), 26.4 (CH_3), 28.5 (CH_3), 28.6 (CH_3), 54.4 (HC-Br), 74.4 (HC-OH), 76.3 (HC-O), 76.4 (HC-O), 78.3 (HC-O), 78.7 (HC-O), 80.1 (HC-O), 80.4 (HC-O), 112.0 (C), 112.1 (C), 129.2 (HC=), 130.1 (HC=), 130.2 (C-Cl), 131.0 (C-Cl); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3462, 2980, 2938, 2880, 1635, 1385, 1373; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 469-471-473-475 (11, M^+ - CH_3), 427 (2, M^+ - C_3H_7O), 411 (3, M^+ - C_3H_6O - OH), 387 (5, M^+ - HBr - H_2O), 371 (4, M^+ - $2(C_3H_6O)$), 209 (19), 101 (100), 59 (38); $[\alpha]_D^{24} = + 49.5$ (c 0.3, $CHCl_3$).

Procedimiento general para la síntesis de las fluorohidrininas 30-33:

Una disolución al 10% de $BF_3 \cdot OEt_2$ en CH_2Cl_2 anhidro (1.8 mL, 1.4 mmol) se incorpora al epóxido **13** ó **14** (0.7 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL), bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se evidencia consumo del material de partida por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción se agrega CH_2Cl_2 (10 mL) y se neutraliza con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 20%)). Si se parte del epóxido **13** se obtienen los compuestos **30** (35 mg, 0.16 mmol) y **31** (35 mg, 0.16 mmol) como aceites incoloros (Rglobal=45%). Si se parte del epóxido **14** se obtienen

los compuestos **32** (42 mg, 0.16 mmol) y **33** (42 mg, 0.16 mmol) como aceites incoloros (R_{global}=45%).

(1S,2S,5S,6S)-3-cloro-5-fluoro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol;
30.

R_f=0.4 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.04 (sa, 1H, OH), 3.90 (m, 1H), 4.14 (dd, J₁=6.8 Hz, J₂=8.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J₁=2.8 Hz, J₂=7.8 Hz, J_{HF}=49.9 Hz, 1H), 6.06 (dd, J₁=2.8 Hz, J_{HF}=12.5 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.0 (CH₃), 28.0 (CH₃), 72.4 (HC-OH), 75.7 (HC-O), 76.6 (HC-O), 90.0 (d, J=174.0 Hz, HC-F), 112.0 (C), 126.7 (d, J=24.3 Hz, HC=), 131.2 (d, J=12.5 Hz, C-Cl).

(1S,2S,5R,6S)-3-cloro-5-fluoro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol;
31.

R_f=0.5 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.30 (sa, 1H, OH), 4.42 (m, 1H), 4.50 (dd, J₁=5.2 Hz, J₂=9.9 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.19 (dm, J_{HF}=48.1 Hz, 1H), 6.01 (ddd, J₁=1.2 Hz, J₂=3.1 Hz, J₃=9.5 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.4 (CH₃), 27.9 (CH₃), 68.6 (d, J=17.2, HC-OH), 75.4 (HC-O), 76.1 (HC-O), 87.6 (d, J=169.0 Hz, HC-F), 111.1 (C), 122.9 (d, J=23.7 Hz, HC=), 135.7 (d, J=13.6 Hz, C-Cl); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3440, 2990, 2930, 1750, 1378, 1060; [α]_D²⁵=-41.3 (c 0.2, CHCl₃).

(1S,2S,5S,6S)-3-bromo-5-fluoro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol;
32.

R_f=0.4 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.90 (sa, 1H, OH), 3.90 (m, 2H), 4.22 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J₁=7.8 Hz, J_{HF}=49.7 Hz, 1H), 6.30 (dd, J₁=2.3 Hz, J_{HF}=13.9 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.0 (CH₃), 28.0 (CH₃), 72.2 (HC-OH), 76.5 (HC-O), 76.8 (HC-O), 90.2 (d, J=174.5 Hz, 1H), 111.7 (C), 121.0 (d, J=12.0 Hz, C-Br), 131.0 (d, J=24.8 Hz, C=).

(1S,2S,5R,6S)-3-bromo-5-fluoro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol;
33.

R_f=0.5 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.56 (sa, 1H, OH), 4.40 (ddd, J₁=1.2 Hz, J₂=3.5 Hz, J₃=8.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, J₁=5.1 Hz, J₂=9.9 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.11 (dddd, J₁=1.2 Hz, J₂=3.1 Hz, J_{HF}=47.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J₁=2.1 Hz, J₂=9.6 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.5 (CH₃), 27.9 (CH₃), 68.4 (d, J=16.9 Hz, HC-OH), 76.4 (CH-O), 76.6 (HC-O), 88.0 (d, J=170.1 Hz, HC-F), 111.2 (C), 126.5 (d, J=13.6 Hz, C-Br), 127.1 (d, J=24.2, HC=), IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3450, 2989, 2931, 1648, 1378, 1080. [α]_D²¹=-24.4 (c 1.1, CH₂Cl₂).

