

Prof. J - 13/110

T
12
97

APLICACIONES DE CALCULOS
DE MECANICA MOLECULAR AL ESTUDIO
DEL EFECTO ANOMERICO

TESIS DOCTORAL

PILAR FLORIDO NAVIO

BIBLIOTECA	UNIVERSITARIA
GRANADA	
Nº Documento	619660741
Nº Copia	21208049

UNIVERSIDAD DE GRANADA
10 ABR. 1991
COMISION DE ...

INDICE

<u>1.-INTRODUCCION</u>	3
<u>2.-ANTECEDENTES</u>	11
2.1-Aplicaciones generales de Mecánica Molecular en Química Orgánica.	11
2.2-Aplicaciones de Mecánica Molecular en el campo de Carbohidratos.	15
2.3-Descripción del Efecto Anomérico.	30
2.4-Aplicaciones de Mecánica Molecular en el estudio del Efecto Anomérico.	48
2.5-Cálculos empíricos de constantes de acoplamiento.	54
2.6-Influencia de la solvatación sobre el equilibrio conformacional.	62
<u>3.-METODOLOGIA.</u>	75
3.1-Mecánica Molecular.	75
	xiii

3.2-Método de Mecánica Molecular.	76
3.2.1-Campo de fuerzas.	78
3.2.2-Energía de tensión de enlace.	80
3.2.3-Energía de flexión de enlace.	82
3.2.4-Potencial de torsión.	83
3.2.5-Interacciones de átomos no enlazados.	85
3.2.6-Potencial de interacciones electrostáticas.	88
3.2.7-Potenciales cruzados.	90
3.3-Parametrización.	91
3.4-Minimización.	94
3.5-Calor de formación.	102
<u>4.-RESULTADOS Y DISCUSION.</u>	109
4.1-Introducción.	109
4.2-Cálculos sobre sistemas 2-Alcoxi- tetrahidropiranos.	112
4.3-Cálculos realizados sobre derivados acetilados de metilpentopiranósidos.	168
4.4-Estudio teórico de los fenómenos de solvatación de 2-Metoxitetrahidropirano en Dimetilsulfóxido.	227

1.-INTRODUCCION

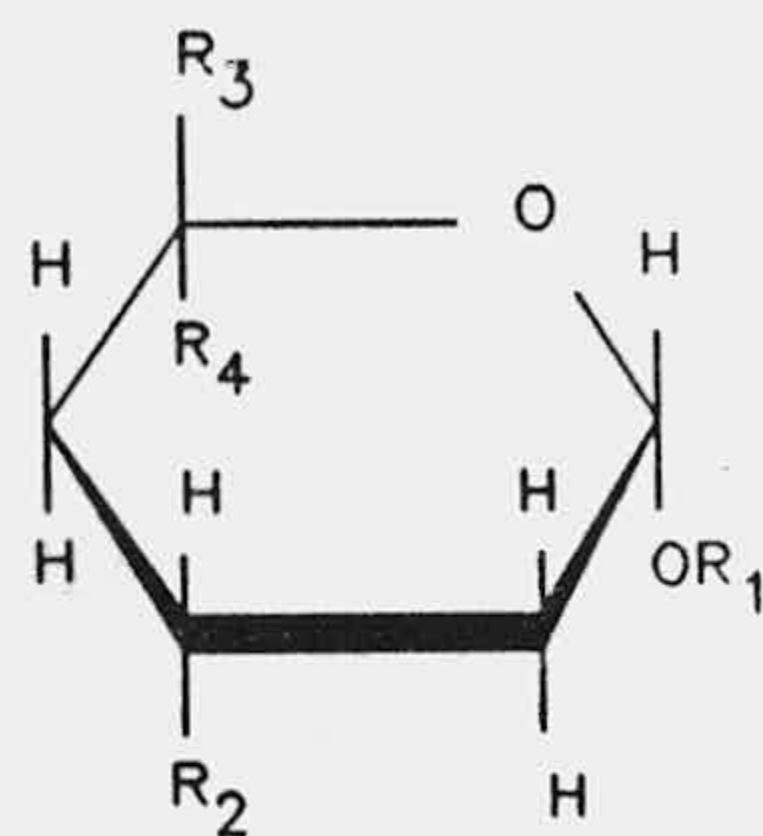
El presente trabajo lo podemos englobar en la línea de estudios teóricos, dentro de la Química de Carbohidratos que se está desarrollando en nuestro Departamento.

Teniendo en cuenta el interés que el efecto anomérico tiene sobre el equilibrio conformacional en derivados de Monosacáridos , y la amplia utilización de cálculos de Mecánica Molecular sobre un gran número de compuestos de interés en Química Orgánica, en general (1), y sobre derivados de Carbohidratos, en particular (2), es por lo que empezamos realizando un estudio sistemático sobre el llamado efecto anomérico, utilizando cálculos de Mecánica Molecular (3). Para iniciar este estudio teórico, se realizaron cálculos mediante la utilización de métodos de los denominados empíricos, para la determinación de geometrías y energías estéricas de los conformeros más estables. Se realizó, primero sobre compuestos modelo (derivados de 2-Hidroxi- y 2-Alcoxitetrahidropiranos), (Figura 1), para poder sacar conclusiones sobre la validez del procedimiento

utilizado. Además, se comprueba mediante el cálculo teórico de las constantes de acoplamiento de las estructuras obtenidas, la validez de los procedimientos utilizados, por comparación de los datos que se pueden disponer experimentalmente.

A través de modificaciones realizadas sobre el programa MM2 de Allinger, que era el que en un principio se utilizaba, se pudo realizar un análisis conformacional más completo de las estructuras anteriormente mencionadas, obteniendo datos estructurales y de constantes de acoplamiento que se asemejaban más a los valores experimentales.

Con el fin de hacer un estudio comparativo más amplio, se vuelve a realizar un estudio conformacional de dichas estructuras utilizando el programa MM285, en el cual está parametrizado el efecto anomérico, y realizando los cálculos con distintas constantes dieléctricas, para poder asemejar el medio en el que se encuentran nuestros compuestos al medio real.



1: $R_1=R_2=H$

2: $R_1=Me; R_2=H$

3: $R_1=Et; R_2=H$

4: $R_1=CH_2CH_2Cl; R_2=H$

5: $R_1=CH_2CHCl_2; R_2=H$

6: $R_1=CH_2CCl_3; R_2=H$

1 a 10: $R_3=R_4=H$

7: $R_1=CH_2CF_3; R_2=H$

8: $R_1=CH(CH_3)_2; R_2=H$

9: $R_1=C(CH_3)_3; R_2=H$

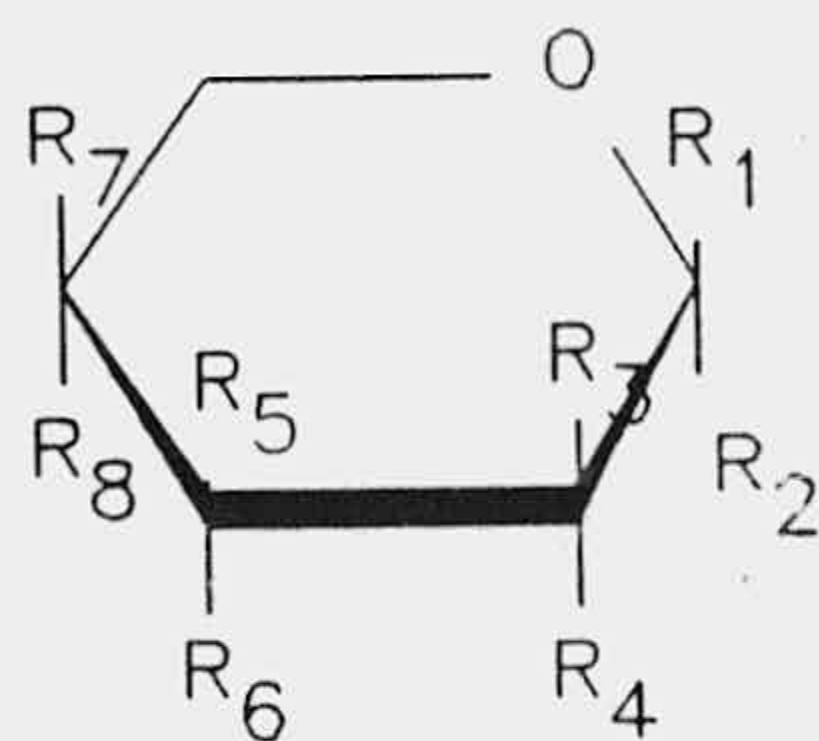
10: $R_1=R_2=Me$

11: $R_1=R_4=Me; R_2=R_3=H$

12: $R_1=R_3=Me; R_2=R_4=H$

Figura 1

Posteriormente, el mismo procedimiento utilizado se ha aplicado a derivados de Carbohidratos, concretamente sobre las parejas de α - y β -Metil-2,3,4-tri-O-Acetil-D-Ribopiranosido (13 y 14), α - y β -Metil-2,3,4-tri-O-Acetil-D-Arabinopiranosido (15 y 16), α - y β -Metil-2,3,4-tri-O-Acetil-D-Xilopiranosido (17 y 18) y α - y β -Metil-2,3,4-tri-O-Acetil-D-Lixopiranosido (19 y 20), (Figura 2).



- 13: $R_1=R_3=R_5=R_7=H; R_2=OMe; R_4=R_6=R_8=OAc$
 14: $R_2=R_3=R_5=R_7=H; R_1=OMe; R_4=R_6=R_8=OAc$
 15: $R_1=R_4=R_5=R_7=H; R_2=OMe; R_3=R_6=R_8=OAc$
 16: $R_2=R_4=R_5=R_7=H; R_1=OMe; R_3=R_6=R_8=OAc$
 17: $R_1=R_3=R_6=R_7=H; R_2=OMe; R_4=R_5=R_8=OAc$
 18: $R_2=R_3=R_6=R_7=H; R_1=OMe; R_4=R_5=R_8=OAc$
 19: $R_1=R_4=R_6=R_7=H; R_2=OMe; R_3=R_5=R_8=OAc$
 20: $R_2=R_4=R_6=R_7=H; R_1=OMe; R_3=R_5=R_8=OAc$

Figura 2

Debido al papel tan importante que juega la interacción molecular, tanto en procesos químicos como bioquímicos, hemos procedido al estudio de complejos formados por 2-Metoxitetrahidropirano, con distinto número de moléculas de Dimetilsulfóxido (DMSO), en un intento de describir el efecto de solvatación, a fin de realizar estudios más concordantes con los datos de constantes de acoplamiento obtenidos experimentalmente.

2.-ANTECEDENTES

2.1-Aplicaciones generales de Mecánica Molecular en Química Orgánica.

La utilización de los métodos de cálculo en general, y de los métodos de Mecánica Molecular en particular, en las diversas disciplinas de la Química, es creciente hoy en día. Esto se debe a que son capaces de suministrar, incluso para moléculas no sintetizadas, de una manera económica y en un espacio de tiempo razonable, gran cantidad de propiedades moleculares tales como, calor de formación, estructura molecular, momento dipolar, potenciales de ionización, densidad de carga, órdenes de enlace, así como reactividades, ordenamientos cristalinos y estructuras de estados de transición, y con un nivel de exactitud que en la mayoría de los casos rivaliza con el obtenido experimentalmente.

Los primeros campos de fuerza desarrollados, precursores (4) de los de hoy en día, incluían únicamente

dos funciones de potencial, una relativa a la energía de deformación de enlace (extensión o compresión), y la otra dependiente de la flexión de ángulos. Ambas funciones tenían la misma forma y se utilizaban para calcular energías de tensión de diversas moléculas (5).

Los modernos campos de fuerza contienen muchos más tipos de funciones de potencial. La más importante de estas funciones adicionales son los potenciales torsionales, en los que se repite tres veces una barrera torsional del tipo del etano en 360° (6). Un avance importante se ha realizado con la inclusión de funciones torsionales en las que se da una sola o dos barreras torsionales en los 360° , en el llamado campo de fuerzas MM2 (7). La combinación de estas tres funciones de potencial es conocida como campo de fuerzas de valencia.

Los campos de fuerza de valencia no son todavía sin embargo adecuados para cálculos altamente cuali- y cuantitativos. Para tales aplicaciones se incluyen las así llamadas funciones de van der Waals, utilizadas para estimar interacciones estéricas (6,8). No obstante, las repulsiones

estéricas nunca pueden separarse completamente de otras interacciones, y son difíciles de definir, particularmente en el caso de las interacciones 1,3 que obligan a tratar a los ciclos de tres y cuatro miembros de manera separada al resto de los ciclos y moléculas lineales; o a introducir los llamados términos cruzados, que dependen del ángulo y la longitud de enlace.

En moléculas con grupos polares, los campos de fuerza deben incluir términos electrostáticos e interacciones dipolo-dipolo. Estas últimas permiten calcular fácilmente el momento dipolar de la molécula una vez la geometría ha sido optimizada.

Los campos de fuerza desarrollados para hidrocarburos saturados han llegado a un enorme nivel de precisión (9). Partiendo de esta base, se han introducido parámetros para sistemas aromáticos (10), heteroátomos (11), nitrógeno (12), halógenos (13), azufre (14), fósforo (15) y grupos funcionales como éteres y carbonilos (16), azo (17) etc., teniendo en cuenta por tanto términos electrostáticos e interacciones dipolo-dipolo (18). Las principales áreas de aplicación de los cálculos de Mecánica Molecular se resumen en la tabla 1:

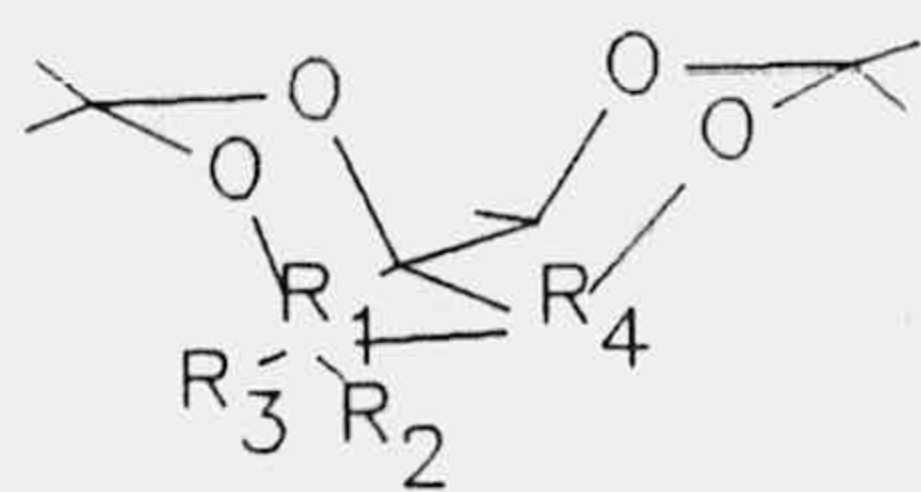
TABLA 1

Areas de aplicación	ref.
Alcanos cíclicos y acíclicos simples.....	16,17,18,19,20,21 22,23
Policicloalcanos.....	22,23,24,25,26
Barreras torsionales en etanos sustituidos.....	27,28,29
Compuestos que contengan grupos funcionales (olefinas, carbonilos halógenos, oxígeno y nitrógeno).....	30,31,32,33,34,35 36,37,38,39,40,41 42
Aromáticos.....	38,43,44,45,46
Complejos de los metales de transición, silanos, organo- metálicos del grupo IV.....	47,48,49,50,51
Conformaciones de polipéptidos y polímeros.....	52,53,54
Reactividades de radicales e iones carbonio (reactividad solvolítica).....	55,56
Cálculos de reactividad, evalua- ciones de estados de transición.....	57,58,59
Interconversiones conformacio- nales, superficies de energía potencial.....	16,17,20,22,25,60 61,62,63

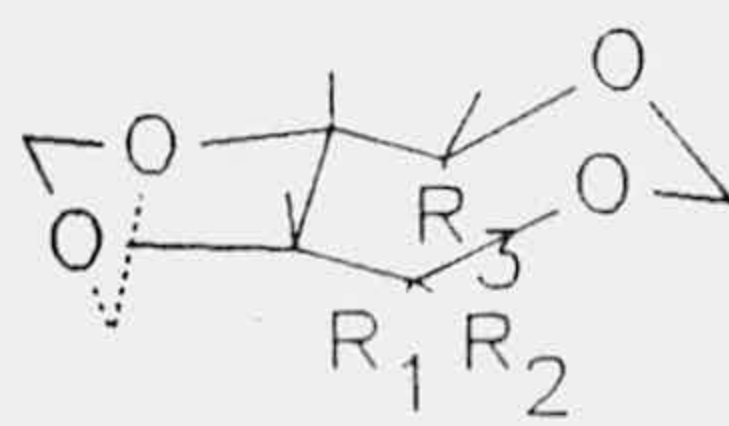
2.2-Aplicaciones de Mecánica Molecular en el campo de Carbohidratos.

Las aplicaciones de Mecánica Molecular, como se ven en la Tabla 1, han sido muy extensas y se han desarrollado para todos los campos de Química Orgánica, en gran manera en los últimos años. Una de las principales aplicaciones se encuentra dentro de del análisis conformacional. Teniendo en cuenta la importancia de estos estudios en la Química de Carbohidratos, ha habido aplicaciones de dichas técnicas en este campo de la Química Orgánica. Destacamos los siguientes:

En el año 1980, Burkert utiliza una modificación del programa MM1 (6) en el cálculo del equilibrio conformacional y constitucional de tetraoxabicyclo [4.4.0]- y -[5.3.0]-decanos (67), obtenidos bajo ciclación 1,3:1,3 o bien 1,4:2,3 de 1,2,3,4-tetroles, realizando un análisis bastante amplio de cada una de las conformaciones posibles, obteniendo los mínimos energéticos para las siguientes conformaciones:



22



23

Figura 3

Aunque estos mínimos podían variar dependiendo de los sustituyentes.

Así mismo, Melberg y colaboradores (68), aplican un campo de fuerzas desarrollado por ellos (68b, 68c), al cálculo conformacional de disacáridos (68a). Estudian las conformaciones de la β -Maltosa (4-O- α -D-glucopiranosil- β -glucopiranosa) realizando una minimización de energía convergente en un campo de fuerzas simple; utiliza una serie de parámetros que vienen detallados en su trabajo. Obtienen cuatro mínimos locales para la β -Maltosa:

Mínimo 1:	$\delta \approx 22^\circ$	$\phi \approx -23^\circ$
Mínimo 2:	$\delta \approx 19^\circ$	$\phi \approx 19^\circ$
Mínimo 3:	$\delta \approx -66^\circ$	$\phi \approx -43^\circ$
Mínimo 4:	$\delta \approx -32^\circ$	$\phi \approx -168^\circ$

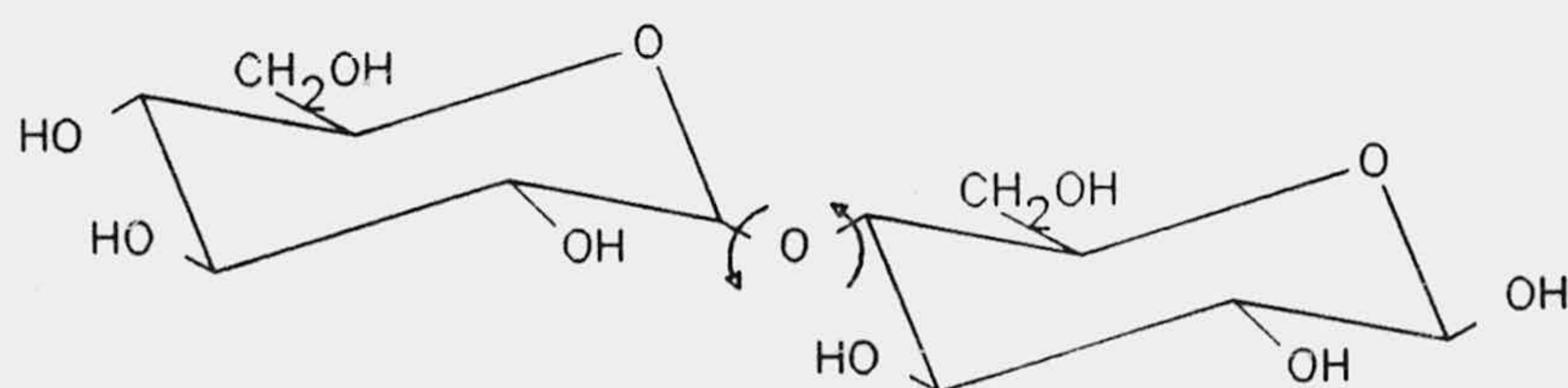
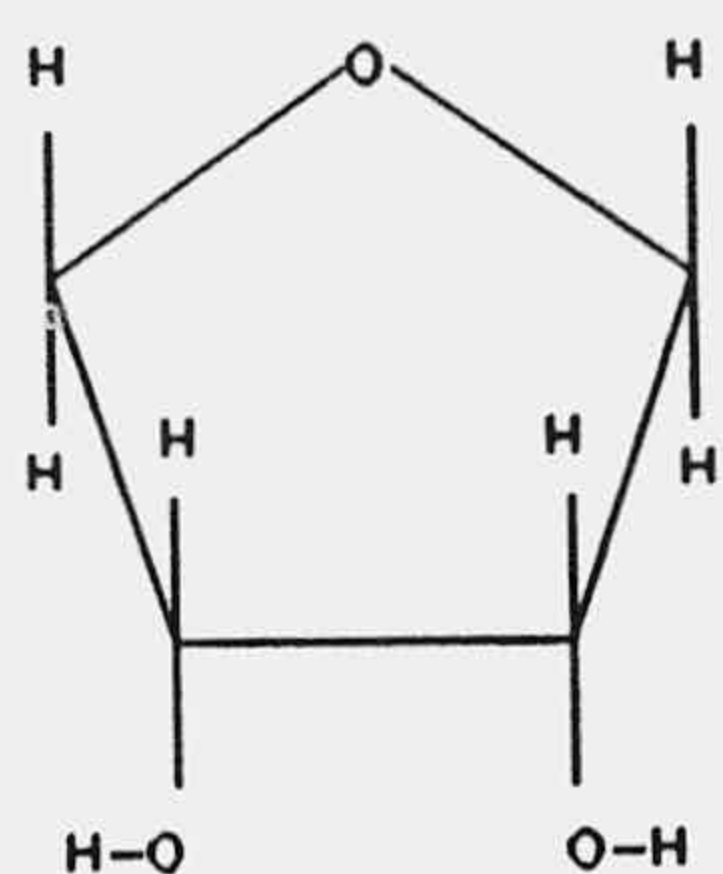


Figura 4

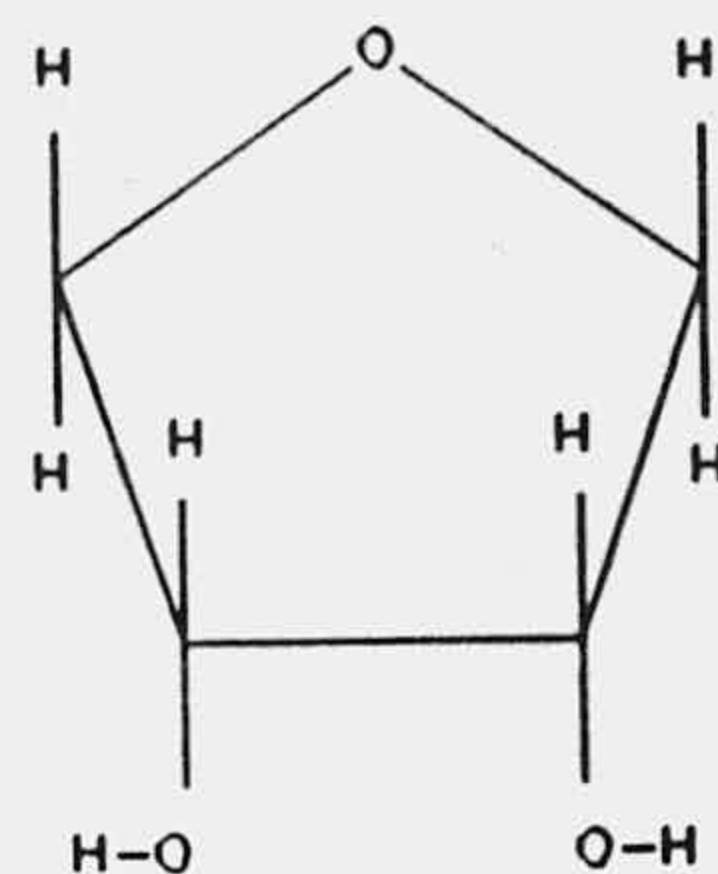
Las diferencias de entalpía libre son 2.8, 3.4 y 5.6 kJ/mol respecto del mínimo más bajo, lo que corresponde a una distribución de 59:19:15:7.

Posteriormente, Sanger y colaboradores utilizan un campo de fuerzas autoconsistente (69b) en el estudio de la influencia de la orientación de grupos hidroxilo sobre el plegamiento de anillos furanósicos (69a). La transición de las formas de plegamiento definidas generalmente en términos de parámetros de pseudorotación, P (ángulo de fase) y Φ_m (amplitud de plegamiento), ocurre con una barrera de 7-15 kJ/mol entre las dos formas principales con C2'-endo (sur, S) y C3'-endo (norte, N). Se lleva a cabo un estudio termodinámico empleando un método de campo de fuerzas con una parametrización no utilizada previamente. Los compuestos modelo seleccionados (Figura 5) eran:

(2S,2R)-tetrahidrofuran-2,3-diol (24) y (3R)-tetrahidrofuran-3-ol (25), formalmente relacionados con la ribofuranosa y la 2-dexosiribofuranosa.



24



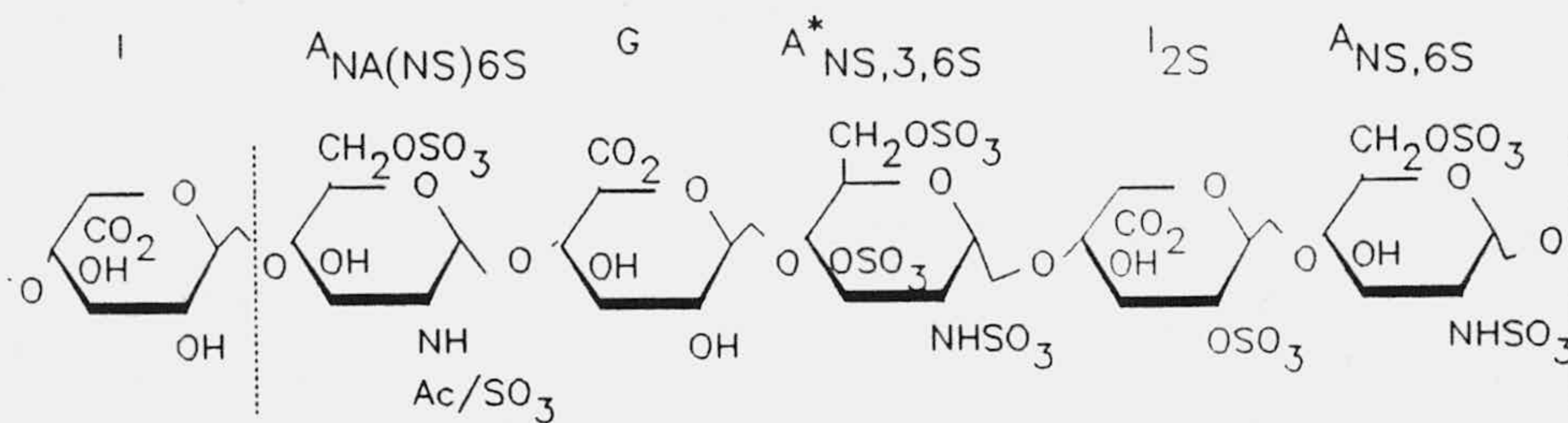
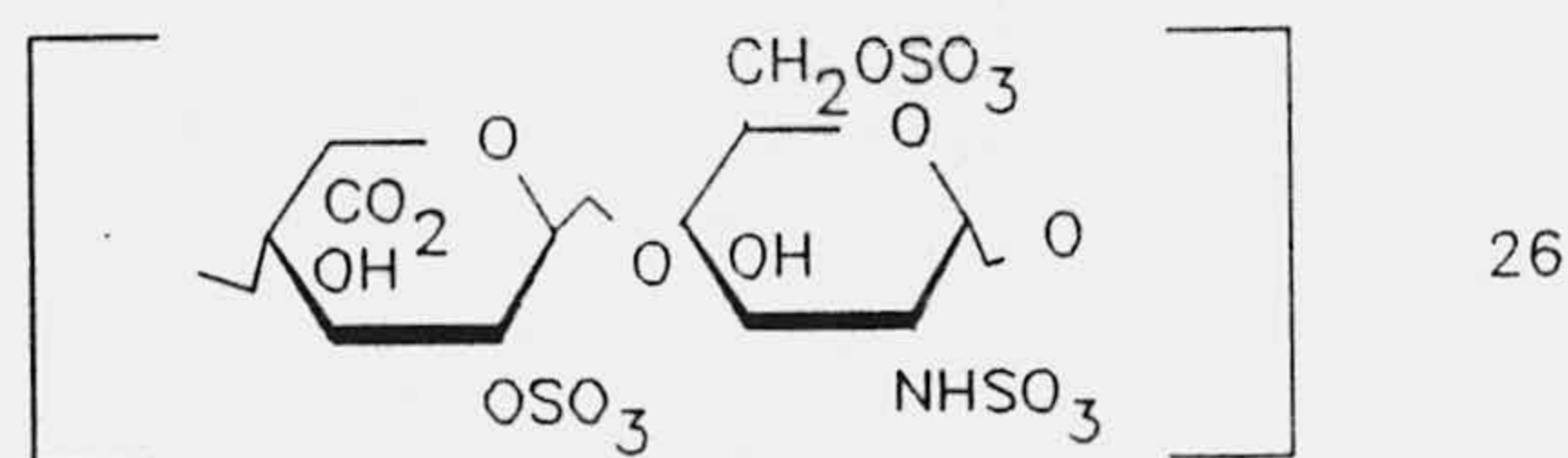
25

Figura 5

Se utiliza un campo de fuerzas de Niketic y Rasmussen, que consiste en funciones armónicas para las deformaciones de ángulo y enlaces y términos de potenciales de Lennard-Jones y Coulómicos para interacciones no enlazantes entre átomos separados por tres o más enlaces. Se calculan las constantes de equilibrio N/S y se comprueba que ambos estados conformacionales están igualmente poblados. Pero si se imponen limitaciones en la orientación de los grupos hidroxilo para simular el comportamiento de estos fragmentos

moleculares en dobles-hélices de DNA, el equilibrio se desplaza hacia la forma N, desestabilizándose la forma S en 5.5 kJ/mol. Los resultados indican que, en estado de vapor, no hay una única ruta pseudorotacional para la transición N \leftrightarrow S, habiendo un espectro de barreras dependiendo de la orientación de los grupos hidroxilo.

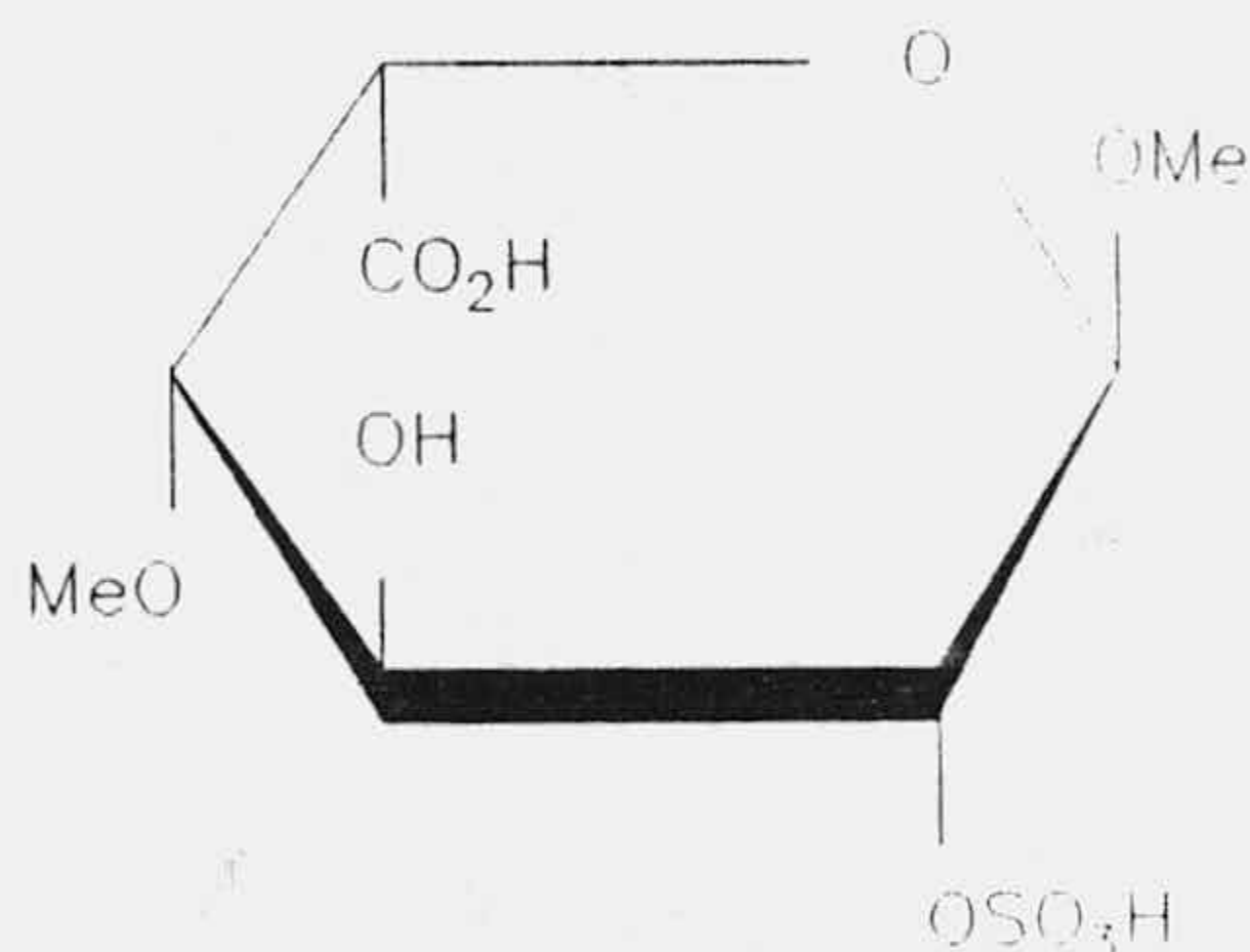
Recientemente se utiliza una combinación de Mecánica Molecular y RMN en el estudio de análisis conformacional. Así, Ferro, en 1986 ha utilizado esta técnica en el análisis conformacional del ácido L-idurónico sulfatado (70). La heparina es un polisacárido sulfatado, extensamente distribuida en tejidos animales y corrientemente utilizado en terapia como anticoagulante y antitrombótico. La estructura de la heparina está formada por unas secuencias regulares y otras irregulares mostradas en la figura 6. Se estudia por espectroscopía ^1H -RMN y cálculos de campos de fuerza la conformación del ácido I_{2s} en distintas secuencias de heparina, encontrándose que la contribución relativa de los conformeros de I_{2s} , y por tanto la orientación de sus grupos sulfato, carboxilato e hidroxilo, es distinta en diferentes secuencias.



27

Figura 6

En este mismo año, Ferro y col. (71), vuelven a aplicar Mecánica Molecular en el estudio conformacional del ácido (Me-2-O-sulfato-4-O-metil-Ó-L-idopiranosil)urónico (I), (28), con el fin de correlacionar las constantes de acoplamiento de protones vecinales observadas en polisacáridos que contienen el anillo de iduronato. Se encuentran las dos formas silla 1C_4 , 4C_1 y la forma bote torcido 2S_0 (L), aunque se piensa que deben influir otros conformeros.

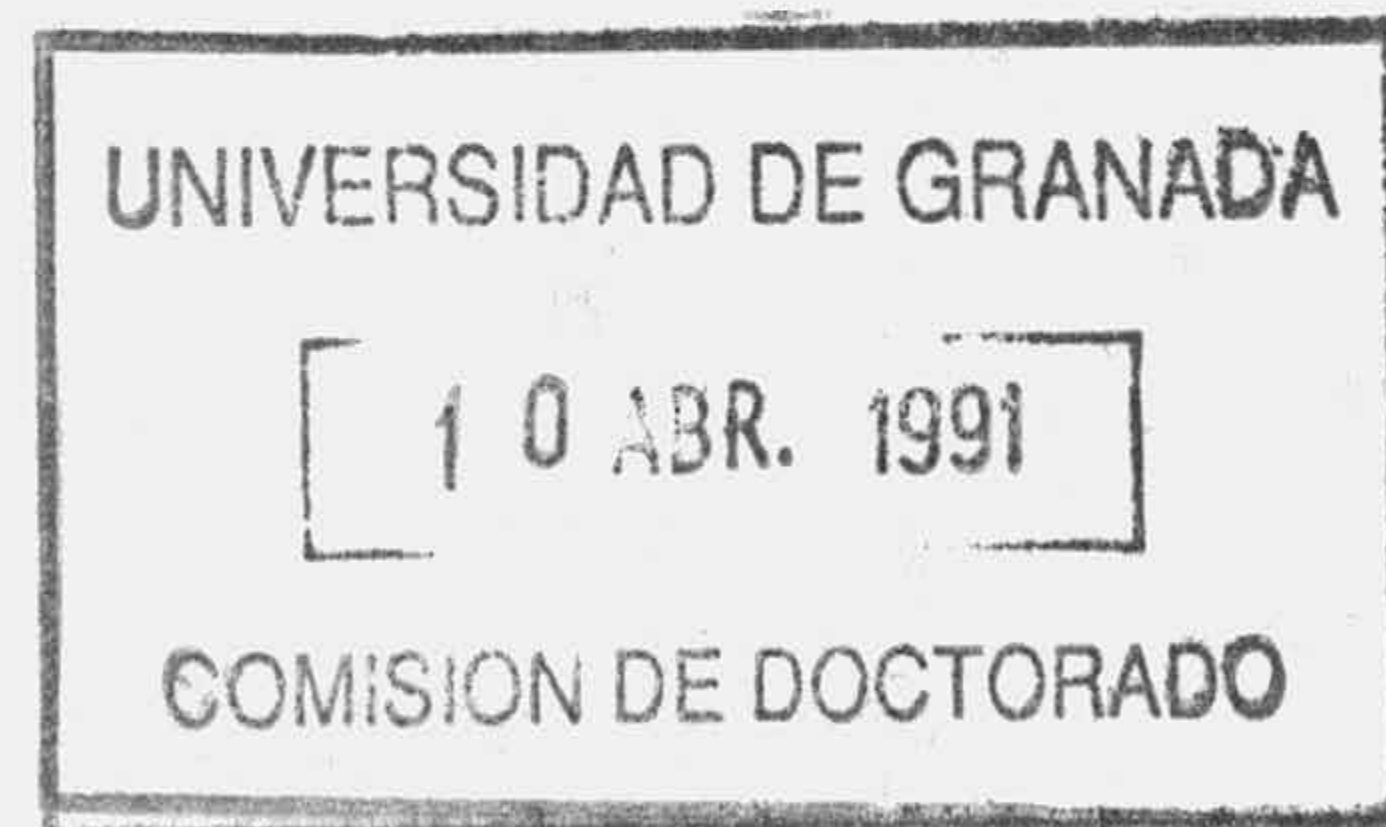


28

Figura 7

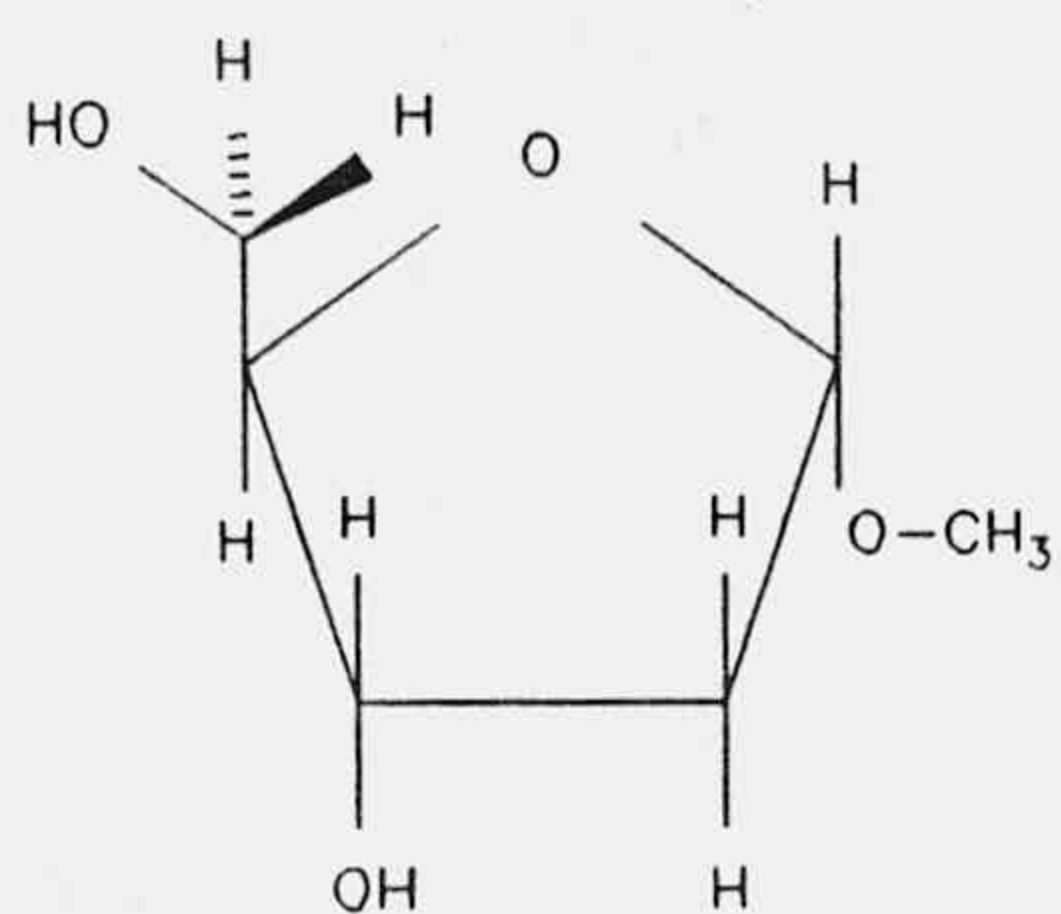
En el campo de Carbohidratos se ha obtenido también una descripción de estados de transición (72) en la reacción de hidrólisis ácida de Metil- α - y - β -glucopiranosidos. Para α -glucósidos se obtiene que el estado de transición tiene la forma de bote torcido 1S_3 pero casi plano. En β -glucósidos, el estado de transición podría ser bien silla 4C_1 o bien casi media silla (sofá) siendo de menor energía el segundo.

21

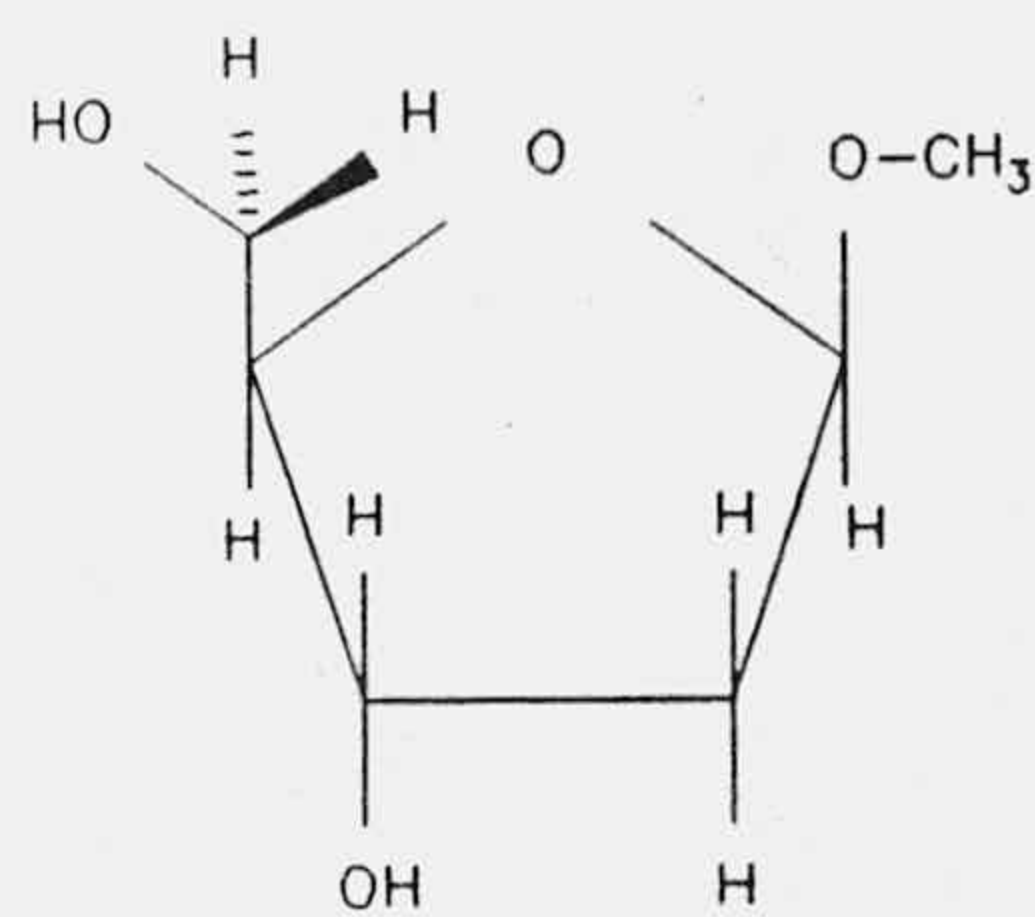


En 1987, Tuaroska y Gajdos (73), determinan las geometrías de ambos anómeros de ocho hexopiranosas en la forma 4C_1 . Los parámetros geométricos de los sustituyentes de los anillos se determinan por el método de campo de fuerzas MM2CARB. Los modelos de hexopiranosas estudiados vienen caracterizados por superficies de van der Waals así como por distribuciones de carga, momento dipolar y potencial de ionización, calculados por el método semiempírico químico-cuántico PCILO.

En 1988, J. Raap, J.H. van Boom y col., estudian las conformaciones de algunos 2'-desoxi- β -ribofuranósidos (74), (Figura 8). Se vuelve a utilizar un estudio comparativo de Mecánica Molecular y RMN. Las características estructurales se reproducen muy bien por MM2, sin embargo, las energías calculadas de los confórmeros difieren de las poblaciones conformacionales determinadas experimentalmente por RMN. No obstante, la aplicación de MM2 provee una mejor comprensión de los resultados experimentales, ya que se interpretan en función de los efectos gauche y anomérico.