(1S,2S,5R,6R)-5-O-[(1'S,2'S,5'S,6'R)-3'-bromo-5'-hidroxi-1',2'-isopropilidendioxi-3'-ciclohexen-6'-il]-6-O-[(1''S,2''S,5''R,6''R)-3''-bromo-6''-hidroxi-1'',2''-isopropilidendioxi-3''-ciclohexen-5''-il]-3-bromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5,6-tetraol; 34.

Una disolución al 10% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 anhidro (0.6 mL, 0.5 mmol) se incorpora al epóxido **14** (123.5 mg, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL), bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se evidencia consumo del material de partida por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción se agrega CH_2Cl_2 (10 mL) y se neutraliza con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 20%)), obteniéndose el compuesto **34** (68 mg, 54%), como un sólido amarillento.

P.F.=90.2-92.7 °C; $R_f=0.4$ (EP:AcOEt, 8:2); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.46 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=9.1$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J_1=4.2$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.20 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.50 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 6.24 (sa, 1H), 6.31 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=6.3$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 25.6 (CH_3), 25.9 (CH_3), 26.6 (CH_3), 28.1 (CH_3), 28.2 (CH_3), 28.4 (CH_3), 67.9 (HC-O), 70.0 (HC-O), 70.5 (HC-O), 72.2 (HC-O), 72.5 (HC-O), 72.6 (HC-O), 77.0 (HC-O), 77.7 (HC-O), 78.1 (HC-O), 79.4 (HC-OH), 110.6 (C), 110.7 (C), 111.5 (C), 119.3 (C-Br), 124.6 (C-Br), 125.3 (C-Br), 130.1 (HC=), 130.9 (HC=), 132.4 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3450, 2988, 2936, 1736, 1456, 1375, 1244, 1219, 1076, 1051; EM (IQ) m/z (%): 297 (14), 280 (14), 253 (15), 232 (35), 217 (65), 189 (72), 173 (86), 161 (68), 109 (100), 94 (85), 81 (90), 65 (98), 59 (86); AE: encontrado C, 43.10; H, 5.09; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{Br}_3\text{O}_{10}$ C, 42.71; H, 4.65 %. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-31.9$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

(1S,2S,5R,6R)-5-O-[(1'S,2'S,5'R,6'R)-3'-cloro-1',2'-isopropilidendioxi-5'-p-metoxibenciloxi-3'-ciclohexen-6'-il]-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5,6-tetraol, 35; (1S,2S,5S,6R)-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5,6-tetraol, 36 y (1S,2S,5R,6S)-3,5-dicloro-1,2-di-O-isopropiliden-1,2,6-triol, 37.

Se adiciona alcohol 4-metoxibencílico (138 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente, a una disolución del epóxido **13** (203 mg, 1 mmol) en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 5 mL). La mezcla se agita durante 5 minutos, luego de lo cual se adiciona $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (224 mg, 0.6 mmol) y por último NaI (90 mg, 0.6 mmol). La mezcla se calienta a reflujo hasta que se evidencia consumo del epóxido **13**. Una vez finalizada la reacción, se agrega AcOEt (10 mL) y se lava con solución saturada de NaCl . La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 30%)), para dar el compuesto **35** (22 mg, 8%) como un aceite incoloro; el compuesto **36** (24 mg, 11%) como un sólido blanco y el producto **37** (38 mg, 16%) como un aceite amarillento.

35: $R_f=0.35$ (EP:AcOEt, 1:1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 6H), 1.44 (s, 6H), 2.91 (sa, 1H, OH), 3.82 (s, 3H), 4.13 (dd, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=4.6$ Hz, 2H), 4.40 (sa, 2H), 4.45 (dd, $J_1=5.5$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.91 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 6.91 (m, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (m, $J=8.5$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 26.1 (CH_3), 26.5 (CH_3), 27.7 (CH_3), 28.1 (CH_3), 55.7 (OCH_3), 65.4 (CH_2), 66.9 (HC-O), 67.4 (HC-O), 70.0 (HC-O), 75.5 (HC-O), 76.7 (HC-O), 110.8 (C), 114.4 (HC_{arom}), 127.3 (HC=), 128.9 (HC_{arom}), 129.1 (HC_{arom}), 133.2 (C-Cl), 133.3 (C-Cl), 148.3 (C_{arom}), 159.7 ($\text{C}_{\text{arom-O}}\text{Me}$); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 478 (2, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$), 121 (29), 205-207 (43, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClO}_4$), 148 (2, $\text{M}^+ - 2(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2)$), 138 (61), 137 (42), 121 (29), 109 (42), 101 (100), 77 (24), 73 (6, 2HCl), 55 (29), 43 (72); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.3$ (c 0.1, CHCl_3).