29



30

Figura 8

Hay numerosas evidencias de la importancia de la ruta "de salvamento" de la purina en fisiología, siendo de especial importancia el descubrimiento de que defectos genéticos en las enzimas de las etapas 1 y 4 de la ruta, son directamente responsables de ciertas enfermedades. Con el fin de estudiar la bioquímica de estas enfermedades, Fathi y Jordan (75) decidieron sintetizar potenciales inhibidores

y activadores. Estudiaron la síntesis, estructura y estabilidad hidrolítica de algunos fosfatos de azúcar, de directa o potencial importancia para esta ruta, todos derivados del comercialmente disponible 5-fosfo-Ó-D-ribofuranosil-1-pirofosfato. Se obtuvieron dos compuestos nuevos:

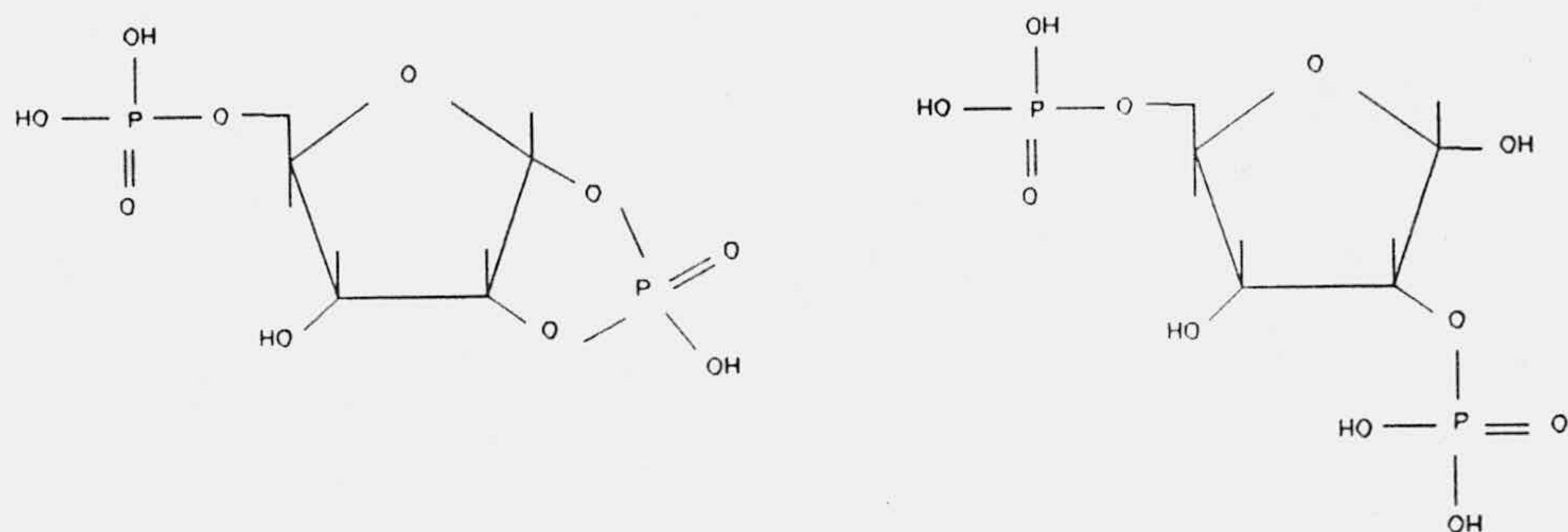
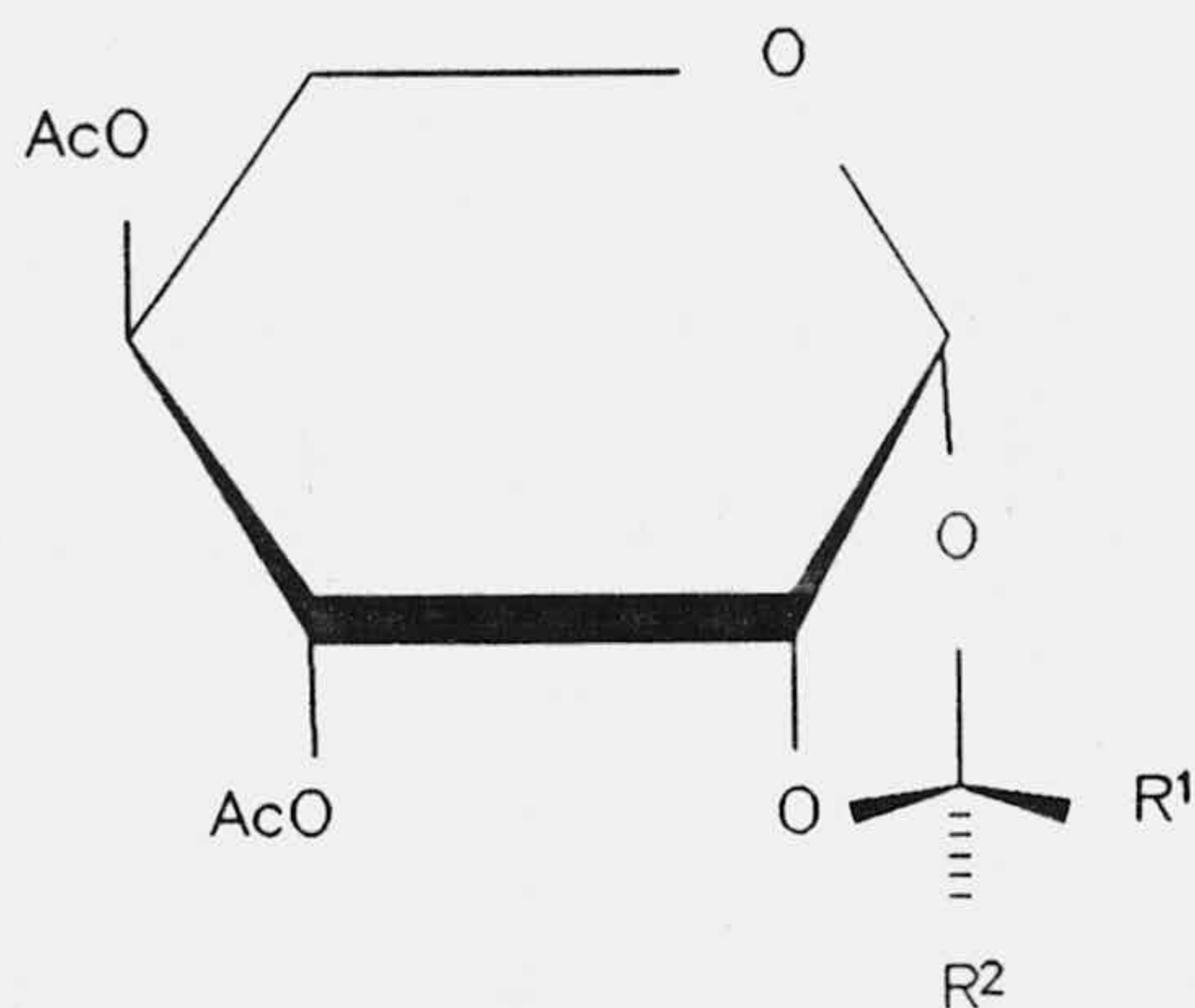


Figura 9

Las conformaciones óptimas de estas estructuras se identificaron con RMN y con cálculos de Mecánica Molecular.

Cano, Jiménez-Barbero y col. (76), realizan un estudio de ^1H - y ^{13}C -RMN y cálculos de Mecánica Molecular, para investigar la conformación en solución de ambos anillos piranoicos y dioxolano en 31 (3,4-di-O-acetil-1,2-O-(S)-(1-

cianoetilidén)- β -L-Lixo-piranososa) y su isómero-(R) 32, y sus análogos arabinopiranosícos.



31: R¹=CN, R²=Me

32: R¹=Me, R²=CN

Figura 10

En el mismo año, también Jiménez-Barbero y col. (77),

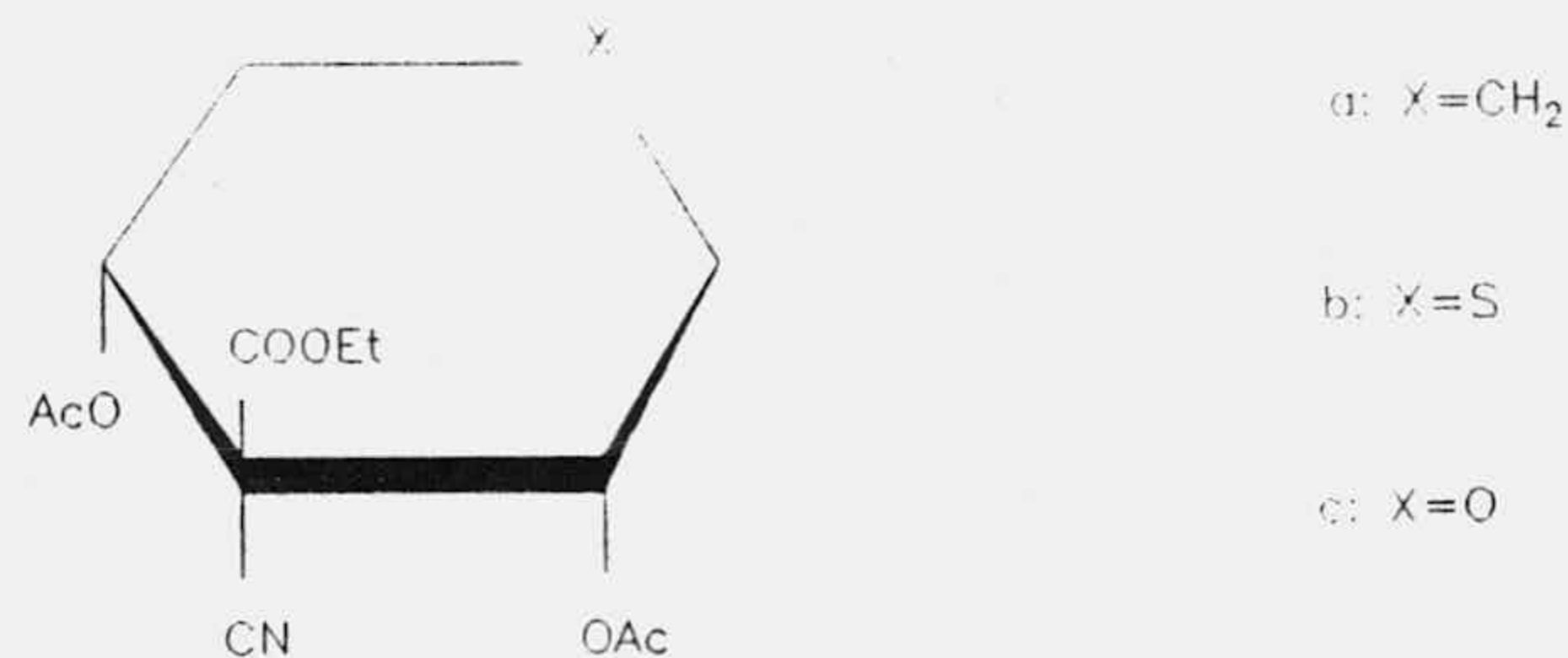
analizan la conformación del anillo de dioxolano en algunos derivados de Carbohidratos bicíclicos. El uso simultaneo de las constantes de acoplamiento C-H vecinales y Mecánica Molecular, ha demostrado ser de gran utilidad en el estudio conformacional de tales tipos de compuestos.

Por último, Sookhee y col. (78), desarrollan una función de energía potencial de Mecánica Molecular del tipo CHARMM para utilizarla en simulación dinámica de Carbohidratos simples en solución acuosa. Las cargas atómicas utilizadas en la parametrización se toman adecuadas para reproducir el enlace de hidrógeno y se dan las constantes de fuerza utilizadas, obtenidas por datos vibracionales y estructurales. La nueva función reproduce el espectro vibracional y el plegamiento del anillo para la Ó-glucopiranososa.

En nuestro Departamento, se han realizado además, algunos trabajos de Mecánica Molecular dentro de los cuales se encuentra la presente Memoria. Entre ellos podemos destacar algunos, aplicados al análisis conformacional y elucidación de estructuras realizadas en colaboración con

trabajos experimentales.

Así, se ha estudiado el comportamiento de compuestos derivados de gem-ciano etoxicarbonil ciclohexano, tipirano y pirano (33a-33c), con borohidruro sódico y tetrahidruro de litio y aluminio (79). Se han realizado cálculos de Mecánica Molecular para obtener los mínimos energéticos de los productos obtenidos y comprobar la disposición axial o ecuatorial de grupos acetoxi.



33

Figura 11

Así mismo, se ha realizado sobre el dioxepano obtenido por oxidación de metil 4,6-di-O-benciliden-Ó-D-

glucopiranosido un tratamiento con etil y ter-butil cianoacetamida bajo el cual sufrió una ciclación para obtener mayoritariamente 3-ciano-3-desoxi-heptoseptanosido (34) con una configuración D-glicero-D-ido (80). Otros productos obtenidos en la ciclación fueron 2,4-di-O-acetil (35) y 2,4-di-O-metoximetil derivados. Se realizaron cálculos de Mecánica Molecular para obtener las conformaciones de mínima energía de algunos de los compuestos obtenidos, mostrados en la figura 12, y se utilizó el programa Alchemy II (Tripos) para el diseño gráfico molecular de estos compuestos.

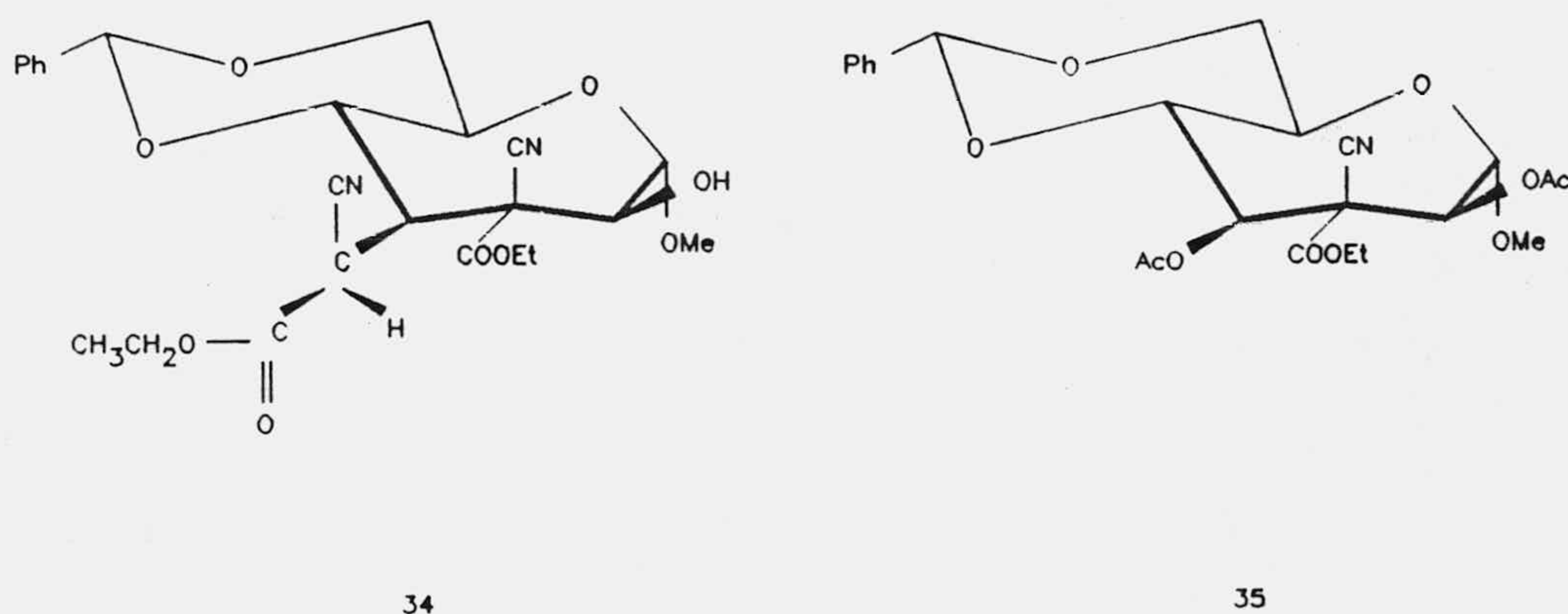


Figura 12

Por último, en la misma línea de trabajo, se ha realizado la síntesis de metil-3-desoxi-3-nitroheptoseptanosidos (81). En esta síntesis se han obtenido algunos otros productos y de los mostrados en la Figura 13 (Compuestos 36, 37a, 37b) se realizaron cálculos de Mecánica Molecular para obtener los mínimos energéticos.

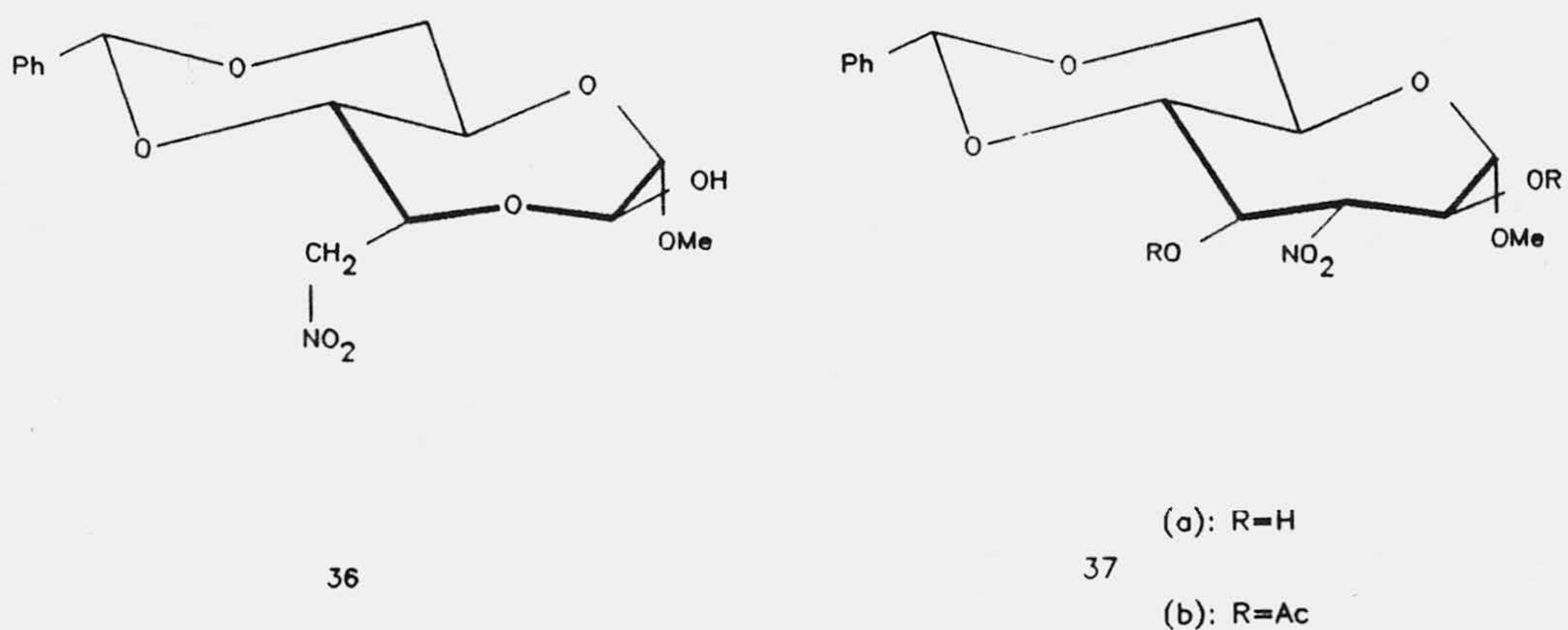


Figura 13

2.3-Descripción del Efecto Anomérico.

El efecto anomérico se refiere a la estabilidad observada de un sustituyente electronegativo axial sobre el C1 de un anillo tetrahidropirano por oposición a la estabilidad esperada de una sustitución ecuatorial predicha sobre fundamentos estéricos.

Consideramos el equilibrio conformacional entre el α - y el β -anómero de la D-glucosa (Figura 14).

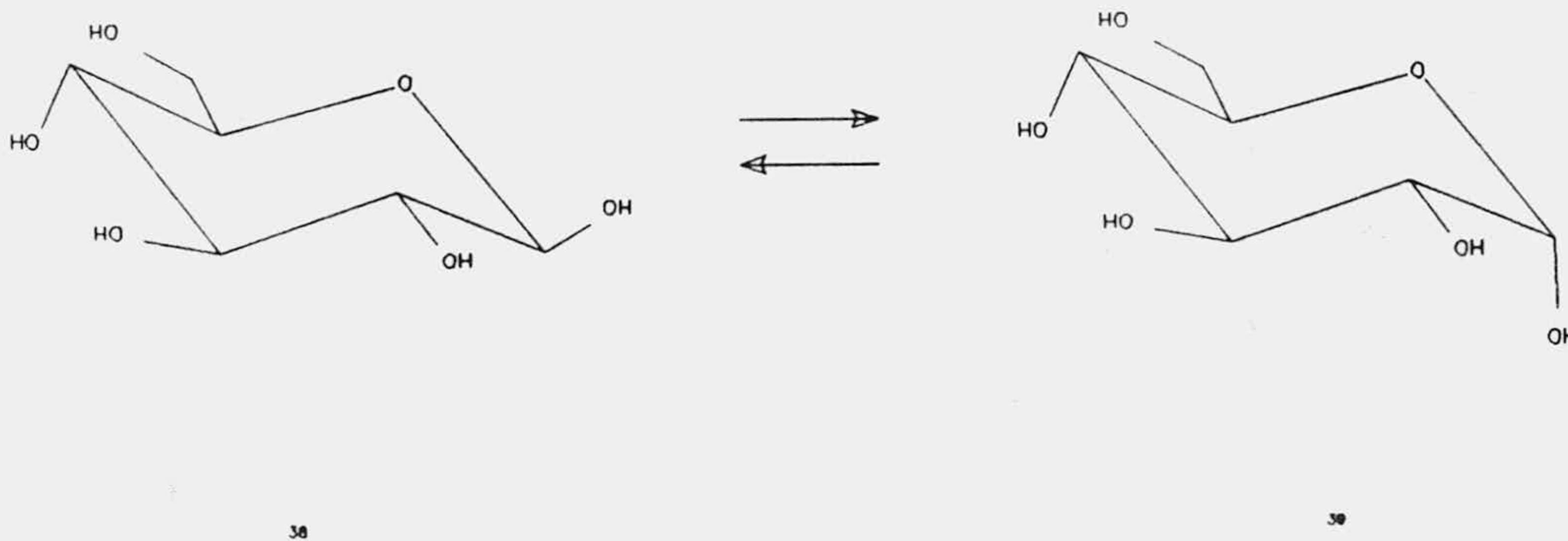


Figura 14

Para estimar la posición del equilibrio conformacional para derivados de piranosas hay que tener en cuenta nuevos factores respecto a ciclohexanos sustituidos tales como las energías asociadas con las interacciones no enlazantes entre sustituyentes -interacciones gauche e interacciones 1,3-diaxiales entre OH y OH, OH y H, etc.- y sumarlas para las dos conformaciones silla posibles. Los isómeros 38 y 39 difieren únicamente en la configuración del centro anomérico y solamente las interacciones debidas al grupo hidroxilo anomérico influyen en la posición del equilibrio. En ambos isómeros este grupo tiene una interacción gauche con el grupo hidroxilo de la posición 2 y la única diferencia aparente es la presencia de dos interacciones 1,3-diaxiales (OH:H) en el isómero 39. Estas son las mismas interacciones responsables de la preferencia ecuatorial del grupo hidroxilo del ciclohexanol, por tanto la posición del equilibrio conformacional entre 38 y 39 sería similar que entre 40 y 41 bajo las mismas condiciones (Figura 11).

La diferencia de energía libre entre 40 y 41 define el "valor A" (82) para el grupo hidroxilo.

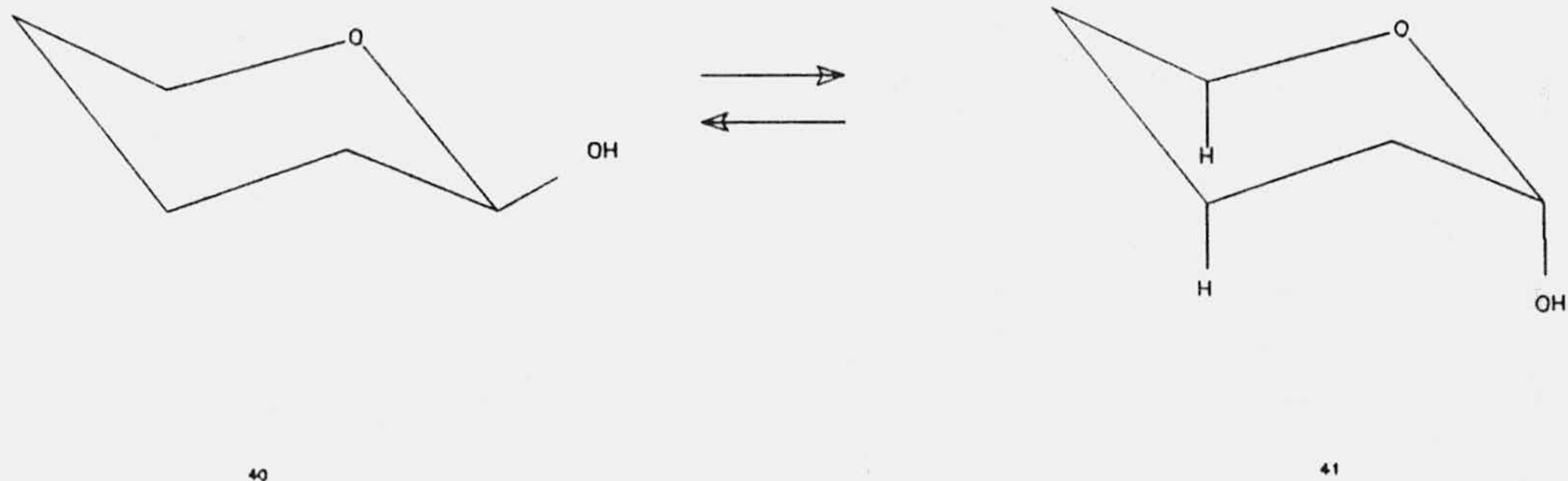


Figura 15

En agua a 25° se encuentra un 64% de β -D-glucosa 28 y 36% del anómero axial 29 (83). Y si miramos la Tabla 2, vemos que para derivados de la glucosa con otros sustituyentes electronegativos en la posición anomérica, el grupo hidroxilo es el único de la tabla para el cual el isómero ecuatorial es preferente (84).

Evidentemente, el sustituyente electronegativo en la posición anomérica de la glucosa muestra una preferencia

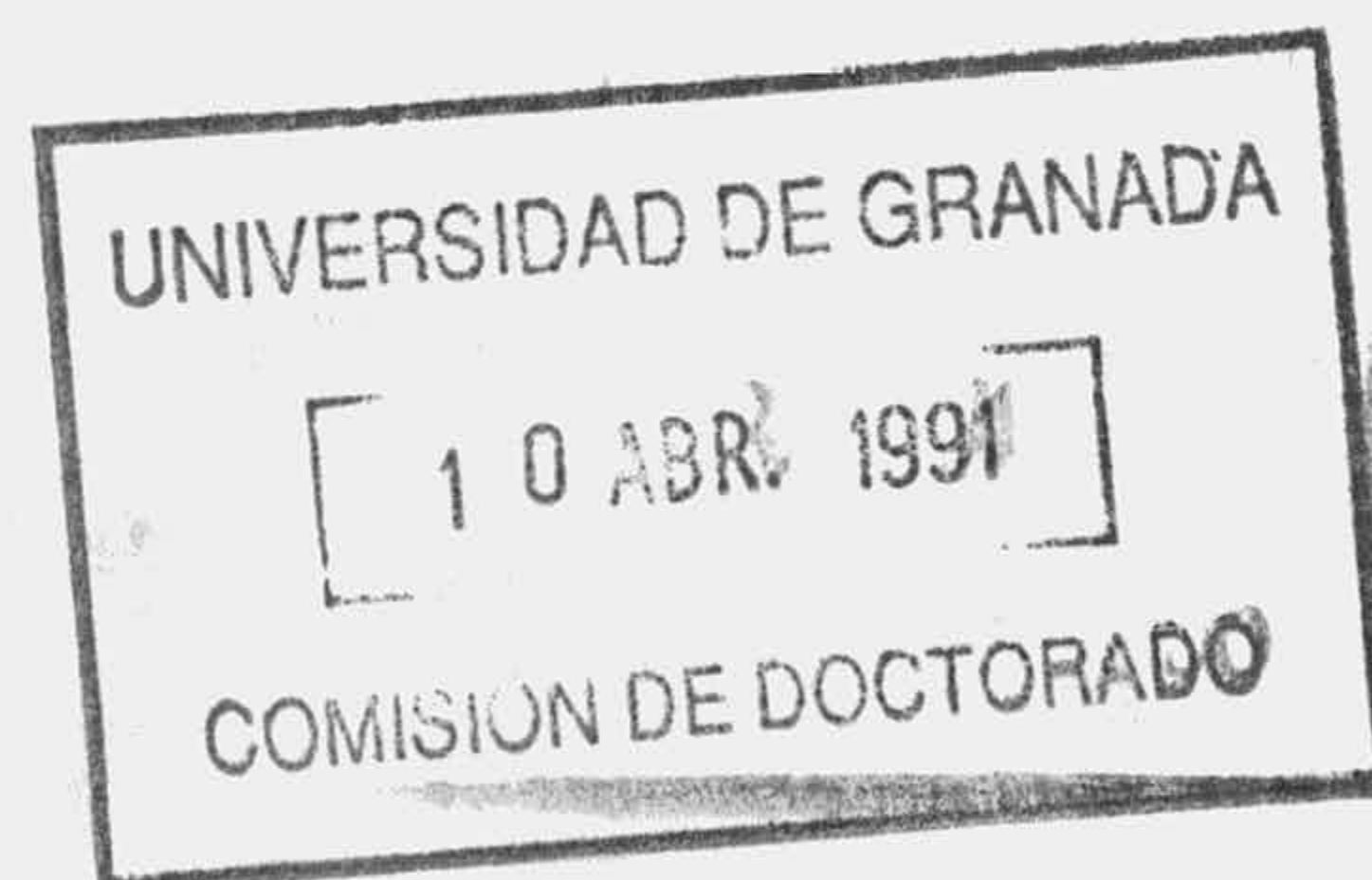
distinta por la posición axial, que generalmente excede a la preferencia esperada para la configuración ecuatorial.

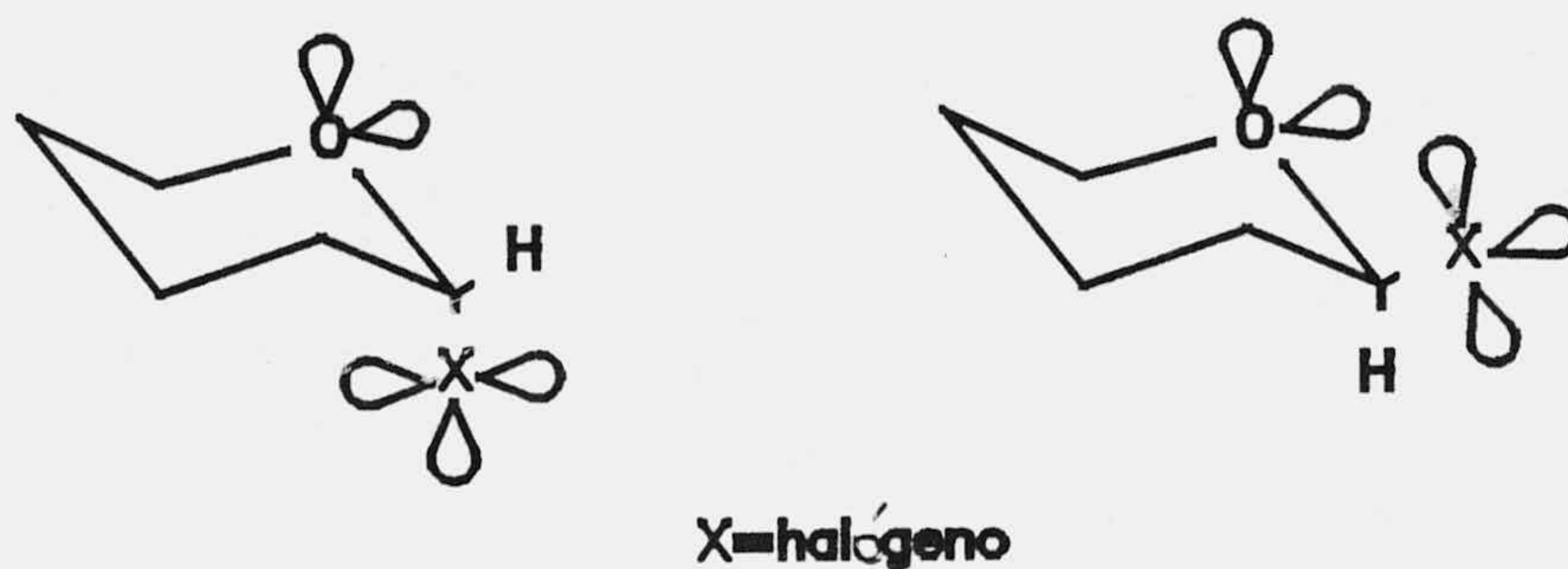
Tabla 2

Compuesto	substituyente	%isóm ax
D-glucopiranosa ^a	OH	36
Metil-D-glucopiranósido ^b	OMe	67
Penta-O-acetil-D-glucopiranósido ^c	OAc	86
Cloruro de tetra-O-acetil-D-glucopiranósido ^d	Cl	94

Condiciones: a 25° en agua, b 25° en metanol, c 25° en ác. acético-an. acético 1:1, d 30° en acetonitrilo.

Este es el efecto anomérico, y es bastante general, si suponemos las siguientes conformaciones de la Figura 16. El anómero 42 tiene únicamente un par de orbitales de electrones libres eclipsado mientras que el 43 tiene dos pares de orbitales de electrones libres eclipsados. Por tanto el anómero 43 está más desestabilizado por





42

43

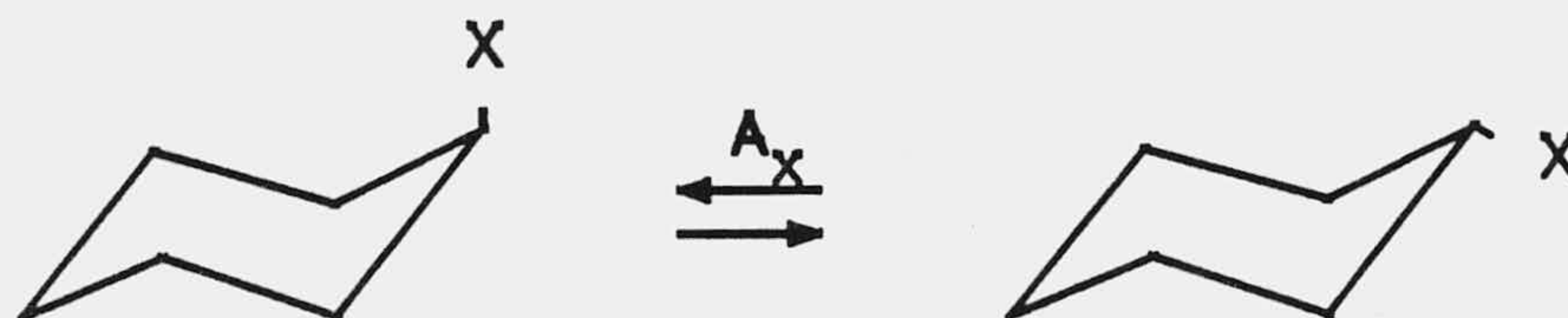
Figura 16

interacciones entre orbitales de electrones libres que el anómero 42. Ambos poseen una interacción $n-\bar{O}^*$ (X,CO) entre el orbital del par electrónico libre del átomo X y el enlace C-O anti-coplanar. Pero hay una interacción $n-\bar{O}^*$ (O5, C-X) presente en el anómero 42 pero no en el 43. Esta última interacción $n-\bar{O}^*$ es una interacción estabilizante y combinada con los efectos anteriores de los orbitales de los pares electrónicos, hace que el anómero 42 sea una molécula más estable que el 43.

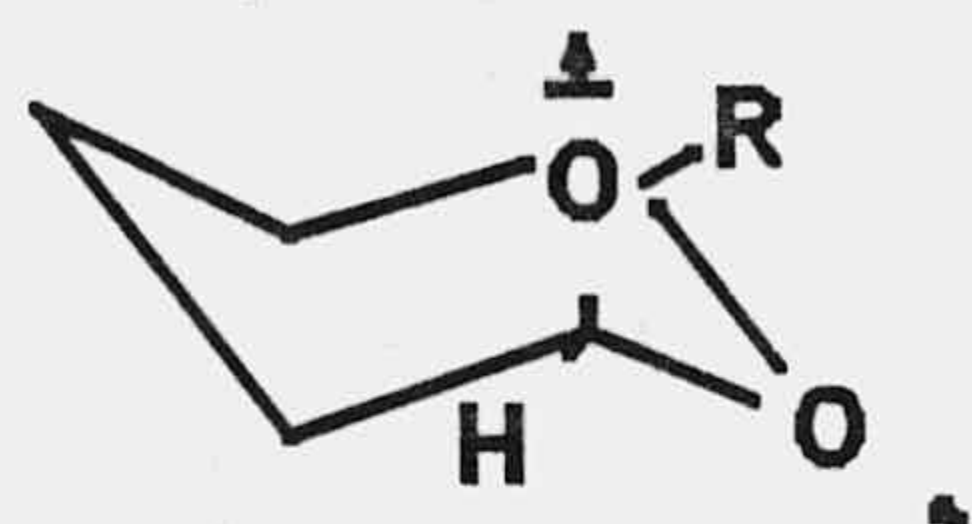
La magnitud del efecto anomérico (85a) se define así como la suma de la diferencia de energía libre para el equilibrio:



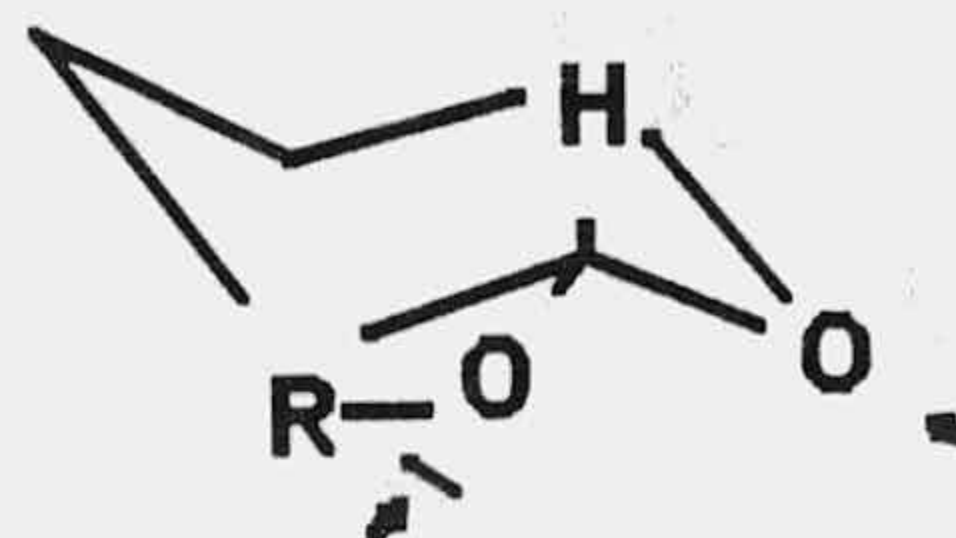
y el "valor-A" para el mismo sustituyente en ciclohexano:



Haciendo un estudio para 2-alcoxitetrahidropiranos, el aumento de tamaño del grupo alcoxi apenas influye sobre la preferencia axial y no es muy diferente para la serie metoxi, etoxi, isopropoxi y t-butoxi (84). Pero haciendo el grupo -alcoxi más electrón-atrayente, claramente aumenta el efecto anomérico. Si tenemos en cuenta la interacción dipolo-dipolo (18a) entre los pares electrónicos del oxígeno del anillo y el del sustituyente:



44



45

Figura 17

Debido a los ángulos entre los dipolos, esta interacción sería menor para un sustituyente axial 44 que para un ecuatorial 45.

La magnitud del efecto anomérico depende de la constante dieléctrica del solvente. Un solvente de alta constante dieléctrica estabilizaría el conformero ecuatorial por reducción de la intensidad de la interacción dipolar. La intensidad del efecto anomérico varía considerablemente con la polaridad del solvente, por ejemplo, es de 0.35 kcal/mol en agua y 0.9 kcal/mol en metanol (85b) para la glucosa y para la manosa de 1.15 kcal/mol en piridina (85c).

También depende de la naturaleza polar y estérica de los sustituyentes. Aumentando la polaridad del sustituyente aumentaría la fuerza dipolar del dipolo del sustituyente. Esto aumenta la interacción en el conformero ecuatorial 45 donde los dipolos son casi paralelos. El mismo incremento tendrá en el conformero axial 44 en efecto menor ya que los dipolos forman ángulos divergentes. Los requerimientos estéricos de un sustituyente también tendrán un efecto sobre el equilibrio conformacional.

Se encuentra que para los elementos del primer periodo de la Tabla Periódica, el efecto anomérico en sistemas de tetrahidropirano y piranosas disminuye con la disminución de electronegatividad ($F > O > N > C$), (84). En general el efecto anomérico disminuye en el orden (83):

Halógeno > PhCOO > AcO > AcS > MeO > RS > HO > NH₂ > MeO₂C
> piridinio.

Los últimos grupos de esta serie tienen preferencia por la posición ecuatorial y esta preferencia es más fuerte que la preferencia estérica usual encontrada en ciclohexanos. Este es el efecto anomérico inverso (84). Hay dos situaciones que dan lugar a este fenómeno (86):

a) cuando el átomo unido al C1 tiene un par de electrones libres en un orbital n de energía comparable a los orbitales del O5

b) cuando el átomo unido al C1 contiene un orbital vacío o medio lleno. Este se ilustra por una consideración del equilibrio entre sales de piridinio glicosídicas.

Para ver el primer caso realizamos un examen sobre las conformaciones de los compuestos 46 y 47:

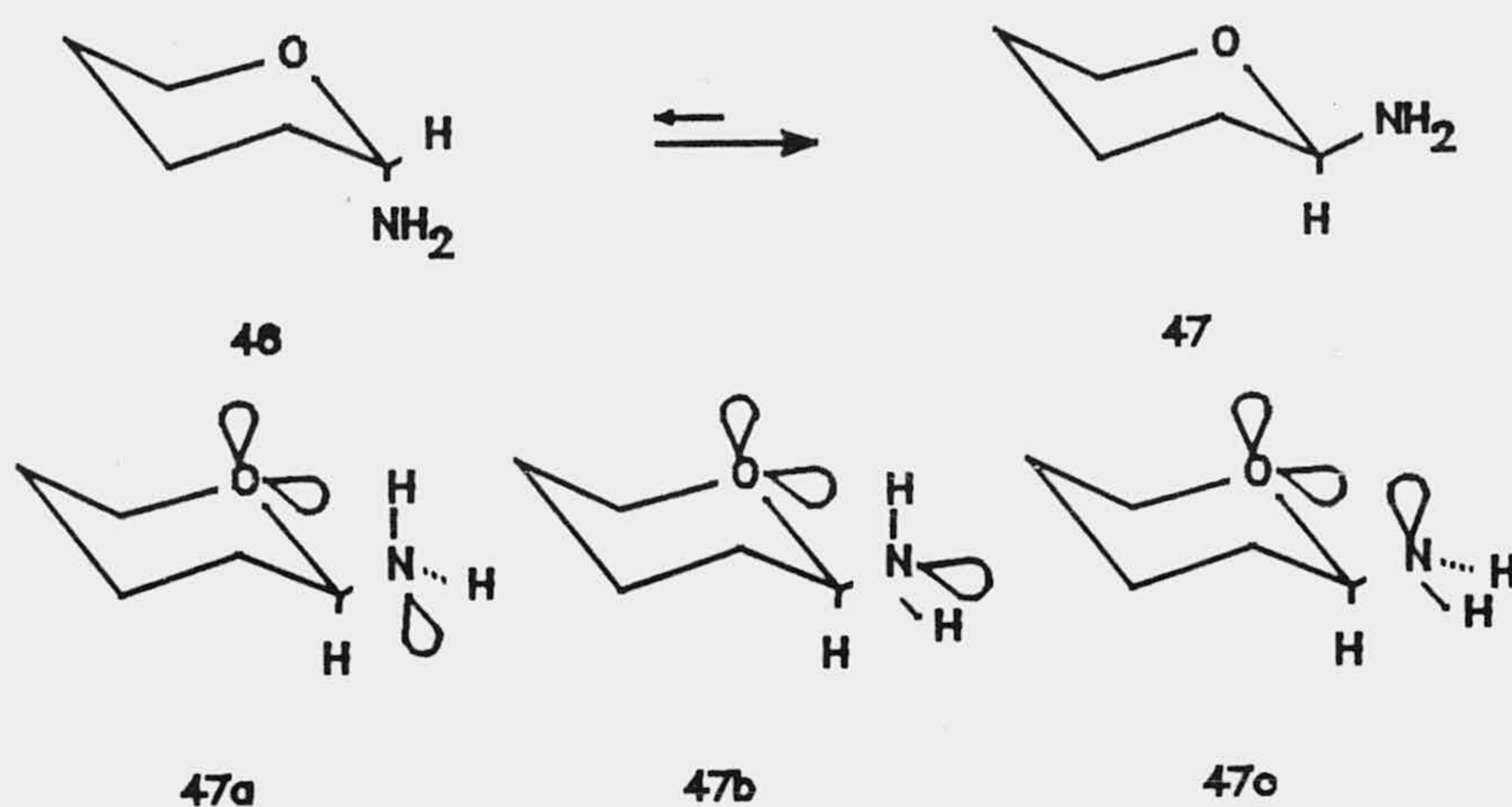


Figura 18

Para la molécula 47 podemos tener las conformaciones mostradas en la Figura 18.

Las conformaciones 47b y 47c poseen un par de pares de electrones libres eclipsados y un enlace N-H eclipsado con un par electrónico del O5. Mientras que los orbitales de los pares electrónicos eclipsados dan lugar a un efecto desestabilizante, la interacción $n-\tilde{O}^*$ del otro par electrónico del O5 con el orbital \tilde{O}^* N-H dará lugar a una parcial estabilización de estas conformaciones.

La conformación 47a posee dos interacciones $n-\tilde{O}^*$ (O5, N-H) similares a la descrita anteriormente y no tiene interacciones de pares de electrones libres. Las interacciones $n-\tilde{O}^*$ (O5, N-H) no solamente estabilizarán a los dos orbitales de los pares electrónicos del O5 sino que además disminuirá el nivel energético del enlace O5-C1 por inducción de una pequeña carga positiva sobre el O5 y aumentará el nivel de energía del par electrónico sobre el átomo de nitrógeno por inducción de una pequeña carga negativa sobre el átomo de nitrógeno. El par electrónico del nitrógeno se dispondrá adecuadamente para participar en una interacción $n-\tilde{O}^*$ (N, C-O5) con el orbital \tilde{O}^* anti-coplanar C1-O5. Esta interacción $n-\tilde{O}^*$ será una interacción particularmente fuerte debido a los efectos descritos anteriormente, los cuales acercarán el orbital del par

electrónico del átomo de nitrógeno al orbital \tilde{O}^* (C-05). La conformación 47a será por tanto una conformación muy estable.