36 [4]: P.F.=105.0-107.2 °C; $R_f=0.23$ (EP:AcOEt, 1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.70 (sa, 2H), 3.81 (dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=7.4$ Hz, 1H), 4.17 (ddd, $J_1=1.0$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, $J_3=7.0$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J_1=6.2$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J_1=0.9$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 26.4 (CH_3), 30.1 (CH_3), 70.5 (HC-OH), 73.4 (HC-OH), 76.2 (HC-O), 78.0 (HC-O), 111.8 (C), 126.3 (C-Cl), 130.1 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3384, 2988, 1648, 1375, 1068; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.3$ (c 0.1, MeOH).

37: $R_f=0.7$ (EP:AcOEt, 1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.68 (sa, 1H, OH), 4.14 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J=4.1$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 26.3 (CH_3), 28.0 (CH_3), 57.7 (HC-Cl), 69.8 (HC-OH), 75.4 (HC-O), 77.1 (HC-O), 111.0 (C), 125.6 (HC=), 134.3 (C-Cl); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3433, 2990, 1650, 1375, 1080; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -118.6$ (c 0.25, CHCl_3).

Procedimiento general para la síntesis de clorohidrinas:

A una disolución del epóxido **13** (203 mg, 1 mmol) en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 10 mL), se adiciona $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (224 mg, 0.6 mmol) y por último NaI (90 mg, 0.6 mmol). La mezcla se calienta a reflujo hasta que se evidencia consumo del epóxido **13** por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se agrega AcOEt (10 mL) y se lava con solución saturada de NaCl. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 20%)), para dar el compuesto **37** (52 mg, 22%) como un aceite amarillento y el compuesto **38** (24 mg, 10%) como un aceite amarillento.

(1S,2S,5S,6S)-3,5-dicloro-1,2-di-O-isopropiliden-1,2,6-triol; **38**.

$R_f=0.6$ (EP:AcOEt, 1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.19 (s, 1H, OH), 3.83 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 26.3 (CH_3), 28.5 (CH_3), 58.6 (HC-Cl), 74.8 (HC-OH), 76.1 (HC-O), 77.9 (HC-O), 112.0 (C), 129.1 (HC=), 130.9 (C-Cl); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3438, 2988, 1647, 1373, 1081; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.6$ (c 0.1, CHCl_3).

(1S,2S,5S,6R)-3-bromo-1,2-di-O-isopropiliden-5-O-(4-metoxibencil)-3-ciclohexen-1,2,5,6-tetraol, 39 y (1S,2S,5S,6S)-3,5-dibromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol, 40.

A una disolución del epóxido **14** (124 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL), con agitación y bajo atmósfera de N₂, se agrega CBr₄ (17 mg, 0.05 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (69 mg, 0.5 mmol), y se deja agitando hasta ausencia de reactivo. Finalizada la reacción, se diluye a la mitad con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía (sílica gel, EP:AcOEt, 8:2) para dar el compuesto **39** (38 mg, 20%) como un sólido blanco y el compuesto **40** (25 mg, 15%) como un aceite incoloro.

39: P.F.=120.3-122.5°C; R_f=0.5 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.54 (sa, 1H, OH), 3.73 (dd, J₁=8.7 Hz, J₂=8.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (dd, J₁=1.0 Hz, J₂=8.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, J₁=6.9 Hz, J₂=8.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=10.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.91 (m, J=8.3 Hz, 1H), 7.30 (m, J=8.3 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.3 (CH₃), 28.5 (CH₃), 55.7 (O-CH₃), 72.3 (CH₂), 73.2 (HC-OH), 77.1 (HC-O), 78.0 (HC-O), 78.5 (HC-O), 111.4 (C), 114.4 (2C, HC_{arom}-OMe), 119.1 (C-Br), 129.0 (C_{arom}), 129.9 (2C, HC_{arom}), 133.5 (HC=), 160.0 (C_{arom}-OMe); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3500, 2985, 2940, 1734, 1646, 1384, 1250, 1074, 835; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 369-371 (6, M⁺ - CH₃), 263 (18, M⁺ - H₃CO-C₇H₆), 205 (39), 121 (100, H₃CO-C₇H₆), 80-82 (30, HBr); [α]_D²³= + 28.8 (c 0.2, CHCl₃).

40: R_f=0.7 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.05 (sa, 1H, OH), 3.97 (dd, J₁=8.0 Hz, J₂=8.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J₁=6.3 Hz, J₂=8.1 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J₁=1.4 Hz, J₂=2.5 Hz, J₃=7.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, J₁=1.4 Hz, J₂=6.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.5 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.3 (CH₃), 28.4 (CH₃), 49.3 (HC-Br), 74.2 (HC-OH), 76.6 (HC-O), 77.9 (HC-O), 111.6 (C), 120.9 (C-Br), 133.1 (HC=); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3460, 2988, 2836, 1734, 1638, 1456, 1383, 1248, 1211, 1078; EM (IQ) m/z (%): 251-253-255 (34, M⁺ - C₃H₇O₂), 223-225-257 (8, M⁺ - C₃H₆O - OH - C₂H₄), 189-191 (15, M⁺ - C₃H₆O - HBr), 172-174 (31, M⁺ - C₃H₆O - HBr - OH), 110 (100), 80-82 (80, HBr), 59 (72); [α]_D²¹=-43.5 (c 0.1, CHCl₃).

(1S,2S,5S,6R)-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-5-O-(4-metoxibencil)-3-ciclohexen-1,2,5,6-tetraol; 41.

Apertura catalizada con Yb(OTf)₃:

A una disolución de Yb(OTf)₃ (31 mg, 0.05 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂, se adiciona el epóxido **13** (101 mg, 0.5 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (69 mg, 0.5 mmol). La mezcla se calienta a reflujo hasta que se evidencia consumo del epóxido por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se agrega agua (5 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 20%)), para dar el compuesto **41** (17 mg, 10%), como un aceite incoloro.

Apertura catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$:

Una disolución al 10% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 anhidro (64 μL , 0.05 mmol) se incorpora a una mezcla del epóxido **13** (101 mg, 0.5 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (69 mg, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL), bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se evidencia consumo del epóxido **13** por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se agrega CH_2Cl_2 (10 mL) y se neutraliza con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 10%)) para dar el compuesto **41** (34 mg, 20%), como un aceite incoloro.

41: $R_f=0.5$ (EP:AcOEt, 1:1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.80 (sa, 1H, OH), 3.72 (dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J_1=6.6$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 4.62 (m, 3H), 6.04 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.90 (m, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.29 (m, $J=8.6$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 25.9 (CH_3), 28.1 (CH_3), 55.7 (O- CH_3), 72.3 (CH_2), 73.5 (HC-O), 75.3 (HC-OH), 76.3 (HC-O), 77.6 (HC-O), 111.7 (C), 114.4 (HC_{arom}-OMe), 127.3 (HC=), 19.0 (C_{arom}), 129.2 (HC_{arom}), 133.5 (C-Cl), 159.6 (C_{arom}-OMe); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3490, 2988, 1735, 1385, 1255, 1074, 830; (IE, 70 eV) m/z (%): 308 (0.2, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 282-283 (2, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$), 121 (3, $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_7\text{H}_6$), 220 (1, $\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CO}-\text{C}_7\text{H}_6$), 145-147 (14), 101 (100), 81 (11), 55 (22); $[\alpha]_D^{23}=+16.4$ (c 0.1, CHCl_3).

m-clorobenzoato de (1*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-cloro-6-hidroxi-4,5-isopropilidendioxi-ciclohex-2-en-1-ilo; **42**.

Una disolución al 10% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (25 μL , 0.02 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se incorpora a una mezcla del epóxido **13** (41 mg, 0.2 mmol) y ácido *m*-clorobenzoico (31 mg, 0.2 mmol), en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL), bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se evidencia consumo del epóxido **13** por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se agrega CH_2Cl_2 (10 mL) y se neutraliza con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 20%)) para dar el compuesto **42** (24 mg, 34%), como un aceite incoloro.

$R_f=0.6$ (EP:AcOEt, 1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 4.14 (dd, $J_1=5.5$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J_1=5.5$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H).

Apertura del epóxido **14** con la bromohidrina **26** catalizada con alúmina neutra:

Se prepara una suspensión de alúmina neutra previamente activada en estufa a 180 °C durante tres horas, (7.5 g/mmol de epóxido), en THF anhidro bajo atmósfera de N_2 . Se incorpora la bromohidrina **26** (164 mg, 0.5 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Finalmente se agrega el epóxido **14** (124 mg, 0.5 mmol) disuelto en 3 mL de THF anhidro. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta

consumo del epóxido **14**, luego de lo cual se agrega MeOH (10 mL) y se continúa la agitación durante 4 horas. La mezcla se filtra a través de Celite (capa de 5 cm, eluída con 50 mL de MeOH). Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 50%)), para dar el compuesto **43** (126 mg, 95%, proveniente del epóxido **14**) como un sólido blanco, y el compuesto **44** (28 mg, 17%, proveniente de la bromohidrina **26**) como un aceite incoloro.

(1S,2S,5S,6R)-3-bromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,5,6-tetraol; 43.