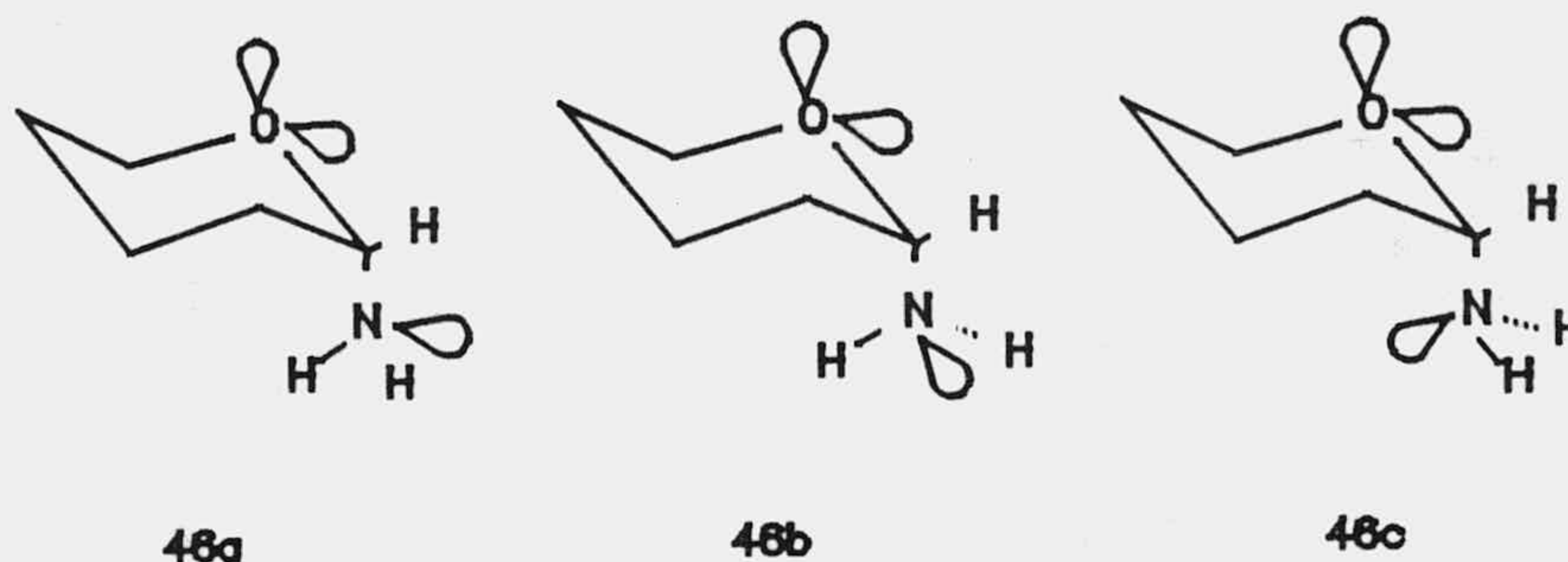
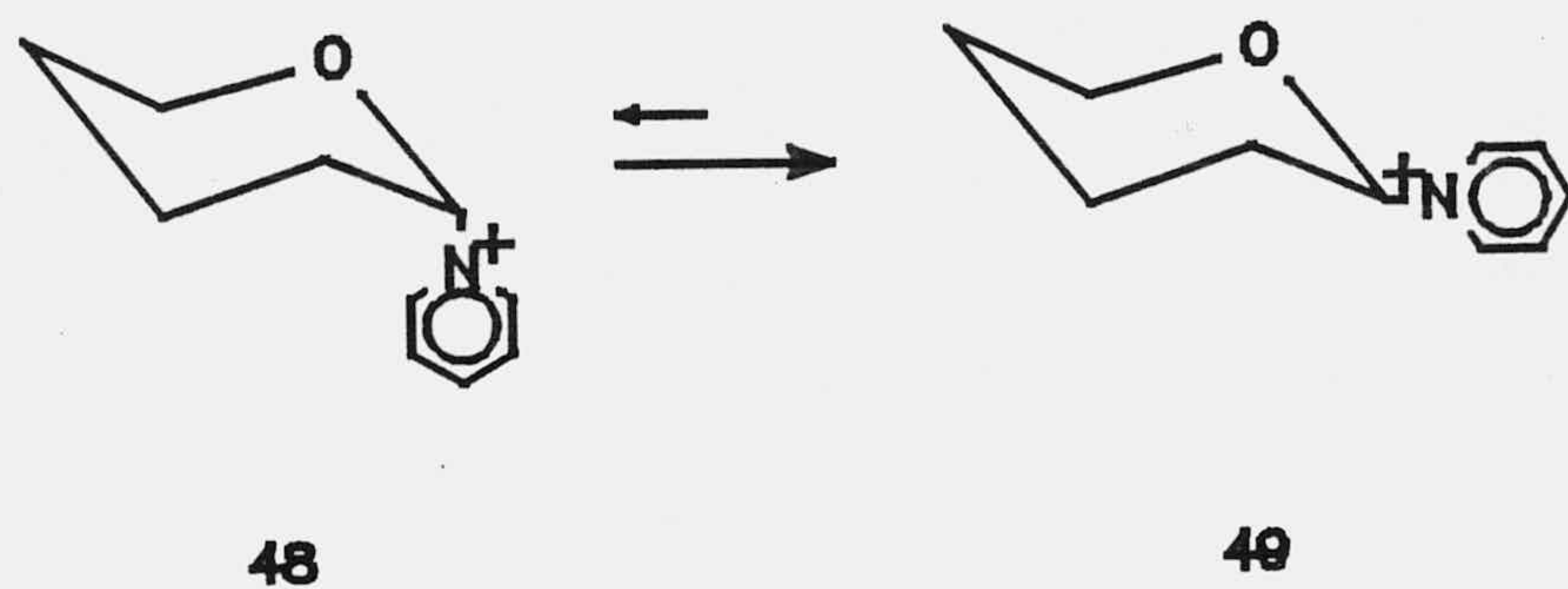


Figura 19

Cada una de las conformaciones de 46 (Figura 14), poseen una interacción $n-\tilde{O}^*$ (O5, C-N) y las conformaciones 46b y 46c poseen cada una de ellas una interacción $n-\tilde{O}^*$ (O5, N-H). La conformación 46a posee un par de orbitales de electrones libres eclipsado. Solamente la conformación 46b posee una interacción $n-\tilde{O}^*$ (N, C-05), y esta conformación será la más estable del compuesto 46.

Los factores estéricos y electrónicos descritos anteriormente favorecerán la mayor estabilidad de la molécula 47.

Para estudiar el segundo caso en el que se da un efecto anomérico inverso tomamos como ejemplo las estabilidades relativas de los monosacáridos 48 y 49:



Los anómeros 49 son más estables que los anómeros 48. Las distintas conformaciones de la molécula 49 se muestran en la Figura 20:

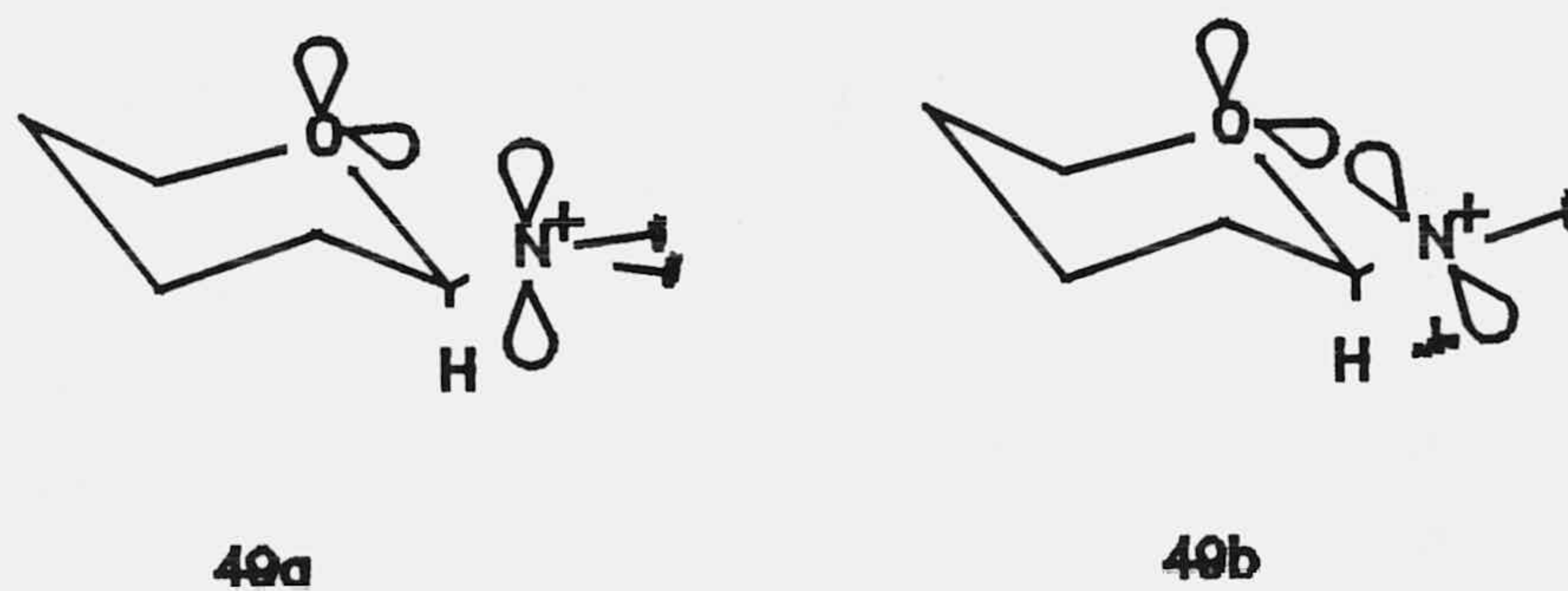
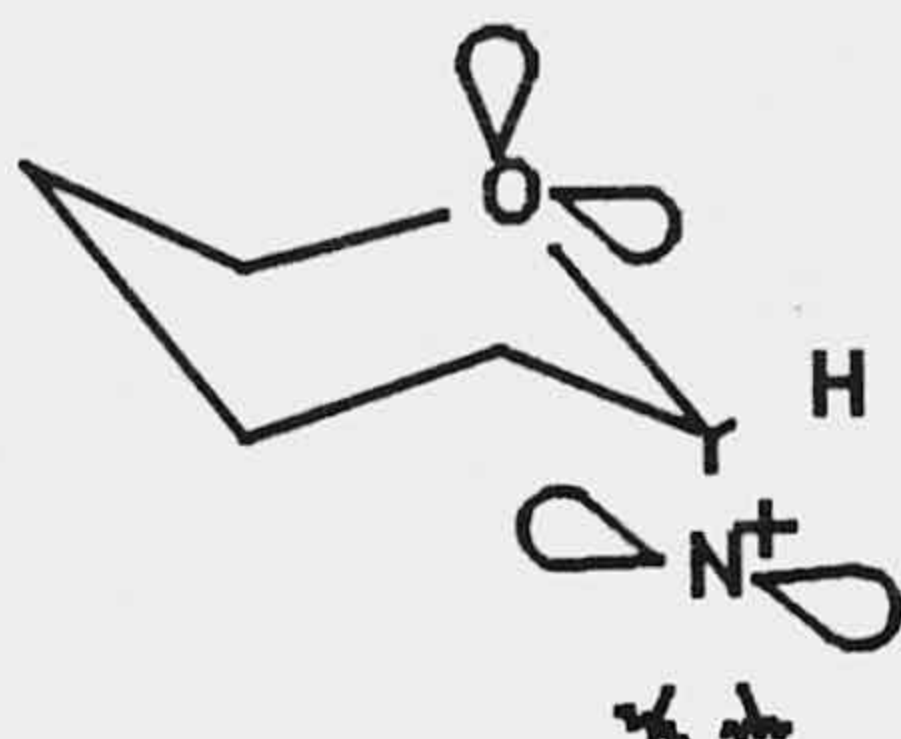


Figura 20

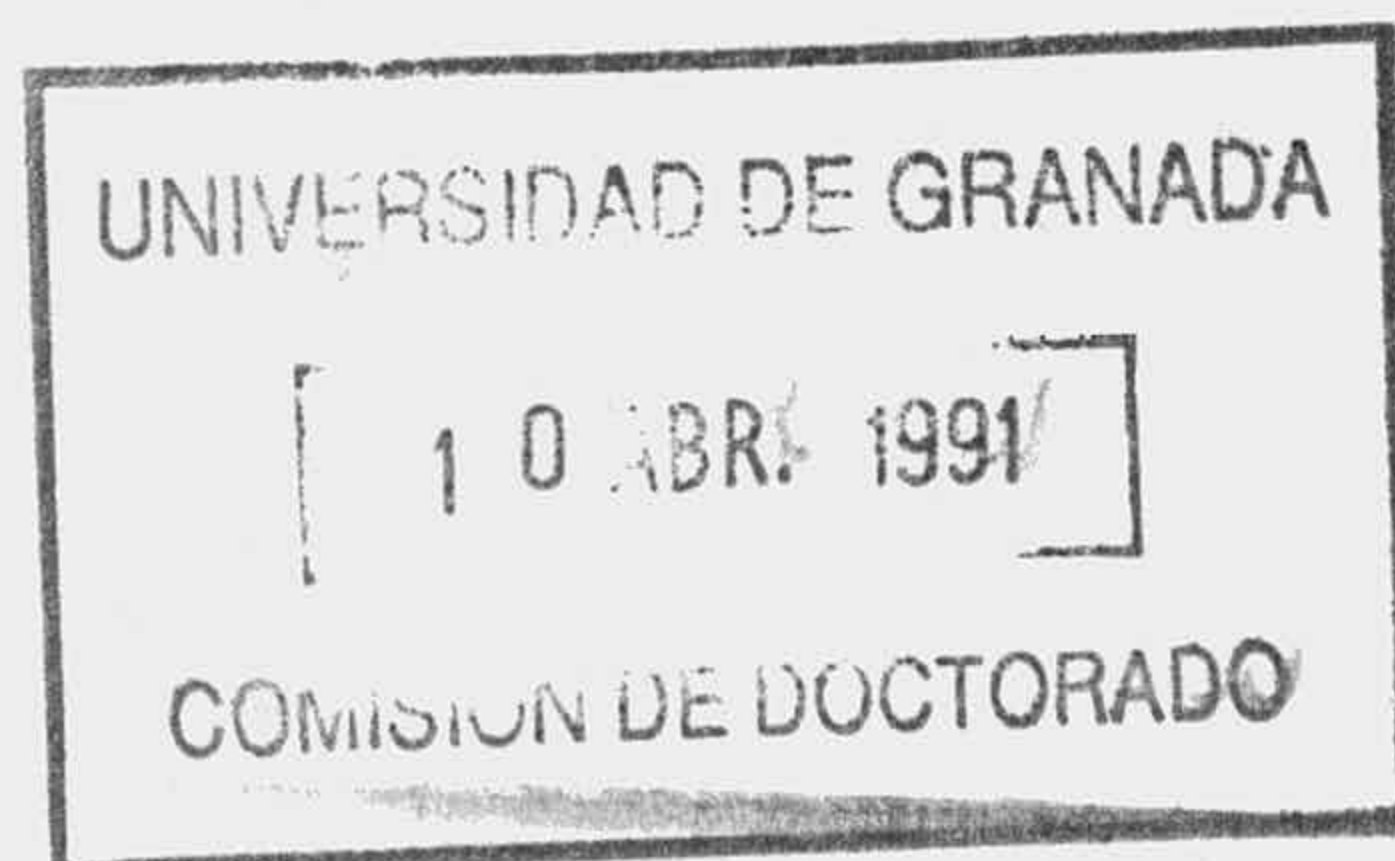
Las dos conformaciones 49a y 49b cada una de ellas posee una interacción- β estabilizante entre un par electrónico del O5 y el orbital p del átomo de nitrógeno cargado positivamente. Solamente la conformación 48a estará estabilizada por esta fuerte interacción- β .

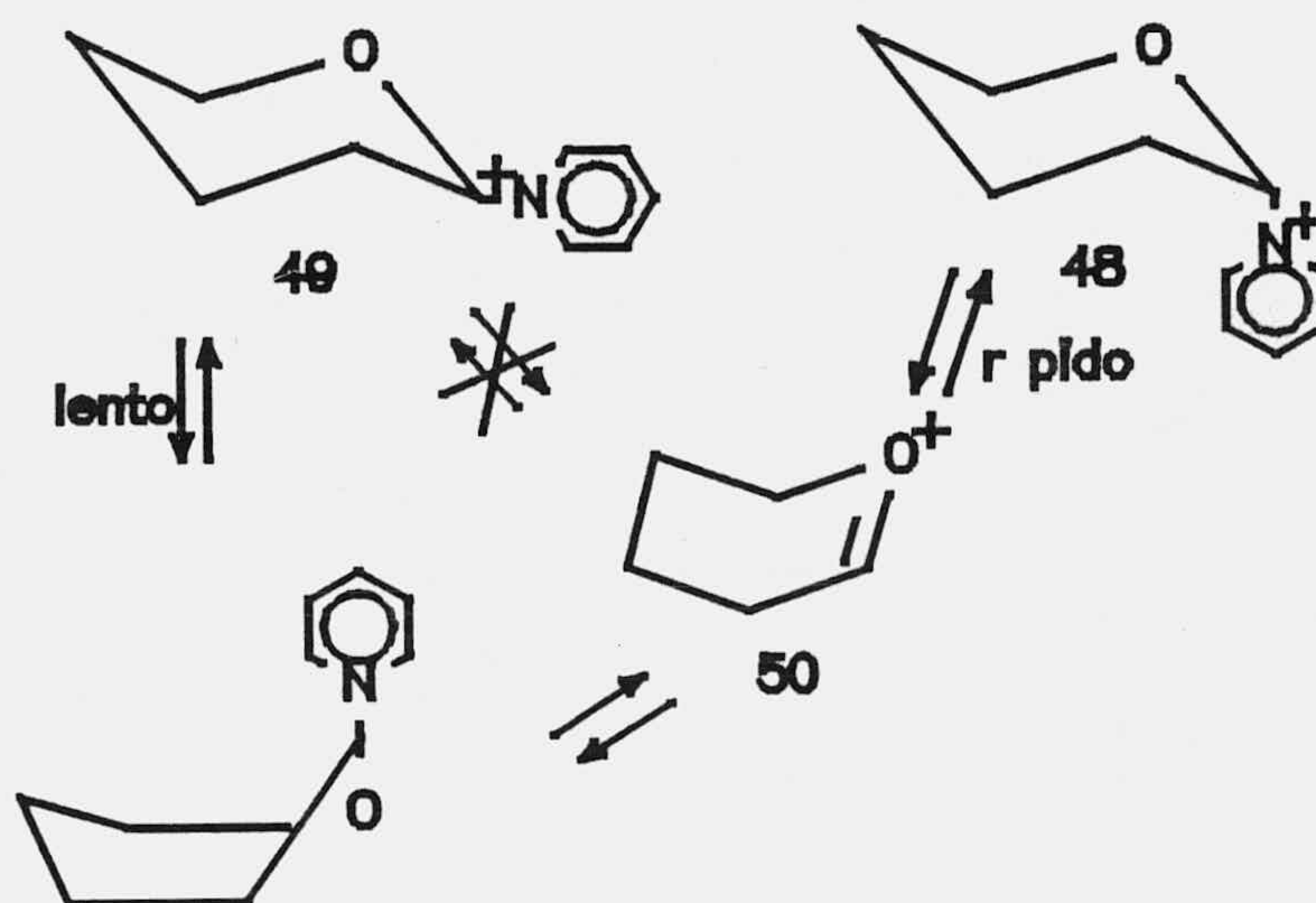


48a

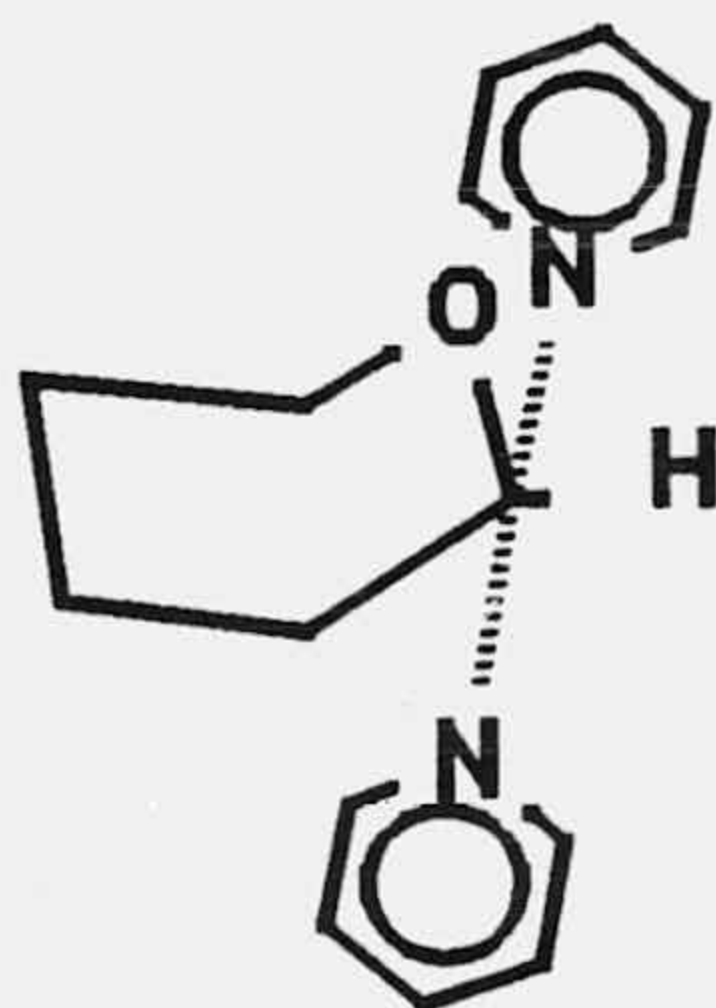
Todas las conformaciones de la molécula 48 se estabilizarán por interacciones $n-\tilde{O}^*$ (O5, C-N).

El establecimiento de un equilibrio entre los anómeros 49 y 48 por medio de un ión carboxonio, según se muestra en el esquema siguiente, favorecería una mayor concentración del anómero 49 dada la gran diferencia de reactividad frente a S_N1 de los dos anómeros. La interacción $n-\tilde{O}^*$ (O5, C-N) presente en el anómero 48 asegurará la fácil ruptura del enlace axial C-N, lo que hace que salga la piridina, y esta interacción $n-\tilde{O}^*$ se transformará en un enlace \tilde{O} del ión carboxonio intermedio 50.





El anómero 49 no posee una interacción similar $n-\tilde{O}^*$ en la conformación mostrada, y daría lugar a un cambio conformacional energéticamente desfavorable hacia una conformación en bote, para participar en el proceso S_N1 . El ataque S_N2 por la piridina sobre otro de los anómeros producirá el intermedio:



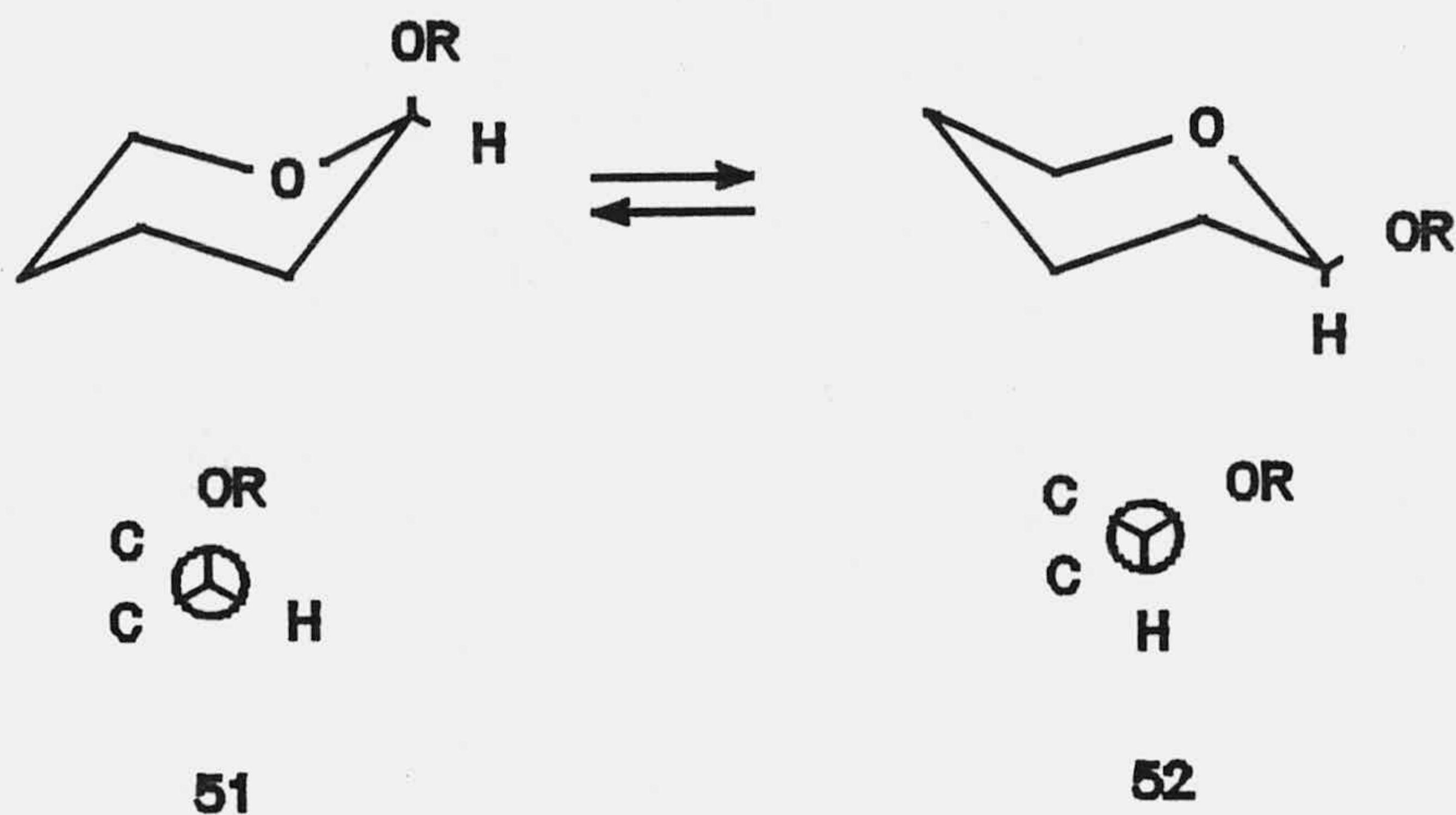
y este estado de transición debe fragmentarse más fácilmente sobre el anómero 49 que sobre el anómero 48 debido a la mayor estabilidad electrónica del anómero 49.

Los factores estéricos y electrónicos favorecen la mayor estabilidad del anómero β 49 e indican que la interacción $(n-\dot{O}^*)$ debe ser más importante que la interacción $n-\ddot{O}^*$ en estas moléculas.

En general, sobre las estabildades de conformaciones de N-glucopiranosidos, aparte de unos casos especiales tales como NPh_3 y N_3 que muestran efectos anoméricos normales, el nitrógeno neutro substituido se comporta como lo hace en ciclohexanos, mostrando con grupos grandes una fuerte preferencia por las posiciones ecuatoriales; pero cuando el átomo de nitrógeno soporta una carga positiva, esta preferencia estérica es reforzada por el efecto anomérico inverso (87).

Otro concepto a tener en cuenta es el relativo al efecto exo-anomérico. El efecto anomérico, en términos de conformación alrededor del enlace $O_{\text{del anillo}}-C2$ es equivalente

a la preferencia por la conformación gauche (sinclinal, 51) sobre la antiperiplanar 52.



El efecto exo-anomérico hace alusión a la preferencia referida por la conformación gauche alrededor del enlace O-R del grupo sustituyente (el aglicón en el caso de azúcares) (88).

Se pueden ilustrar por una consideración de los factores estereo-electrónicos, los cuales influyen en las conformaciones generalizadas de los α - y β -glicósidos. Consideramos tres conformaciones distintas en cada caso (86)

mostradas en la Figura 21.

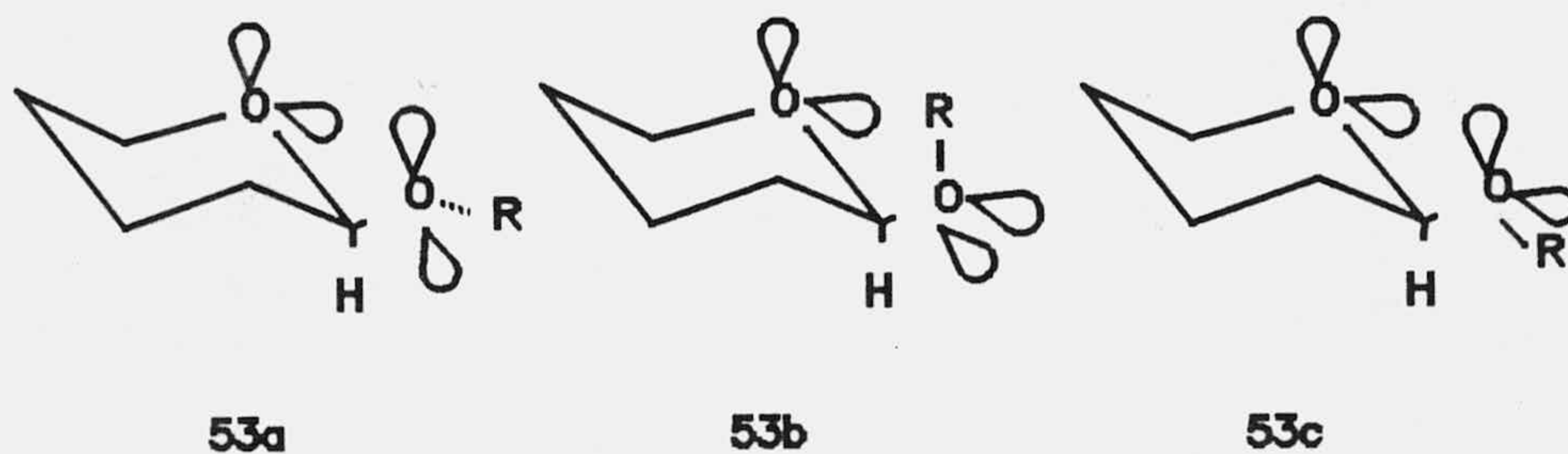


Figura 21

Las conformaciones 53a y 53b poseen cada una un par de orbitales de pares electrónicos libres eclipsados y una interacción $n-\tilde{O}^*$ (O1, C-O5). La conformación 53c posee dos pares de orbitales electrónicos libres y no tiene interacciones $n-\tilde{O}^*$ estabilizantes, siendo así la conformación menos estable de las tres mostradas en la Figura 21.

Consideramos ahora en la Figura 17 tres conformaciones distintas para el anómero axial:

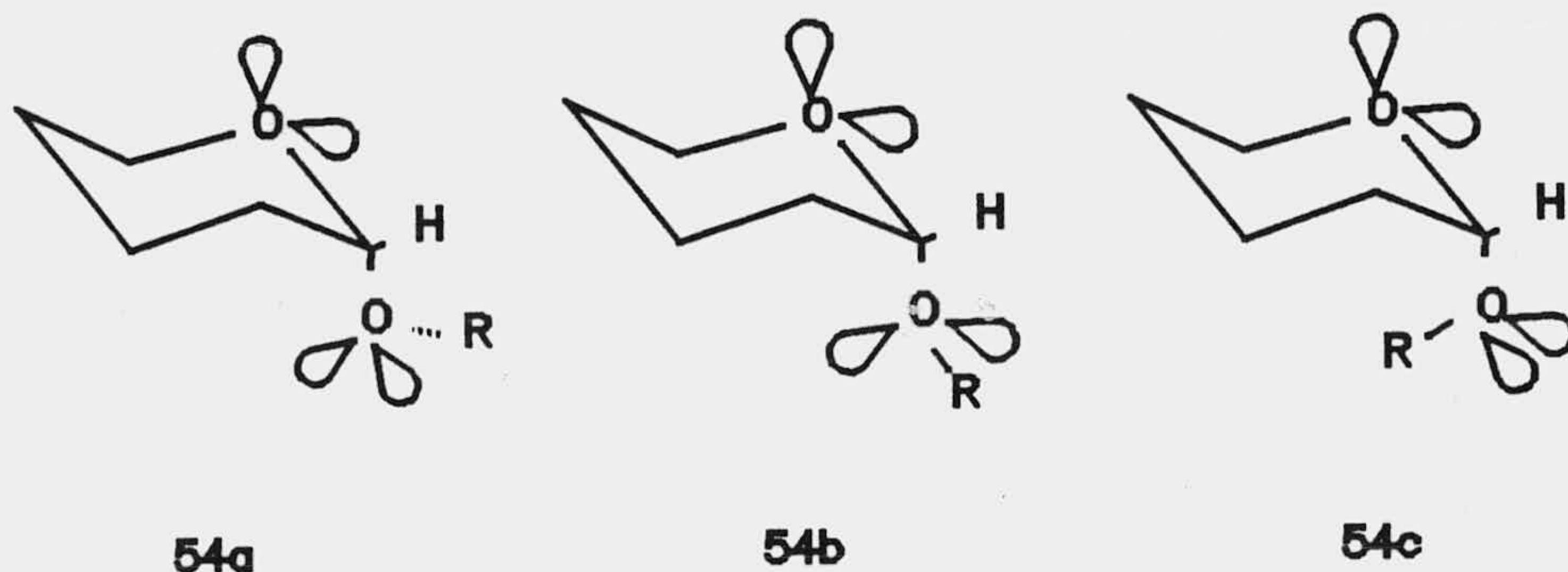


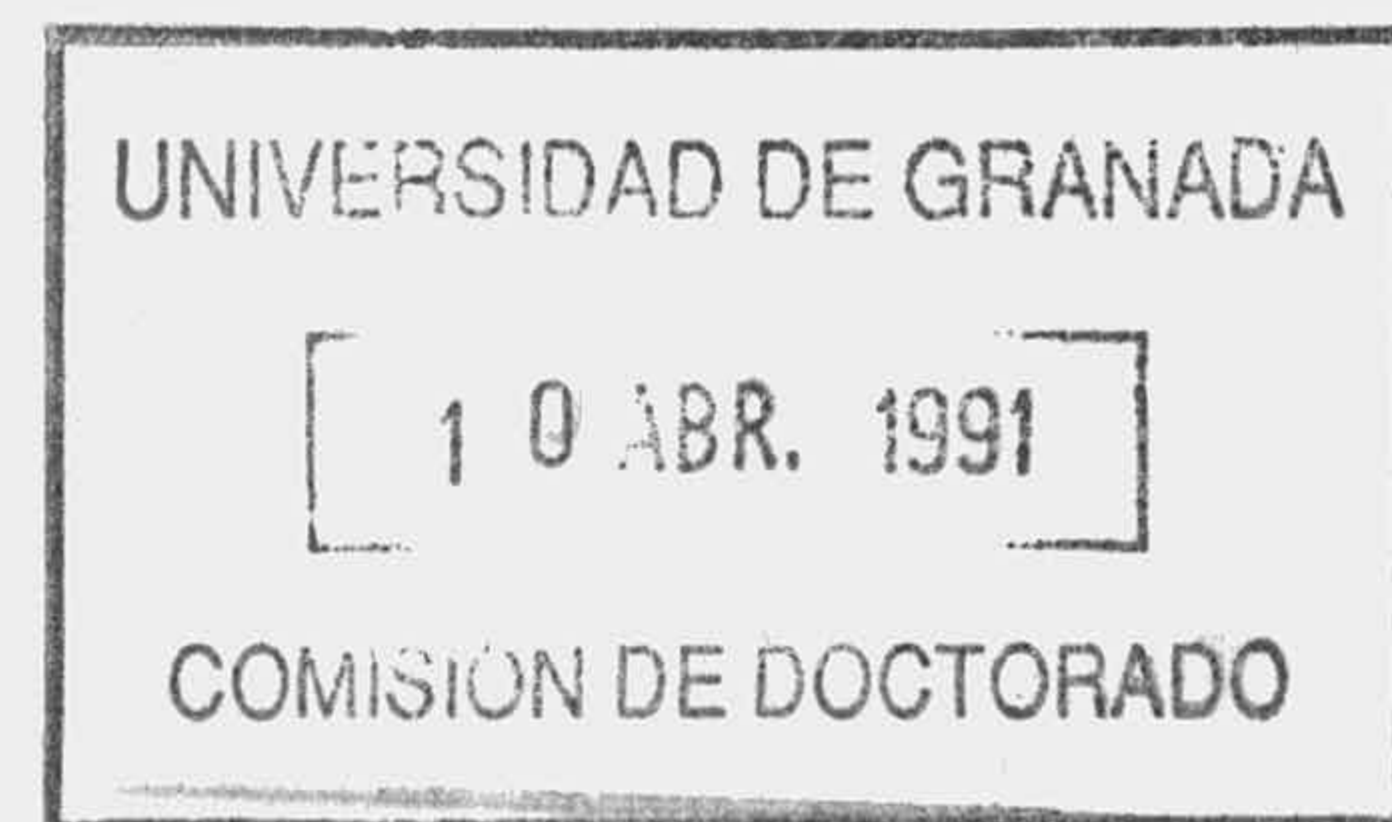
Figura 22

La

s

coformaciones 54b y 54c están cada una de ellas desestabilizada por un par de orbitales de electrones libres. La conformación 54c posee una interacción $n-\bar{O}^*$ (O1, C-05) estabilizante pero además una interacción estérica 1,3-desestabilizante entre el grupo R y los carbonos C3 y C5.

La conformación 54a posee también una interacción estabilizante $n-\bar{O}^*$ (O5, C-01) además de poseer una interacción $n-\bar{O}^*$ (O1, C-05) y tiene el grupo R en una posición menos impedida estéricamente (gauche respecto al O5 es mejor que gauche respecto al C2). La conformación 54a será así la conformación más estable de los Ó-glicósidos. Por tanto, debido a que las conformaciones de los Ó-



glicósidos poseen un mayor número de interacciones estabilizantes y un menor número de interacciones desestabilizantes que las conformaciones de los β -glicósidos, los α -glicósidos serán más estables.

Bajo condiciones de equilibrio, la estructura más favorecida del glicósido será la mostrada por la conformación 54a, en la cual el aglicón es exo- respecto a la superficie que contiene los átomos O1, C1, O5, C2, C3 y C5.

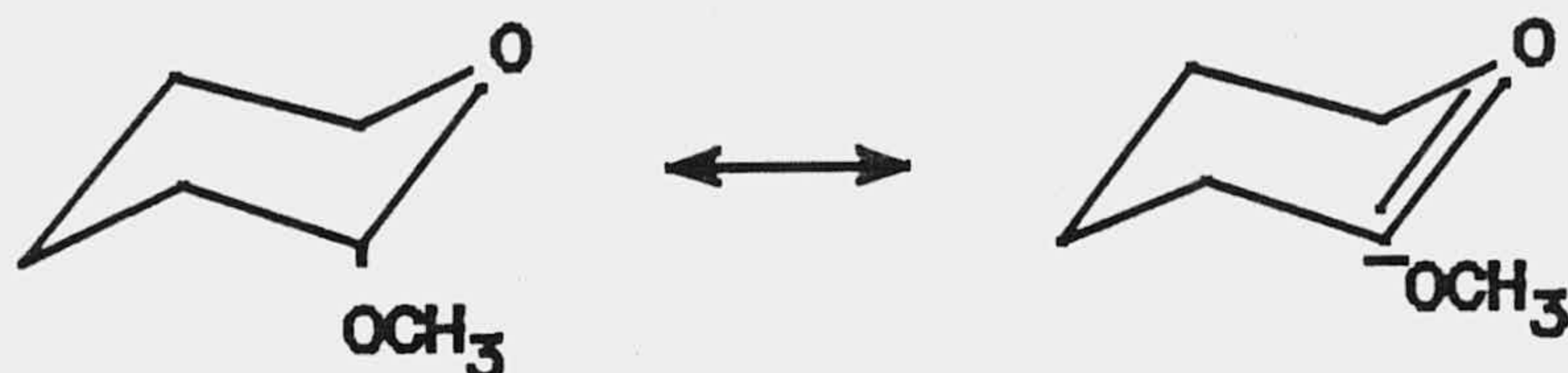
2.4-Aplicaciones de Mecánica Molecular en el estudio del Efecto Anomérico.

Un tratamiento teórico, realizado por la autora Helena Dodziuk (89), tiene como fin el estudiar la influencia de los efectos estéricos sobre el equilibrio conformacional. Hace un estudio calculando la energía de la molécula sin tener en cuenta un término que describa las interacciones de cargas y dipolos; si este modelo no reproduce los datos experimentales indicará que las interacciones

electrostáticas juegan un papel decisivo en la molécula. Se utiliza una adaptación del programa Wiberg utilizando parámetros propuestos por Allinger. Se obtiene como conclusión una confirmación de que la contribución electrostática a la energía potencial total de la molécula es esencial para la estabilización de la conformación sinclinal respecto a la antiperiplanar.

Otro estudio fué mediante la aplicación del programa MM1 de Mecánica Molecular. Los parámetros utilizados son los obtenidos por Allinger y Chung en su estudio de alcoholes y éteres (90). Estos autores introducen en el campo de fuerzas de Allinger de 1973, parámetros específicos que corresponden a longitudes de enlace, ángulos de enlace, ángulos torsionales, dipolo, etc. que incluyen al oxígeno, e incluyen los pares electrónicos libres del oxígeno en los cálculos, tratándolos como pseudoátomos con una distancia al núcleo del átomo de oxígeno de 0.5 Å, un ángulo par electrónico-oxígeno-par electrónico de 140° y un radio de van der Waals de 1.2 Å. Además se tuvo en cuenta que si el oxígeno del anillo tiene un orbital de un par electrónico (híbrido sp^3) axial, estará en una disposición adecuada para

una interacción con el enlace C-O axial del grupo metoxilo, de tal forma que se puede escribir una estructura en resonancia y que sugiere la presencia de una barrera doble alrededor del enlace O1-C2 y cuya magnitud se elige de 0.9 kcal/mol.



La aplicación de Mecánica Molecular a compuestos polares tales como Carbohidratos (91) es complicada por la necesidad de estimar la energía debida a interacciones electrostáticas entre los dipolos asociados a los enlaces polares. Las dos fórmulas clásicas aplicadas para este propósito son la fórmula de Jeans para interacciones dipolo-dipolo, utilizada aquí, y la fórmula de Coulomb para interacciones monopolo-monopolo.

El átomo de carbono anomérico (C1 en aldopiranosas) tiene propiedades estructurales, conformacionales y químicas

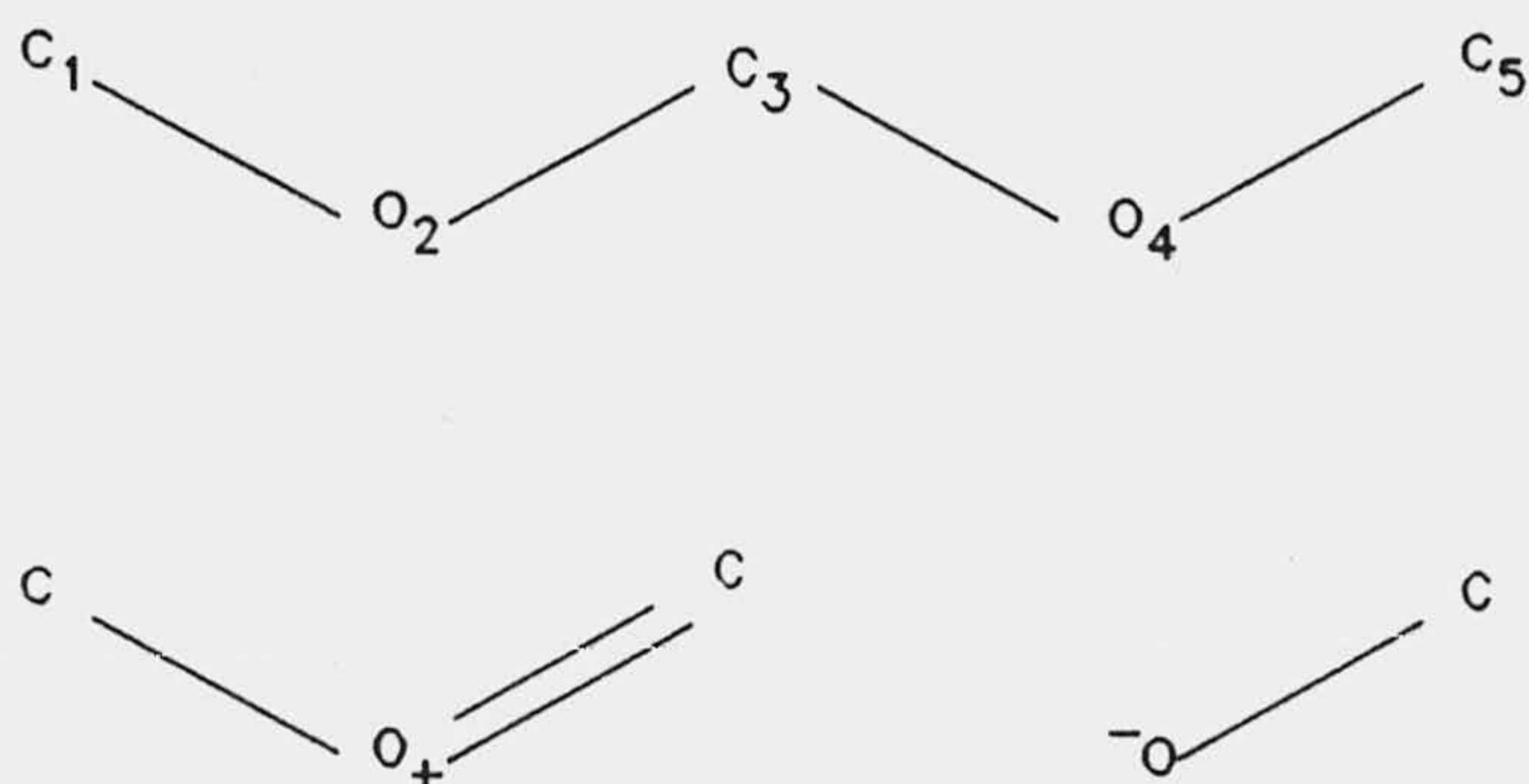
que se originan del hecho de estar enlazado a dos átomos de oxígeno. La teoría de orbitales moleculares predice que la energía de estabilización máxima debida a este efecto se obtiene cuando el grupo anomérico es axial mejor que ecuatorial y el ángulo de torsión anomérico $O_{\text{anillo}}-C1-O-H$ en aldopiranosas es de $\pm 90^\circ$. En MM1 esto se ha simulado por la introducción de un potencial torsional doble para la secuencia O-C-O-par electrónico:

$$E_{O-C-O-LP} = V_2(1 - \cos 2\hat{U})/2$$

donde \hat{U} es el ángulo de torsión par electrónico-O-C-O. Se hizo además un estudio del efecto exo-anomérico realizando un análisis de 16 estructuras cristalinas de metil piranósidos (ocho con el grupo anomérico axial y ocho con el grupo anomérico ecuatorial), encontrándose que el valor en equilibrio del ángulo de torsión anomérico descansa típicamente entre 60° y 70° cuando el grupo anomérico es axial y entre 70° y 80° cuando es ecuatorial. Se ve también, según los ángulos de torsión del anillo, que los correspondientes piranósidos con el grupo anomérico ecuatorial están más plegados que los correspondientes

piranósidos axiales, debido primariamente al mayor ángulo de torsión del anillo C-C-O-C. Se obtiene así el MM1-CARB.

Otro tratamiento se ha hecho sobre el efecto anomérico con el programa MM2 (92). Se tiene en cuenta la resonancia producida de la siguiente forma:



y se utiliza una aproximación de tal forma que en lugar de usar el valor ordinario l_0 para el enlace C-O, este valor se redetermina para enlaces influenciados por el efecto anomérico. El valor de l_0 se reduce para dar una nueva longitud de enlace:

$$l'_0 = l_0 + \delta \Delta l$$

donde para el enlace 2-3 por ejemplo:

$$\Delta l_{2,3} = 1/2 K [1 + \cos(2\hat{U}_{2,3})] - 1/2 c K [1 + \cos(2\hat{U}_{3,4})] + d_{2,3}$$

y la suma se da para cada par electrónico del oxígeno.

A la constante d se le denomina "efecto electronegativo". Si un átomo electronegativo está unido a un enlace dado, ese enlace se acortará. El efecto es mayor para fluor que para cloro u oxígeno, y se da en la dirección opuesta para el silicio que es electropositivo.

A esta nueva versión de MM2 se le denomina MM2(82).

En 1987, Pinchas Aped y col. (93), realizaron un estudio analítico conformacional de una serie de dioxanos, trimetilsililoxi-(TMSO) y ter-butoxi (TBO), 1,4-

substituidos, con MM2, encontrándose que los grupos TMSO y TBO (en contraste a los grupos MeO, AcO y PhO) alivian el efecto anomérico, debido a contribuciones estéricas y sobre todo a contribuciones electrónicas tales como interacciones no enlazantes OSi---O fuertemente atractivas en el sistema R-O-C-O-Si, lo cual reduce considerablemente el ángulo dihedro O-C-O-Si.

Por último, en este mismo año, Walkinshaw, (94), determinó para la familia completa de aldopiranosas, las cantidades relativas de los anómeros α y β presentes en solución acuosa, indicando que se podían justificar en términos de la hidrofiliidad relativa de los pares anoméricos. La hidrofiliidad se define aquí como la probabilidad de que el agua (soluto) forme enlaces de hidrógeno y se describe un método para calcularla.

2.5-Cálculos empíricos de constantes de acoplamiento.

Un estudio extendido y de gran interés para el análisis conformacional se ha realizado sobre la relación entre

constantes de acoplamiento vecinales y los ángulos de torsión involucrados.

En general, para sistemas saturados, esta relación viene dada por la ecuación de Karplus (95):

$$J_{HH'} = A + B \cos\Phi + C \cos 2\Phi$$

dada para el fragmento HCCH' y donde Φ es el ángulo dihedro entre H y H' y $J_{HH'}$ su constante de acoplamiento vecinal. Karplus pone de manifiesto en su estudio la influencia de la sustitución iónica, del ángulo de enlace y de la longitud de enlace. Para una longitud de enlace C-C de 1.543 Å, con átomos de carbono sp^3 y un promedio de energía (ΔE) igual a 9eV, las constantes son $A=4.22$, $B=-0.5$ y $C=4.5$ cps.

En un estudio sobre las constantes de acoplamiento, Booth ha hallado que la descripción del efecto de la electronegatividad de los sustituyentes debería incluir una regla específica acerca de la orientación de cada sustituyente con respecto al par de H acoplados. La razón es, que un sustituyente electronegativo unido a un

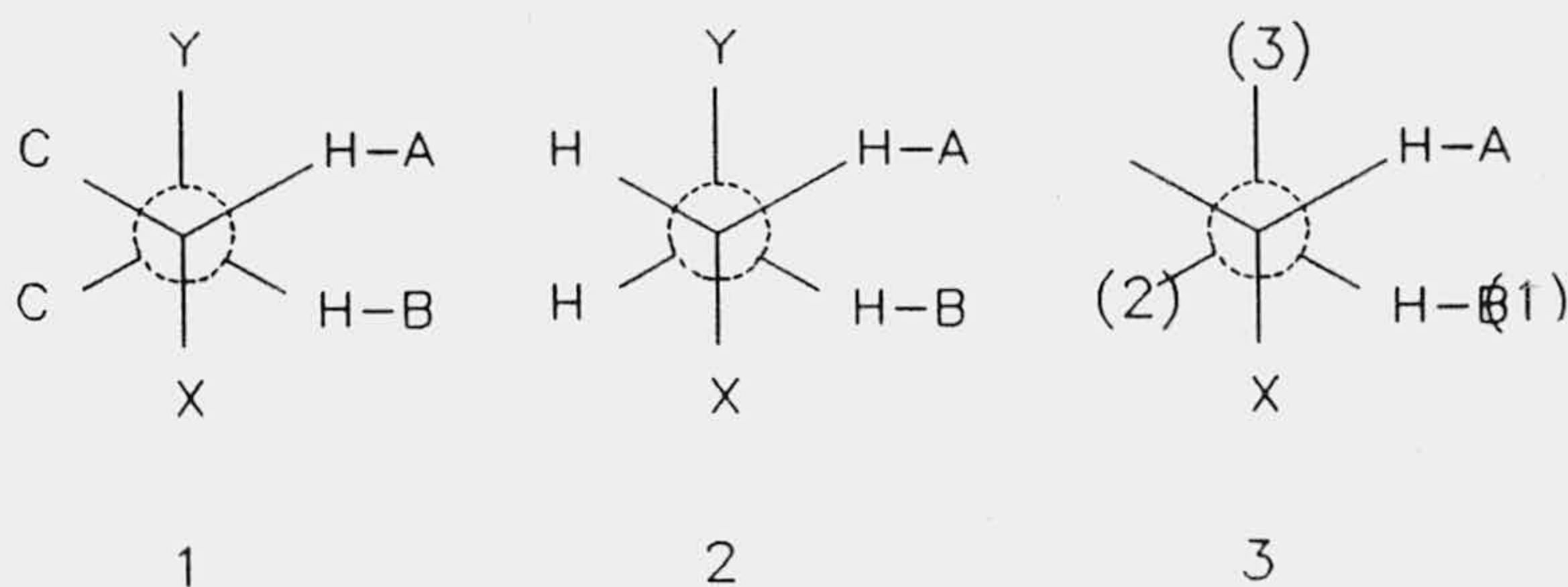
fragmento H-C-C-H, ejerce un efecto negativo máximo en la constante de acoplamiento gauche vecinal cuando se sitúa en posición antiperiplanar con respecto a uno de los dos átomos de hidrógeno (96).

Wolfe y Campbell, encontraron que en la serie de 4-terbutil-ciclohexanos-1,2-disustituidos, los isómeros diaxiales (1), mostraban un aumento lineal en el valor de J_{ee} con el aumento de la electronegatividad, X (97). Estas observaciones fueron corroboradas por Abraham y Gatti (98) en un estudio de etanos 1,2-disustituidos, quienes encontraron que todos los acoplamientos disminuían linealmente con el aumento de ΣX_i (dependiendo de la disposición de los sustituyentes 1,2) excepto en el caso de dos protones gauche flanqueados por dos sustituyentes electronegativos gauche (2). En este caso se cumplía la ecuación lineal:

$$J_t^g = 4.1 + 0.63 \Sigma_{i=1} \Delta X_i$$

En ella ΔX_i es la diferencia de electronegatividad entre el sustituyente i y el hidrógeno. Esta ecuación

predice por ejemplo que dos substituyentes oxígeno ($\Delta X_0 = 1.3$) en orientación gauche respecto a los H acoplados como en 2, causan un aumento en $J_{(AB)}$ de 1.6 Hz. Si esta propiedad, como sugiere la ecuación anterior, se comporta de manera aditiva, se podría describir el efecto de un solo oxígeno añadiendo 0.8 Hz a la $J_{(AB)}$ gauche (3).



El substituyente X en conformación alternada, ejerce influencia positiva sólo cuando H-B ocupa la posición 1 (3). En la posición 3, H-B es antiperiplanar a X y se da un efecto negativo intenso. En la posición 2, correspondiente a J_{aa} en la forma silla de los ciclos de 6 miembros, el efecto de X sobre $J_{(AB)}$ también parece ser negativo. Esto ha sido confirmado por Pachler mediante cálculos de Orbitales Moleculares.

Las consideraciones anteriores llevaron a Altona y Haasnoot a investigar la posibilidad de un esquema de aditividad que permitiera una predicción precisa de todas las constantes de acoplamiento vecinales [J_{aa} , J_{ae} , J_{ee}] en anillos de Carbohidratos de seis miembros (piranosas), (96). Las constantes de acoplamiento calculadas de esta forma resultaron ser en la mayoría de los casos sorprendentemente coincidentes con las constantes experimentales. lo que convierte a este método en un potente medio de estudio conformacional de sistemas cíclicos de seis miembros.

Una vez obtenidas las constantes de acoplamiento, se pueden calcular las poblaciones de los distintos confórmeros según la ecuación:

$$J_{(av)} = P_I J_I + P_{II} J_{II}$$

Chemielewski y col. aplicaron la ecuación de Karplus a compuestos insaturados, en el trabajo realizado con derivados de 5,6-dihidro-2-H-pirano (99). En general, para sistemas insaturados, en los que incluyen fragmentos del tipo $CH-CH=CH$, dicha relación entre constantes de acoplamiento vecinales y ángulos torsionales viene definida por la ecuación semiempírica derivada por Garbisch:

$${}^3J_{(\text{vecinal})} = 6.6 \cos^2\phi + 2.6 \sin^2\phi$$

$${}^4J_{(\text{alílica})} = 2.6 \cos^2\phi - 1.3 \sin^2\phi$$

para ángulos dihedros ϕ entre 0° y 90° .

Si hay substituyentes electronegativos sobre el átomo de carbono alílico, se introduce un factor de corrección utilizando la ecuación:

$${}^3J = (4\cos^2\phi + 2.6) (1 - \Sigma f_i \Delta X_i)$$

donde $\Delta X_i = X_i - X_H$;

$$f_i = 0.05, \quad 0^\circ < \phi < 90^\circ$$

$$f_i = 0.15, \quad 90^\circ < \phi < 180^\circ$$

Jaime y col. en su estudio conformacional de γ -butirolactonas, han realizado cálculos de Mecánica Molecular y análisis de constantes de acoplamiento para determinar la conformación más estable y las diferentes constantes de acoplamiento vecinales de todas las posibles configuraciones (100). El enfoque, aplicado inicialmente por Osawa (101),

consiste en determinar todos los posibles conformeros de la molécula en estudio, por Mecánica Molecular y calcular entonces las constantes de acoplamiento ponderadamente a partir de las geometrías obtenidas por Mecánica Molecular, concretamente con el programa MM2 (7, 102). El cálculo de las constantes de acoplamiento se llevó a cabo mediante el programa 3JHH (103) basado en la ecuación de Karplus generalizada de Altona. Esta ecuación usa como variables el ángulo dihedro H-C-C-H, el número de sustituyentes del fragmento y sus electronegatividades, y la configuración del fragmento C-C.

El conocimiento del número de posibles conformeros para una molécula dada, sus geometrías y poblaciones relativas (fracción molar) permite a Jaime y col. calcular las constantes de acoplamiento. La comparación entre los valores de constantes de acoplamiento calculados y observados, proporciona información acerca de la corrección de la asignación configuracional y de las preferencias conformacionales. Dada la elevada concordancia entre las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales de su trabajo, Jaime y col. concluyen que la combinación de los

programas MM2 y 3JHH se revela como una nueva y poderosa técnica para el análisis conformacional y configuracional.

Altona, Haasnoot y de Leeuw han introducido la generalización empírica de la ecuación de Karplus clásica, generalización empleada por Jaime y Osawa para el programa 3JHH. Los tres primeros términos de la ecuación de Karplus generalizada (104) describen la dependencia de la constante de acoplamiento vecinal en un fragmento H-C-C-H con el ángulo torsional. Los siguientes términos tienen en cuenta la dependencia de ${}^3J_{HH}$ con la electronegatividad y la orientación relativa del sustituyente s_i

$${}^3J_{HH} = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum \Delta X_i [P_4 + P_5 \cos^2(\phi + P_6 \Delta X_i)]$$

toma los valores +1 ó -1 según la orientación de s_i con respecto a su protón geminal. Los valores de X_i vienen influenciados por los sustituyentes β . Cuando la influencia de los sustituyentes β es opuesta a la de los sustituyentes α , el efecto electronegativo de un sustituyente α se puede considerar moderado por un sustituyente β . La electronegatividad de un sustituyente

α se puede expresar como:

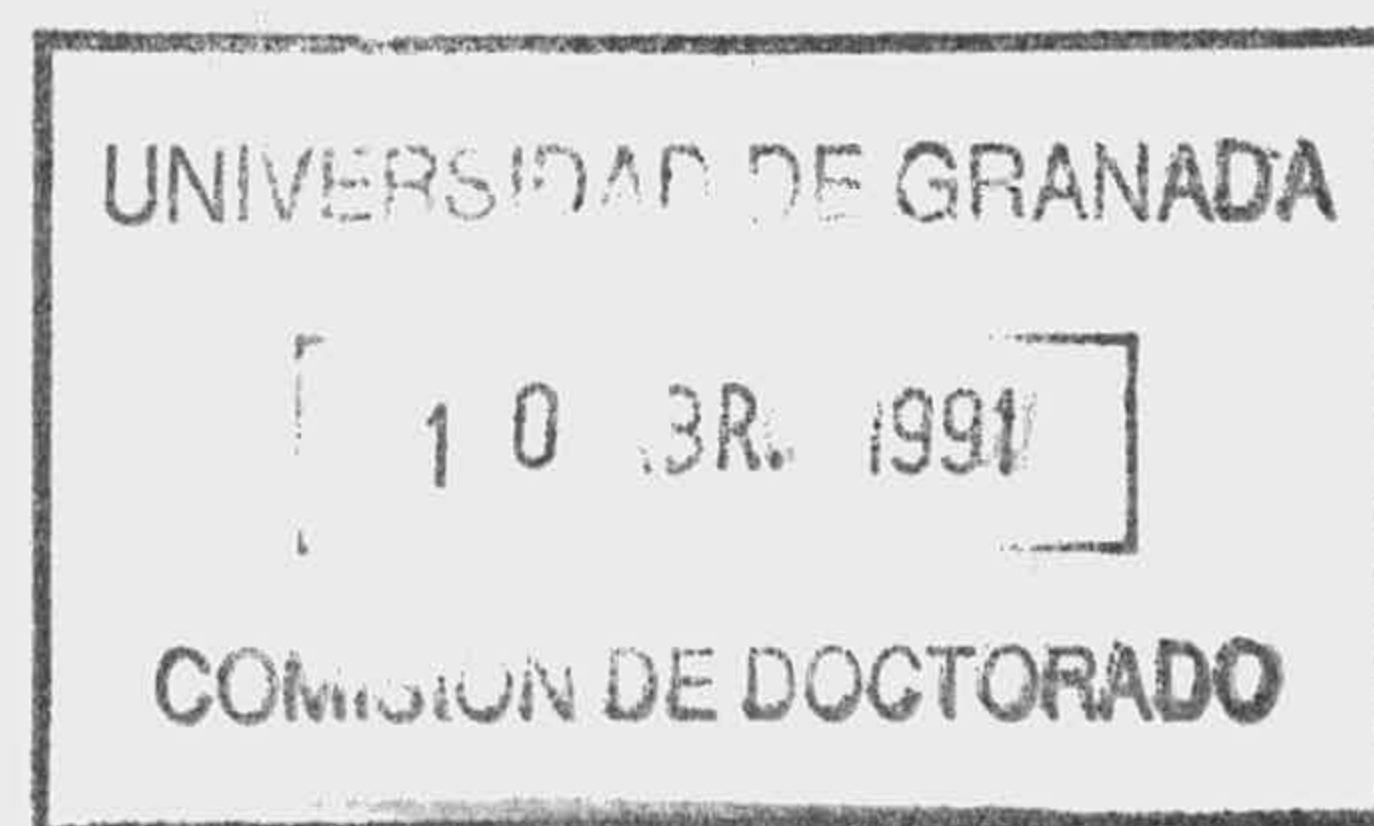
$$\Delta X^{\text{grupo}} = \Delta X^{\text{subst } \alpha} - P_7 \sum \Delta X_j^{\text{subst } \beta}$$

donde la suma es sobre todos los sustituyentes j enlazados al sustituyente en α .

En estas dos últimas ecuaciones es en las que se basan los cálculos realizados de constantes de acoplamiento en el programa QCMP 025 (105), a partir de geometrías deducidas por cálculos de Mecánica Molecular.

2.6-Influencia de la solvatación sobre el equilibrio conformacional

En moléculas con grupos polares, el solvente en el que se encuentren ejerce una gran influencia sobre el equilibrio conformacional de las mismas, sobre todo si los grupos polares se encuentran cercanos unos de otros.



Algunos de los tratamientos realizados hasta la fecha sobre este efecto de solvatación se describen, de forma general, a continuación.

En 1987, L.Dosen-Micovic y N.L.Allinger (106) realizaron un estudio sobre el equilibrio conformacional en dihaluros y halocetonas, teniendo en cuenta los efectos de interacciones electrostáticas y energías de solvatación.

En principio, hay dos aproximaciones para el tratamiento de estas moléculas polares (107). Bien la distribución de carga se puede tratar como cargas puntuales localizadas donde uno desea (normalmente en el núcleo atómico) o se puede tratar como dipolos puntuales localizados normalmente en los enlaces.

En este caso se utiliza el método modificado de Smith-Eyring (MSE). Consiste en el cálculo de la energía del campo dipolar en un medio de constante dieléctrica ϵ , que viene dada por la ecuación:

$$\Delta E_A = E_A^v - E_A^s = \frac{\mu^2}{a^3} \cdot \frac{X}{\epsilon_2 - X1}$$

Es decir, la diferencia de energía entre la molécula en estado vapor y en un solvente es una función del momento dipolar (μ) y el radio (a) de la molécula. ϵ_2 es la constante dieléctrica para la fase vapor y se toma como 2.0

$$X = \frac{\epsilon - \epsilon_2}{2\epsilon + \epsilon_2}$$

$$1 = 2(n_0^2 - 1)(n_0^2 + 2)$$

Siendo n_0 el índice de refracción del soluto.

El campo eléctrico molecular, en el caso general, consistirá en el campo dipolar, mas términos de orden superior (cuadrupolar, octopolar, etc.).

Se reordenan estas ecuaciones para obtener la diferencia de energía requerida entre dos conformeros A y B en algún solvente:

$$\Delta E^s - \Delta E^v \left[\frac{KX}{2-1X} + \frac{3}{2} \frac{hX}{5-X} \right] = \Delta E^v - H$$

donde $\Delta E_v = E_A^s - E_B^s$; $\Delta E^v = E_A^v - E_B^v$; K es un término referido a los momentos dipolares y h es un término cuadrupolar.

Con el fin de comparar diferencias de energía obtenidas por medidas de temperatura variable (ΔE_0^s) y valores calculados, por ejemplo, la verdadera diferencia de energía (ΔE^s) en algún solvente, se utiliza la correlación:

$$\Delta E^s = \Delta E_0^s - T \frac{dH}{dT}$$

dando la ecuación final:

$$\Delta E_0^s = \Delta E^v - H + T \frac{dH}{dT}$$

Las geometrías y energías estéricas de las moléculas consideradas se calculan por MM1. Una vez obtenidas, siguiendo el método descrito y con un programa aparte se calcula el término de solvatación y se adiciona a la energía estérica de mecánica molecular, dando una energía conformacional total, para la conformación particular en el medio de constante dieléctrica dada.

Al aplicar este método a los compuestos citados, llegan a la conclusión de que el acuerdo entre los valores calculados y experimentales es en general satisfactorio, pero hay algunas discrepancias significativas. Por otro lado, no tienen muchos datos experimentales de alta calidad como para poder decir que el método sea bueno o malo.

Estos mismos autores, vuelven a realizar un estudio de la importancia de la solvatación y la inducción, aplicado al compuesto 3,3-dimetil-2,4-pentanodiona (108). En este caso se encuentra que los resultados son cualitativamente dependientes del método de cálculo utilizado, y los resultados cualitativamente correctos se obtienen cuando se utiliza el procedimiento en el que se calcula el efecto de inducción y el de solvatación dipolar y cuadrupolar. Las conformaciones más estables que se encuentran son:



Figura 23

En 1981, A.Y.Meyer, realiza un estudio sobre el equilibrio conformacional en solución de haluros orgánicos. Realiza algunos cambios sobre el método utilizado, mencionado en los párrafos anteriores, incorporando la teoría de solvatación en el procedimiento del campo de fuerzas. Se estiman las geometrías y momentos de enlace internamente y se utilizan para calcular la energía electrostática intramolecular, el momento dipolar y los términos de dipolo y cuadrupolo en la energía de solvatación. Se utilizan en el método tres constantes dieléctricas, una para el soluto en el vapor, una para la solución y otra para el espacio intramolecular a través del cual tienen lugar las interacciones dipolo-dipolo. Se aplica este método a 16 moléculas y encuentran que en casos "buenos" se puede esperar una exactitud de aproximadamente 0.2 Kcal/mol en la energía y 0.2 D en el momento dipolar.

En 1983, R.J.Abraham y B.A.Richards (110) realizan un estudio de NMR y solvatación del isomerismo rotacional en epihalohidrinas. Analizan el espectro de $^1\text{HNMR}$ de epifluor-, -cloro- y -bromohidrina en algunos solventes de diferente polaridad. Calculos de Mecánica Molecular y ab initio, junto

con la teoría de solvatación permitía un análisis observado de la dependencia del solvente con los acoplamientos de protones en términos de los rotámeros anti y gauche solamente, siendo el rotámero syn de muy pequeña población; la diferencia de energía gauche-anti en vapor es 0.1, 0.5 y 0.7kcal/mol para los tres compuestos respectivamente, aunque estas energías pueden ser contrarias en soluciones en las que la forma gauche es relativamente más estable.

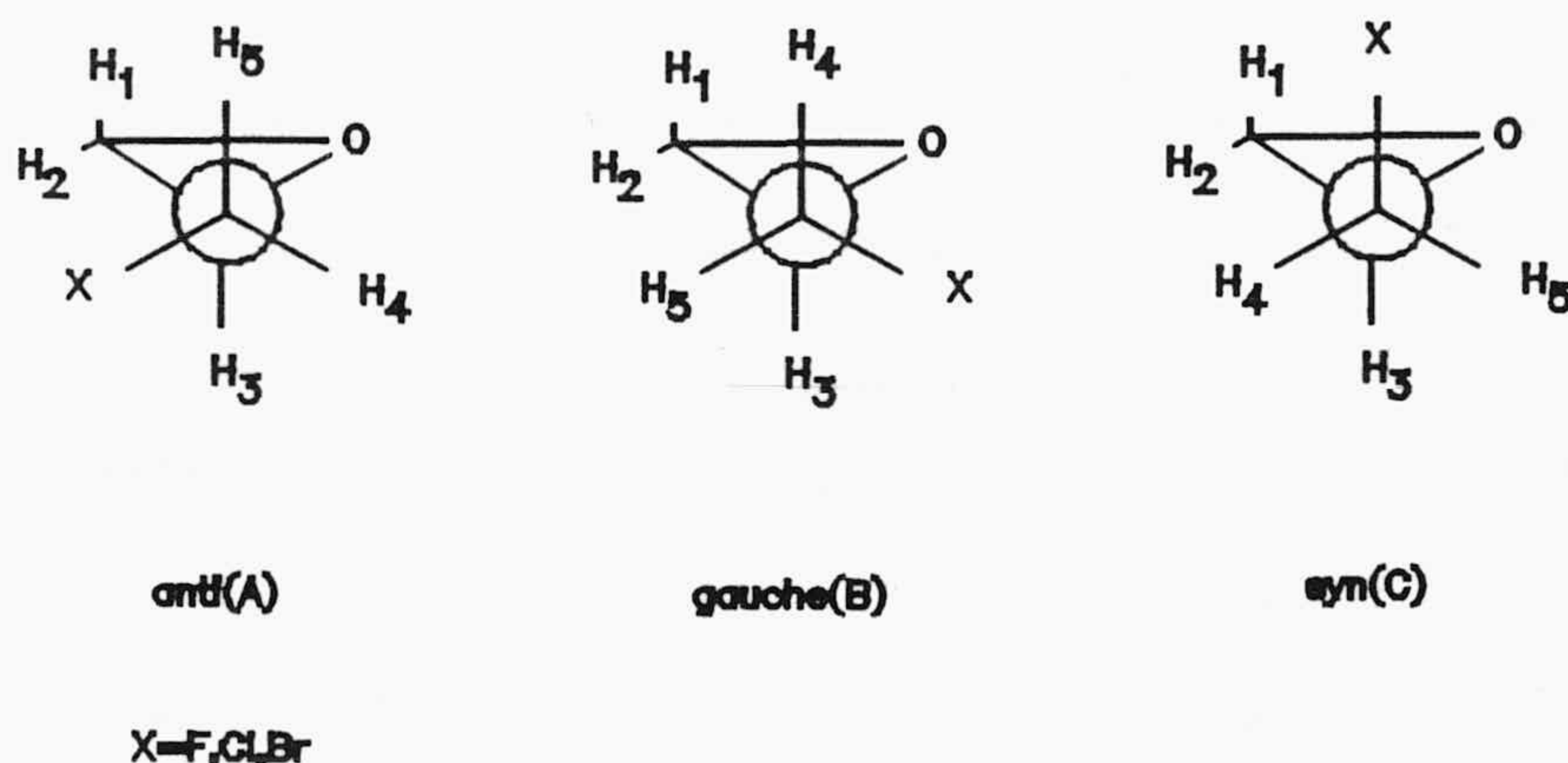


Figura 24

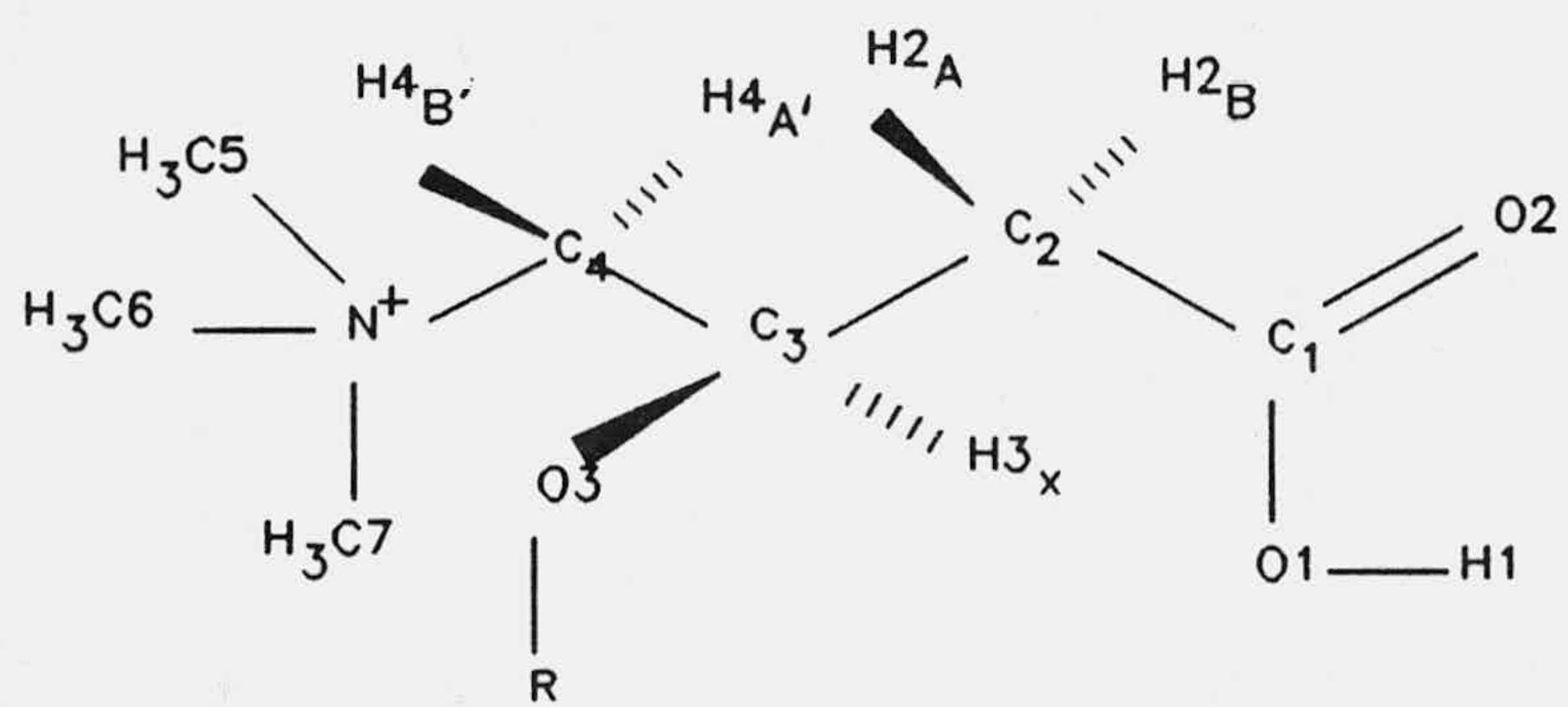
LJ. Dosen-Micovic y D. Jeremic (111), en 1985, estudian igualmente el efecto del solvente en el equilibrio

conformacional de 1,3-dicloro-5-metilciclohexano. Primero hacen un estudio de $^1\text{HNMR}$ en seis solventes distintos comparando las constantes de acoplamiento vecinales protón-protón obtenidas así experimentalmente, con las calculadas teóricamente con MM2 y la ecuación generalizada de Karplus. Se utiliza la teoría del campo de reacción para calcular la variación de $\Delta G_{\text{aa-ee}}$ con la polaridad del solvente. El desplazamiento con el solvente, calculado $\delta\Delta G_{\text{aa-ee}}$ (CDCl_3 a DMSO-d_6) es de -0.21 kcal/mol determinado experimentalmente.

Por último, en 1986, W.J.Colucci, R.D.Gandour y E.A.Mooberry, realizan un análisis de moléculas flexibles cargadas, como son la carnitina y acetilcarnitina, en agua, por aplicación de una nueva ecuación de Karplus combinada con MM2 (112). Se utiliza una ecuación de Karplus generalizada con constantes de sustituyentes obtenidas empíricamente, lo cual hace posible el tener en cuenta los efectos del solvente:

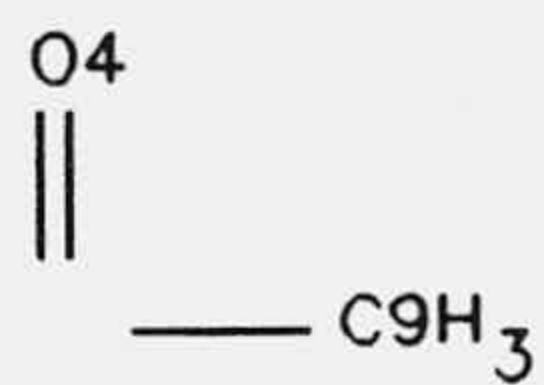
$$^3J(\text{HCCH}) = A + B\cos\theta + C\cos 2\theta + \sum \Delta S_i \cos\theta \cos\phi_{\text{HX}}$$

Esta ecuación muestra la dependencia de las constantes de acoplamiento vecinales ${}^3J(\text{HCCH})$ con θ , el ángulo de torsión entre hidrógenos vecinales y ϕ_{HX} , el ángulo(s) de torsión entre el hidrógeno y el sustituyente(s) X_i . Los efectos del solvente se tienen en cuenta midiendo la constante de acoplamiento en etanos monosustituídos bajo las mismas condiciones empleadas en la medida de los espectros de carnitina y acetilcarnitina. La asignación de los protones diastereotópicos se hace por analogía con un trabajo experimental previo y comparación con la conformación de más baja energía determinada por MM2 parametrizado con cargas atómicas obtenidas de cálculos ab initio (3-21G). Se encuentra que ambos compuestos presentan una conformación predominante de g^- sobre el ángulo de torsión N1-C4-C3-O3, en contraste con el ángulo C1-C2-C3-C4 que presenta una importante libertad de rotación entre g^- y anti.



Carnitina: R = -H8

Acetilcarnitina: R = -C8



3.-METODOLOGIA

3.1-Mecánica Molecular.

Los cálculos de Mecánica Molecular o de campos de fuerza, se basan en un modelo mecano-clásico de la estructura molecular (113). Se considera una molécula como una agrupación de átomos, unidos entre si por fuerzas elásticas o armónicas. Estas fuerzas se pueden describir por funciones de energía potencial que dependen de parámetros estructurales tales como longitudes de enlace, ángulos de enlace, interacciones no enlazantes y demás. La combinación de estas funciones de energía potencial constituye el campo de fuerzas. La energía, E , de la molécula en el campo de fuerzas se deduce a partir de la desviación de los valores ideales de los parámetros estructurales y viene dada aproximadamente por la suma de las contribuciones energéticas:

$$E = E_s + E_b + E_\gamma + E_{nb} + \dots$$

Constituye la llamada ecuación de Westheimer. E es la

energía "estérica". E_s es la diferencia de energía entre la molécula real y una molécula hipotética donde todos los valores estructurales como longitudes de enlace y ángulos de enlace tienen exactamente su valor ideal o "natural". Esta energía se define de manera distinta en cada campo de fuerzas, por lo que carece de un significado físico absoluto.

En general, los procedimientos de cálculo de Mecánica Molecular, presentan una función que permite obtener la energía molecular a partir de las coordenadas iniciales, así como un algoritmo de minimización que optimiza esta energía en función de las coordenadas.

3.2-Método de Allinger.

Es el método de Mecánica Molecular más usado actualmente. Su aplicabilidad es muy amplia, empleándose para alcanos, alquenos con o sin deslocalización electrónica, alquinos, alcoholes, éteres, compuestos carbonílicos, organosilícicos, aminas, tioles, sulfuros,

esteroides, hidratos de carbono, péptidos etc. (1, 6).

Dentro de este método podemos citar varios programas, como MM1/MMP1 (114), MM2 (7) en sus diversas modificaciones (102, 115), MMP2 y más recientemente MM3 (116). La versión original del método de Allinger es el programa MM1, que ha ido siendo ampliado progresivamente en parametrizaciones y detalles de cálculo (49, 117, 9b). El MMP1 es su adaptación al estudio de moléculas con sistemas π deslocalizados, y también ha sido modificado varias veces. MM2 constituye una revisión exhaustiva del campo de su predecesor MM1. Entre las principales novedades destacan la parametrización para reproducir las geometrías obtenidas por difracción de electrones, en lugar de microondas; el uso de parámetros de torsión de orden 1 y 2 de forma generalizada; y la introducción de una nueva corrección anarmónica en el potencial de "bending" (7, 102, 115). El MMP2 es la extensión de MM2 a sistemas π deslocalizados y supera a MMP1 en el cálculo de calores de formación, órdenes de enlace π y parámetros de torsión.

El programa MM2 ha sido sucesivamente renovado en su campo de fuerzas y su metodología: MM2(82) se extiende a los

sistemas anoméricos O-C-O (92) y con efectos electronegativos (118), MM2(85) recoge además el tratamiento de heterociclos aromáticos con átomos de nitrógeno (119) y MM2(87) disponible con otras innovaciones (119). El programa MM3 se ha desarrollado muy recientemente, (disponible a partir de Enero de 1990), y cambia la filosofía desde un programa disponible de QCPE en las anteriores versiones a un programa comercial.

3.2.1-Campo de fuerzas

El método de Allinger y col. utiliza un campo de fuerzas de valencia, es decir, que excluye las interacciones 1,3, dando cuenta de su efecto a través de términos cruzados o englobados en otros términos. Este campo de fuerzas se ha parametrizado en base a datos geométricos y energéticos, siendo apto para reproducir geometrías moleculares, calores de formación, diferencias de energía entre conformeros y energías de tensión.

El algoritmo de minimización empleado fué en un principio un "steepest descent" con matriz diagonalizada (MM1/MMP1). Este método usa la primera derivada de la

energía estérica y se caracteriza por aceptar geometrías de entrada pobres, convergiendo rápidamente cuando las derivadas son altas (lejos del mínimo) y lentamente si son bajas (cerca del mínimo). En programas posteriores fué substituido por un Newton-Raphson de matriz por bloques, método que usa la matriz de segundas derivadas de la energía estérica respecto de las variables geométricas y del vector de primeras derivadas de dicha energía. Este método converge de forma rápida cuando las derivadas primeras son pequeñas y de forma lenta cuando toman valores altos. El proceso de optimización, en ambos casos, se lleva a cabo en coordenadas cartesianas.

En MM2 el campo de fuerzas consta de los siguientes términos: potencial de "stretching" (ES) o energía debida a la tensión de los enlaces, es decir, a la compresión o alargamiento desde sus valores de referencia; potencial de "bending" (EB) o término correspondiente para la flexión de los ángulos; energía de torsión de los enlaces (ET); interacciones entre átomos no enlazados tipo van der Waals (EV), interacciones electrostáticas (ED), y el potencial de "stretching-bending" (ESB) que representa los "términos

cruzados", en los cuales la energía es función de dos o más de las variables anteriores.

$$E = ES + EB + ET + EV + ED + ESB$$

Cada uno de los términos que aparece en la expresión de E, energía estérica, se obtiene como sumatorio de las contribuciones procedentes de los distintos enlaces, ángulos e interacciones que se dan en la molécula, y adopta una expresión particular, que pasamos a analizar a continuación.

3.2.2-Energía de tensión de enlace ES.

Esta energía se debe a que los enlaces presentes en la molécula son más cortos o más largos que sus valores de referencia. El potencial viene descrito, en principio, por la curva de Morse (120), (trazo continuo en la Figura 25).

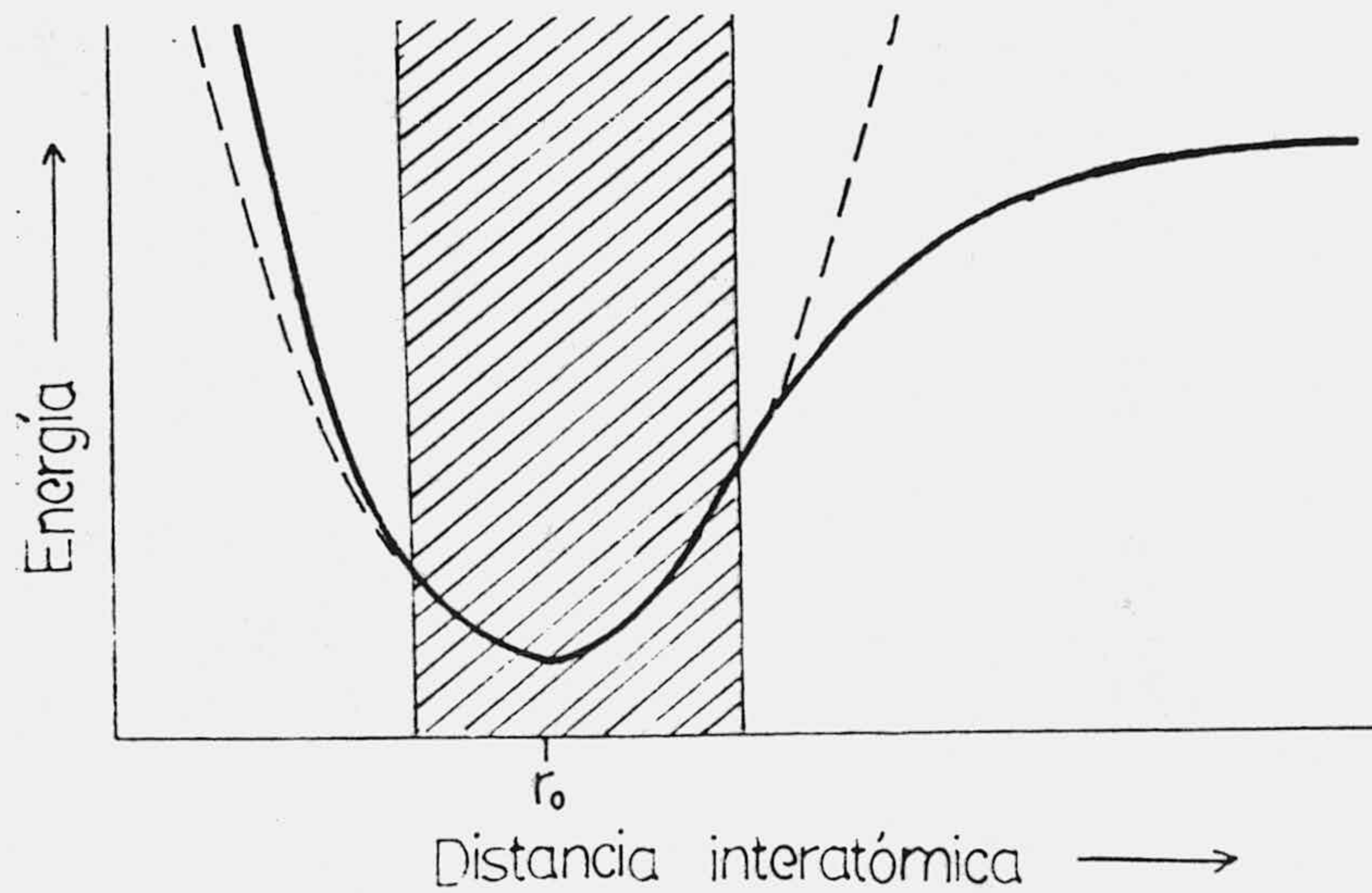


Figura 25

La energía mínima ocurre para r_0 . Pero la expresión de una curva de Morse es complicada y requeriría demasiado tiempo de computadora, mucho más que otros tipos de funciones de potencial. La mayoría de las moléculas tienen longitudes de enlace en un rango limitado, simbolizado por la zona rayada. Esta parte de la curva se ajusta muy bien a la ley de Hooke (trazo discontinuo en la Figura 25) a través de la cual podemos calcular la energía puesta en juego al estirar o comprimir un enlace a partir de sus valores naturales:

$$ES = \sum 1/2k_i^s(l_i - l_i^0)^2$$

donde k_i^s es la constante de fuerza, l_i la longitud de enlace, l_i^0 la longitud de enlace libre de tensión y la suma es sobre todos los enlaces de la molécula.

Pueden surgir problemas con moléculas más grandes, causados por efectos estéricos. Estas moléculas pueden tener longitudes de enlace que queden fuera del área rayada (Figura 25) y la expresión de la ley de Hooke no será la apropiada. Esta situación se soluciona adicionando un término proporcional a $(l_i - l_i^0)^3$ a la expresión anterior, quedando la ecuación en el campo de fuerzas de Allinger de la siguiente forma:

$$ES = 143.88 (k_i^s/2)(l_i - l_i^0)^2[1 + k_i'^s(l_i - l_i^0)]$$

siendo $k_i'^s$ el coeficiente cúbico de stretching y 143.88 el factor de conversión para obtener la energía en kcal/mol.

3.2.3-Energía de flexión de enlace.

Los ángulos de enlace suelen tratarse de la misma forma

que las distancias de enlace. Se utiliza la misma función que la de tensión. La energía potencial aumenta cuando un ángulo de enlace dado se deforma se su valor óptimo θ_{ij}^0 . Se utiliza de nuevo una función potencial:

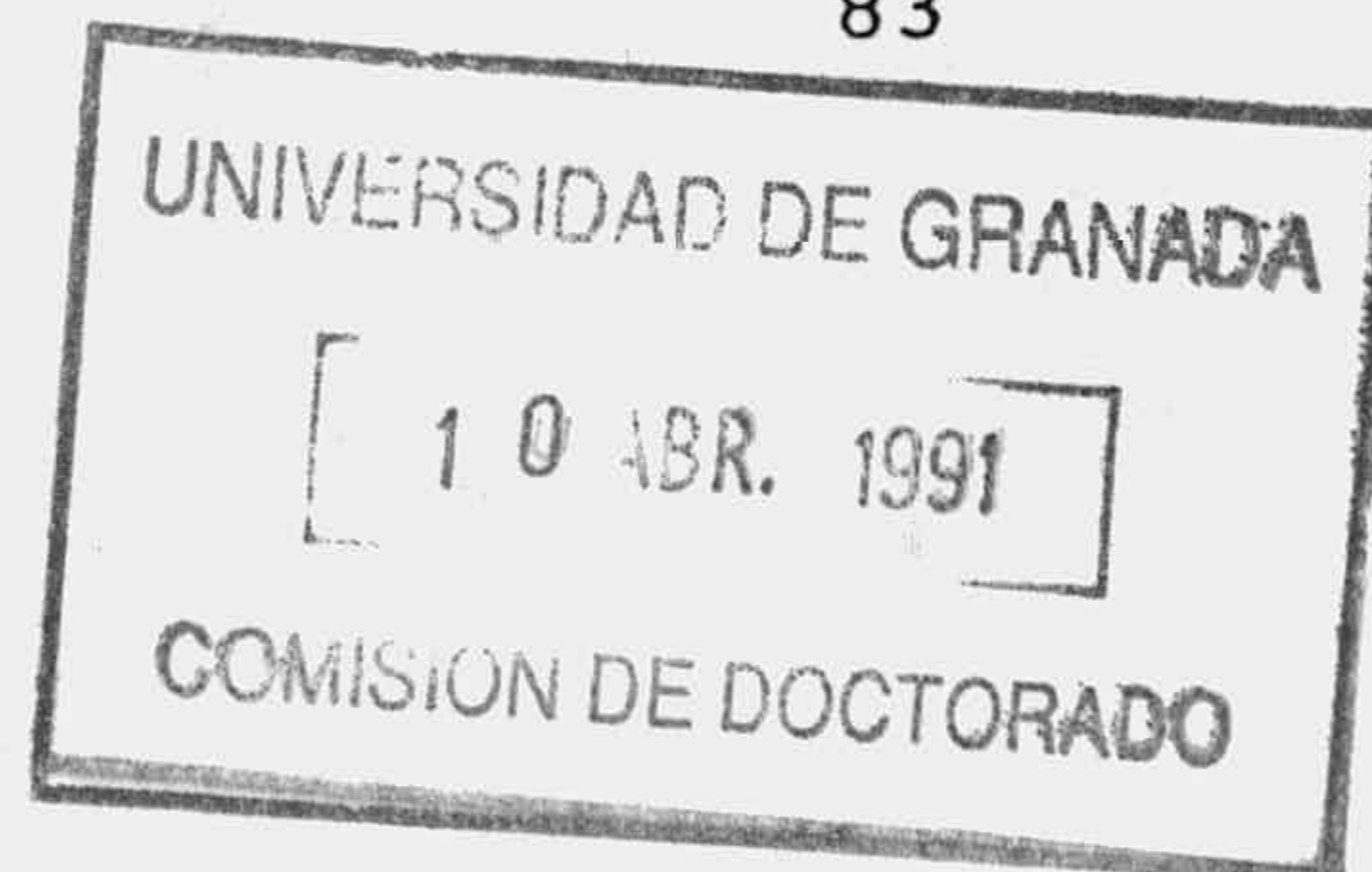
$$EB = \sum 1/2 k_{ij}^b (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2$$

donde M es el número total de ángulos de enlace en la molécula y k_{ij}^b es una constante de fuerza. Se pueden incluir igual que en el caso anterior, términos de orden mayor, siendo la ecuación utilizada en el método de Allinger de la forma siguiente:

$$EB = 4.3828 \cdot 10^{-2} (k_{ij}^0/2) (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 [1 + k'_{ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^4]$$

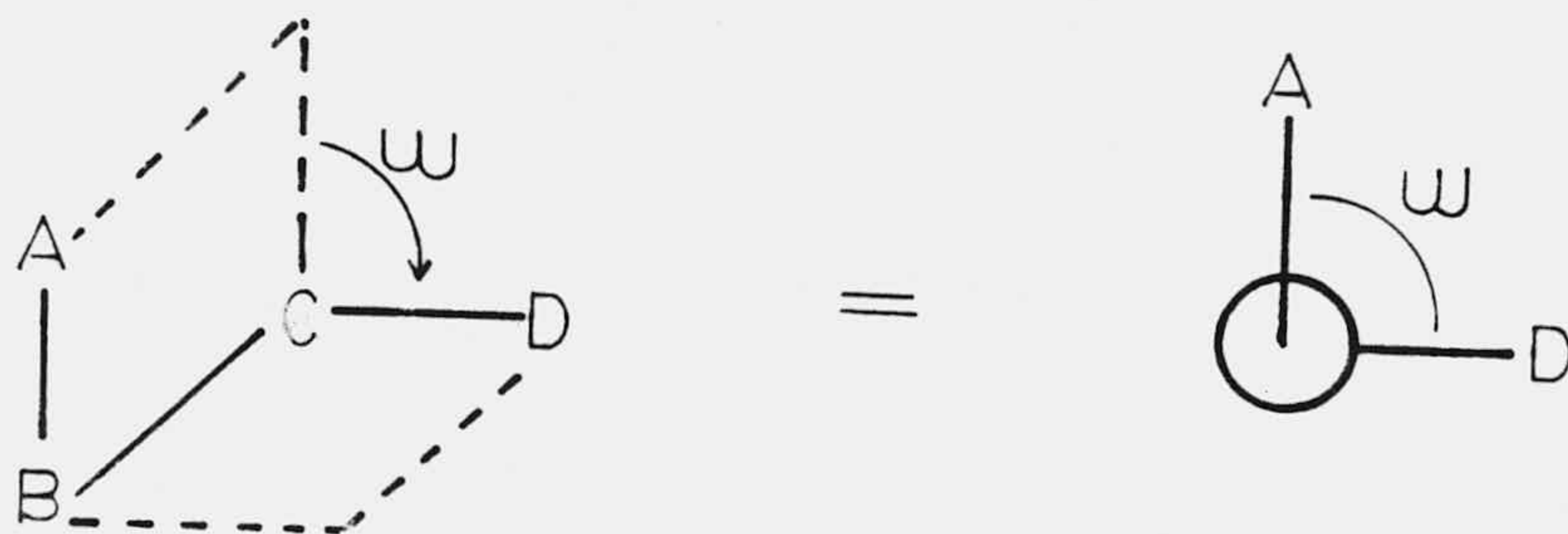
3.2.4-Potencial de torsión.