P.F.=145.0-147.2 °C; R_f =0.4 (EP:AcOEt, 1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.78 (sa, 1H, OH), 3.78 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=7.1$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=2.6$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 26.4 (CH_3), 28.5 (CH_3), 71.3 (HC-OH), 73.5 (HC-OH), 77.1 (HC-O), 78.0 (HC-O), 111.6 (C), 120.3 (C-Br), 134.4 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3500, 2984, 1647, 1378, 1067; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}=-11.3$ (c 0.3, MeOH).

(1S,2S,5R,6R)-3,5-dibromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-tetraol; 44.

R_f =0.8 (EP:AcOEt, 1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.73 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, OH), 3.98 (m, 1H), 4.60 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 25.8 (CH_3), 27.7 (CH_3), 59.3 (HC-Br), 73.4 (HC-OH), 76.7 (HC-O), 78.1 (HC-O), 111.4 (C), 125.1 (C-Br), 130.1 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3588, 3460, 2986, 2936, 1730, 1559, 1516, 1380, 1221, 868; (IQ) m/z (%): 267-269-271 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$), 207-209-211 (31), 161 (20), 128 (26), 110 (29), 80-82 (31, HBr), 59 (38).

Procedimiento general para la apertura de epóxidos con azida de sodio:

A una disolución del epóxido **13** ó **14** (2 mmol) en una mezcla THF/EtOH/ H_2O (3:2:2) (5 mL/mmol de epóxido) se agrega NaN_3 (650 mg, 10 mmol) y NH_4Cl (214 mg, 4 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Luego de que la mezcla alcanza la temperatura ambiente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (Sílica gel, AcOEt). Si se parte del epóxido **13** se obtiene la azidohidrina **45** (481 mg, 98%), sólido blanco cristalino. Si se parte del epóxido **14** se obtiene el compuesto **46** (568 mg, 98%), sólido blanco cristalino.

(1S,2S,5S,6R)-5-azido-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol; 45.

P.F.=92.3-93.5 °C; R_f =0.3 (EP:AcOEt, 8:2); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.75 (d, $J=2.9$ Hz, 1H, OH), 3.73 (ddd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, $J_3=8.6$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, $J_3=8.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 26.3 (CH_3), 28.5 (CH_3), 61.7 (HC- N_3), 73.5 (HC-OH), 76.1 (HC-O), 78.2 (HC-O), 111.9 (C), 127.1 (HC=), 131.3 (C-Cl); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3449, 2988, 2880, 2481,

2114, 1736, 1649, 1377, 1335, 870; EM (IQ) m/z (%): 230-232 (100, $M^+ - CH_3$), 216-218 (15, $M^+ - N_2$), 101 (40), 43 (67, N_3H); $[\alpha]_D^{25} = -10.4$ (c 0.8, MeOH).

(1S,2S,5S,6R)-5-azido-3-bromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol;

46.

P.F. = 113.6-115.4 °C; $R_f = 0.3$ (EP:AcOEt, 8:2); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, OH), 3.73 (ddd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, $J_3 = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.0$, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.3 (CH_3), 28.5 (CH_3), 62.8 (HC- N_3), 73.3 (HC-OH), 77.0 (HC-O), 78.2 (HC-O), 111.6 (C), 121.0 (C-Br), 131.1 (CH=); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3451, 2986, 2880, 2114, 1646, 1383, 1331, 1252, 1073, 866; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 274-276 (100, $M^+ - CH_3$), 260-262 (12, $M^+ - N_2$), 101 (44), 43 (43, N_3H); $[\alpha]_D^{25} = -81.2$ (c 0.9, MeOH).

Procedimiento general para la reducción de las azidohidrinas 45 y 46 bajo condiciones de Staudinger:

La azidohidrina **45** ó **46** (2 mmol) se disuelve en THF anhidro (50 mL), bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. A la disolución anterior se le agrega AcOH glacial (120 μ L, 2 mmol) y PPh_3 (1.574 g, 6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se consume el material de partida, luego de lo cual se adiciona H_2O destilada (0.9 mL, 50 mmol) y se continúa la agitación durante 2 horas. La mezcla se concentra a presión reducida, agregando tolueno para remover el agua por destilación azeotrópica. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, AcOEt:MeOH (de 0% a 30%)). Si se parte de la azidohidrina **45** se obtiene el aminoalcohol **47** (417 mg, 95%), sólido marrón. Si se parte de la azidohidrina **46** se obtiene el aminoalcohol **48** (502 mg, 95%), sólido marrón.

(1S,2S,5S,6R)-5-amino-3-cloro-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol;

47.

P.F. = 76.3-78.1 °C; $R_f = 0.1$ (EP:AcOEt, 1:1); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.43 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.3 (CH_3), 28.5 (CH_3), 53.0 (HC- NH_2), 74.2 (HC-OH), 76.3 (HC-O), 78.6 (HC-O), 111.4 (C), 129.9 (C-Cl), 131.2 (HC=); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3320, 3268, 2990, 2936, 2559, 1383, 1217, 1073, 874; EM (IQ) m/z (%): 204 (5, $M^+ - CH_3$), 184 (3), 144 (8, $M^+ - C_3H_7O_2$), 119-121 (90), 101 (86), 80 (23), 55 (100); $[\alpha]_D^{20} = -5.2$ (c 0.6, MeOH).

(1S,2S,5S,6R)-5-amino-3-bromo-1,2-di-O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol;

48.

P.F. = 99.0-101.6 °C; $R_f = 0.1$ (EP:AcOEt, 1:1); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.30 (dd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C

RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.3 (CH₃), 28.6 (CH₃), 54.2 (HC-NH₂), 74.8 (HC-OH), 77.1 (HC-O), 78.8 (HC-O), 111.1 (C), 119.0 (C-Br), 136.5 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3321, 3266, 2990, 1559, 1381, 1217, 1031, 870; EM (IQ) m/z (%): 263 (0.2, M⁺), 248-250 (10, M⁺ - CH₃), 176-178 (33), 163-165 (83), 101 (100), 80 (19); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -98.0$ (c 0.7, MeOH).

Procedimiento general para la síntesis de dímeros unidos por un puente amino:

Se prepara una suspensión de alúmina neutra previamente activada en estufa a 180 °C durante tres horas, (6.0 g/mmol de epóxido), en CHCl₃ anhidro bajo atmósfera de N₂. Se incorpora el aminoalcohol **47** ó **48** (1.4 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Finalmente se agrega el epóxido **13** ó **14** (1 mmol) disuelto en 5 mL de CHCl₃. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta consumo del epóxido, luego de lo cual se agrega MeOH (20 mL) y se continúa la agitación durante 4 horas. La mezcla se filtra a través de Celite (capa de 5 cm, eluída con 50 mL de una mezcla CHCl₃/MeOH (10:1)). Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 20% a 100%)). Si se parte del epóxido **13** y el aminoalcohol **47** se obtiene el compuesto **49** (274 mg, 65%), sólido blanco. Si reaccionan el epóxido **14** y el aminoalcohol **48** se obtiene el compuesto **50** (307 mg, 60%), sólido blanco. Si se parte del epóxido **13** y el aminoalcohol **48** se obtiene el producto **51** (373 mg, 80%), sólido blanco.

Bis-[(1S,2S,5S,6R)-3-cloro-6-hidroxi-1,2-isopropilidendioxi-3-ciclohexen-5-il]amina; 49.

P.F.=73.9-75.4 °C; R_f=0.4 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 3.26 (ddd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, $J_3=8.8$ Hz, 2H), 3.52 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 2H), 4.17 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.00 (d, $J=1.9$ Hz, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.3 (CH₃), 26.4 (CH₃), 28.5 (CH₃), 28.5 (CH₃), 56.5 (HC-NH), 72.7 (HC-OH), 76.2 (HC-O), 78.6 (HC-O), 111.5 (C), 129.7 (C-Cl), 130.3 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3450, 2988, 2936, 1736, 1647, 1375, 1248, 1219, 1165, 1075, 871; EM (IQ) m/z (%): 406 (2, M⁺ - CH₃), 347 (2, M⁺ - C₃H₆O₂), 118 (100), 101 (94), 81 (17), 55 (49); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.2$ (c 0.5, CH₂Cl₂); AE: encontrado C, 51.50; H, 6.38; N, 2.87; calculado para C₁₈H₂₅Cl₂NO₆ C, 51.19; H, 5.97; N, 3.32.

Bis-[(1S,2S,5S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-1,2-isopropilidendioxi-3-ciclohexen-5-il]amina; 50.

P.F.=162.2-164.9 °C; R_f=0.4 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 3.22 (ddd, $J_1=1.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, $J_3=8.8$ Hz, 2H), 3.51 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J=1.8$ Hz, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.3 (CH₃), 28.5 (CH₃), 57.6 (HC-NH), 72.5 (HC-OH), 77.5 (HC-O), 78.6 (HC-O), 111.2 (C), 119.3 (C-Br), 134.6 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3440, 2988, 2934, 1736, 1647, 1458, 1375, 1246, 1219, 1163, 1073, 868; EM (IQ) m/z (%): 429 (29), 355 (52), 281 (55), 221 (100), 147 (80), 73 (80); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51.2$ (c 0.5, CH₂Cl₂); AE: encontrado C, 41.91; H, 5.44; N, 2.65; calculado para C₁₈H₂₅Cl₂NO₆ C, 42.29; H, 4.93; N, 2.74.

[(1'S,2'S,5'S,6'R)-3'-bromo-6'-hidroxi-1',2'-isopropilidendioxi-3'-ciclohexen-5'-il]-[(1S,2S,5S,6R)-3-cloro-6-hidroxi-1,2-isopropilidendioxi-3-ciclohexen-5-il]amina, 51.