La expresión matemática más común usada para describir cómo varía la energía de una molécula con un ángulo de torsión γ , es el desarrollado en serie de Fourier, utilizándose hasta el tercer término:



$$ET = \Sigma[1/2V_1(1 + \cos\phi)] + 1/2V_2(1 - \cos2\phi) + 1/2V_3(1 + \cos3\phi)$$

Estos modelos predicen la rotación libre alrededor de uniones del tipo etano. La rotación interna alrededor de enlaces se expresa en términos del ángulo torsional ϕ :



V_1 , V_2 y V_3 son parámetros elegidos de tal forma que las conformaciones predichas coincidan con las experimentales. Uno de los puntos en que se distinguen MM1 (6) y MM2 (7) es en la inclusión en el último de valores distintos de cero para V_1 y V_2 (7) para rotaciones alrededor de ciertos enlaces simples. En ambos, MM1 y MM2, el término V_2 describe la dificultad de rotación alrededor de dobles enlaces y por tanto el parámetro V_2 es alto para estos enlaces.

La combinación de estas tres funciones de potencial es conocida como campo de fuerzas de valencia.

3.2.5-Interacciones de átomos no enlazados.

Es un término de energía que depende de la distancia al núcleo. Cuando dos átomos se aproximan, hay una atracción debido a las fuerzas de dispersión London y finalmente una repulsión de van der Waals cuando los átomos están demasiado cerca. Unas funciones de energía potencial que describen este fenómeno son los potenciales de Lennard-Jones y el de Buckingham (113):

$$V_{LJ} = A/r^{12} - B/r^6$$

$$V_{Buck} = A' \exp(B'/r) - C/r^6$$

donde r es la distancia entre los dos átomos (no enlazados) y A , B , A' , B' y C son constantes que dependen del par de átomos considerados.

Allinger, por ejemplo, en MM1, utiliza la ecuación de

Hill:

$$EV = \sum \epsilon' [-c_1(r'/r)^6 + c_2 \exp(-c_3 r/r')]$$

donde las c son constantes universales y r' y r son parámetros que dependen del tipo de átomos.

$\epsilon' = (\epsilon_k \epsilon_l)^{1/2}$ donde ϵ_k es un parámetro atómico del átomo k y se refiere a la mayor o menor "dureza" del átomo; ϵ' caracteriza la profundidad del pozo de potencial; r' es la suma de los radios de van der Waals de los átomos que interaccionan.

En el programa MM2, sin embargo, las expresiones utilizadas para el cálculo de la energía de van der Waals son:

$$EV = k_v (2.9 * 10^5 e^{(-12.5r/r_v)} - 2.25(r/r_v)^6)$$

para $r_v/r < 3.311$

$$EV = 336.176 [k_v (r_v/r)^2]$$

para $r_v/r > 3.311$

donde r es la distancia interatómica, r_v la suma de los

aceptada es utilizar parámetros separados para átomos en anillos de 3 y 4 miembros, los carbonos en ciclopropanos y ciclobutanos por ejemplo, son actualmente tratados como tipos diferentes de átomos a los de otros átomos.

3.2.6-Potencial de interacciones electrostáticas.

Este tipo de interacción es considerado para moléculas con grupos polares. Las cargas establecidas sobre estos grupos y los momentos dipolares asociados a ellas interaccionan unas con otras afectando así la energía de la molécula. Existen dos procedimientos para dar cuenta de estas interacciones:

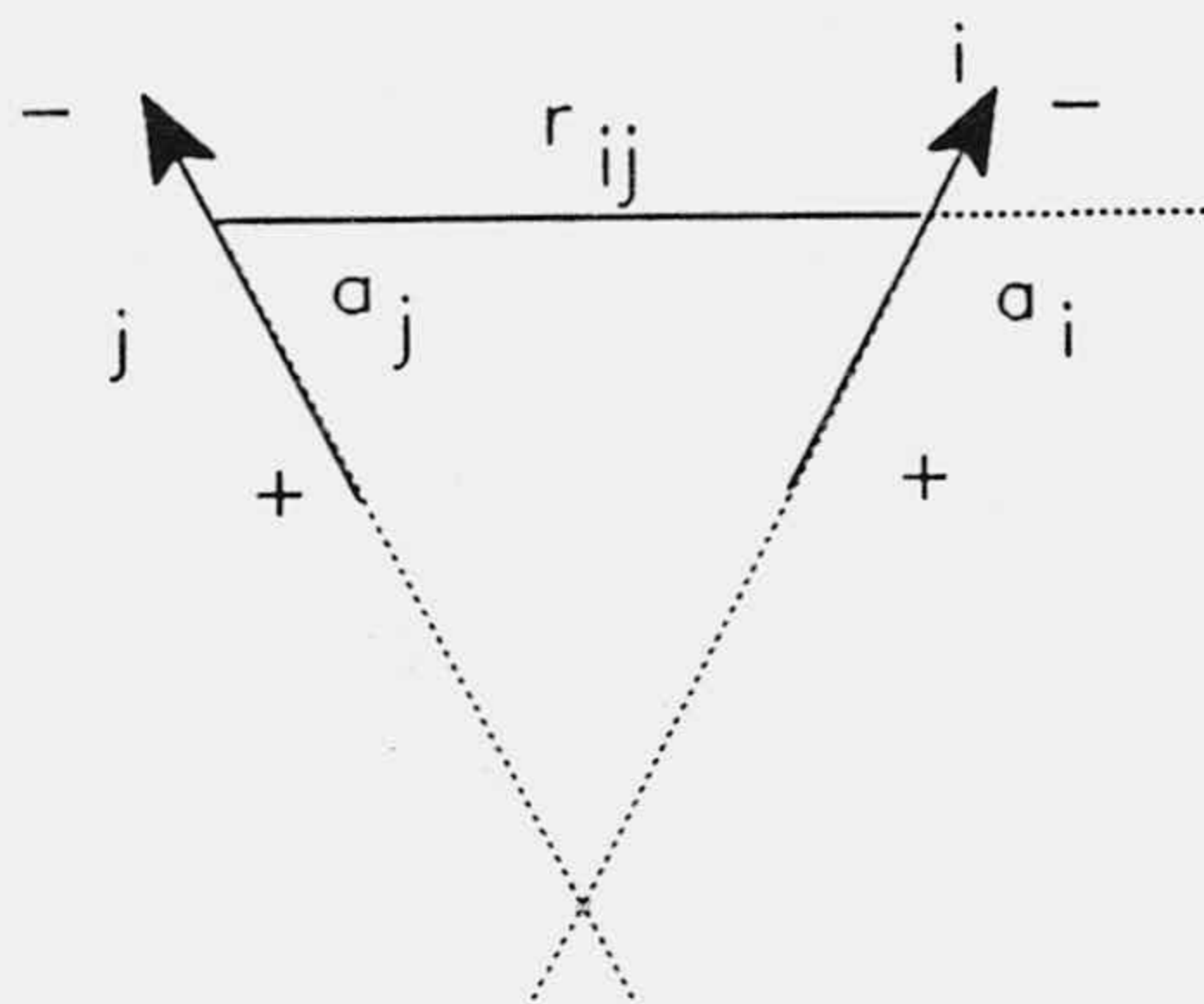
- mediante el modelo de cargas puntuales, que considera a la molécula como un conjunto de cargas parciales situadas en los centros atómicos;
- el de momentos dipolares de enlace.

Los dos modelos son válidos cuando las distancias entre cargas equivalen a varios diámetros atómicos, siendo además coincidentes.

En el método de Allinger y col. las interacciones electrostáticas se tienen en cuenta a través del modelo de momentos dipolares de enlace, que permite conocer también el momento dipolar asignable a la conformación que se optimiza, (122). Viene dado según la ecuación:

$$ED = \sum_{i < j} [(\mu_i \mu_j / D r_{ij}^3) (\cos \beta - 3 \cos \alpha_i \cos \alpha_j)]$$

donde μ_i y μ_j son los momentos dipolares de los enlaces i y j , D es la constante dieléctrica "efectiva" (aunque posee un valor algo arbitrario), β el ángulo entre los dipolos y α_i , α_j los ángulos que los dipolos forman con la recta que pasa por los puntos medios de estos.



radios de van der Waals de los átomos y k_v una constante.

Un problema particular surge del hecho de que las repulsiones estéricas (van der Waals) entre átomos enlazados a un centro común (interacciones 1,3) no se incluyen normalmente en los cálculos, ya que el campo de fuerzas del método de Allinger es un campo de valencia. Esto no es particularmente importante en muchos casos, ya que las interacciones 1,3 pueden ser incluidas en los potenciales de deformación. En el caso especial de anillos de 3 y 4 miembros, sin embargo, esta inclusión de las repulsiones 1,3 en las funciones de deformación no funciona. En todos los anillos con más de cuatro átomos hay el mismo número de interacciones 1,3 que átomos en el anillo, cosa que no ocurre en los anillos de 3 y 4 miembros y por tanto estos últimos no pueden ser tratados satisfactoriamente utilizando las funciones de potencial apropiadas para moléculas acíclicas o anillos mayores. Una solución obvia sería incluir las interacciones 1,3 en el campo de fuerzas. Los campos de fuerza que consideran estas interacciones (conocido como campo de fuerzas de Urey-Bradley), (121), sin embargo, no dan buenos resultados generalmente. La solución

3.2.7-Potenciales cruzados.

La inclusión de términos de este tipo varía mucho según el campo de fuerzas considerado. Son importantes los siguientes términos:

- "Stretch-bending", en campos de fuerzas de valencia
- "Torsión-bending", para describir el plegamiento de anillos de gran tensión como ciclobutano
- "Torsión-bending-bending" para el cálculo de frecuencias de vibración.

El único potencial cruzado que emplea el programa MM2 es el de "stretch-bending", para dar cuenta de las interacciones 1,3 no consideradas en la energía de van der Waals (interacciones entre átomos no enlazados). Se calcula a partir de las ecuaciones:

$$ESB_{ijk} = 2.51118 k_{sb} \Theta_{ijk} (\Delta l_{ij} + \Delta l_{jk})$$

$$ESB = \sum_{\{\alpha'\}} ESB_{ijk} (\Delta \Theta, \Delta l_{ij}, \Delta l_{jk})$$

En este caso, l_{ij} o l_{jk} se toman como cero cuando j o k representan a un átomo de hidrógeno. La k_{sb} es la constante de "stretch-bending"; no es específica para cada ángulo de enlace, variando su valor sólo cuando los átomos implicados en el ángulo pertenecen a otra fila del sistema periódico o son de hidrógeno. El factor de conversión a kcal/mol es de 2.51118. La suma se extiende a $\{\alpha'\}$, el conjunto de ángulos de enlace que no implican átomos de hidrógeno.

Esta ecuación tiene en cuenta el hecho experimental de que los enlaces tienden a ser más largos cuando el ángulo entre ellos llega a ser más pequeño y viceversa.

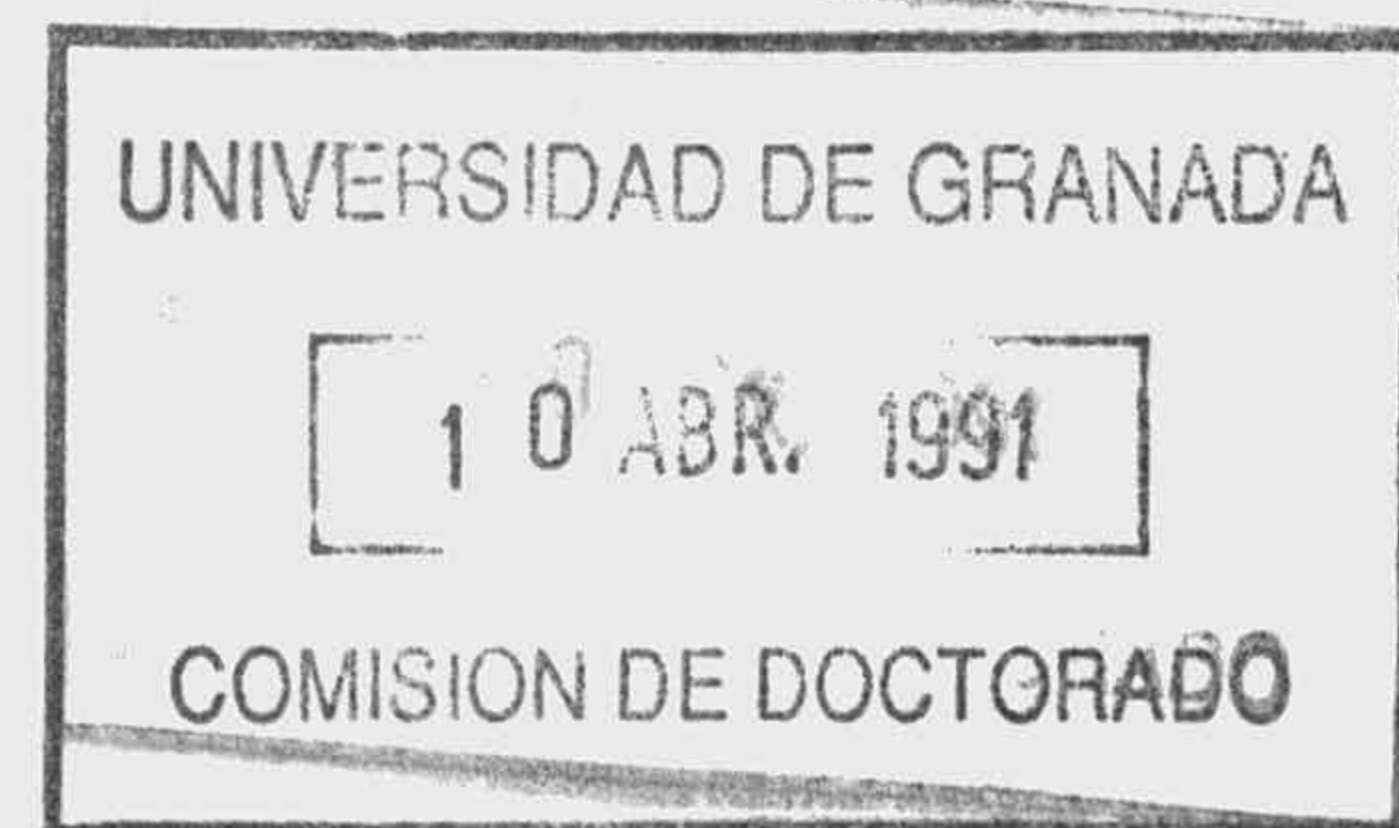
3.3-Parametrización.

Como se puede ver por las funciones utilizadas, algunos parámetros tales como constantes de fuerza y valores geométricos libres de tensión se requieren para la construcción del campo de fuerzas. Se tienen que introducir, por ejemplo, las longitudes "naturales" C-C, C-H, etc. utilizadas en el potencial de torsión; o bien las constantes

torsionales V_1 , V_2 y V_3 , etc. A este proceso se le denomina parametrización. Se obtienen por observaciones experimentales tales como resultados de difracción y experimentos termodinámicos para un gran número de moléculas apropiadas. Los valores iniciales de los parámetros obtenidos son estimaciones que hay que optimizar. El ajuste de los parámetros puede tomar dos formas extremas. Una de ellas es mediante los procedimientos de mínimos cuadrados (23a). La alternativa, y el método originalmente usado en la parametrización, es el método de errores (6), esto es, se observa donde están los errores y luego se procede al ajuste de modo que se minimicen estos. En principio, parecería interesante poder usar toda clase de datos que pudieran obtenerse, pero en la práctica, la cantidad disponible es tan grande que sólo se usa una limitada porción de ellos. Cuantos más datos se utilicen, más difícil es optimizar los parámetros por el método de errores y más útil el de mínimos cuadrados.

La ventaja más clara que poseen los métodos de mínimos cuadrados es que optimizan los parámetros de un modo preciso y mecánico. Tienen, sin embargo, varias desventajas. La

cantidad de tiempo de ordenador requerido puede ser elevada. Por otra parte, al optimizar variables que poseen diferentes dimensiones, por ejemplo, longitudes de enlace, ángulos de enlace, debe establecerse un esquema de ponderación. Pero debido a que tratan muchas variables, deben tomarse muchas decisiones sobre equivalencias entre diferentes tipos de parámetros. Una vez que éstas estén establecidas se lleva a cabo la optimización. El resultado dependerá del grado de acierto en las equivalencias preestablecidas. Si no fué bueno, el esquema de ponderación debe ser revisado y el proceso repetido. Otra dificultad que presentan los métodos clásicos de mínimos cuadrados es que requieren que los datos sean funciones lineales de los parámetros a optimizar. Sin embargo, las funciones potenciales de los campos de fuerza no se comportan de ese modo. Normalmente se linealizan mediante desarrollos de Taylor truncándolas después del término lineal, lo que es una razonable aproximación cuando los parámetros iniciales de entrada se acercan a los valores óptimos. Es conveniente aplicar este método de forma interactiva, es decir, con interferencia humana, para evitar cambios irracionales en los valores de los parámetros.



En la práctica, el método usado actualmente es una combinación de los dos anteriores.

La calidad del campo de fuerzas se juzgará entonces por su habilidad para reproducir datos con una exactitud relevante, obtenidos por métodos experimentales.

3.4-Minimización.

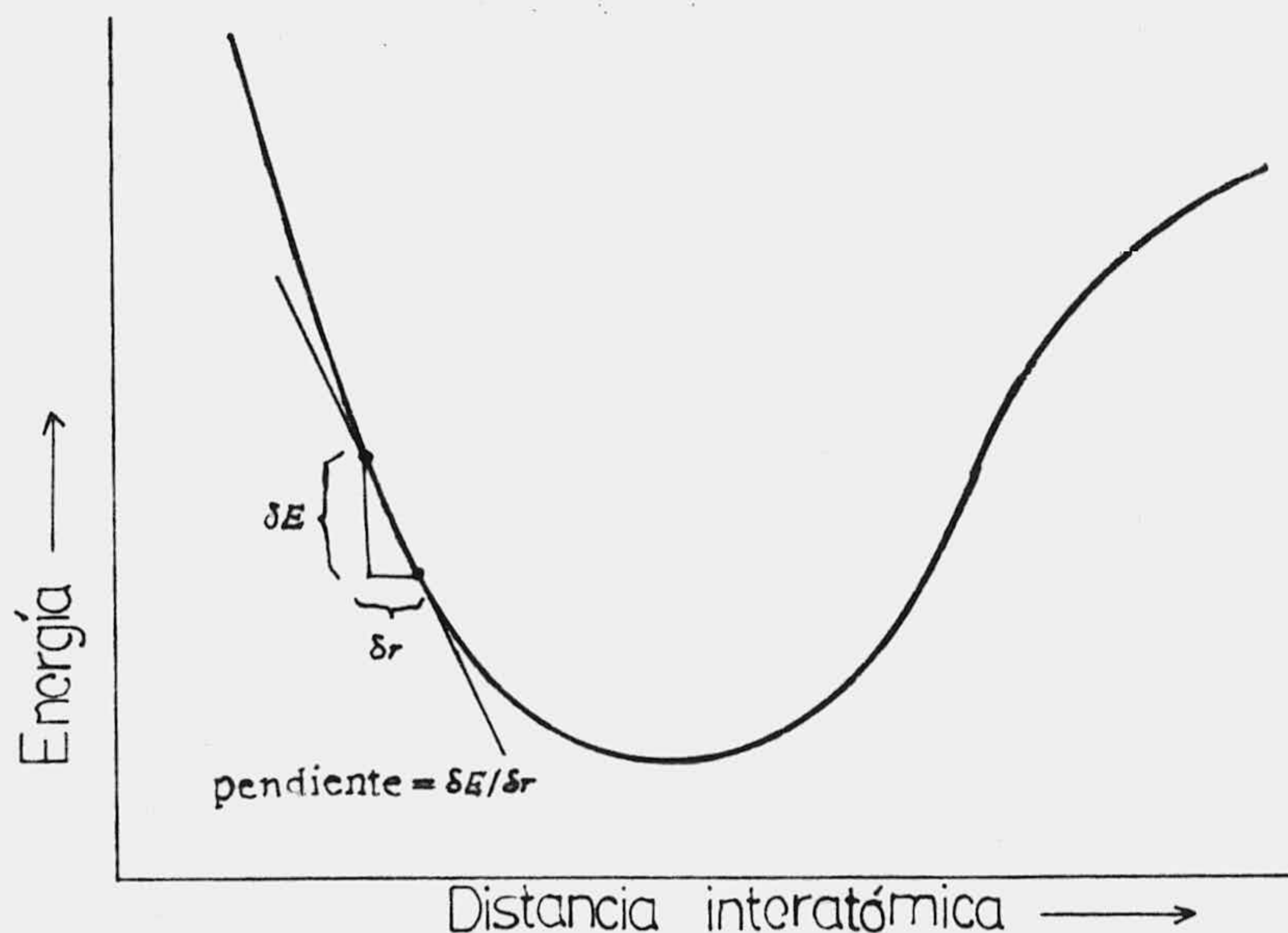
Para poder hallar la estructura de un confórmero hay que seguir un proceso de minimización energética, que lleve desde la conformación inicial hasta otra que corresponda a un mínimo o un punto singular sobre la superficie de potencial. Aunque es difícil comparar de manera general la eficacia de los distintos métodos de minimización, se acepta que aquellos que combinan una técnica de primera derivada lejos del mínimo con otra de segunda derivada en sus proximidades, dan los mejores resultados (1).

La primera etapa en el cálculo de Mecánica Molecular es la determinación de las distancias interatómicas, ángulos de enlace y ángulos torsionales en la geometría inicial. Los valores obtenidos se utilizan entonces en las distintas

expresiones de función potencial para calcular una energía estérica inicial, la cual es simplemente la suma de las varias energías potenciales calculadas para todos los enlaces, ángulos de enlace, ángulos torsionales, pares de átomos no enlazados y demás en la molécula.

El programa realizará unas optimizaciones de la geometría por procedimientos de "steepest-descent" en los que paso a paso va disminuyendo la energía hasta llegar a un mínimo, aunque estas técnicas han sido substituidas ahora por técnicas de optimización, tales como las del método de Newton-Raphson, el cual evalúa analíticamente las segundas derivadas de la energía molecular con respecto a los parámetros geométricos. En métodos anteriores, las fuerzas atómicas (los gradientes o primeras derivadas) se calculaban por el método de la diferencia finita. La siguiente figura (Figura 27) muestra una curva típica de potencial de tensión.

El método de la diferencia finita calcula el gradiente de la curva a un punto dado por cálculo primero de la energía y cambiando entonces la geometría en una pequeña cantidad, δr en la figura. La energía entonces se vuelve a



calcular y la diferencia de energía entre los dos puntos, δE , se utiliza para determinar el gradiente $\delta E/\delta r$. Se supone entonces que la distancia al mínimo es proporcional a $\delta E/\delta r$ y la geometría se altera para obtener la próxima estructura, la cual debe estar más cercana al mínimo.

Los programas modernos determinan las primeras derivadas dE/dr , y las segundas derivadas d^2E/d^2r , analíticamente. La forma relativamente simple de las funciones de potencial utilizadas en los campos de fuerza les hace particularmente útil para este tipo de tratamiento, ya que al diferenciarlas dan expresiones que son igualmente simples y por tanto son también fácilmente evaluadas. Las segundas derivadas indican la curvatura de la curva de

energía potencial, y por tanto se pueden utilizar para estimar la posición del mínimo. La figura anterior (Figura 27) muestra una curva de potencial de dos dimensiones, pero los principios son los mismos para las superficies de potencial multidimensionales para moléculas reales.

El procedimiento de Newton-Raphson consiste en calcular analíticamente todas las primeras y segundas derivadas de la energía respecto a las tres coordenadas, en el punto en que se encuentra dicho átomo. Incluye el cálculo de la matriz de segundas derivada (matriz de constante de fuerza). Esta matriz consiste en $3n \times 3n$ elementos para una molécula de n átomos. Las dimensiones de $3n$ corresponde a los tres grados de libertad (movimiento en las direcciones x -, y - y z - por ejemplo) para cada átomo. La optimización de la geometría sin embargo, requiere solamente $3n-6$ grados de libertad, ya que las tres translaciones y tres rotaciones no dirigen a un cambio en la energía. Los seis grados de libertad triviales, se eliminan de la matriz, la cual se invierte entonces para obtener la geometría predicha de mínima energía. Este proceso se repite hasta converger en el mínimo.



El cálculo de la matriz total constante de fuerza de $3n \times 3n$, no es sin embargo, generalmente necesaria en los cálculos de Mecánica Molecular. Muchos elementos que incluyen movimientos x- y- z- de diferentes átomos son pequeños y se pueden calcular solamente las matrices de 3×3 atribuibles a átomos individuales, como se muestra en la Figura 28. Esta técnica, conocida como el método de "block diagonal" requiere solamente $9n$ elementos para ser calculada aunque da lugar a una pérdida de información sobre la naturaleza de la superficie de potencial. Las optimizaciones utilizando este método son, sin embargo, más rápidas y fidedignas. El programa MM2 (1) utiliza una optimización de Newton-Raphson en block diagonal

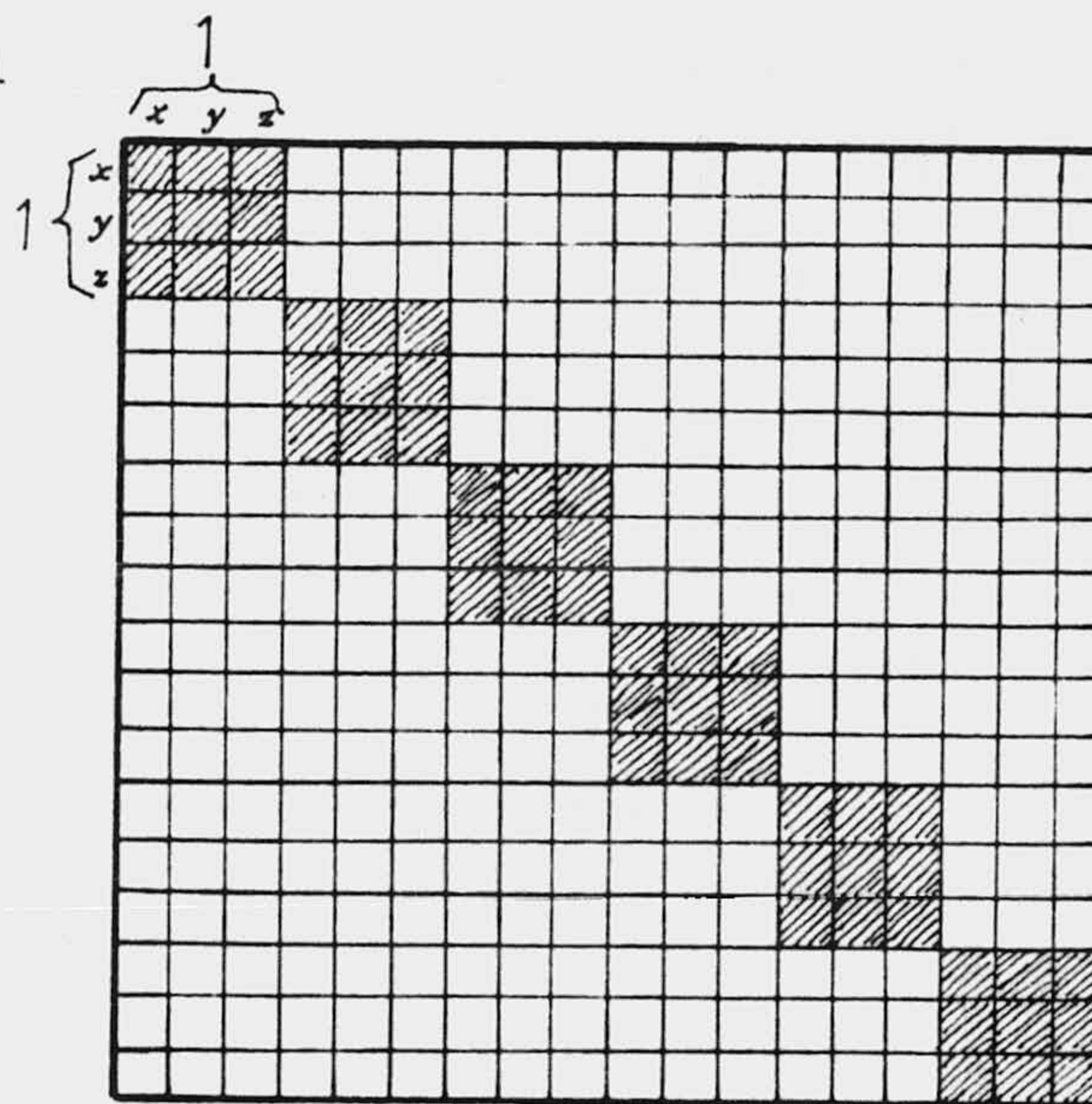


Figura 28

Un gran inconveniente común a ésta y las demás técnicas usadas en los cálculos de optimización geométrica es que la geometría obtenida corresponde a un mínimo local (y no el global) de la superficie de energía potencial alcanzado "bajando" desde la conformación inicial. Una solución parcial a este problema en el programa MM2 es la disponibilidad de la opción "driver", con la que se puede conducir la molécula por "camino interconformacionales" restringiendo paso a paso los valores de uno o dos ángulos diedros. La opción es satisfactoria para su utilización en moléculas pequeñas. Para sistemas grandes, especialmente cuando los ángulos de torsión no son independientes (como en sistemas de anillos), debe usarse algún procedimiento alternativo para la localización de los mínimos de energía y debe tenerse gran cuidado en la interpretación de los resultados. Uno de estos procedimientos es el que se ha introducido en MM2 por Osawa (127), con el cual se pueden rotar hasta 10 enlaces simultáneamente, obteniendo los tres rotámeros posibles, G(+), Anti, G(-) para cada uno de los enlaces. Se hace automáticamente para todas las combinaciones posibles sobre los enlaces especificados. Por tanto, si uno especifica tres enlaces, por ejemplo, se

generarán 3x3 rotámetros y cada uno de ellos será minimizado.

Una vez la optimización ha convergido (las primeras derivadas son cercanas a cero) el programa da la energía estérica final y la geometría optimizada. Esta geometría entonces se utiliza para calcular propiedades como el momento de inercia y el momento dipolar (a partir del vector suma de los momentos de enlace). El calor de formación se puede calcular a partir de la energía estérica.

Cada uno de los tipos de funciones de potencial utilizados en el campo de fuerzas se suponen transferibles de una molécula a otra. Esto significa que un tipo de enlace dado, por ejemplo, se supone que tiene las mismas características en cada molécula en la que aparece. Aunque en algunos casos, por ejemplo, cuando hay fuertes interacciones entre enlaces, la aproximación puede no funcionar. Un caso obvio es el de moléculas conjugadas. En general, para determinar la estructura de una molécula que contenga un sistema deslocalizado, es necesario hacer algún tipo de tratamiento mecano-cuántico del sistema π . La secuencia de minimización de energía es más complicada que

para una olefina simple, aunque su realización es posible a través de los programas MMP1 (6, 9b, 125) o MMP2. El procedimiento es básicamente como sigue (125b). A partir de los datos de entrada se calcula la geometría molecular y todos los parámetros no dependientes de los órdenes de enlace se asignan. Comienza entonces un cálculo de orbitales moleculares π llamado método del campo autoconsistente de electronegatividad variable (VESCF) y los órdenes de enlace resultantes se utilizan para asignar los parámetros de tensión etc. de acuerdo con relaciones descritas previamente. Si la molécula no es plana, se realizan las modificaciones descritas previamente a los cosenos directores y se emprende un segundo cálculo de VESCF con el fin de obtener órdenes de enlace adecuados para establecer las constantes torsionales. La energía estérica se minimiza entonces con respecto a la geometría. Si la geometría ha cambiado significativamente durante la minimización, se puede esperar lógicamente un cambio en el sistema π . Así, los cálculos VESCF se repiten y los nuevos órdenes de enlace se utilizan para asignar nuevos parámetros de tensión y torsionales. El ciclo de minimización-VESCF se repite hasta obtener auto-consistencia. Después del ciclo inicial, los

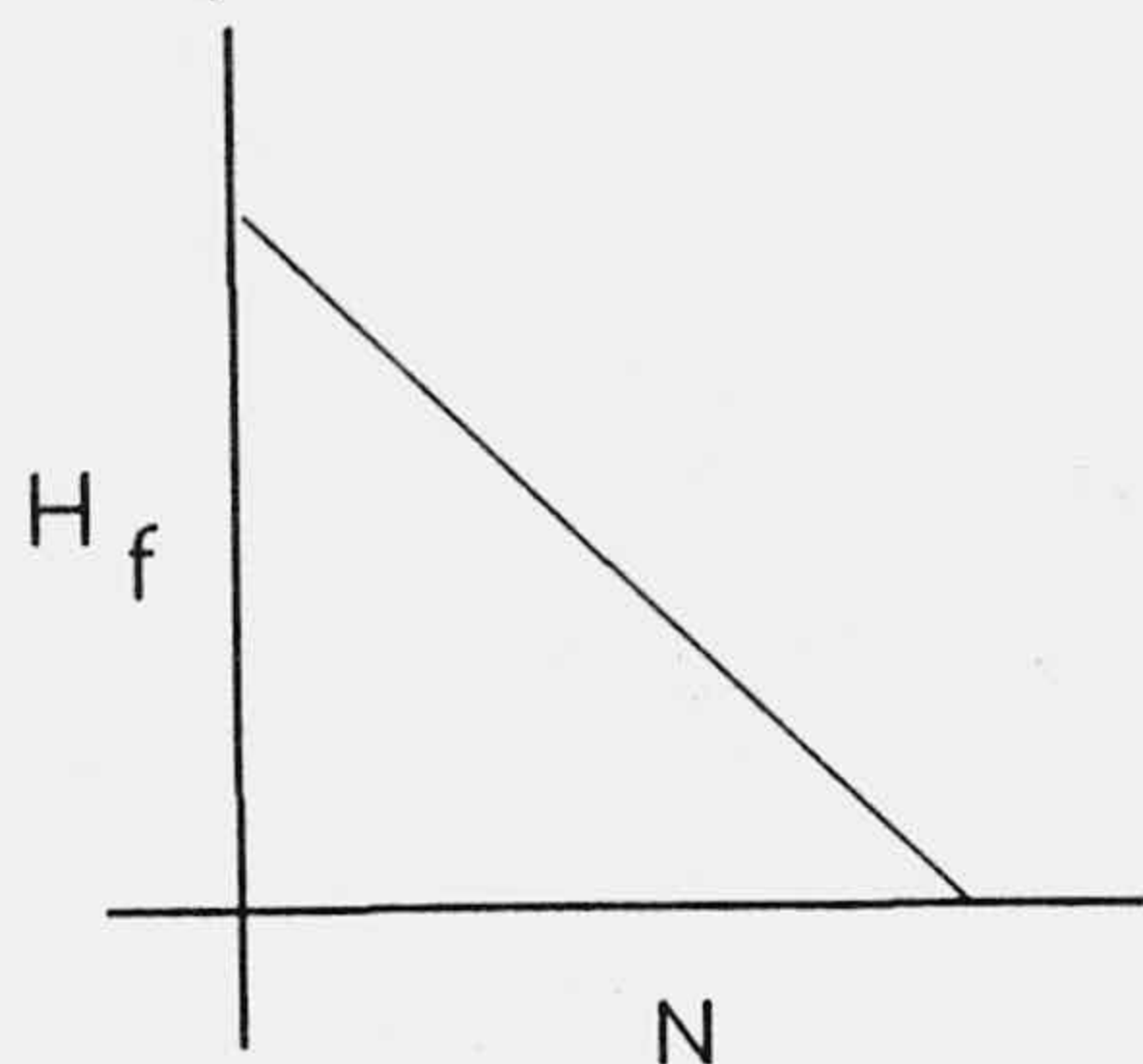
cambios llegan a ser bastante pequeños y la minimización procede rápidamente.

3.5-Calor de formación.

Se utiliza un esquema mixto del método de contribuciones de enlace o grupo (123). Estos métodos suponen propiedades transferibles, en este caso, la contribución de un grupo particular o tipo de enlace al calor de formación. Consideramos, por ejemplo, los n-alcanos. La diferencia entre moléculas adyacentes en la serie homóloga es un grupo metileno (CH_2). Si el concepto de incremento de grupo es válido, debería haber una diferencia constante entre los ΔH_f de miembros adyacentes de la serie. Si se representaran los calores de formación de n-alcanos respecto al número de carbonos se obtendría una línea recta de pendiente $-5.13 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}/\text{carbono}$, representando este valor el "incremento de grupo" referido a cada CH_2 . Sin embargo, debido a que un n-alcano tiene $N-2$ grupos CH_2 y dos grupos CH_3 , la intersección de la línea con el eje para $N=2$ corresponde al incremento de grupo para los dos grupos

metilo. Obtenemos así la ecuación:

$$\Delta H_f^0(C_N H_{2N+2}) = 2(-10.05) + (N-2)(-5.13) \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$$



Estos incrementos de grupo, CH_2 y CH_3 , pueden ser utilizados junto con datos experimentales para determinar los incrementos de CH y C , y así sucesivamente. Esta aproximación puede estar igualmente basada en el número de tipos de enlace individuales en la molécula, obteniendo incrementos de enlace.

Los incrementos de grupo y enlace usados en Mecánica Molecular están basados en estos principios, excepto que se designan para adicionarse junto con otros términos, a la

energía estérica calculada, dando como resultado el calor de formación. Esto es, se obtiene según la ecuación:

$$HFO = \Sigma BE + E + T/R + TOR + POP$$

Siendo ΣBE las contribuciones por incrementos de enlace o de grupo, extendidos a toda la molécula; E la energía estérica calculada; el término T/R tiene en cuenta la ocupación a temperatura ambiente de los niveles energéticos de traslación y vibración; TOR es un término de tipo estadístico que da cuenta de las vibraciones de carácter torsional que se producen a causa de la excitación térmica a temperatura ambiente, alrededor de enlaces que no presentan barreras de rotación elevada (124); por último, el sumando POP representa la contribución de los distintos conformeros de energía superior al mínimo, al calor de formación.

4.-RESULTADOS Y DISCUSION.

4.1-Introducción.

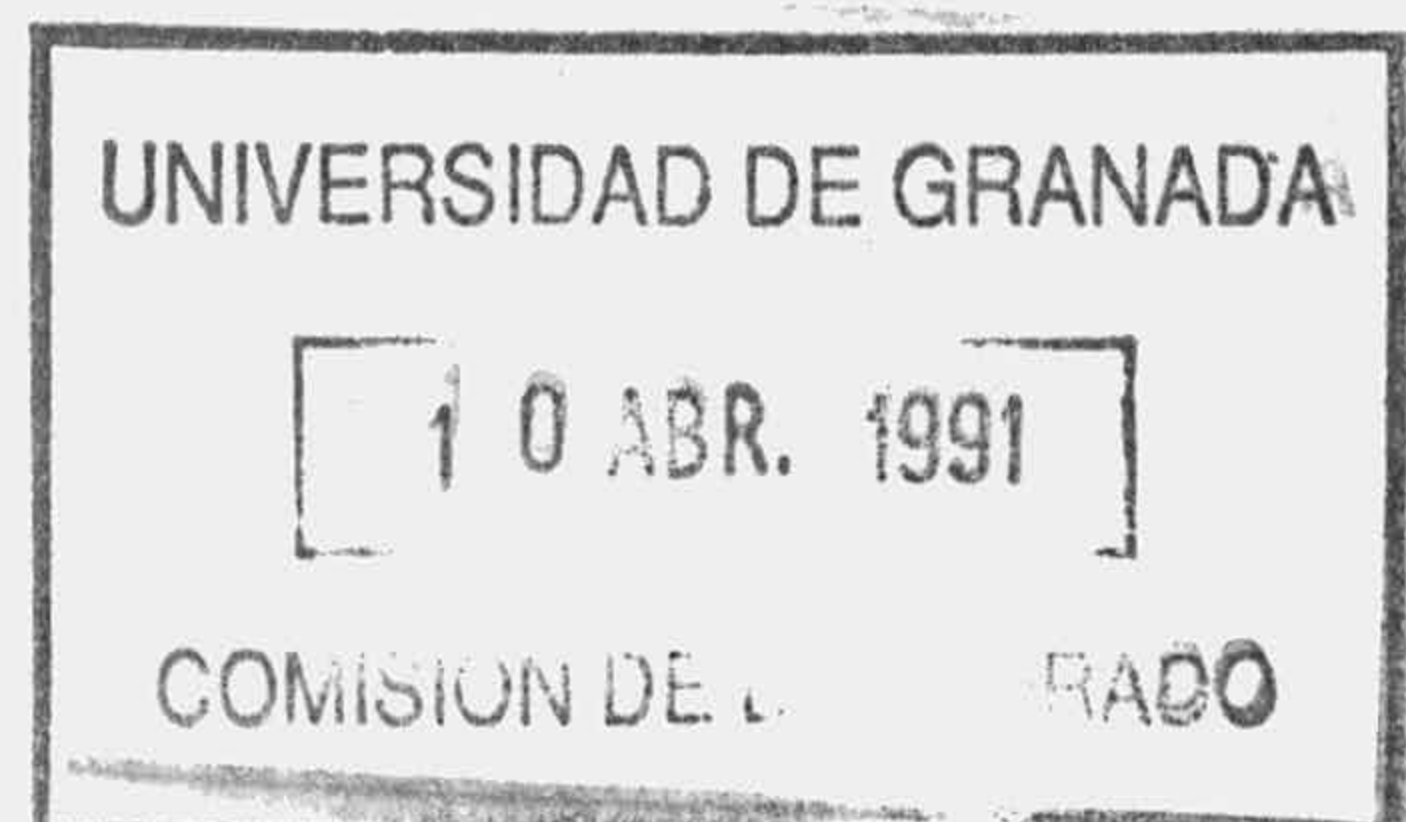
Tal como se indicó en la introducción a la presente Memoria, se han realizado cálculos basados en procedimientos empíricos sobre distintos grupos de compuestos, a fin de obtener energías y geometrías que describan el equilibrio conformacional de la molécula. Simultáneamente y a partir de las geometrías obtenidas se han realizado cálculos de constantes de acoplamiento a fin de comparar los resultados teóricos con datos experimentales disponibles. La metodología aplicada ha sido cálculos de Mecánica Molecular, concretamente con distintas versiones del método de Allinger, y una adaptación de la ecuación generalizada de Karplus de Altona y col., realizada por Osawa y col. que permite partir de las geometrías de Mecánica Molecular para obtener las constantes de acoplamiento teóricas.

Concretamente, en un primer paso, se han realizado cálculos sobre derivados de 2-Alcoxitetrahidropiranos, a fin

de evaluar la validez del método sobre la predicción del efecto anomérico, para en una etapa posterior extenderlo a derivados de azúcares (pentosas).

Por último, y a fin de intentar mejorar los resultados obtenidos anteriormente y para un caso sencillo, se ha ampliado la utilización de cálculos de Mecánica Molecular a interacciones entre moléculas, a fin de tratar de predecir los efectos de solvatación. Por todo lo anterior, este apartado se ha subdividido a su vez en tres, referentes a: cálculos sobre 2-Alcoxitetrahidropiranos, cálculos sobre derivados de pentopiranosas y cálculos sobre interacciones moleculares. Para los dos primeros apartados indicados anteriormente, se han utilizado las siguientes versiones de Mecánica Molecular de Allinger y col.:

- MM2, versión 1977 (126);
- MM2, versión de Osawa y col. (1981-1984), (127). Esta versión es capaz de realizar de forma automática, rotaciones alrededor de enlaces de cadenas laterales hasta un máximo de 10, de tal manera que se pueden minimizar las tres posibles situaciones alternadas de cada enlace, dando como resultado las conformaciones optimizadas resultantes



de la rotación simultánea de los mencionados enlaces;
- versión MM285 (QCPE, 1987), (128).

El procedimiento general desarrollado para los cálculos realizados en los dos primeros apartados fué el siguiente: Los ficheros de entrada se realizaron a partir de modelos moleculares y con la ayuda del programa 488 de QCPE, a partir del cual se obtenía una geometría inicial minimizada por MM2 hasta una geometría de energía mínima. A continuación se procedía a obtener la mezcla conformacional mediante la utilización de la opción TREE del programa MM2 de Osawa y col. mediante giro de distintos ángulos dihedros. A partir de este programa se obtiene una colección de conformeros de energía mínima y sus correspondientes coordenadas cartesianas, a partir de las cuales se puede obtener la constante de acoplamiento media teórica mediante la utilización del programa 3JHH (103). Este esquema se realiza mezclando las coordenadas de energía mínima obtenida de las conformaciones axial y ecuatorial del grupo alcoxi sobre el carbono anomérico. En una primera aproximación, el efecto del disolvente se puede tener en cuenta utilizando distintas constantes dieléctricas efectivas, las cuales no

tienen por qué corresponder con las constantes dieléctricas macroscópicas experimentales.

A fin de obtener información de las geometrías del centro anomérico y su comparación, se han realizado cálculos con el programa MM285 sobre cada una de las geometrías de energía mínima anteriores y se han calculado nuevos valores de constantes de acoplamiento.

4.2-Cálculos sobre sistemas 2-Alcoxitetrahidropiranos.

Se han realizado cálculos de Mecánica Molecular sobre los compuestos 2-hidroxi (1), 2-metoxi (2), 2-etoxi (3), 2-cloroetoxi (4), 2-dicloroetoxi (5), 2-tricloroetoxi (6), 2-trifluoroetoxi (7), 2-isopropoxi (8), 2-terbutoxi (9), cis-2-metoxi-4-metil (10), cis-2-metoxi-6-metil (11) y trans-2-metoxi-4-metil (12) tetrahidropirano, (Figura 1), en la conformación 4C_1 sobre el anillo de tetrahidropirano.