P.F.=68.2-70.1 °C; $R_f=0.4$ (EP:AcOEt, 1:1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 6H), 1.54 (s, 6H), 3.20 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.61 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 26.2 (CH_3), 26.3 (CH_3), 28.5 (CH_3), 28.5 (CH_3), 56.5 (HC-NH), 57.5 (HC-NH), 72.3 (HC-OH), 72.5 (HC-OH), 76.2 (HC-O), 77.1 (HC-O), 78.6 (HC-O), 78.6 (HC-O), 111.1 (C), 111.4 (C), 119.4 (C-Br), 129.6 (C-Cl), 130.2 (HC=), 134.5 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3400, 1541, 1509, 1246, 1017; EM (IQ) m/z (%) (la muestra se descompone durante el ensayo): 205-207 (100), 134 (29), 127 (15), 117 (37), 101 (57), 80-82 (34, HBr), 55 (36); $[\alpha]_D^{20}=+36.3$ (c 0.6, CH_2Cl_2); AE: encontrado C, 46.75; H, 5.89; N, 2.56; calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ C, 46.32; H, 5.40; N, 3.00.

(1S,2S,5S,6R)-5-[(1'S,2'S,5'S,6'R)-3'-bromo-6'-hidroxi-1',2'-isopropilidendioxi-3'-ciclohexen-5'-il]amino-3-bromo-1,2-di-O-isopropiliden-5,6-N,O-isopropiliden-3-ciclohexen-1,2,6-triol; 57.

A una disolución del dímero **50** (51 mg, 0.1 mmol) en DMP (5 mL, 40.6 mmol) a temperatura ambiente, se le agrega una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agita hasta que se evidencia consumo del material de partida por cromatografía en capa fina. Se diluye a la mitad con Et_2O y se neutraliza con solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrae con Et_2O (x2) y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 20%)) para dar el compuesto **57** (11 mg, 20%) como un aceite incoloro.

$R_f=0.7$ (EP:AcOEt, 1:1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (m, 12H), 1.50 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.84 (sa, 1H, OH), 3.18 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J_1=4.6$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.32 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 25.3 (CH_3), 25.4 (CH_3), 26.3 (CH_3), 26.8 (CH_3), 28.2 (CH_3), 28.5 (CH_3), 57.1 (HC-N), 58.8 (HC-N), 58.5 (HC-O), 73.0 (HC-OH), 76.4 (HC-O), 77.6 (HC-O), 77.7 (HC-O), 78.8 (HC-O), 102.2 (C), 111.0 (C), 111.2 (C), 119.2 (C-Br), 124.5 (C-Br), 130.9 (HC=), 134.8 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (la muestra se descompone durante el ensayo): 3400, 2988, 2933, 1735, 1647, 1458, 1380, 1246, 1219, 1163; EM (IQ) m/z (%) (la muestra se descompone durante el ensayo): 429 (29), 355 (50), 281 (57), 221 (100), 147 (80), 73 (77).

Bis-[(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-3-bromo-6-acetoxi-1,2-isopropilidendioxi-3-ciclohexen-5-il]amina; **58.**

A una disolución a 0 °C de **57** (10 mg, 0.02 mmol) en Ac₂O (2 mL) bajo atmósfera de N₂ se agrega DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol). Una vez evidenciado el consumo del reactivo por cromatografía en capa fina, se vuelca la mezcla de reacción en un vaso de Bohemia y se agrega una mezcla de agua/hielo/Et₂O y se incorpora NaHCO₃ hasta medio básico. Se extrae con Et₂O (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt (de 0% a 20%)) para dar el compuesto **58** (8.3 mg, 70%) como un aceite incoloro.

R_f=0.7 (EP:AcOEt, 7:3); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 6H), 1.52 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 4.31 (dd, *J*₁=5.6 Hz, *J*₂=5.6 Hz, 2H), 4.61 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 5.16 (dd, *J*=5.4 Hz, 2H), 6.28 (d, *J*=3.9 Hz, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.2 (CH₃), 58.0 (HC-NH), 71.5 (HC-OAc), 75.8 (HC-O), 76.5 (HC-O), 111.6 (C), 121.9 (C-Br), 132.6 (HC=).

3,6-dibromo-1,2:7,8-diisopropilidendioxi-1,2,4a,4c,7,8,8a,10a-octahidro-9,10-dioxa-4b-aza-indeno[1,2-a]indeno; **59.**

El compuesto **50** (35 mg, 0.07 mmol) se disuelve en un exceso de ortoformiato de trimetilo (2 mL) bajo atmósfera de N₂, con agitación y a temperatura ambiente. A la mezcla se agregan cantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfónico. Finalizada la reacción, se agrega AcOEt (5 mL) y se lava con solución saturada de NaHCO₃ hasta medio básico. La capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt, 1:1) para dar el compuesto **59** (25 mg, 68%) como un aceite blanco gomoso.