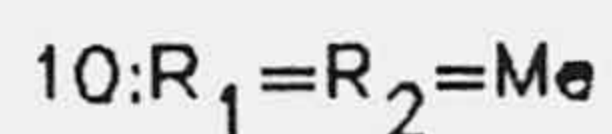
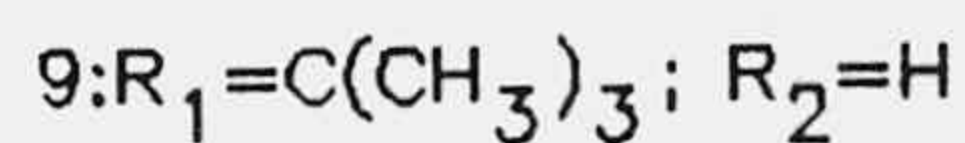
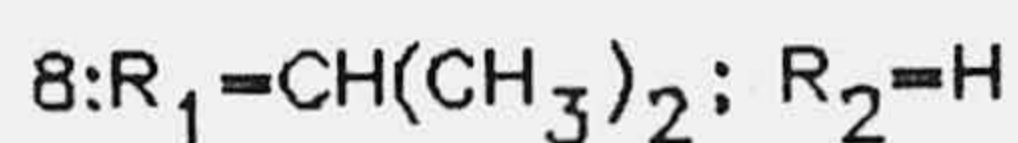
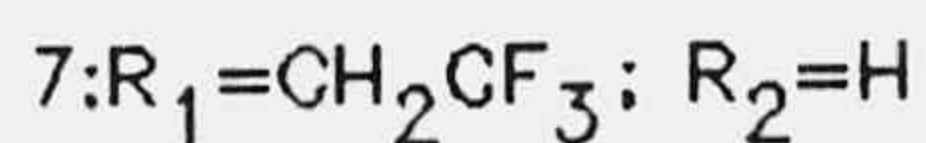
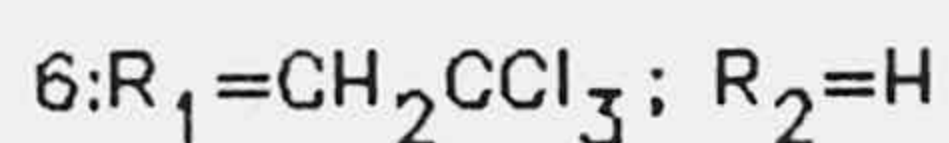
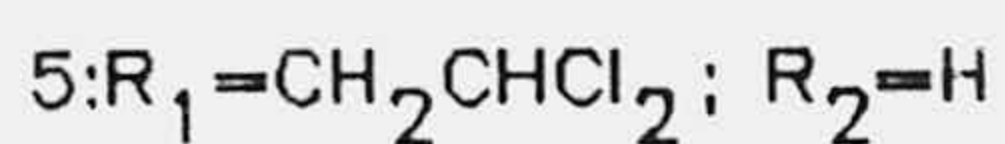
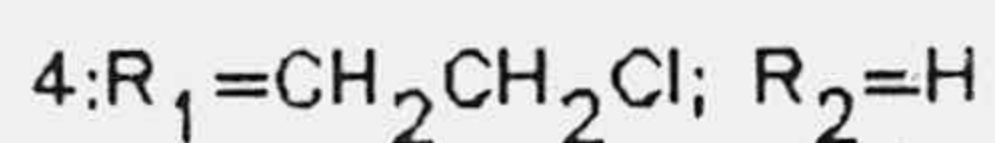
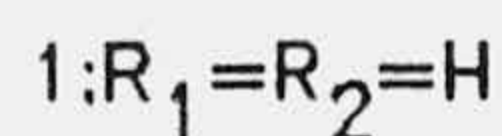
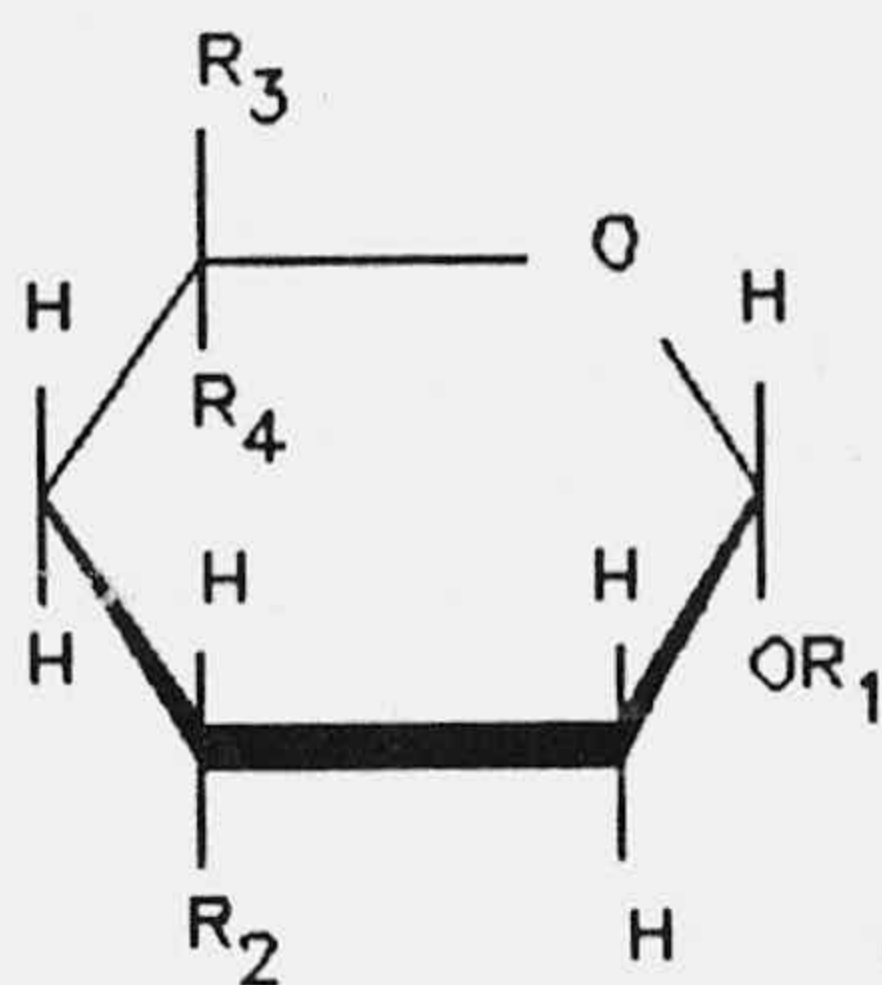


Figura 1

Se escogió el realizar cálculos sobre los compuestos anteriores en base a las siguientes razones:

a) Se dispone de datos experimentales, tanto de constantes de acoplamiento como de poblaciones conformacionales (129);

b) Estos compuestos muestran una gran variedad de sustituyentes que cubren dos aspectos fundamentales como son, grupos alcoxi con un grado creciente de interacciones estéricas y grupos que presentan distintos tipos de polaridad.

Los compuestos anteriores se pueden presentar como una mezcla de dos conformeros sobre el anillo de tetrahidropirano. En cada una de ellas se han de adicionar los distintos rotámeros del grupo alcoxi del sustituyente en C2 que puede ser bien axial o bien ecuatorial.

A fin de obtener la mezcla de conformeros siguiendo el esquema presentado en el apartado 4.1, mediante la utilización del programa MM2 de Osawa y col. se han tomado para los compuestos 1, 2, 10, 11 y 12 el ángulo dihedro formado por O1-C2-O7-R, en los compuestos 3, 8 y 9 los ángulos O1-C2-O7-C8 y C2-O7-C8-R y en los compuestos 4 a 7 los ángulos O1-C2-O7-C8, C2-O7-C8-C9 y O7-C8-C9-R, tanto en la conformación axial como en la ecuatorial. Tal como se indicó en el apartado 4.1 y teniendo en cuenta que los datos de constantes de acoplamiento experimentales se han obtenido

en espectros en forma líquida pura o en disolución de cloroformo, se han realizado cálculos usando constantes dieléctricas efectivas para los compuestos 1 a 10 de $\epsilon=1.5$ y $\epsilon=10$.

Los resultados numéricos obtenidos se resumen a continuación:

En la Tabla 3 se presenta la energía estérica y las diferencias de energía entre los conformeros más estables con el grupo sustituyente en 2, axial y ecuatorial, para las constantes dieléctricas efectivas 1.5 y 10.

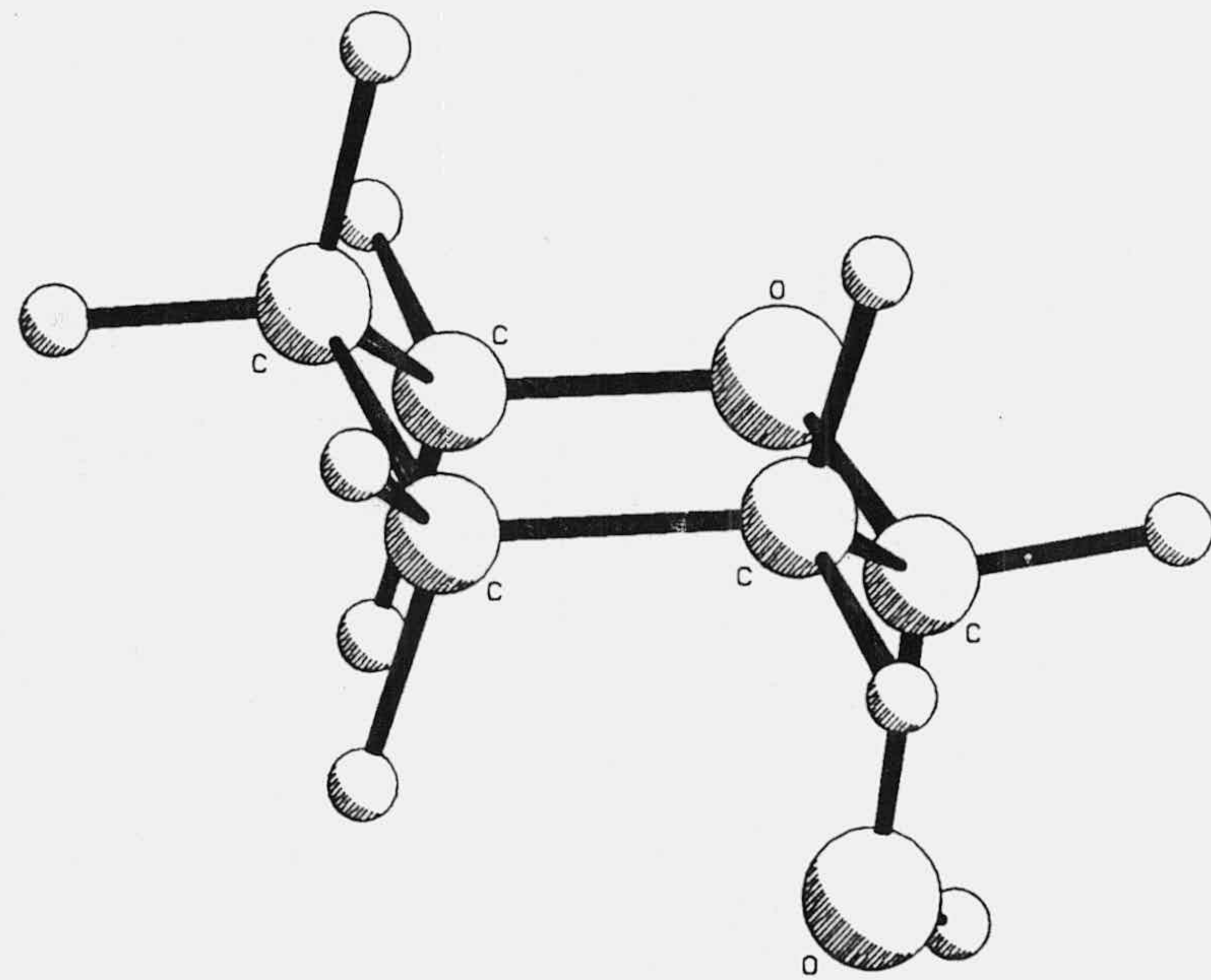
Las coordenadas cartesianas para estos mismos conformeros de energía mínima se encuentran listados en el Apéndice 1, y una representación gráfica obtenida mediante el ordenador a partir de las coordenadas cartesianas se presenta en la Figura 29, obtenidas con MM285 y con $\epsilon=1.5$.

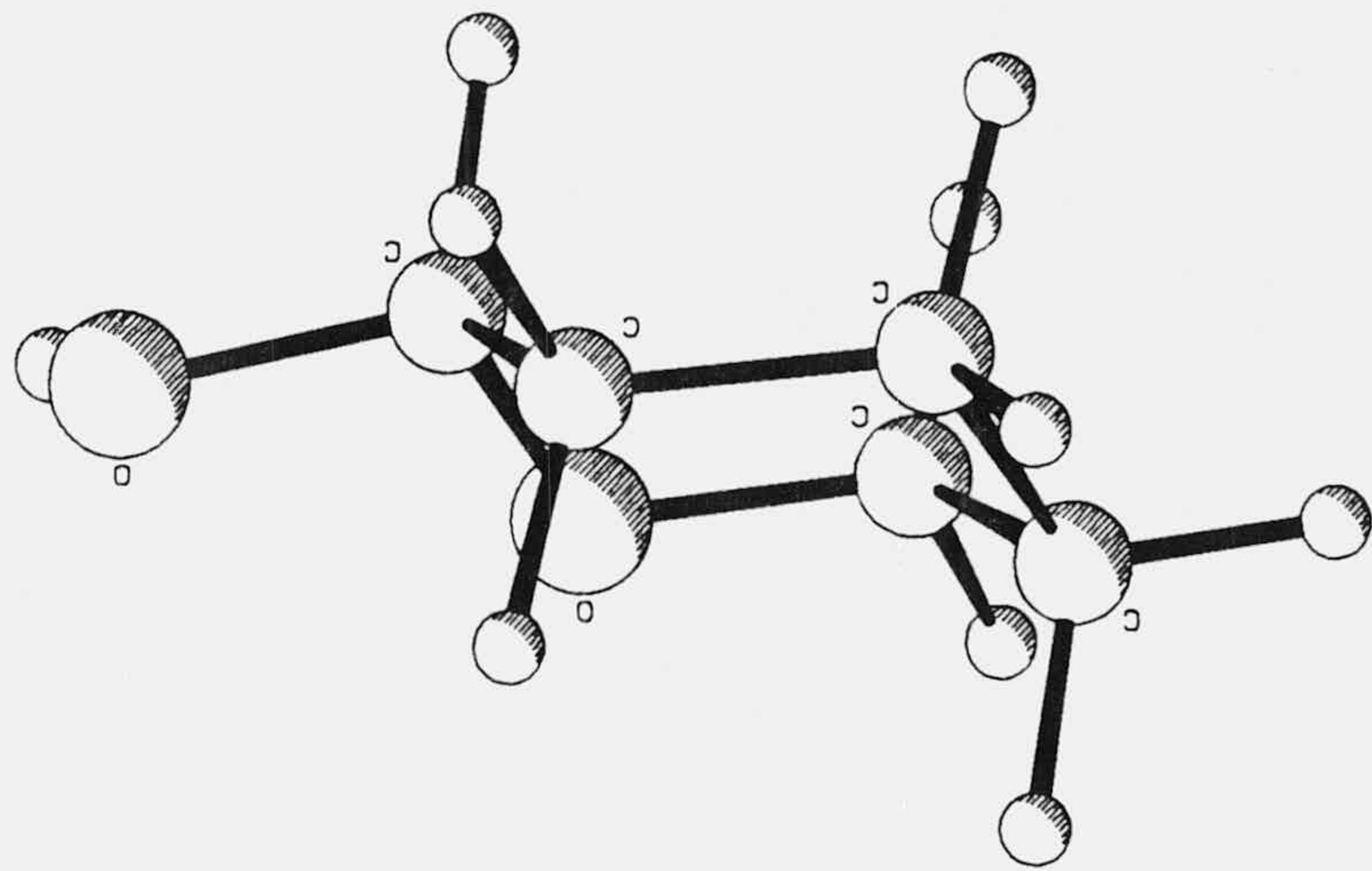
Tabla 3. Energías estéricas e incrementos de energía (Kcal) para los conformeros de los tetrahidropiranos 2-sustituídos, axiales y ecuatoriales, más estables, para $\epsilon=1.5$ y $\epsilon=10$.

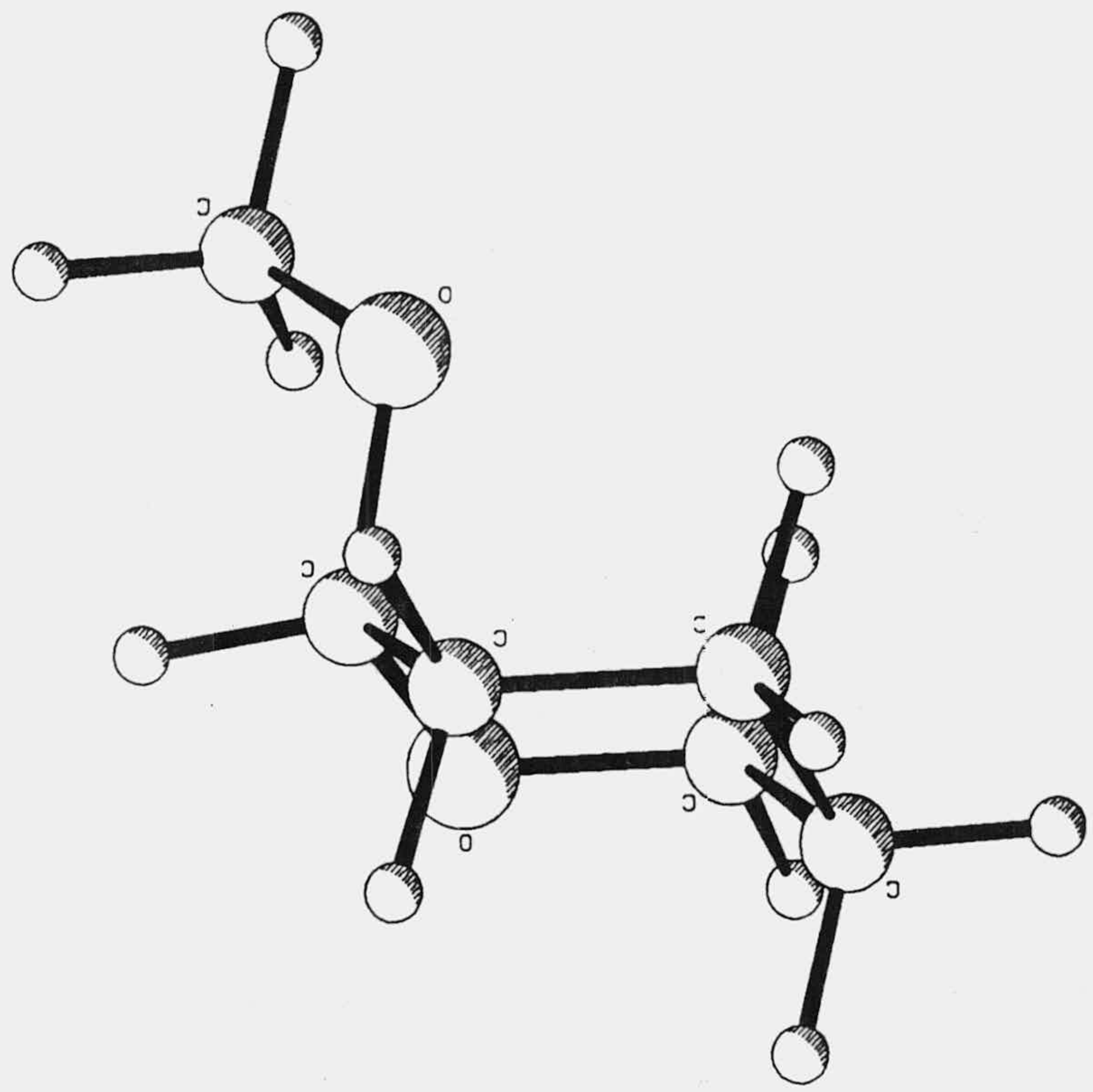
Com	$\epsilon=1.5$					
	ΔH_s ax		ΔH_s ecu		ΔH ecu-ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	11.18	11.72	12.53	12.85	1.35	1.13
2	15.31	15.76	16.53	16.92	1.22	1.16
3	15.64	16.15	16.96	17.42	1.32	1.27
4	16.30	16.02	17.46	17.38	1.16	1.36
5	17.79	16.40	19.14	18.12	1.35	1.72
6	19.47	17.98	20.99	19.46	1.52	1.48
7	16.23	17.42	17.50	18.64	1.27	1.22
8	17.71	18.27	19.09	19.59	1.38	1.32
9	20.20	20.96	21.59	22.29	1.39	1.33
10	17.74	18.17	16.78	17.15	-0.96	-1.02

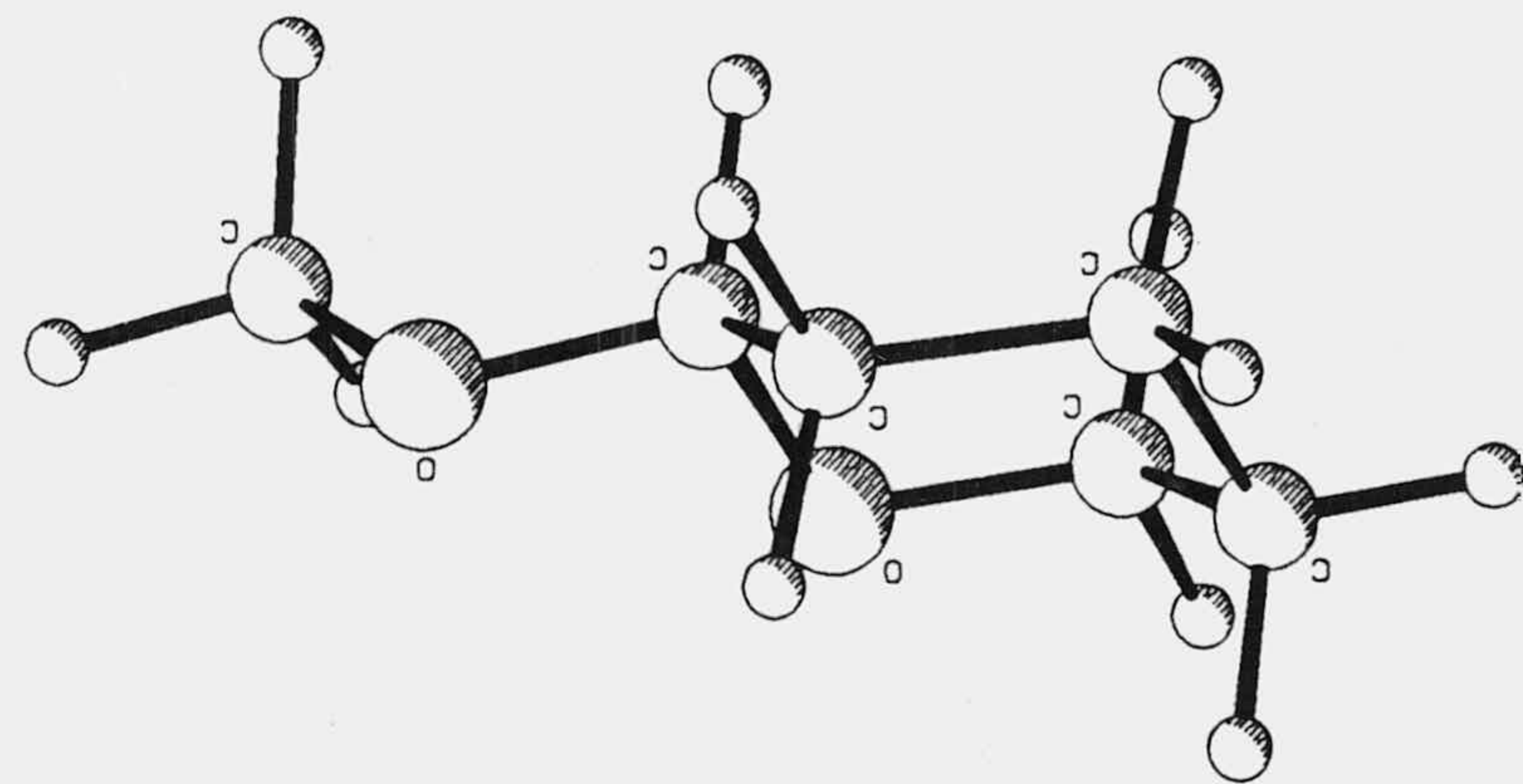
(Continuación Tabla 3)

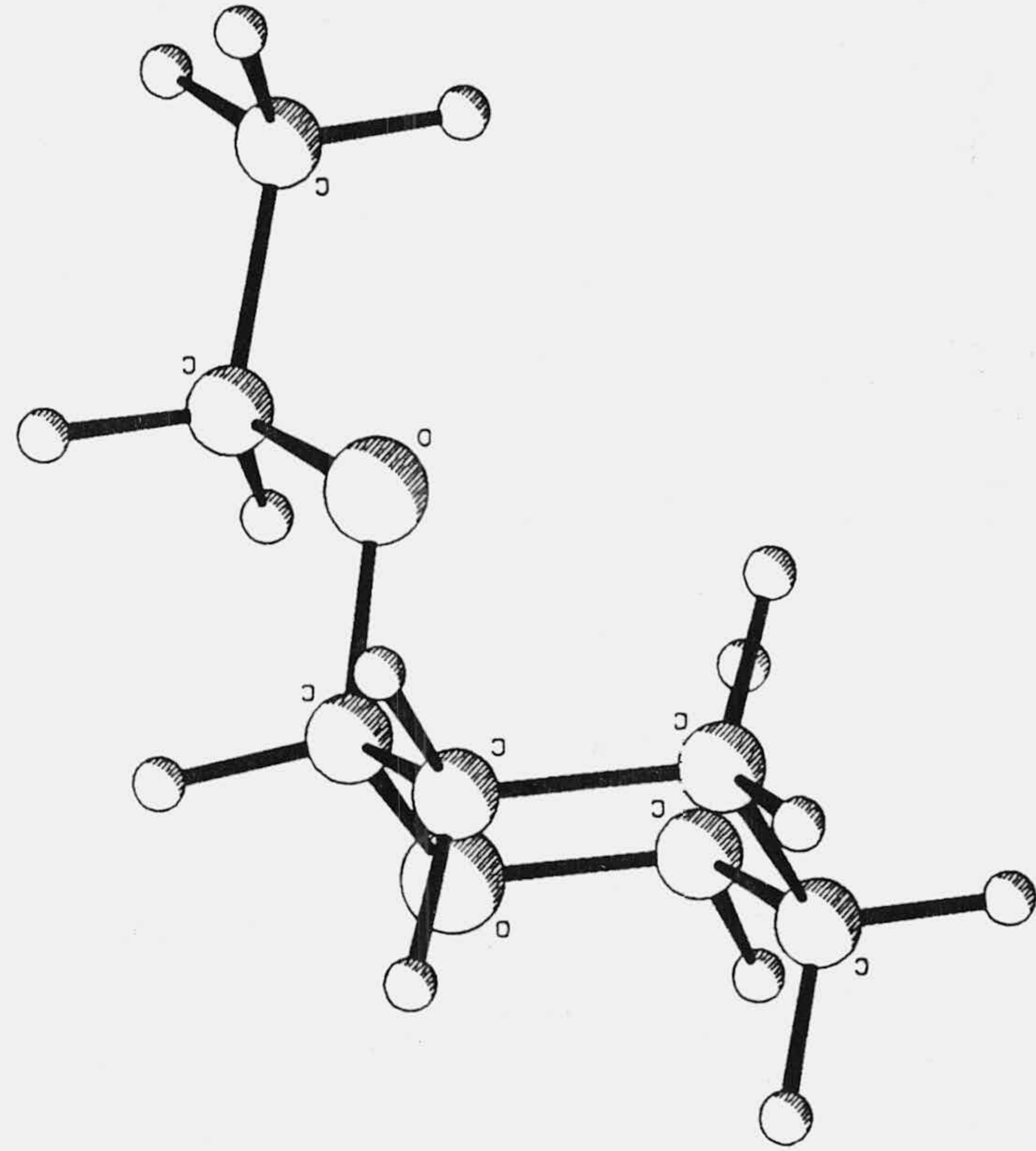
Com	$\epsilon=10$					
	ΔH_s ax		ΔH_s ecu		ΔH ecu-ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	11.19	11.68	11.79	12.15	0.60	0.29
2	14.68	15.05	15.28	15.41	0.60	0.36
3	15.00	15.44	15.70	15.91	0.70	0.47
4	15.17	14.38	15.88	15.09	0.71	0.71
5	15.47	13.75	16.41	14.50	0.94	0.75
6	16.36	14.79	17.37	15.55	1.01	0.76
7	12.94	13.89	13.70	14.41	0.76	0.52
8	17.06	17.54	17.80	18.03	0.74	0.49
9	19.48	20.12	20.17	20.60	0.69	0.48
10	17.09	17.43	15.53	15.65	-1.56	-1.78



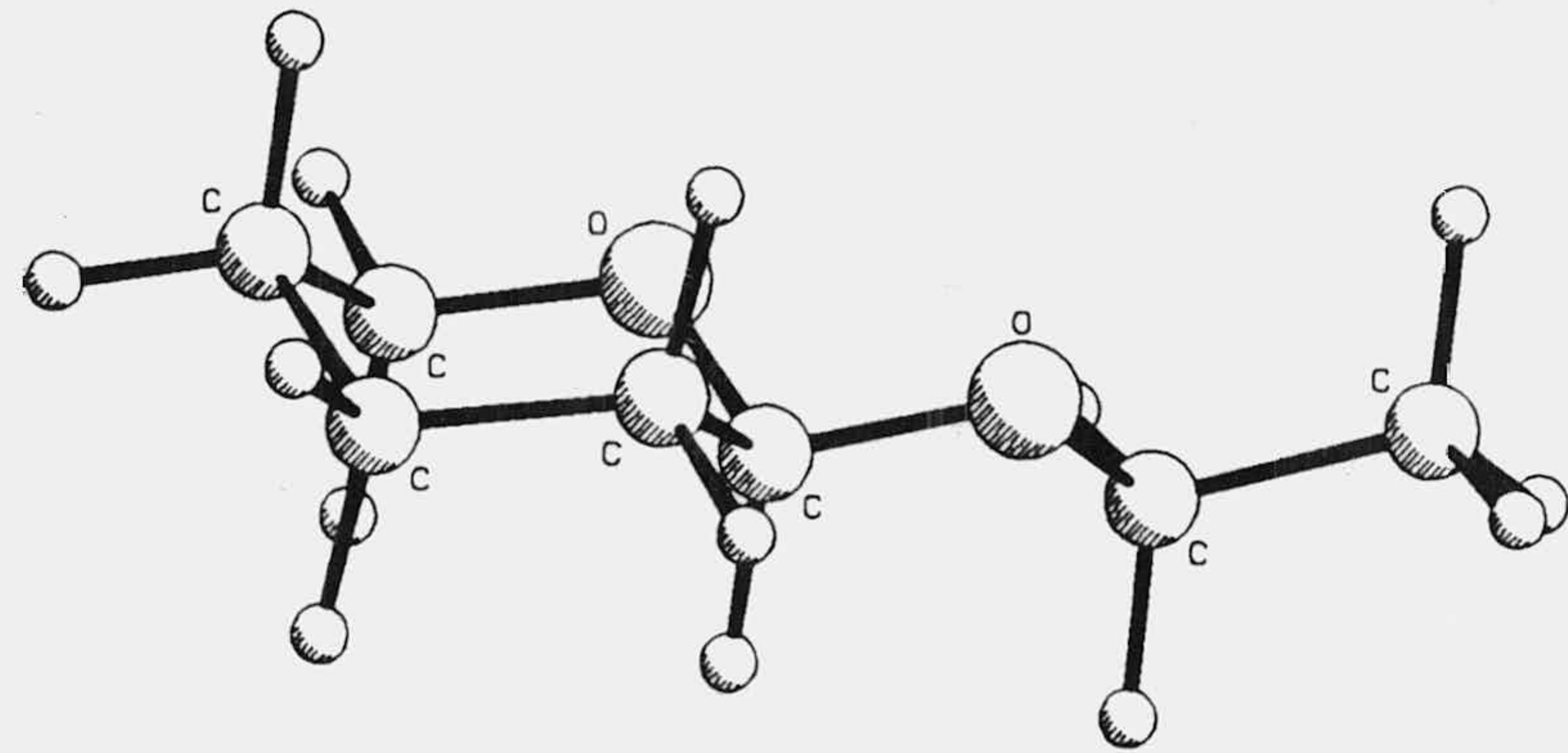




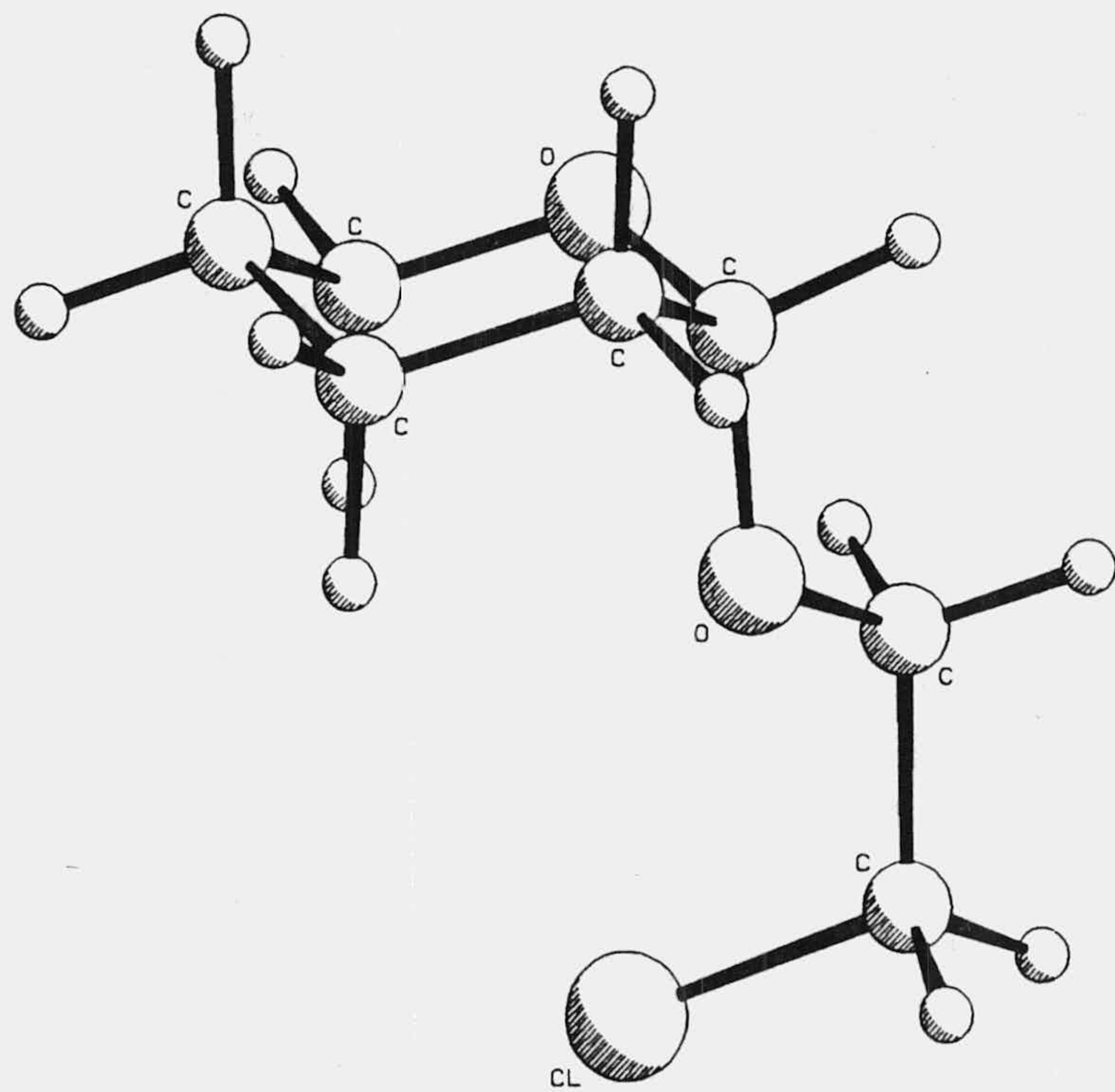




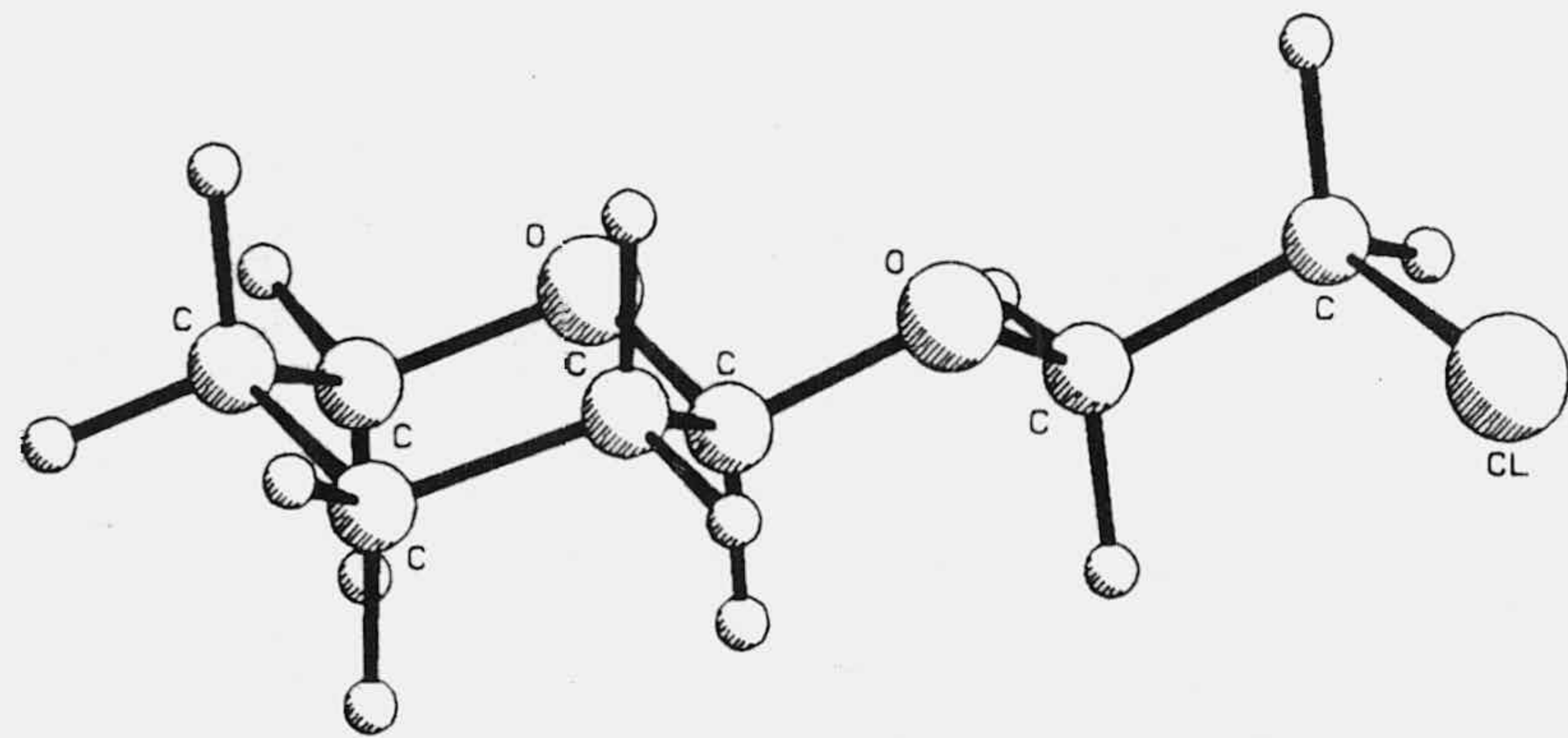
EYECU

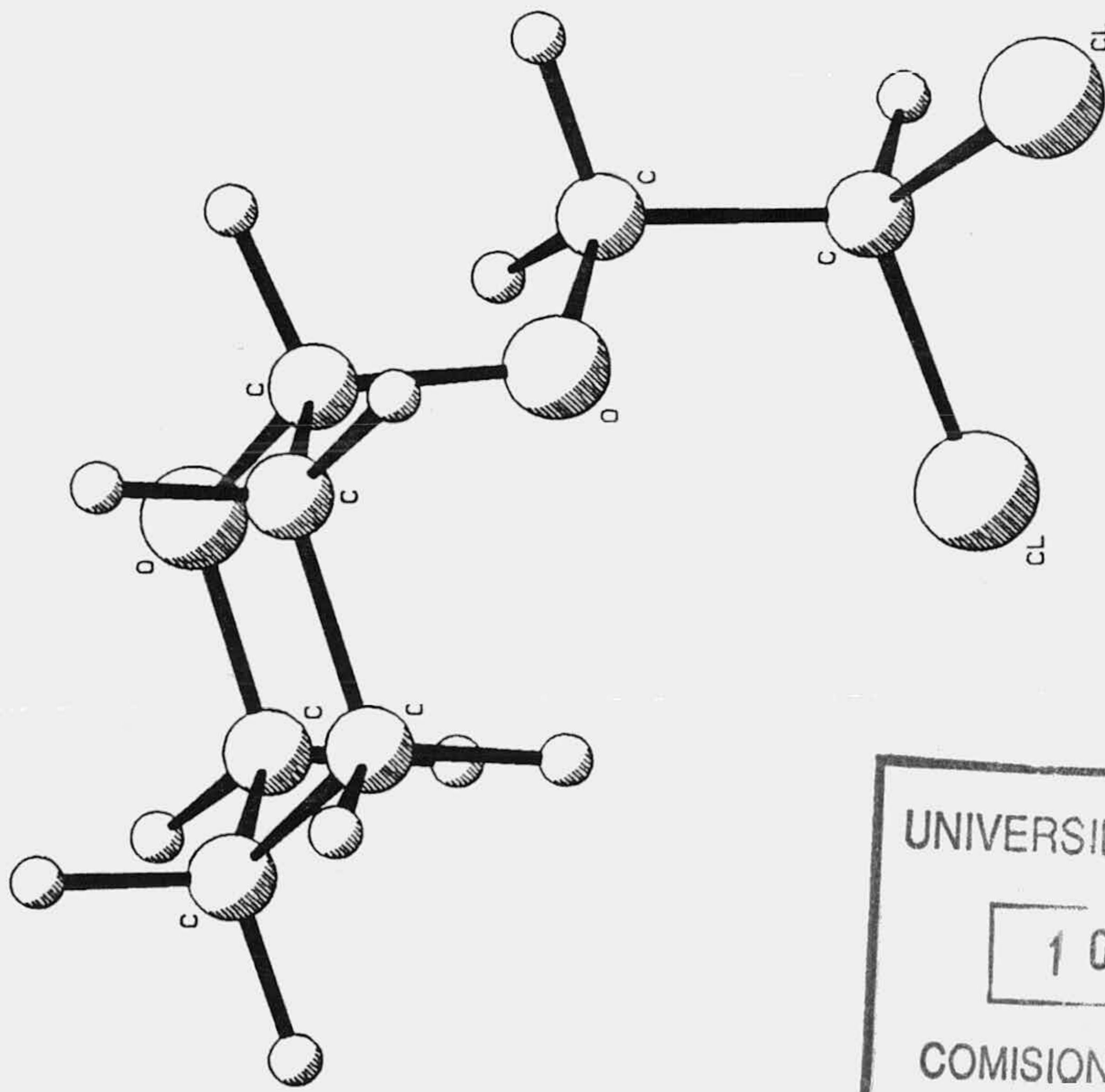


CLAX



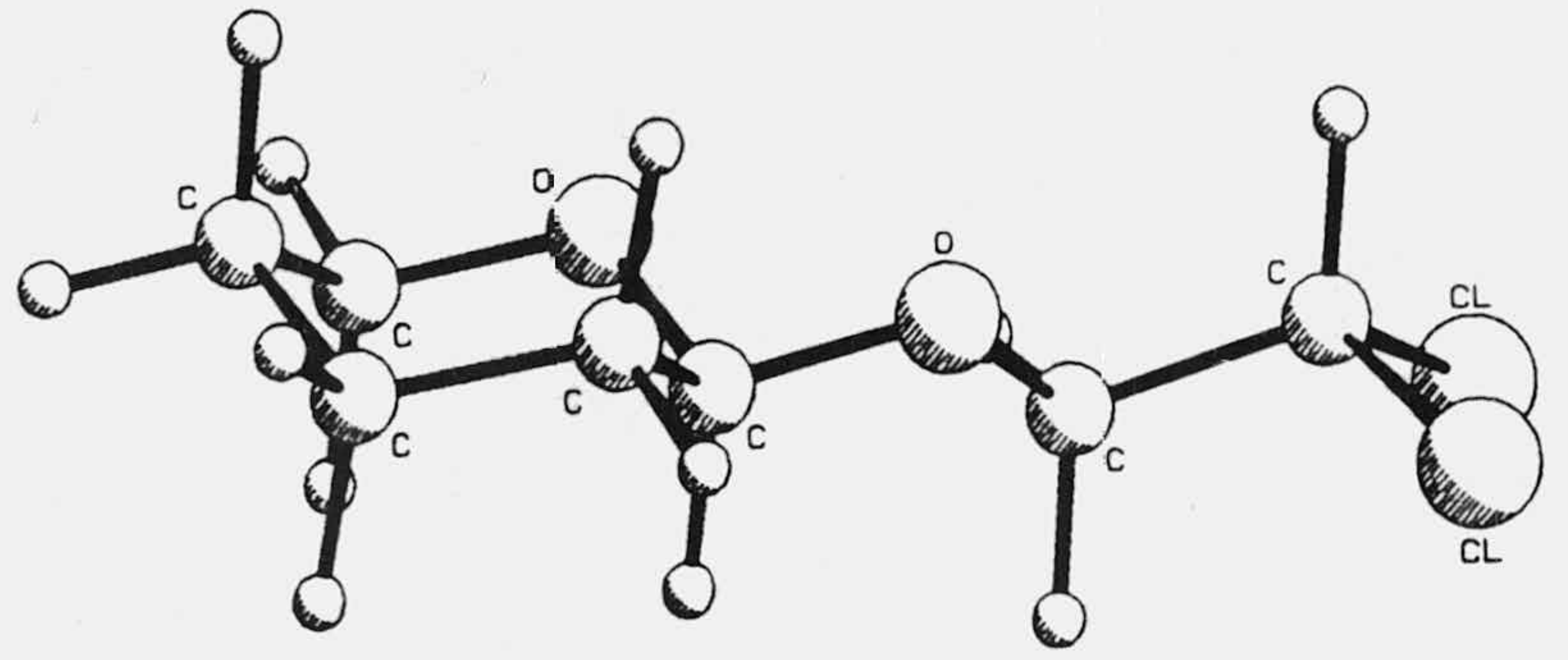
CLECU



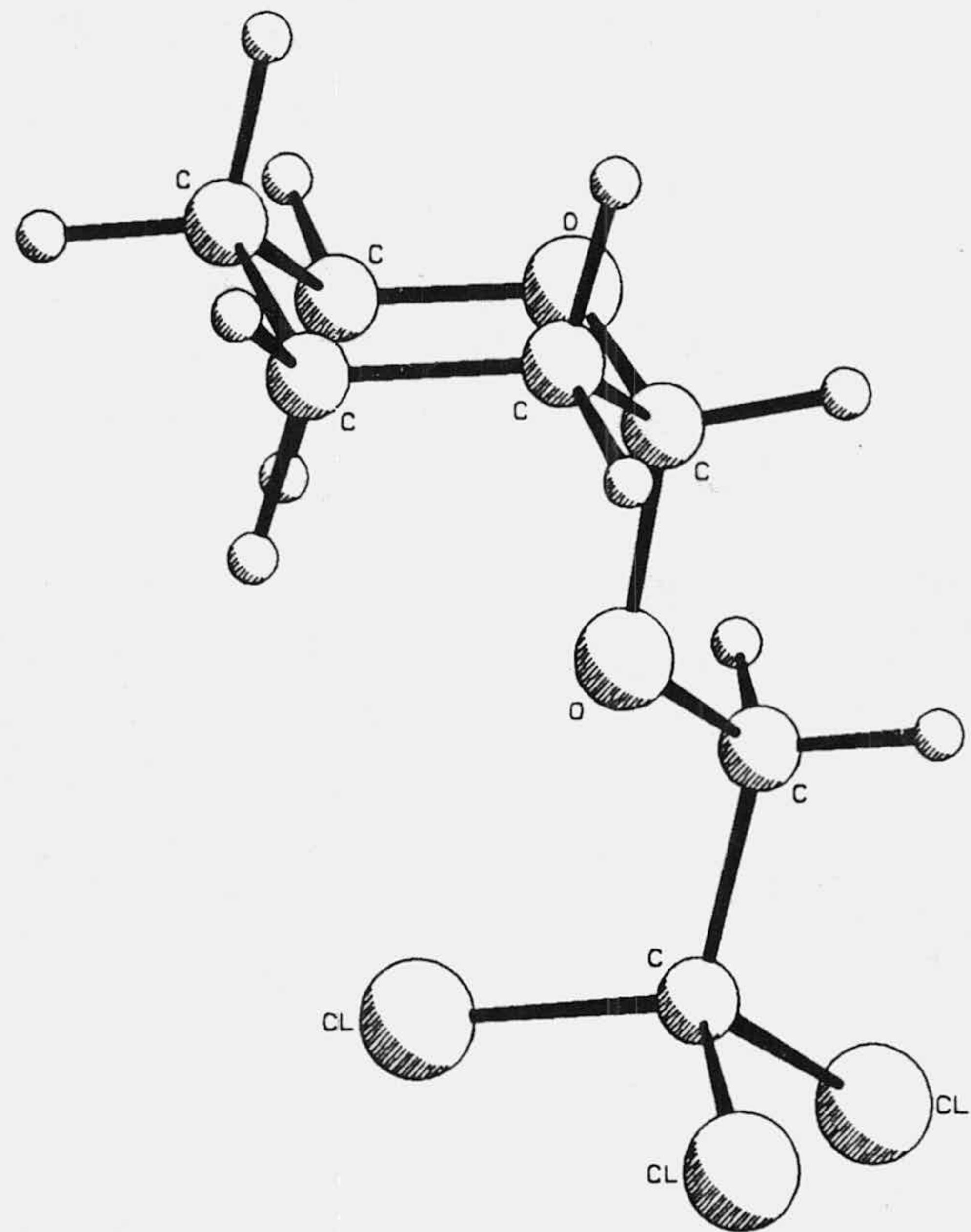


UNIVERSIDAD DE GRANADA
10 ABR. 1991
COMISION DE DOCTORADO

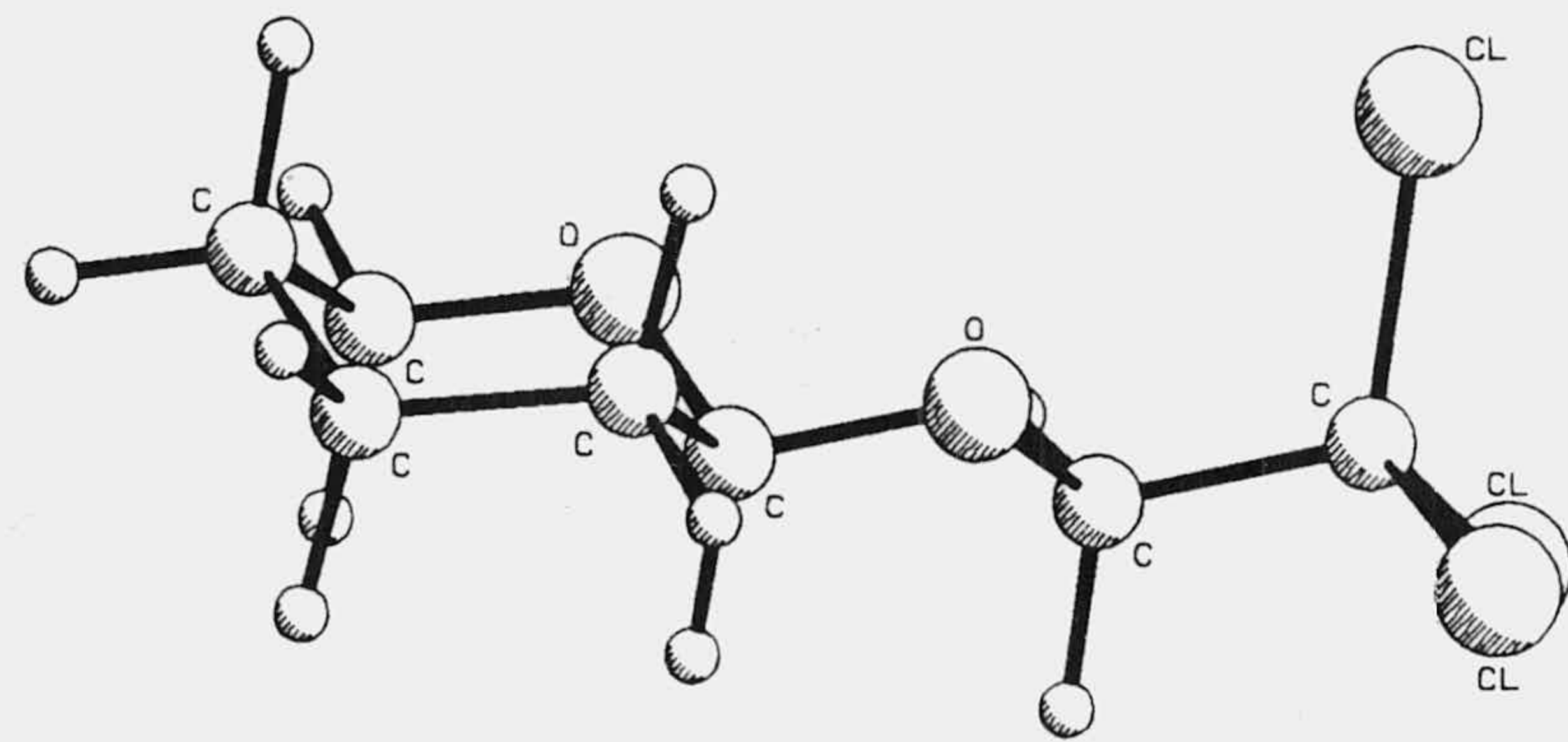
DICL ECU



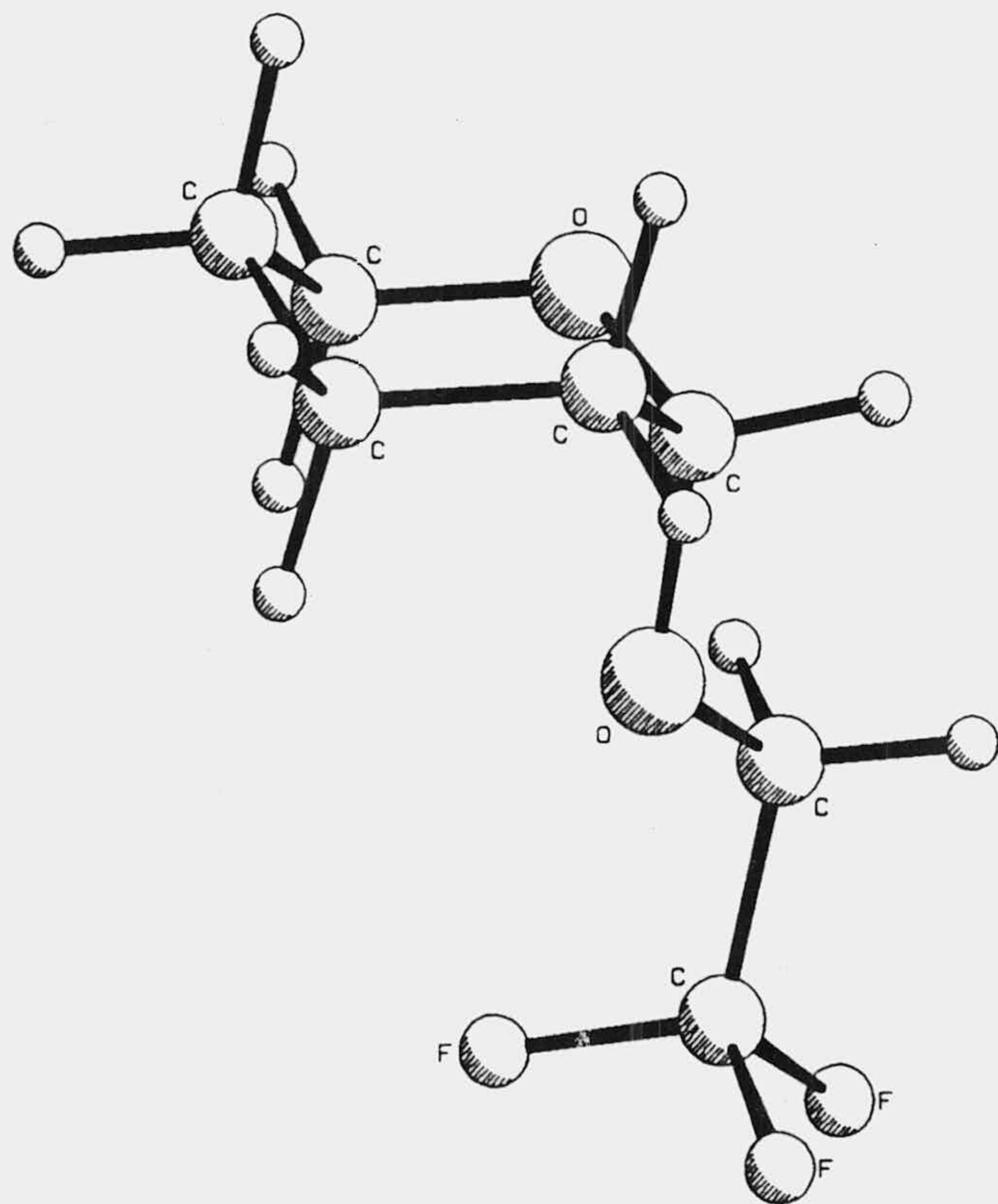
TRICLAX



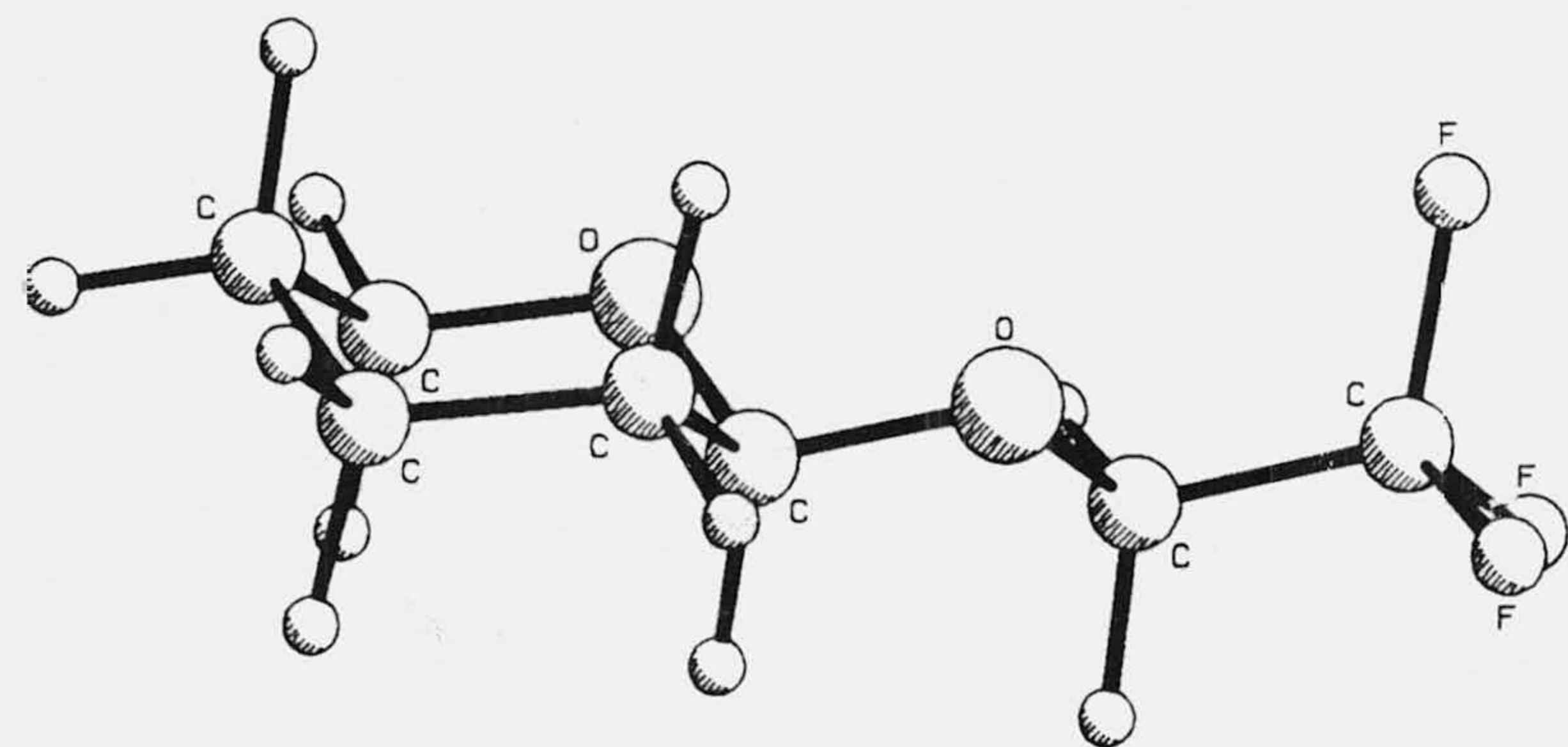
TRICL ECU



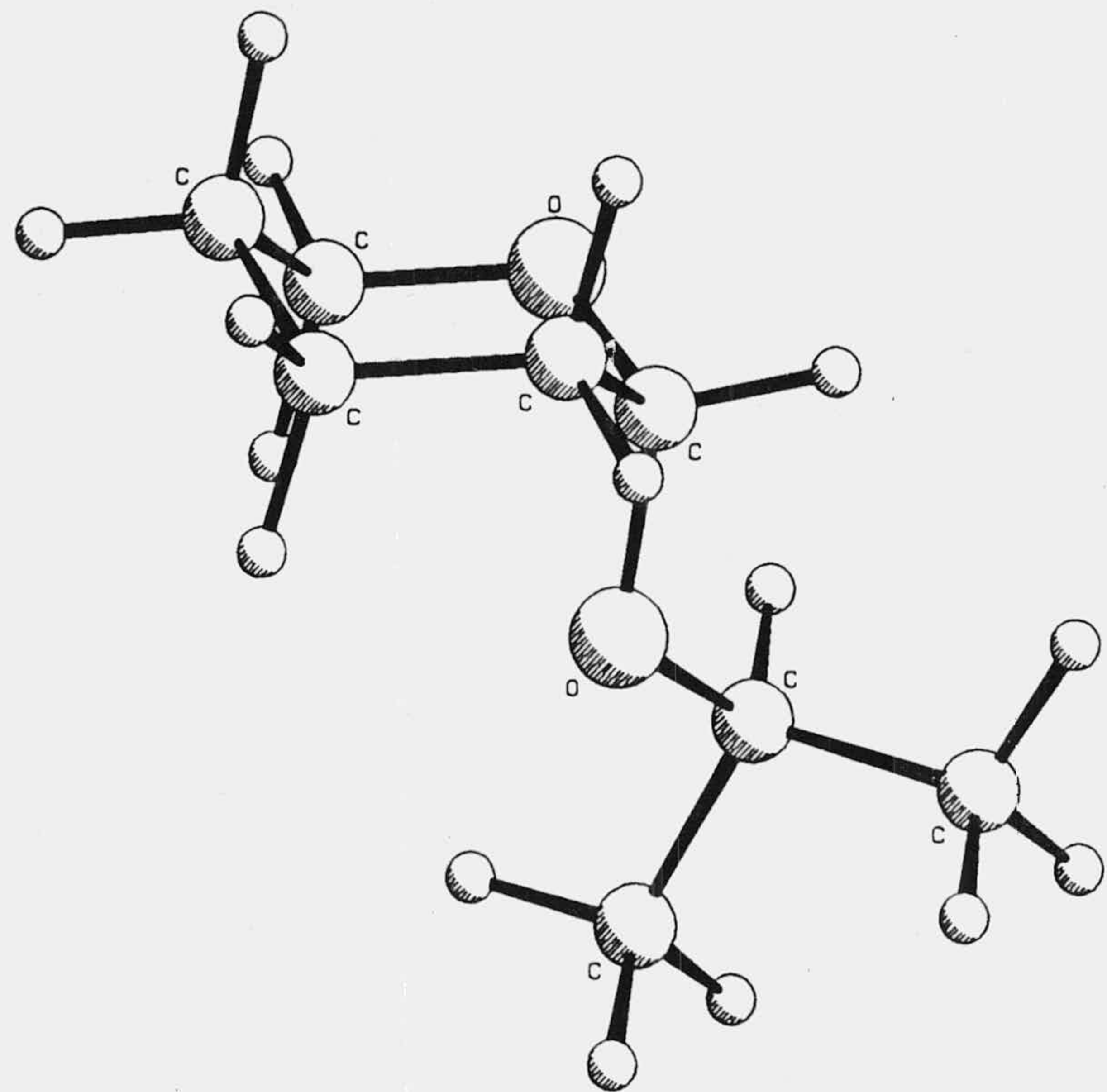
TRIFAX



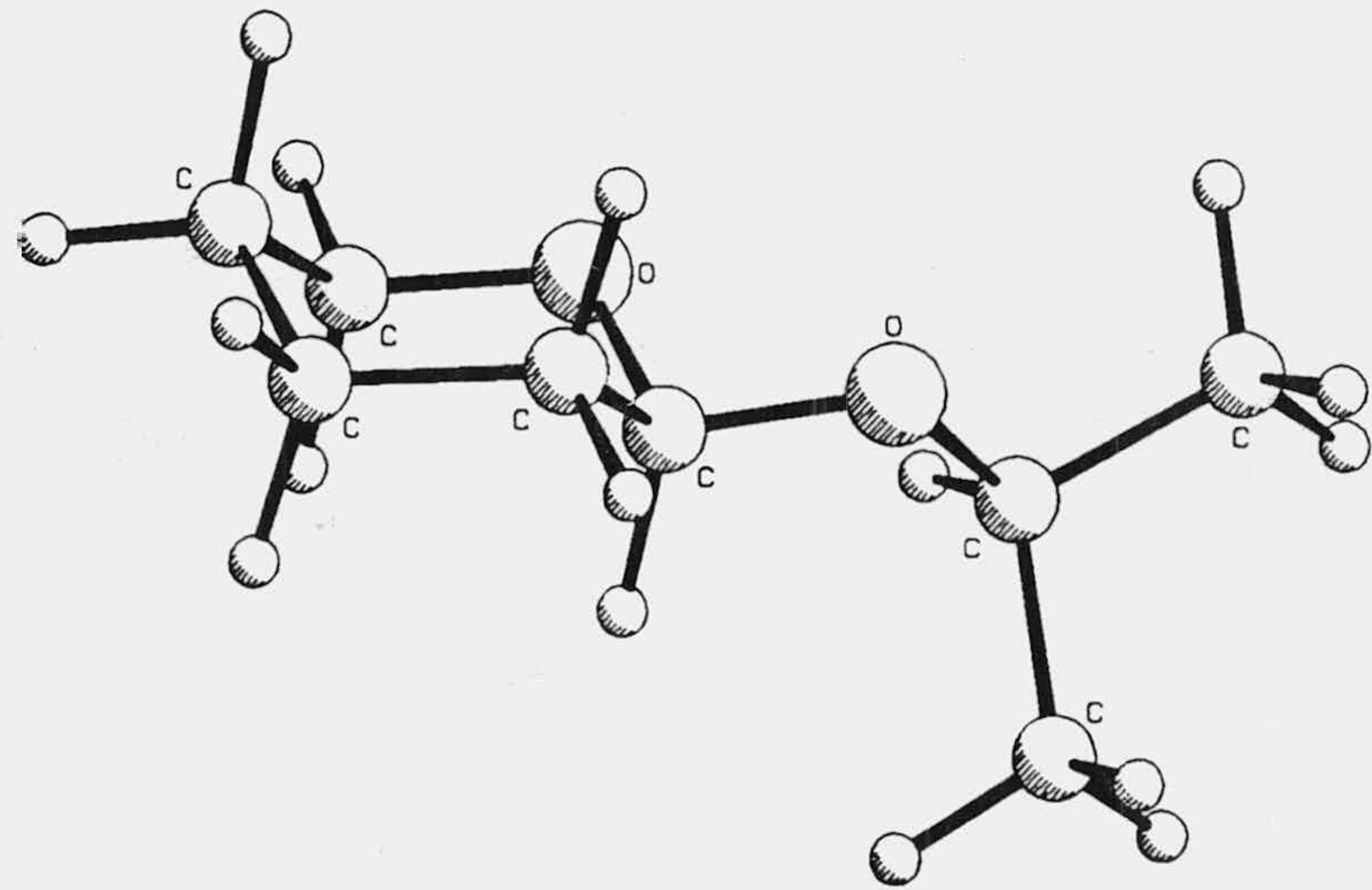
TRIFECU



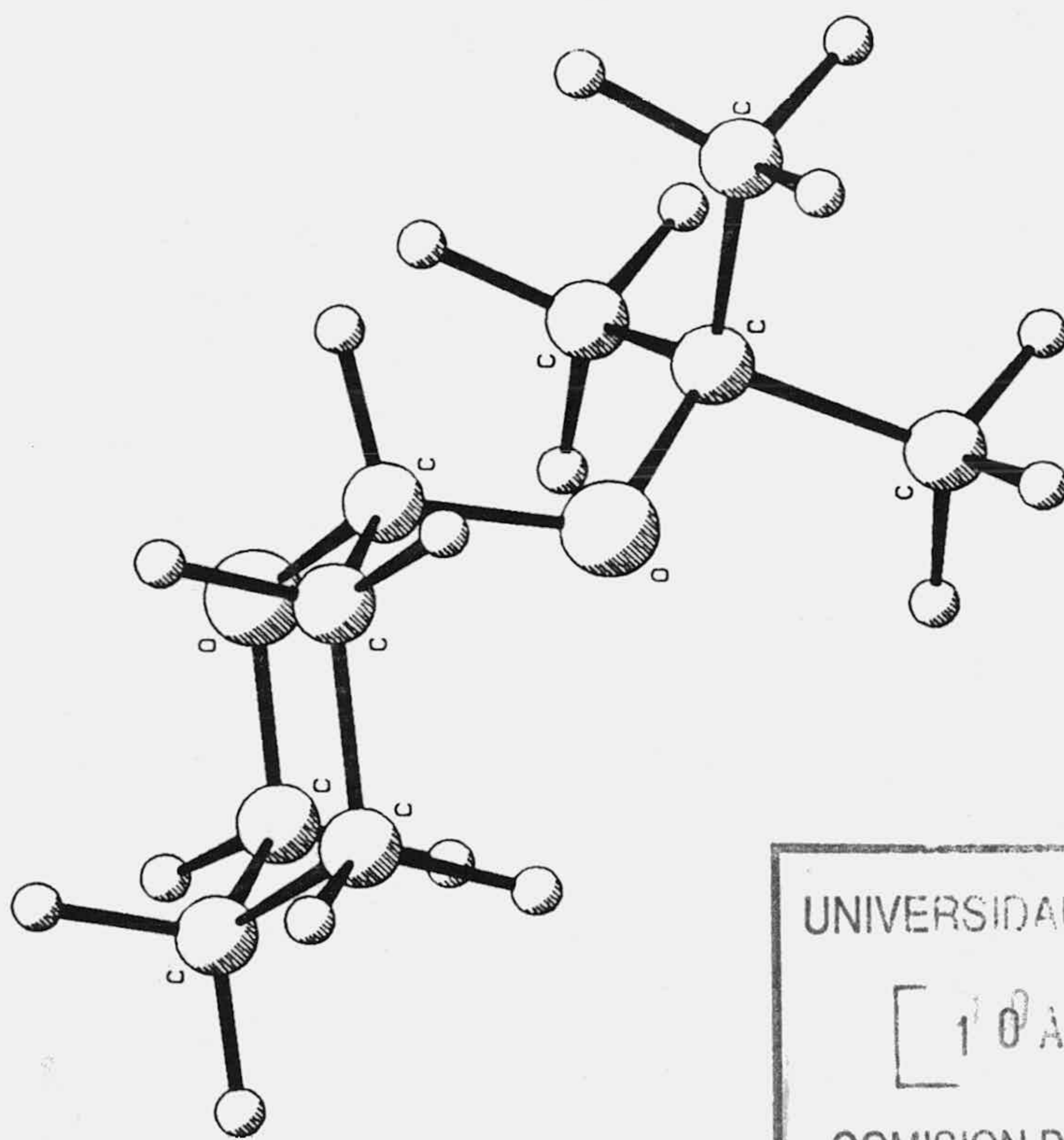
ISOPAX



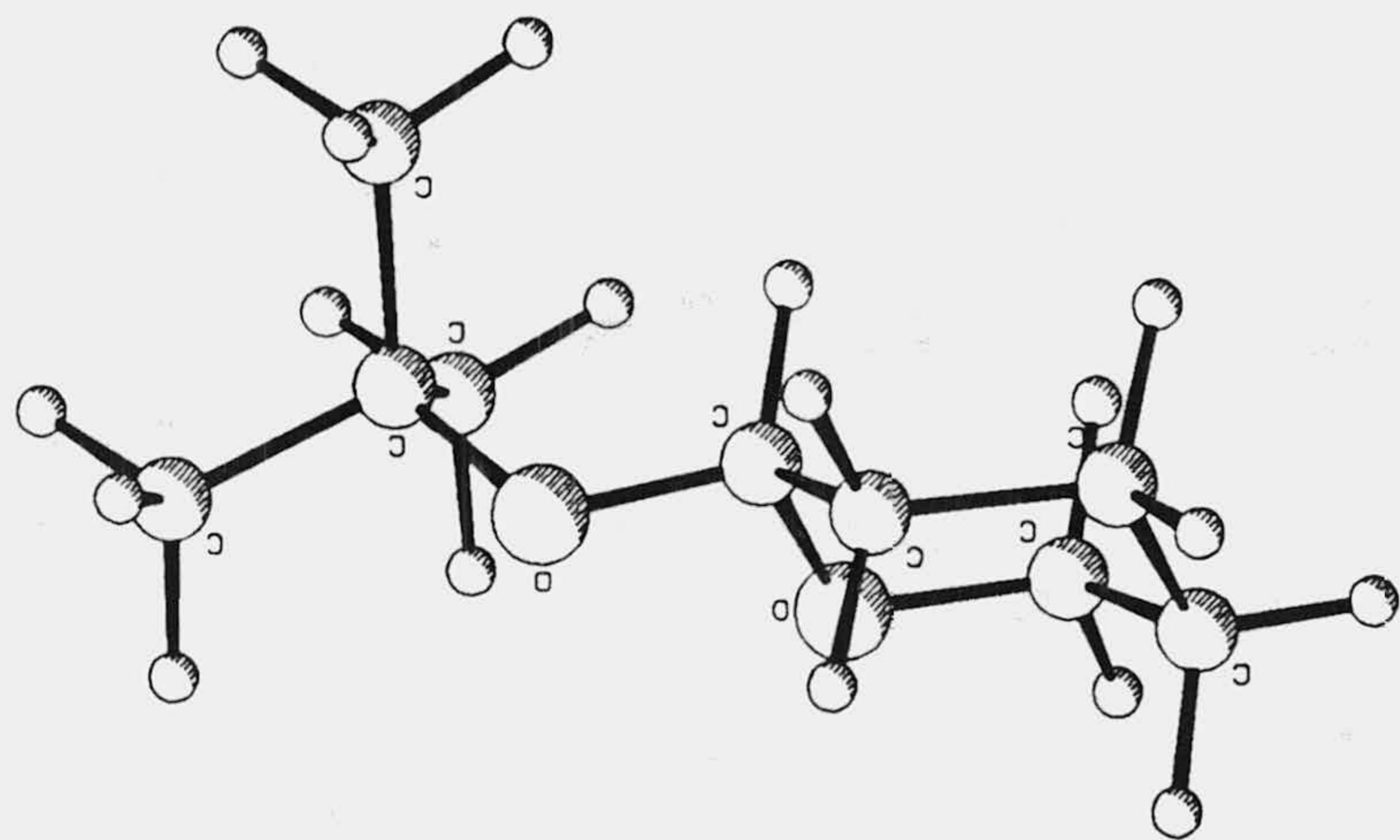
ISOPECU



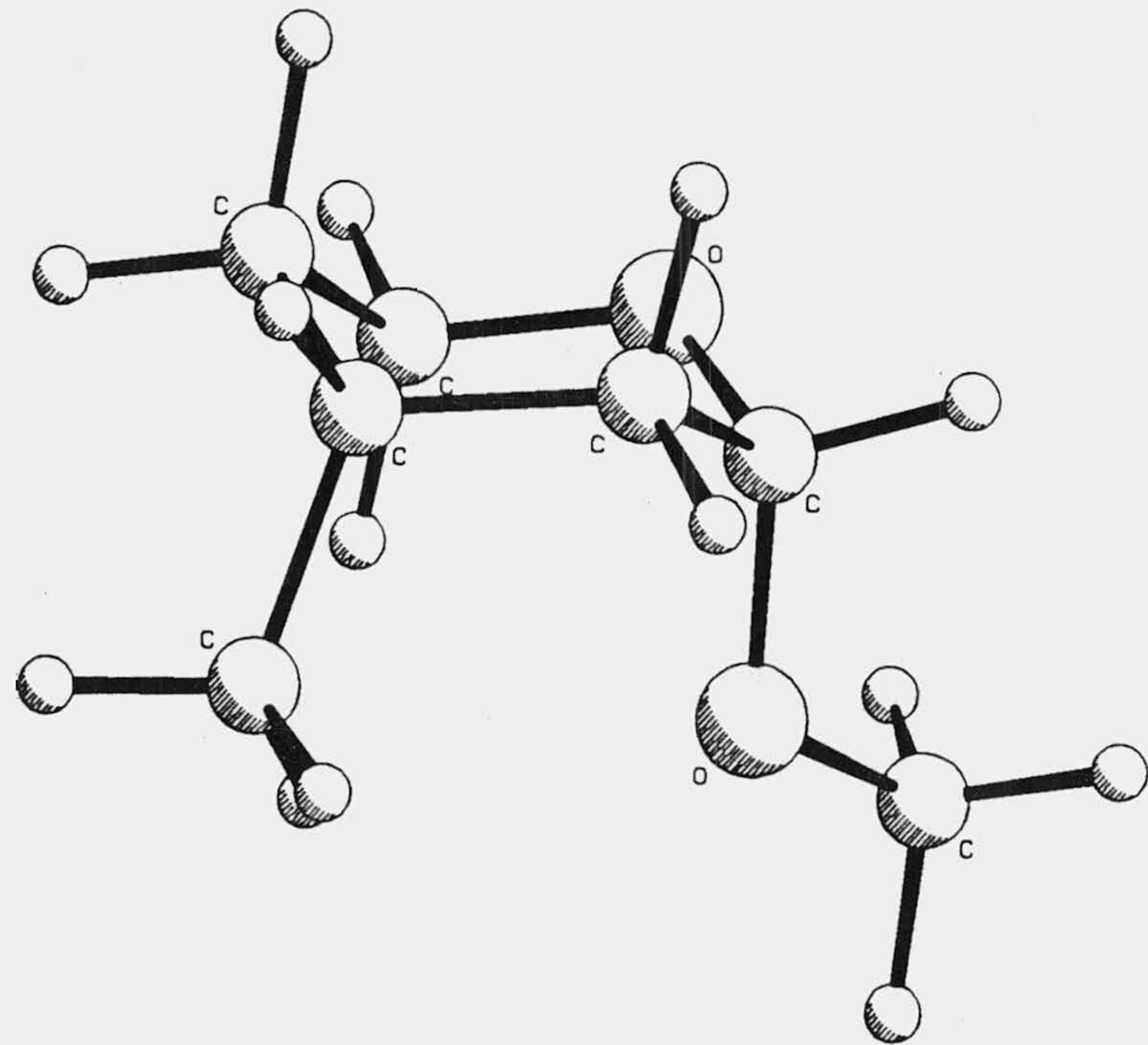
TERAX

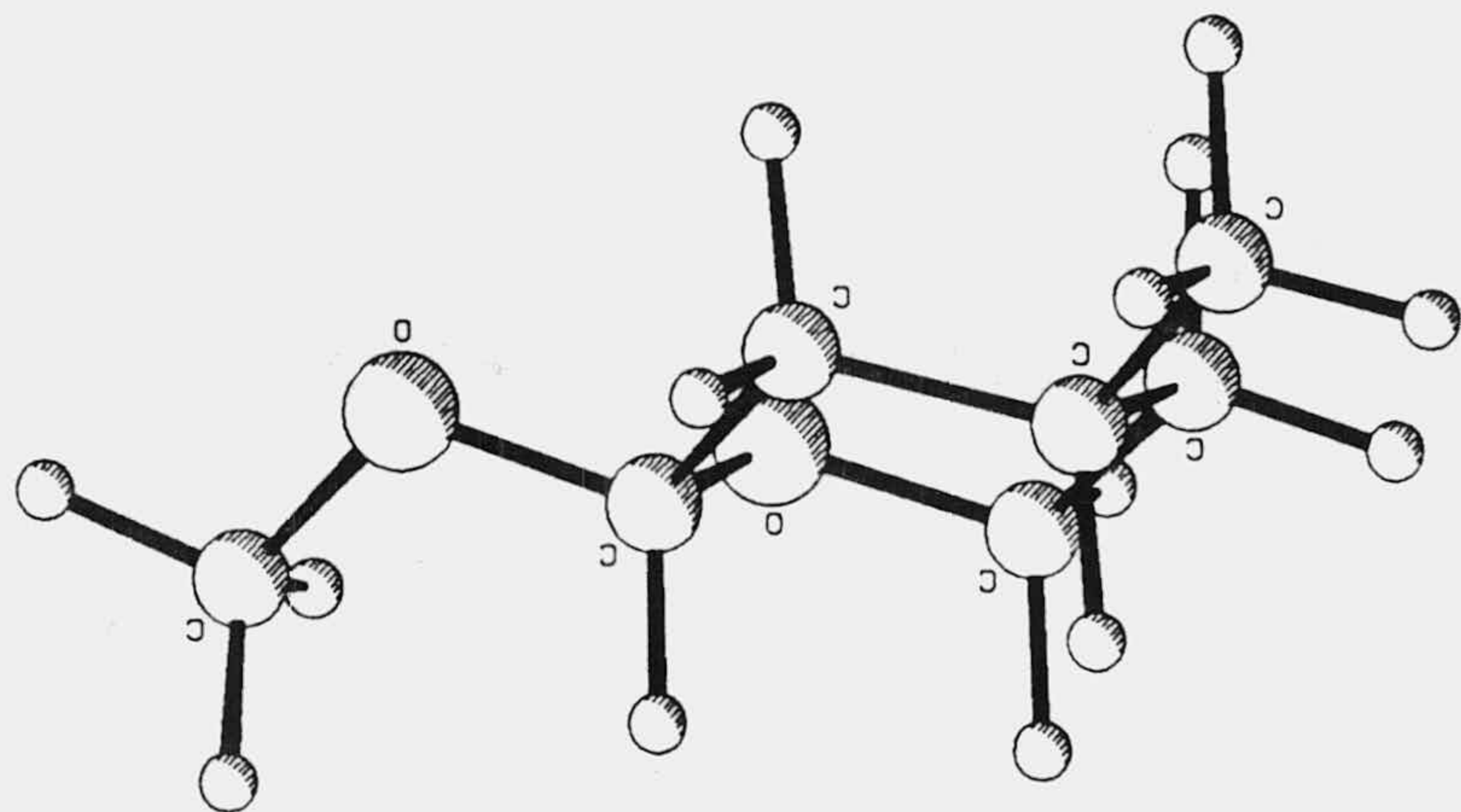


UNIVERSIDAD DE GRANADA
[10 ABR. 1991]
COMISION DE DOCTORADO



REFEAX





Las geometrías calculadas de los compuestos que tienen distinta conformación en el centro anomérico se muestran en las Tablas 4 a 8, en las cuales se presentan para conformaciones con el grupo alcoxi en 2, axial y ecuatorial. Así mismo, se indican los ángulos dihedros en los que está involucrado el centro anomérico O1-C2-O7-C8 y C2-O7-C8-C9, así como algunas distancias de enlace.

En las Tablas 4 y 6 se presentan las geometrías para las conformaciones más estables de los compuestos 1 a 10, con el grupo alcoxi axial y las dos posibles conformaciones G(+) y Anti sobre el ángulo dihedro O1-C2-O7-C8, ya que la conformación G(-) sería totalmente inestable ya que se sitúa un grupo voluminoso por debajo del anillo de tetrahidropirano.

En las Tablas 5, 7 y 8 se presentan los confórmeros más estables con el grupo alcoxi ecuatorial y ya en este caso si son posibles los tres confórmeros G(+), G(-) y Anti sobre el ángulo dihedro O1-C2-O7-C8.

Con respecto al ángulo C2-O7-C8-C9 se indican aquellas conformaciones obtenidas de energía mínima. En las Tablas se comparan los datos obtenidos con MM2 y MM285.

Tabla 4. Angulos dihedros (grados) y longitudes de enlace (Å) para las conformaciones con el grupo alcoxi axial.

Comp	G(+)		ANTI			
	O1-C2-O7-C8		C2-O7-C8-C9		O1-C2	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	---	---	---	---	1.4240	1.4050
2	69.63	72.56	---	---	1.4264	1.4113
3	70.38	73.24	-177.22	-179.07	1.4265	1.4118
4	70.51	71.65	-176.98	-178.77	1.4664	1.4113
5	67.68	72.19	-178.67	-178.55	1.4263	1.4113
6	71.08	73.60	-175.22	-177.64	1.4263	1.4116
7	69.60	72.39	-177.76	-179.05	1.4262	1.4113
8	73.50	76.26	-155.47	-157.55	1.4270	1.4126
9	87.05	89.78	-170.14	-172.59	1.4271	1.4176
10	70.11	73.55	---	---	1.4254	1.4103

(Continuación Tabla 4)

Comp	C2-07		07-C8		01-C6	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	1.4170	1.4198	---	---	1.4223	1.5190
2	1.4268	1.4089	1.4212	1.4175	1.4223	1.4187
3	1.4266	1.4085	1.4226	1.4190	1.4223	1.4187
4	1.4269	1.4079	1.4229	1.4196	1.4223	1.4186
5	1.4256	1.4074	1.4237	1.4203	1.4222	1.4187
6	1.4252	1.4072	1.4248	1.4218	1.4223	1.4187
7	1.4256	1.4077	1.4233	1.4207	1.4222	1.4186
8	1.4264	1.4079	1.4254	1.4220	1.4224	1.4188
9	1.4264	1.4071	1.4291	1.4257	1.4224	1.4187
10	1.4258	1.4081	1.4211	1.4173	1.4212	1.4177

Tabla 5. Angulos dihedros (grados) y longitudes de enlace (Å) para las conformaciones más estables con el grupo alcoxi ecuatorial.

Comp ecu	G(-)		ANTI			
	O1-C2-O7-C8		C2-O7-C8-C9		O1-C2	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	---	---	---	---	1.4240	1.4146
2	-70.58	-74.70	---	---	1.4262	1.4224
3	-69.06	-74.83	-179.44	-179.58	1.4261	1.4224
4	-69.61	-75.10	179.68	-179.45	1.4260	1.4223
5	-71.70	-76.63	176.36	178.76	1.4259	1.4225
6	-67.32	-73.17	-177.97	-178.75	1.4256	1.4217
7	-67.13	-72.54	-177.23	-177.88	1.4256	1.4216
8	-71.43	-78.08	161.59	159.23	1.4264	1.4234
9	-86.83	-92.13	-72.12	-70.60	1.4268	1.4243
10	-70.78	-74.80	---	---	1.4258	1.4220

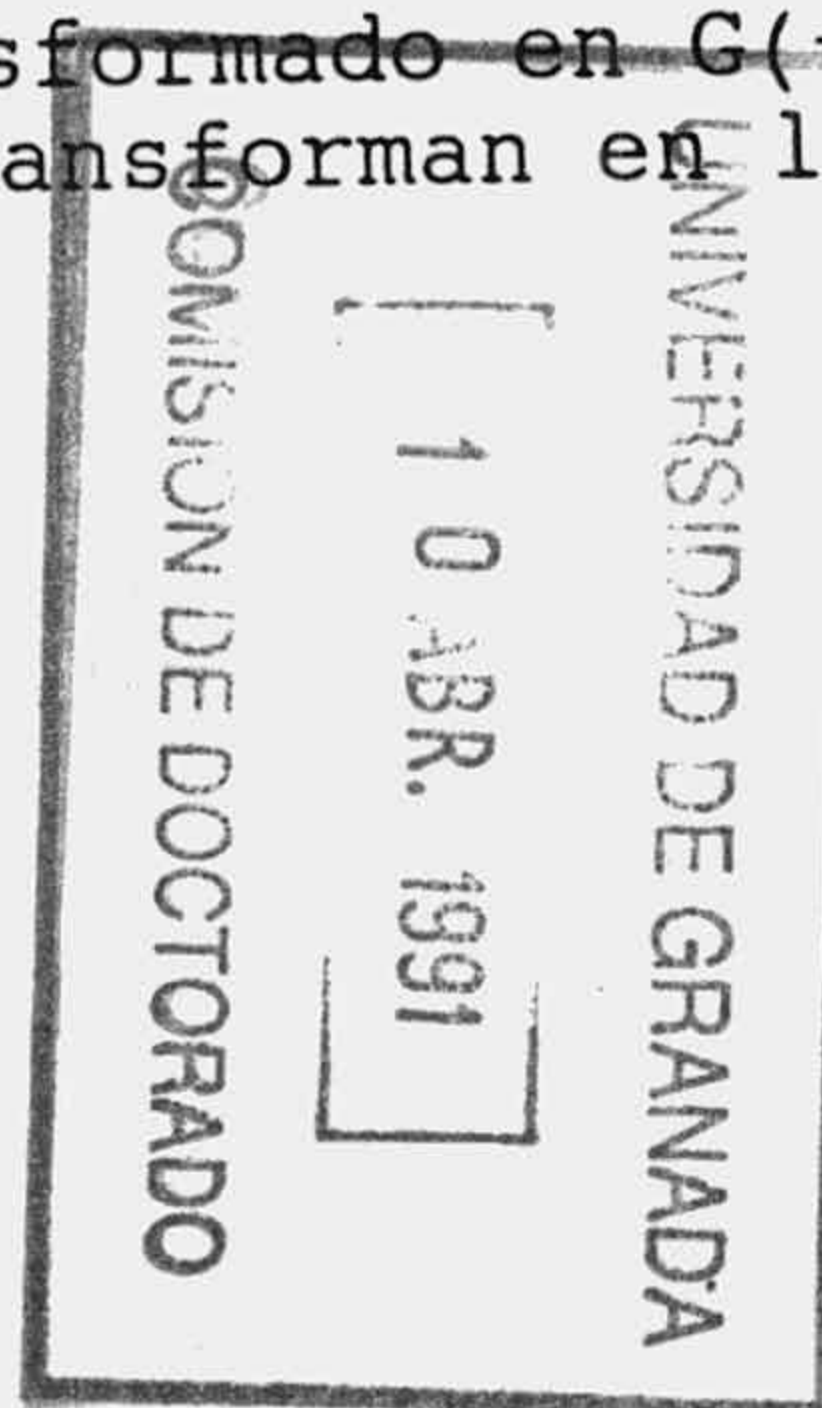
(Continuación Tabla 5)

Comp ecu	C2-07		07-C8		01-C6	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	1.4179	1.4071	---	---	1.4219	1.4177
2	1.4279	1.3959	1.4214	1.4180	1.4217	1.4176
3	1.4278	1.3958	1.4229	1.4196	1.4217	1.4176
4	1.4274	1.3952	1.4232	1.4202	1.4216	1.4176
5	1.4270	1.3948	1.4240	1.4209	1.4213	1.4174
6	1.4267	1.3949	1.4251	1.4225	1.4215	1.4173
7	1.4269	1.3952	1.4234	1.4212	1.4217	1.4173
8	1.4275	1.3952	1.4259	1.4227	1.4218	1.4176
9	1.4276	1.3947	1.4298	1.4266	1.4216	1.4175
10	1.4280	1.3959	1.4214	1.4180	1.4214	1.4172

Tabla 6. Angulos dihedros (grados) y longitudes de enlace (Å) para las conformaciones Anti con el grupo alcoxi axial.

ANTI						
Comp ax	O1-C2-O7-C8		C2-O7-C8-C9		O1-C2	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
2	148.49	*	---	---	1.4282	*
3	139.12	136.11	176.10	176.32	1.4274	1.4056
4	139.37	136.37	176.27	176.53	1.4273	1.4054
5	139.67	137.79	174.02	173.85	1.4272	1.4051
6	139.26	138.10	174.52	173.85	1.4272	1.4049
7	136.46	134.61	175.54	175.80	1.4271	1.4058
8	176.35	174.63	-58.59	-59.99	1.4298	1.3999
9	163.43	162.80	97.38	96.07	1.4311	1.4033

*: Esta conformación se ha transformado en G(+)-axial con el programa MM285.
 Los compuestos 1 y 10 se transforman en las conformaciones más estables.



(Continuación Tabla 6)

Comp ax	C2-07		07-C8		01-C6	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
2	1.4284	*	1.4213	*	1.4230	*
3	1.4283	1.4160	1.4221	1.4176	1.4224	1.4192
4	1.4279	1.4158	1.4223	1.4180	1.4224	1.4192
5	1.4271	1.4149	1.4231	1.4187	1.4224	1.4193
6	1.4267	1.4148	1.4239	1.4201	1.4225	1.4193
7	1.4276	1.4148	1.4226	1.4190	1.4223	1.4192
8	1.4278	1.4216	1.4252	1.4210	1.4234	1.4203
9	1.4275	1.4203	1.4318	1.4278	1.4232	1.4202

Tabla 7. Angulos dihedros (grados) y longitudes de enlace (Å) para las conformaciones G(+) con el grupo alcoxi ecuatorial.

G(+)						
	O1-C2-O7-C8		C2-O7-C8-O9		O1-C2	
Comp ecu						
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	---	---	---	---	1.4237	1.4117
2	65.79	*	---	---	1.4254	*
3	68.20	71.71	-168.95	-170.66	1.4255	1.4202
4	66.09	71.90	-170.63	-169.91	1.4252	1.4202
5	67.29	72.06	-168.94	-169.64	1.4251	1.4201
6	67.61	70.75	-167.44	-169.49	1.4251	1.4197
7	64.02	69.63	-171.52	-171.11	1.4249	1.4194
8	50.48	53.94	142.06	134.55	1.4237	1.4139
9	34.80	36.30	51.63	50.67	1.4208	1.4037
10	65.82	71.20	---	---	1.4251	1.4198

*:Esta conformación se transforma en G(-)-ecuatorial con el programa MM285.

(Continuación Tabla 7)

Comp ecu	C2-07		07-C8		01-C6	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	1.4180	1.4095	---	---	1.4218	1.4176
2	1.4283	*	1.4206	*	1.4225	*
3	1.4283	1.3971	1.4221	1.4186	1.4224	1.4185
4	1.4279	1.3968	1.4225	1.4192	1.4224	1.4183
5	1.4274	1.3962	1.4232	1.4200	1.4223	1.4182
6	1.4271	1.3960	1.4245	1.4216	1.4221	1.4181
7	1.4275	1.3963	1.4228	1.4202	1.4222	1.4181
8	1.4278	1.3993	1.4262	1.4236	1.4217	1.4175
9	1.4291	1.4045	1.4303	1.4282	1.4217	1.4177
10	1.4284	1.3972	1.4206	1.4170	1.4221	1.4180

Tabla 8. Angulos dihedros (grados) y longitudes de enlace (Å) para las conformaciones Anti con el grupo alcoxi ecuatorial.

ANTI						
	O1-C2-O7-C8		C2-O7-C8-C9		O1-C2	
Comp ecu						
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	---	---	---	---	1.4256	*
2	-151.71	*	---	---	1.4283	*
3	-139.44	-138.61	-176.38	-176.02	1.4275	1.4159
4	-142.26	-140.79	-175.16	-175.18	1.4276	1.4153
5	-141.61	-139.41	-175.41	-175.38	1.4274	1.4154
6	-141.08	-140.20	-173.57	-173.88	1.4272	1.4151
7	-177.69	-178.76	65.05	66.56	1.4299	1.4102
8	-179.27	-179.84	57.64	58.91	1.4299	1.4106
9	-166.24	-167.81	30.15	32.54	1.4314	1.4136

*: Esta conformación se ha transformado en G(-)-ecuatorial con MM285.
El compuesto 10 se ha transformado en la conformación más estable.