R_f=0.7 (EP:AcOEt, 1:1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 6H), 1.58 (s, 6H), 3.66 (dd, *J*₁=9.0 Hz, *J*₂=9.0 Hz, 2H), 3.88 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (dd, *J*₁=6.7 Hz, *J*₂=8.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J*=5.4 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 8.22 (s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 26.1 (CH₃), 26.2 (CH₃), 28.4 (CH₃), 28.5 (CH₃), 55.6 (HC-N), 68.8 (HC-O), 77.5 (HC-O), 77.7 (HC-O), 78.0 (HC-O), 111.5 (C), 134.8 (HC=), 163.7 (HC); IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 2988, 1734, 1684, 1679, 1456, 1375, 1246, 1219, 1078, 868; EM (IQ) *m/z* (%): 299 (5), 256 (23), 239 (15), 221 (32), 203 (29), 175 (18), 129 (100), 100 (69), 80 (15, HBr); [α]_D²³ = +27.6 (c 0.2, CH₂Cl₂).

Procedimiento general para la síntesis de aductos de Diels-Alder.

El acetónido **10** (373 mg, 2 mmol) o el acetónido **11** (462 mg, 2 mmol) se dejan a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente y bajo atmósfera de nitrógeno, durante 15 días. El aceite resultante se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, EP:AcOEt, 9:1). Si se parte del acetónido **10**, se obtiene el compuesto **60** (597 mg, 80%), sólido blanco cristalino. Si se parte del acetónido **11**, se obtiene el compuesto **61** (591 mg, 64%), sólido blanco cristalino.

(1S,2S,5S,6S,7R,8S,9S,10S)-1,4-dicloro-5,6:9,10-bis-(isopropilidendioxi)triciclo[6.2.2.0]dodeca-3,11-dieno; 60.

P.F.=150.4-152.4 °C; $R_f=0.3$ (EP:AcOEt, 8:2); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.42 (s, 3H), 2.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 2.92 ($J_1=3.6$ Hz, $J_2=4.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 25.5 (CH_3), 25.8 (CH_3), 27.0 (CH_3), 28.1 (CH_3), 35.6 ($\text{HC}_{\text{puente}}$), 39.6 ($\text{HC}_{\text{puente}}$), 43.2 ($\text{HC}_{\text{puente}}$), 72.9 (HC-O), 79.4 (HC-O), 79.5 (HC-O), 83.3 (HC-O), 109.3 (C), 110.5 (C), 124.7 (HC=), 128.6 (HC=), 133.7 (C-Cl), 135.9 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3070, 2986, 1559, 1383, 1379, 1240, 1062; EM (IQ) m/z (%): 321-323 (62), 118 (100), 101 (92), 89 (11), 81 (18), 55 (57); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+82.8$ (c 0.95, CH_2Cl_2). AE: encontrado C, 58.14; H, 6.36; calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_4$ C, 57.92; H, 5.94.

(1S,2S,5S,6S,7R,8S,9S,10S)-1,4-dibromo-5,6:9,10-bis-(isopropilidendioxi)triciclo[6.2.2.0]dodeca-3,11-dieno; 61.

P.F.=191.5-192,6 °C; $R_f=0.3$ (EP:AcOEt, 8:2); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.48 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=8.9$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.92 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J_1=1.0$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 25.5 (CH_3), 25.8 (CH_3), 27.0 (CH_3), 28.1 (CH_3), 35.8 ($\text{HC}_{\text{puente}}$), 39.3 ($\text{HC}_{\text{puente}}$), 44.4 ($\text{HC}_{\text{puente}}$), 67.1 (C-Br), 73.9 (HC-O), 79.5 (HC-O), 79.6 (HC-O), 83.8 (HC-O), 109.3 (C), 110.3 (C), 125.7 (C-Br), 128.9 (HC=), 130.1 (HC=), 136.7 (HC=); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3068, 2980, 2876, 1655, 1377, 1368, 1217, 1088, 1019; EM (IQ) m/z (%): 445-447-449 (17, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 344-346-348 (30), 186 (100), 128 (37), 115 (18), 100 (29), 65 (18); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+104.3$ (c 0.98, CH_2Cl_2). AE: encontrado C, 46.95; H, 5.24; calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_4$ C, 46.78; H, 4.80.

Referencias

- (1) Hudlicky, T.; Price, J. D.; Rulin, F.; Tsunoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9439.
- (2) Hudlicky, T.; Rulin, F.; Tsunoda, T.; Luna, H.; Andersen, C.; Price, J. D. *Isr. J. of Chem.* **1991**, *31*, 229.
- (3) Banwell, M.; Haddad, N.; Hudlicky, T.; Nugent, T. C.; Mackay, M. F.; Richards, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1779.
- (4) Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2907.

ANEXO

Espectros seleccionados