(Continuación Tabla 8)

Comp ecu	C2-07		07-C8		01-C6	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	1.4202	*	---	---	1.4222	*
2	1.4301	*	1.4215	*	1.4218	*
3	1.4300	1.4044	1.4227	1.4186	1.4223	1.4184
4	1.4296	1.4044	1.4234	1.4192	1.4223	1.4183
5	1.4292	1.4039	1.4236	1.4198	1.4221	1.4183
6	1.4287	1.4036	1.4247	1.4211	1.4221	1.4182
7	1.4291	1.4096	1.4260	1.4226	1.4213	1.4175
8	1.4295	1.4096	1.4257	1.4218	1.4214	1.4177
9	1.4294	1.4093	1.4320	1.4280	1.4214	1.4175

Del esquema de obtención del análisis conformacional indicado en el apartado 4.1 y al comienzo de este mismo apartado, se obtiene un conjunto de conformaciones correspondientes a distintos rotámeros sobre los ángulos dihedros considerados

En las Tablas 9 a 18 se resumen las conformaciones obtenidas, sus energías relativas con respecto al de mínima energía y las poblaciones de las mismas, resultantes de un análisis de población de Boltzman, y para los distintos compuestos de 1 a 10 respectivamente.

En estas Tablas sóloamente aquellas conformaciones que contribuyen en más de un 1% en el equilibrio conformacional son tenidas en cuenta. Para la nomenclatura de los distintos conformeros se utilizan las siguientes convenciones: axial o ecuatorial para indicar la disposición del grupo alcoxi en posición 2 y G(+), G(-) o Anti para las distintas disposiciones de los ángulos dihedros que se indican en las Tablas.

Tabla 9.

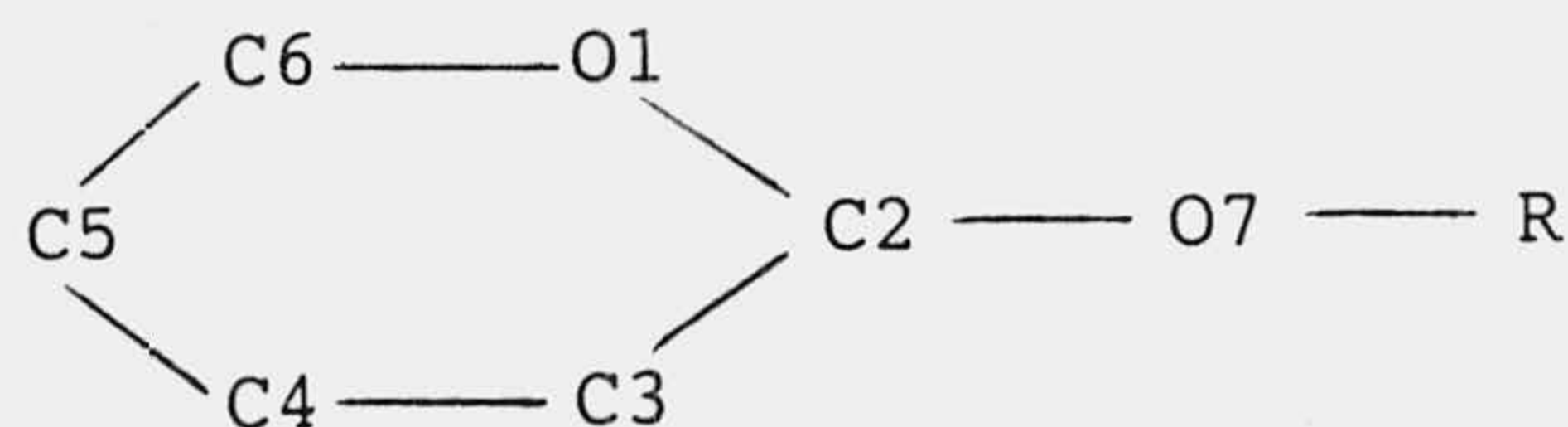
Comp. 1 δ_1	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ ax	0.000	0.000	86.599	82.356	0.000	0.000	58.774	50.293
G- ax	2.498	2.899	1.274	0.615	0.906	0.993	12.730	9.394
G- ec	1.346	1.133	8.915	12.149	0.595	0.293	21.498	30.669
G+ ec	1.950	1.673	3.212	4.880	1.260	0.978	6.998	9.646

Tabla 10.

Comp. 2 δ_1	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ ax	0.000	0.000	88.371	87.568	0.000	0.000	71.540	64.790
G- ec	1.220	1.156	11.247	12.432	0.608	0.361	25.600	35.210

Tabla 11.

Comp. <u>3</u> $\delta_1-\delta_2$	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ A ax	0.000	0.000	83.355	83.983	0.000	0.000	69.466	61.907
G+ G+ ax	1.896	1.855	3.386	3.659	1.895	1.834	2.828	2.795
G+ G- ax	2.093	2.083	2.427	2.488	2.008	1.940	2.336	2.336
G- A ec	1.320	1.268	8.961	9.869	0.709	0.464	20.973	28.298



δ_1 : O1-C2-O7-C8 (H en el compuesto 1)

δ_2 : C2-O7-C8-C9

δ_3 : O7-C8-C9-C1 (F en el compuesto 7)

Tabla 12.

Comp. $\frac{4}{\delta_1-\delta_2-\delta_3}$	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ A A ax	0.000	0.823	50.409	11.552	0.000	1.276	28.785	4.716
G+ G+ A ax	2.236	3.036	1.153	0.275	1.928	3.143	1.109	0.201
G+ G- A ax	2.152	2.892	1.330	0.350	---	---	---	---
G+ A G+ ax	0.517	0.000	21.041	46.355	0.049	0.000	26.490	40.681
G+ A G- ax	0.760	0.214	13.959	32.319	0.266	0.223	18.380	27.931
G- A A ec	1.155	1.906	7.158	1.854	0.702	1.728	8.800	2.195
G- A G+ ec	1.957	1.367	1.847	4.606	0.995	0.720	5.362	12.045
G- A G- ec	2.260	1.685	1.107	2.690	1.022	0.711	5.125	12.231

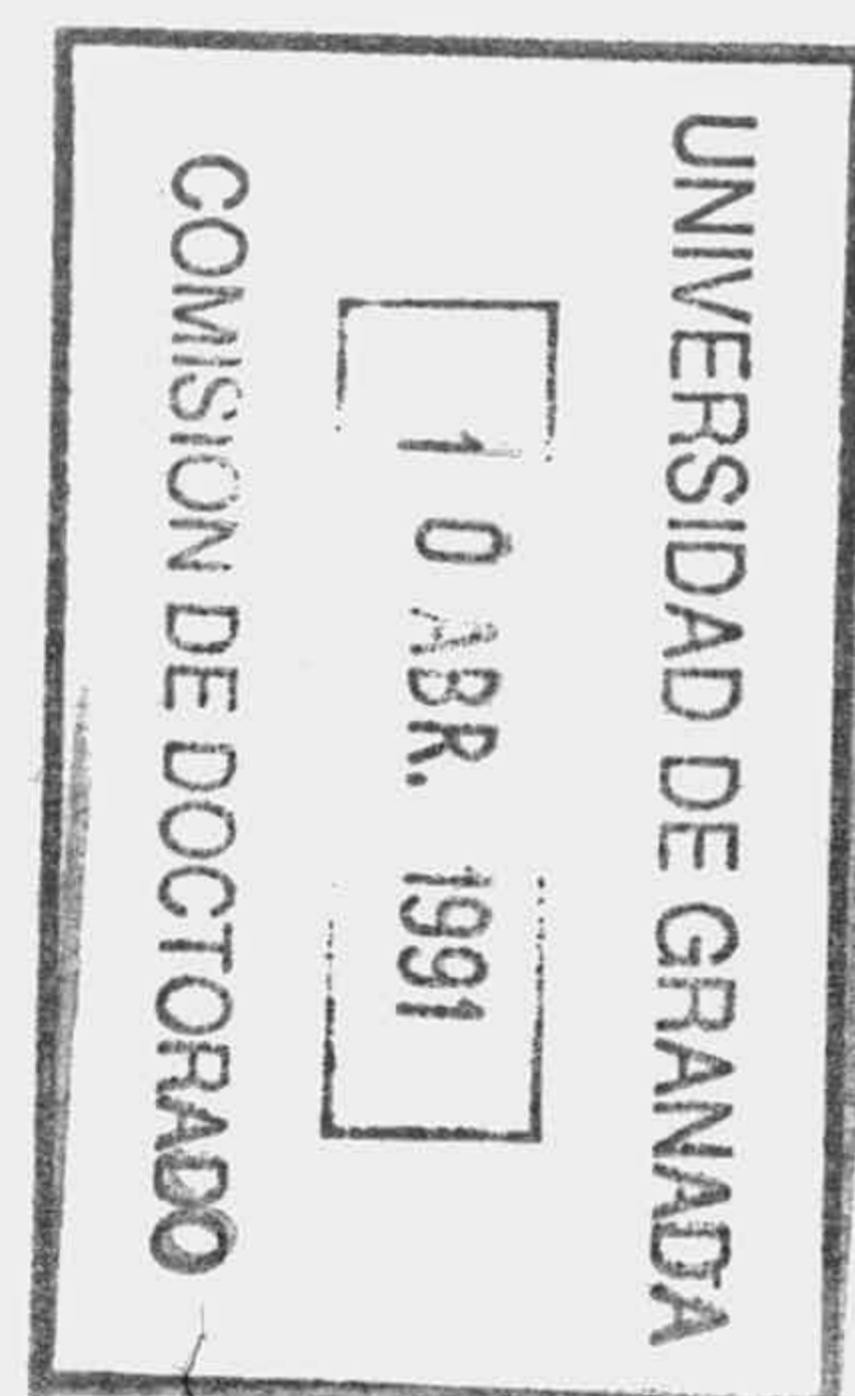


Tabla 13.

Comp. <u>5</u> $\delta_1 - \delta_2 - \delta_3$	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ A A ax	0.000	0.493	45.138	23.899	0.000	1.031	32.209	10.414
G+ A G+ ax	0.683	0.000	14.233	55.000	0.193	0.000	23.266	59.421
G+ A G- ax	0.237	0.723	30.256	16.213	0.204	1.247	22.831	7.235
G- A A ec	1.308	1.724	4.953	2.990	0.938	1.745	6.601	3.118
G- A G- ec	1.577	1.993	3.143	1.898	0.962	1.732	6.337	3.183

Tabla 14.

Comp. <u>6</u> $\delta_1 - \delta_2 - \delta_3$	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ A G+ ax	0.000	0.000	92.002	92.440	0.000	0.000	82.643	78.273
G- A A ec	1.515	1.482	7.104	7.560	1.011	0.759	14.903	21.727

Tabla 15.

Comp. 7 $\delta_1 - \delta_2 - \delta_3$	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ A G+ ax	0.000	0.000	87.291	88.747	0.000	0.000	74.763	70.537
G- A A ec	1.264	1.223	10.282	11.253	0.760	0.517	20.629	29.463

Tabla 16.

Comp. 8 $\delta_1 - \delta_2$	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ A ax	0.000	0.000	54.975	56.105	0.000	0.000	43.906	39.624
G+ G+ ax	2.064	2.129	1.683	1.538	2.000	2.010	1.498	1.329
G+ G- ax	0.276	0.314	34.504	33.004	0.188	0.177	31.942	29.389
G- A ec	1.377	1.320	5.371	6.033	0.743	0.484	12.515	17.505
G- G+ ec	1.704	1.673	3.090	3.321	0.924	0.700	9.222	12.153

Tabla 17.

Comp. <u>9</u> $\delta_1 - \delta_2$	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ A ax	0.000	0.000	91.151	90.417	0.000	0.000	75.922	69.053
G- G- ec	1.391	1.329	8.840	9.583	0.684	0.475	24.060	30.947

Tabla 18.

Comp. <u>10</u> δ_1	$\epsilon = 1.5$				$\epsilon = 10$			
	E(Rel) kcal		% Poblac. ax		E(Rel) kcal		% Poblac. ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
G+ ax	0.961	1.014	16.013	15.007	1.560	1.780	6.398	4.622
G+ ec	0.000	0.000	81.161	83.148	0.000	0.000	89.204	93.513
G- ec	1.988	2.254	2.826	1.845	2.034	2.317	2.872	1.865

Las constantes de acoplamiento medias se han obtenido a partir del análisis conformacional indicado anteriormente y más concretamente a partir de las geometrías de energía mínima a través del programa 3JHH. Los resultados se resumen en la Tabla 19, en la cual se indican las constantes de acoplamiento medias calculadas para los protones en C2 y C3, el $\%$ global con el grupo alcoxi axial de la mezcla conformacional, indicando así mismo para su comparación los datos obtenidos experimentalmente. En la Tabla así mismo, se comparan los datos obtenidos con MM2 y MM285 y utilizando constantes dieléctricas de 1.5 y 10.

Para comprobar la bondad de los cálculos realizados mediante la utilización de distintos programas y distintas constantes dieléctricas, se han realizado cálculos de los compuestos 11 y 12 (Figura 1) utilizando constantes dieléctricas efectivas diferentes (1.5, 5, 10, 16, 50 y 80) a fin de compararlos con datos de constantes de acoplamiento experimentales disponibles.

Tabla 19. % axial, experimental y calculado, y constantes de acoplamiento (Hz) calculadas para $\epsilon=1.5$ y $\epsilon=10$, para los compuestos 1 a 10.

Com	%ax exp	%ax cor	$\epsilon=1.5$						$\epsilon=10$					
			% ax		$J_{2,3}$		$J_{2,3'}$		% ax		$J_{2,3}$		$J_{2,3'}$	
			A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	77	85.6	87.9	83.0	4.84	5.18	2.27	2.37	71.5	59.7	5.97	6.73	2.45	2.72
2	72	82.3	88.4	87.6	4.71	4.74	2.32	2.39	73.2	64.8	5.73	6.27	2.50	2.71
3	68	80.1	90.0	90.1	4.57	4.55	2.32	2.37	76.2	70.1	5.50	5.90	2.48	2.65
4	77	85.6	89.1	90.8	4.62	4.48	2.34	2.37	78.6	73.5	5.33	5.66	2.47	2.61
5	88	91.2	90.5	95.1	4.53	4.20	2.33	2.31	81.4	77.1	5.13	5.41	2.44	2.56
6	95	96.7	92.6	92.4	4.36	4.66	2.32	2.38	84.4	78.3	4.91	5.32	2.41	2.56
7	92	94.5	89.1	88.7	4.64	4.37	2.33	2.35	77.9	70.5	5.39	5.87	2.46	2.64
8	66	77.9	91.3	90.6	4.46	4.49	2.33	2.38	77.5	70.3	5.40	5.87	2.48	2.66
9	62	75.7	91.2	90.4	4.46	4.48	2.34	2.40	75.9	69.0	5.51	5.94	2.50	2.68
10	0	0	16.0	15.0	3.29	3.49	9.27	9.33	6.5	4.6	3.18	3.40	10.09	10.23

A: Cálculos realizados con MM2.

B: Cálculos realizados con MM285.

En la Tabla 20 se comparan las constantes de acoplamiento teóricas obtenidas con diferentes constantes dieléctricas efectivas y con los dos programas indicados (MM2 y MM285) con los datos experimentales disponibles. En la Tabla 21 se comparan así mismo los resultados del % axial obtenido teórica y experimentalmente en las mismas condiciones anteriores.

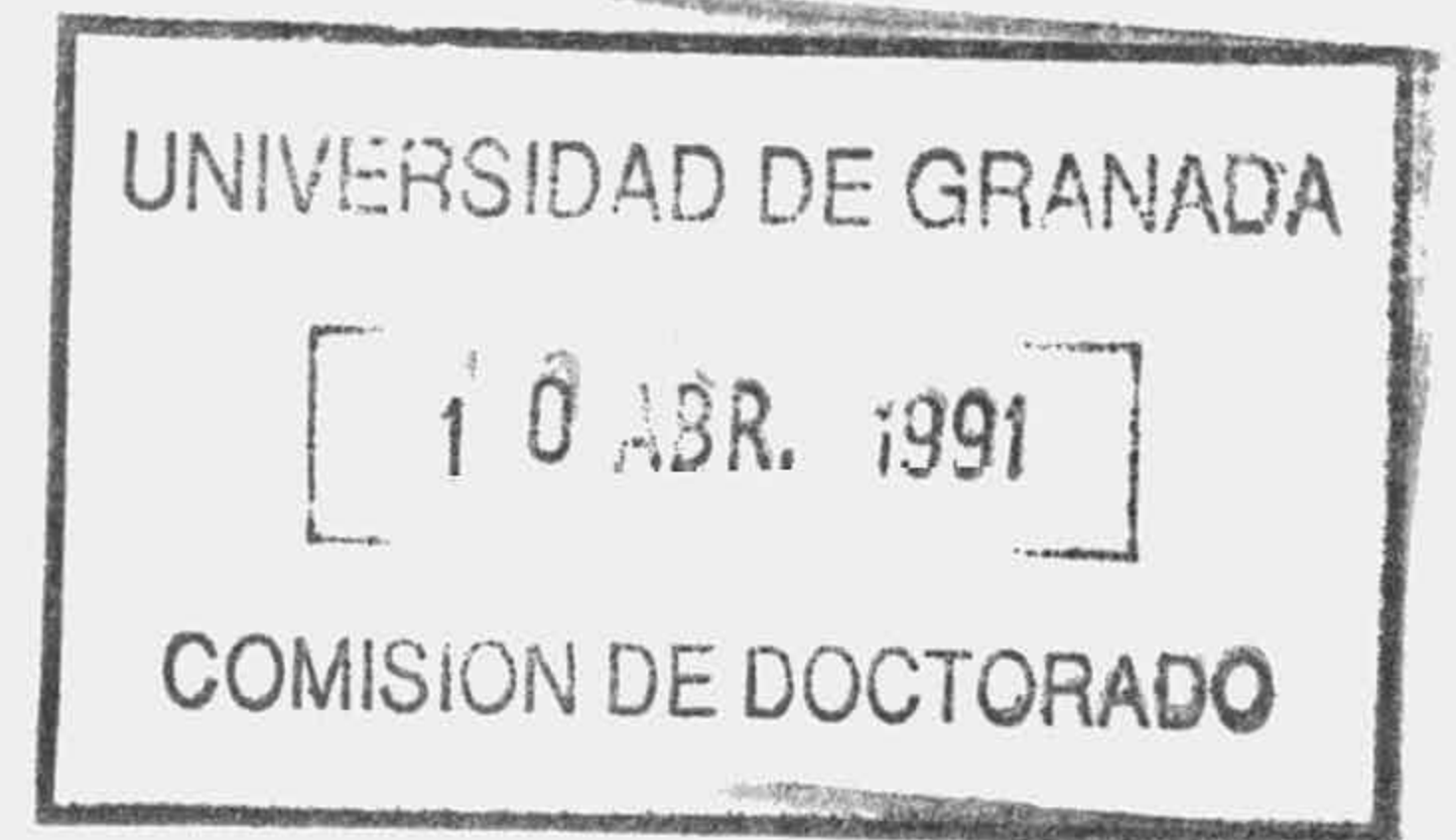


Tabla 20. Datos, experimentales y calculados, de constantes de acoplamiento(Hz) con distintas constantes dieléctricas, utilizando MM2 y MM285.

ϵ disolv		$\epsilon=1.5$		$\epsilon=5$		Exp en CCl_4	$\epsilon=10$	
Comp		MM2	MM285	MM2	MM285		MM2	MM285
11	$J_{2,3}$	10.46	10.48	10.56	10.59	8.7 ^a		
	$J_{2,3'}$	3.33	3.59	3.35	3.63	2.4 ^a		
12	$J_{2,3}$	2.38	2.40	2.40	2.40			
	$J_{2,3'}$	3.69	3.66	3.69	3.67			
2	$J_{2,3}$	4.71	4.74	5.50	5.91	6.4 ^b	5.73	6.27
	$J_{2,3'}$	2.32	2.39	2.46	2.63		2.50	2.71
3	$J_{2,3}$	4.57	4.55				5.50	5.90
	$J_{2,3'}$	2.32	2.37				2.48	2.65
8	$J_{2,3}$	4.46	4.49				5.40	5.87
	$J_{2,3'}$	2.33	2.38				2.48	2.66
9	$J_{2,3}$	4.46	4.48				5.51	5.94
	$J_{2,3'}$	2.34	2.40				2.50	2.68

(Continuación Tabla 20).

ϵ disolv		$\epsilon=16$		$\epsilon=50$		Exp en MeCN ^c	$\epsilon=80$		Exp en DMSO	Líqu Neto ^d
Comp		MM2	MM285	MM2	MM285		MM2	MM285		
11	J _{2,3}	10.58	10.59	10.58	10.59		10.58	10.59		
	J _{2,3'}	3.36	3.63	3.36	3.63		3.36	3.63		
12	J _{2,3}	2.41	2.39	2.41	2.39		2.41	2.39		
	J _{2,3'}	3.59	3.68	3.69	3.68		3.69	3.68		
2	J _{2,3}	5.82	6.41	5.93	6.67	6.6	5.95	6.60	7.0 ^b	6.3
	J _{2,3'}	2.52	2.74	2.54	2.78		2.54	2.78		
3	J _{2,3}			5.70	6.17	6.6				6.5
	J _{2,3'}			2.52	2.70					
8	J _{2,3}			5.59	6.15	6.9				6.7
	J _{2,3'}			2.52	2.72					
9	J _{2,3}			5.73	6.24	7.4				6.9
	J _{2,3'}			2.53	2.74					

a:ref.5c; b:ref.5b; c:ref.5d; d:ref.5a.

Tabla 21. % axial experimental y calculado para distintas constantes dieléctricas y con los programas MM2 y MM285.

Com	$\epsilon=1.5$		Al vacío	$\epsilon=5$		Exp en CCl_4	$\epsilon=10$	
	MM2	MM285		MM2	MM285		MM2	MM285
11	2.2	1.4		1.0	0.0			
12	99.8	100.0		99.6	100.0			
2	88.4	87.6	82.3	76.6	70.1	82 ^b	73.2	64.8
3	90.0	90.1	80.1				76.2	70.1
8	91.3	90.6	77.9				77.5	70.3
9	91.2	90.4	75.7				75.9	69.0

(Continuación Tabla 21)

Com	$\epsilon=16$		$\epsilon=50$		Exp en MeCN ^a	$\epsilon=80$		Exp en DMSO	Liq ^d Neto
	MM2	MM285	MM2	MM285		MM2	MM285		
11	0.8	0.0	0.7	0.0		0.7	0.0		
12	99.5	100.0	99.5	100.0		99.5	100.0		
2	71.8	62.7	70.2	60.3	66	69.9	59.8	74 ^c	72
3			73.3	66.1	62				68
8			74.7	66.1	60				66
9			72.7	64.6	50				62

a:ref.5a; b:ref.5d; c:ref.5b; d:ref.5a.

De acuerdo con los cálculos realizados, cuyos resultados numéricos se han expresado en las tablas anteriores, se puede decir que en primer lugar pueden dar lugar a predecir geometrías, energías estéricas o calor de formación de las estructuras 1 a 12 (Figura 1). En segundo lugar y a partir de las geometrías y energías de las mezclas conformacionales anteriores a temperatura ambiente, se pueden utilizar estos cálculos para predecir una constante de acoplamiento media para cada uno de estos compuestos.

Si nos fijamos en primer lugar en los resultados de los compuestos 1 a 9 se puede hacer notar lo siguiente. Estos compuestos se diferencian solamente en el volumen y polaridad del sustituyente en C2. En todos los compuestos, el átomo que está unido al anillo de tetrahidropirano es un oxígeno, y los grupos unidos a este átomo de oxígeno varían desde un átomo de hidrógeno a un grupo terbutilo (sustituyentes no polares) y desde un grupo cloroetil a grupos tricloro- o trifluoretil (sustituyentes polares). Tal como se puede ver en la Tabla 3, y en las Tablas 9 a 18, el confórmero más estable en todos los casos es aquel que posee el sustituyente en C2 axial, dando diferencias de

energía estérica entre los confórmeros más estables en posición axial o ecuatorial de 1 a 1.5 kcal/mol, cuando se utiliza una constante dieléctrica de 1.5. Estas diferencias de energía decrecen apreciablemente cuando la constante dieléctrica utilizada es 10 (ver Tabla 3).

Por todo lo anterior y sólo mediante la utilización de cálculos de Mecánica Molecular, se puede predecir el efecto anomérico. Además se puede ver, que cuando la polaridad del sustituyente aumenta, la proporción del confórmero axial también aumenta. Así por ejemplo, cuando pasamos de un sustituyente con un átomo de cloro a otros con dos o tres (compuestos 4, 5 y 6), las diferencias de energía obtenidas son 1.16, 1.35 y 1.52 kcal/mol respectivamente, siempre favorable al confórmero con el sustituyente en disposición axial, y en buen acuerdo con los datos disponibles experimentales (6). Sin embargo, cuando existen sustituyentes muy voluminosos (isopropoxi o terbutoxi, compuestos 8 y 9) en los cuales es de esperar una gran interacción estérica en disposición axial, se obtienen unas diferencias de energía muy parecidas a las que se tienen con compuestos con un grupo hidroxilo o etoxi, lo cual nos indica

que los factores estéricos no presentan una gran importancia en la diferencia de energía entre conformeros.

Los datos experimentales de RMN disponibles (129), normalmente dan sólo la constante de acoplamiento observada como la diferencia en Hz entre los dos picos laterales para la resonancia del protón en C2. Esta diferencia se puede asignar como la suma de $J_{2,3}$ y $J_{2,3'}$ (5b). Por otra parte, Pierson y Runquist (129a) presentan un cálculo de poblaciones para las dos sustancias modelo, cis-4-metil-2-metoxitetrahidropirano (10) y el metil-2-metoxi- α -D-glucopiranosido (13), los cuales consideran que están completamente en conformaciones ecuatorial o axial con respecto al sustituyente anomérico respectivamente. Las constantes de acoplamiento dadas para el compuesto 10 fueron $J_{2,3}(\text{ax-ax})$ 8.3 Hz y $J_{2,3}(\text{ax-ec})$ 2.2 Hz mientras que las que dan para el compuesto 13 son $J_{1,2}(\text{ax-ec})$ de 2-3.5 Hz y $J_{1,2}(\text{ec-ec})$ de 1-1.5 Hz.

Sin embargo y de acuerdo con nuestros cálculos de Mecánica Molecular, el compuesto 10 muestra una diferencia

de energía estérica de 0.96 kcal/mol favorable a la conformación con el grupo metoxi y el grupo metil ambos ecuatoriales, lo cual da una población relativa del 83.5% para este conformero cuando los cálculos se realizan usando una constante dieléctrica efectiva de 1.5 y este valor cambia a 93.5% cuando se utiliza una constante dieléctrica efectiva de 10. Si se comparan los datos de poblaciones experimentales con los obtenidos teóricamente con $\epsilon=1.5$, se observa que estos últimos son muy grandes excepto para los compuestos 6 y 7 (ver Tabla 9). Esta discrepancia puede deberse a la afirmación de que los compuestos modelo 10 y 13 existen en una única conformación, por lo tanto si nosotros tenemos en consideración la constante de acoplamiento calculada para el conformero diecuatorial del compuesto 10, $J_{2,3}=10.67$ y $J_{2,3'}=3.08$ Hz (ver Tabla 9) y se recalculan los porcentajes experimentales, se obtiene la columna % axial corregido, en la Tabla 9, valores que concuerdan muy bien con los obtenidos teóricamente.

De un gran interés es también el así denominado efecto exo-anomérico, el cual indica la orientación gauche para la conformación más estable en derivados de 2-

Alcoxitetrahidropiranos (88). Nuestros cálculos de Mecánica Molecular muestran que el efecto exo-anomérico se presenta tanto en los confórmeros con el sustituyente axial formando ambos un ángulo dihedro O1-C2-O2-R con un valor absoluto cercano a 60° (ver Tablas 4 y 5). Sólomente en los casos en los que el grupo unido al átomo de oxígeno se produce una importante desviación desde valores 87.6° y 87.0° para los confórmeros de 9 con sustituyentes en disposiciones axial y ecuatorial respectivamente. Esta desviación, lógicamente, estará causada por un importante efecto estérico de los grupos terbutilo. Cuando se comparan los datos obtenidos con el programa MM285 frente a MM2, los valores que resultan del primero son mayores en 1 a 5° .

Otro aspecto interesante que hemos tenido en cuenta a la hora de realizar el estudio teórico del efecto anomérico son los valores de los ángulos envueltos en el grupo acetálico. Las posibles disposiciones para el grupo acetálico se presentan en la Figura 21.

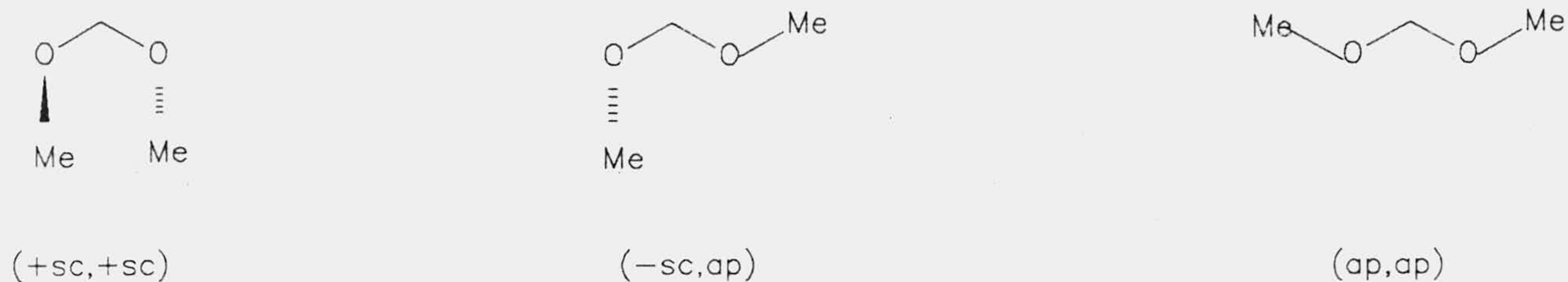


Figura 21

Es conocido que la conformación más estable para el dimetoximetano y compuestos relacionados es la (+sc, +sc) seguida de (\pm sc, ap) y por último la (ap, ap). En derivados de Tetrahidropirano, el confórmero con el sustituyente en disposición axial se ha demostrado que es la conformación más estable, la cual corresponde a la estructura 17 de la Figura 21. Esta estructura 17 corresponde a la conformación (+sc, +sc) y por tanto es equivalente a la estructura 14, sin embargo el anómero con el sustituyente en disposición ecuatorial (18) será equivalente a la conformación (ap, -sc) (15).

En la Tabla 22 se presentan una serie de valores de distancia de enlace y ángulos de enlace para el DMSO, obtenidos por cálculos ab initio con una base 4-31G (88). En las Tablas 23 y 24 se muestran distancias de enlace y ángulos de enlace de grupos acetálicos de derivados de 2-hidroxi- y 2-metoxi-tetrahidropirano respectivamente, obtenidos a partir de medias de datos cristalográficos de una gran variedad de compuestos (88).

Considerando las Tablas 22 a 24, vamos a fijarnos en los datos relativos a ángulos de enlace. Así, si nos fijamos en la Tabla 22, el ángulo acetálico O-C-O va desde valores de 113.9° para la conformación (+sc, +sc) a 110.9° para (+sc, ap) ó 103.7° para (ap, ap). De igual forma, los valores experimentales para el ángulo acetálico en la Tabla 23 pasa de 111.6° cuando el grupo hidroxilo es axial a 107.3° cuando está en disposición ecuatorial y en la Tabla 24 a un valor de 112.2° cuando el grupo metoxilo es axial a 107.4° cuando este es ecuatorial. Esto es, pasando desde la conformación (sc, sc) a la (sc, ap) se observa una diferencia de 3 a 5° tanto a partir de los datos ab initio del dimetoximetano como a partir de una media de valores

Tabla 22. Cálculos ab initio 4-31G de longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (grados) para dimetoxi metano (Ref. 9).

Conform	Me	O	CH ₂	O	Me	O ₁	O-C-O	O ₂
(+sc, +sc)	1.444	1.423	1.423	1.444	115.9	113.9	115.9	
(+sc, ap)	1.443	1.400	1.425	1.434	115.8	110.9	116.1	
(ap, ap)	1.435	1.406	1.406	1.435		103.7		

Tabla 23. Datos cristalográficos de longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (grados) para D-glicopiranosas (Ref. 10).

Confomación	C6	O1	C2	OH	O ₁	O-C-O
ax(+sc, +sc)	1.439	1.427	1.400	113.7	111.6	
ec(±sc, ap)	1.434	1.427	1.387	112.4	107.3	

Tabla 24. Datos cristalográficos de longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (grados) para D-metil-glicopiranosidos (Ref. 10).

Conform	C6	O1	C2	O	Me	O ₁	O-C-O	O ₂
(+sc, +sc) ax	1.435	1.416	1.403	1.431	113.4	112.2	113.2	
(ap, ±sc) ec	1.433	1.428	1.383	1.427	111.4	107.4	113.4	

experimentales de Carbohidratos con grupos hidroxilo y metoxilo en posiciones axial o ecuatorial, obteniéndose mayores valores para los ángulos en conformaciones (+sc, sc) que en la (sc, ap). Además, y de la Tabla 22 se puede ver que este ángulo cambia desde 110.9° a 103.7° cuando el dimetoximetano cambia de la conformación (sc, ap) a la (ap, ap).

En la Tabla 25, se presentan los valores teóricos obtenidos para el ángulo acetálico O-C-O para las distintas conformaciones en los compuestos 1 a 10.

Como se puede observar en esta tabla, los valores calculados obtenidos por MM2 para el ángulo acetálico son mayores en más de 2° para el conformero axial de los compuestos 1 a 10 con la conformación G(+) en comparación a las conformaciones Ax-Anti o Ecu-G(+) o G(-), en buen acuerdo con las tendencias tanto de cálculos ab initio como de datos experimentales. Además, los valores de los ángulos disminuyen de 2 a 5° cambiando desde las conformaciones Ax-Anti, Ecu-G(+) o G(-) a la conformación Ecu-Anti.

Tabla 25. Angulos de valencia O-C-O (grados) para las distintas conformaciones de los compuestos 1 a 10.

Co	Ax-G(+)		Ax-Anti		Ec-G(+)		Ec-Anti		Ec-G(-)	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	112.1	106.5	*	*	109.8	103.5	109.4	*	109.7	103.5
2	113.8	109.0	111.4	*	112.2	106.8	108.5	*	111.2	105.8
3	113.7	109.0	111.6	106.7	112.0	106.9	109.2	103.5	111.3	105.8
4	113.6	108.9	111.5	106.6	112.1	106.7	109.1	103.3	111.2	105.7
5	113.7	108.9	111.5	106.5	112.0	106.6	109.0	103.3	110.9	105.5
6	113.4	108.7	111.4	106.4	111.8	106.7	109.0	103.2	111.3	105.7
7	113.6	108.8	111.7	106.6	112.1	106.8	107.0	101.0	111.3	105.8
8	113.4	108.6	110.1	105.0	113.3	108.1	107.0	101.1	111.2	105.4
9	113.7	108.8	109.7	104.6	116.1	111.5	106.4	100.4	111.2	105.4
10	113.8	111.1	*	*	116.1	106.8	*	*	111.1	105.8

*: Estas conformaciones se transforman en las respectivas conformaciones más estables.

Tal como puede observarse en la Tabla 25, las afirmaciones anteriores se confirman mediante la utilización del programa MM285 de tal manera que el ángulo O-C-O pasa de valores de 109° a 106° y 103° para las conformaciones anteriormente indicadas, en buen acuerdo con lo indicado en el párrafo precedente.

En la Tabla 26 se presentan los valores de los ángulo C2-O7-C8 y C6-O1-C2 para las distintas conformaciones de los compuestos 1 a 10 calculados con los programas MM2 y MM285, observándose que presentan valores muy concordantes con los presentados en las Tablas 22, 23 y 24 para los denominados ángulos O_1 y O_2 .

Tabla 26. Angulos de enlace (grados) del grupo acetálico para la conformación más estable, con el grupo alcoxi axial o ecuatorial.

Comp	C2-07-C8				C6-01-C2			
	axial		ecuatorial		axial		ecuatorial	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
1	---	---	---	---	113.20	114.23	112.04	111.55
2	112.60	113.42	112.39	113.39	113.04	114.27	112.31	111.88
3	112.86	113.70	112.71	113.66	113.01	114.26	112.30	111.88
4	113.05	113.95	112.89	113.85	113.03	114.28	112.32	111.89
5	113.26	114.12	113.00	113.97	113.06	114.30	112.36	111.91
6	113.39	114.28	113.24	114.26	113.08	114.34	112.37	111.95
7	113.16	114.07	112.89	114.08	113.05	114.32	112.38	111.95
8	113.89	114.70	114.18	114.71	113.09	114.35	112.30	111.85
9	116.82	117.36	116.67	117.14	113.10	114.36	112.37	111.89
10	112.74	113.52	112.40	113.39	112.92	114.13	112.24	111.80

Otro aspecto interesante a la hora de estudiar la agrupación acetálica desde el punto de vista teórico son las distancias de enlace involucradas en el mismo. Así, en la Tabla 24, en la que se observan valores experimentales medios, se observan variaciones de la distancia de enlace C2-O7 dependiendo de la conformación del grupo acetálico. Así por ejemplo, para esta distancia de enlace (C2-O7) al pasar del confórmero (+sc, +sc) al (ap, -sc) la distancia de enlace se reduce desde 1.403 a 1.383 Å, mientras que en el enlace O1-C2 se aprecia un alargamiento desde 1.416 a 1.428Å. A partir de los datos teóricos obtenidos por nosotros y que se muestran en las Tablas 4 y 5, se pueden concluir que el programa MM2 no describe adecuadamente la geometría del centro acetálico en cuanto a las distancias de enlace, ya que estas permanecen invariables al cambiar entre distintas conformaciones. Sin embargo, el programa MM285 sí da valores teóricos que presentan concordancia con los datos experimentales. Así por ejemplo, a partir de las Tablas 4 y 5 se puede ver que las distancias de enlace C2-O7 cambian de 1.407 a 1.395 Å y que las distancias O1-C2 van de 1.412 a 1.422 Å para los compuestos 1 a 10 al pasar de una conformación con el grupo alcoxi en posición axial a otra

ecuatorial.

A partir de los datos hasta ahora presentados puede decirse que los cálculos de Mecánica Molecular muestran una buena representación del efecto anomérico para derivados de 2-Alcoxitetrahidropiranos, mirando aspectos geométricos y energéticos del grupo acetálico. En orden de probar de una forma general la validez de los cálculos presentados hasta ahora y teniendo en cuenta que se disponía de datos experimentales de RMN en distintos disolventes, tanto de constantes de acoplamiento como de porcentajes de la conformación axial en el equilibrio conformacional, se realizaron distintos cálculos teóricos utilizando distintas constantes dieléctricas efectivas, a partir de los cuales se obtuvieron constantes de acoplamiento teóricas y porcentajes de población de los conformeros con disposición axial en el equilibrio conformacional de distintos compuestos. Tal como se dijo anteriormente, los resultados de estos cálculos se presentan en las Tablas 20 y 21, en las que se presentan los valores de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales, en comparación con los datos experimentales obtenidos en distintos disolventes. Los datos teóricos

presentados se han obtenido con MM2 y MM285 dando resultados bastante comparables.

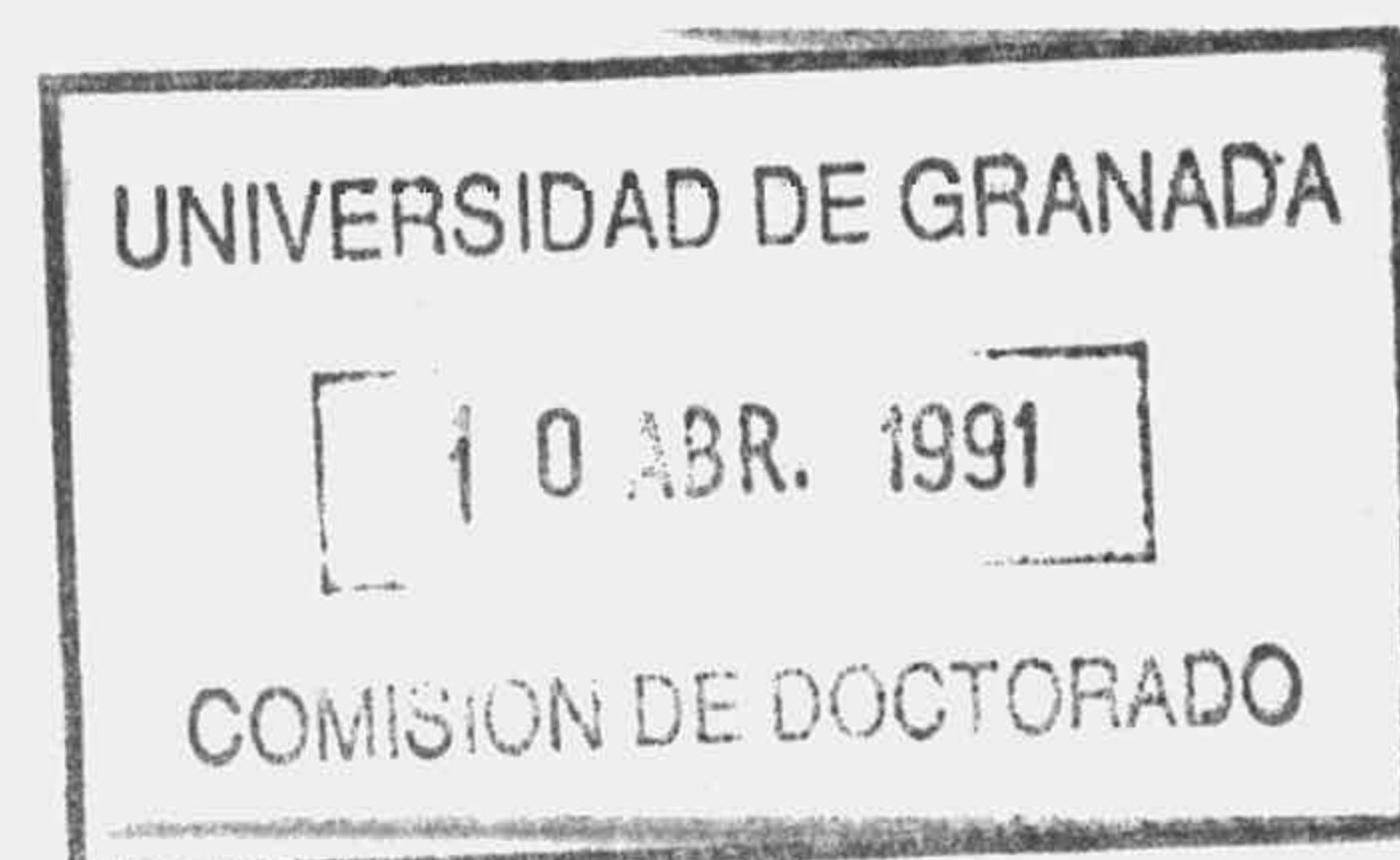
En la Tabla 20 se puede observar que los valores de $J_{2,3}$ y $J_{2,3'}$ para el 2-Metoxitetrahidropirano (2), aumentan a medida que lo hace la constante dieléctrica efectiva utilizada en los cálculos al cambiar desde 1.5 a 80, tendencia ésta que se observa igualmente en los valores experimentales. El incremento de los valores de las constantes de acoplamiento corresponde a una disminución en el % del conformero axial teórico, tal como se puede ver en la Tabla 21. Además, se observa un acuerdo muy bueno entre los valores teóricos y experimentales asociados.

Otro aspecto que se presenta en la Tabla 21, corresponde al cambio de volumen del grupo alcoxi en posición 2, observándose que el % de conformero axial en el equilibrio conformacional no depende del volumen del grupo alcoxi en 2, pues para cálculos con la misma constante dieléctrica efectiva se obtienen valores muy similares para los distintos compuestos; así por ejemplo, al pasar de los compuestos 2 al 3, al 8 ó al 9 en el que el grupo alcoxi

pasa de metoxi a etoxi, isopropoxi y terbutoxi, para $\epsilon=1.5$ pasan de valores de 88% a 91%, para $\epsilon=10$ de 73 a 76%, para $\epsilon=50$ de 70 a 72% cuando los cálculos se hacen con MM2, siendo los valores de MM285 bastante similares aunque un poco inferior por lo general. Sin embargo si se observa el cambio del % de conformación axial al cambiar de valor de constante dieléctrica efectiva para un mismo compuesto. Por ejemplo para el 2-Terbutoxitetrahidropirano (9) se pasa de valores de 91 a 75 y 72% al variar la constante dieléctrica de 1.5 a 10 y 50 respectivamente.

4.3-Cálculos realizados sobre derivados acetilados de metilpentopiranosidos.

A la vista del apartado anterior y en vista de la validez del procedimiento de Mecánica Molecular en derivados sencillos de tetrahidropirano, se pensó en extender la aplicación del método a derivados de monosacáridos. Así se realizaron estudios de Mecánica Molecular sobre derivados acetilados de pentopiranosidos, como son: α y β -metil-tri-O-acetil ribopiranosido (13 y 14); α y β -metil-tri-O-acetil



xilopiranosido (15 y 16); α y β - metil-tri-O-acetil
lixopiranosido (17 y 18); y α y β -metil-tri-O-acetil
arabinopiranosido, (Figura 2).

La elección de los anteriores compuestos se hizo teniendo en cuenta que se trata de derivados de monosacáridos con anillos de seis miembros y grupos protectores comunes como son acetales o metoxilo de amplia utilización en Química de Carbohidratos y además de todos ellos se poseen datos experimentales de constantes de acoplamiento con lo que los resultados obtenidos con Mecánica Molecular se podrán comparar con los datos experimentales disponibles (82b).

Los compuestos anteriores 13 a 20 se pueden encontrar en un equilibrio conformacional bastante complejo. Con respecto al anillo de tetrahidropirano pueden darse las dos posibles conformaciones sillas que corresponden a 1C_4 y 4C_1 en compuestos de configuración α en el centro anomérico y con el grupo metoxi ecuatorial y axial respectivamente o bien 4C_1 y 1C_4 en los compuestos de configuración anomérica β , y con el grupo metoxilo ecuatorial o axial

respectivamente. Además, se han de considerar las conformaciones resultantes del giro en las cadenas laterales de los sustituyentes en posiciones C1, C2, C3 y C4. Teniendo en cuenta que sobre C1 existe un grupo metoxilo y sobre C2, C3 y C4 tres grupos O-acetilo, el número posible de ángulos dihedros a girar es 7, dando lugar a 3^7 (2187) posibles conformaciones alternadas. Este esquema se puede simplificar bastante si se tiene en cuenta que el ángulo dihedro $C-O(sp^3)-C(sp^2)-O(sp^2)$ asociado a los grupos O-acetilos presentan tendencias conformacionales que hacen que el ángulo formado tienda a ser 0 ó 180° , por tanto, eliminando esos tres ángulos dihedros quedará un total de cuatro ángulos dihedros de cadenas laterales con un número de 81 conformaciones alternadas. Esto último se ha confirmado realizando cálculos para una estructura en los que se varían todos los ángulos dihedros posibles, considerando en el grupo acetoxilo los siguientes ángulos dihedros a girar: a) $C(\text{anillo})-O(sp^3)-C(sp^2)$ y b) $C(\text{anillo})-O(sp^3)-C(sp^2)-CH_3$.

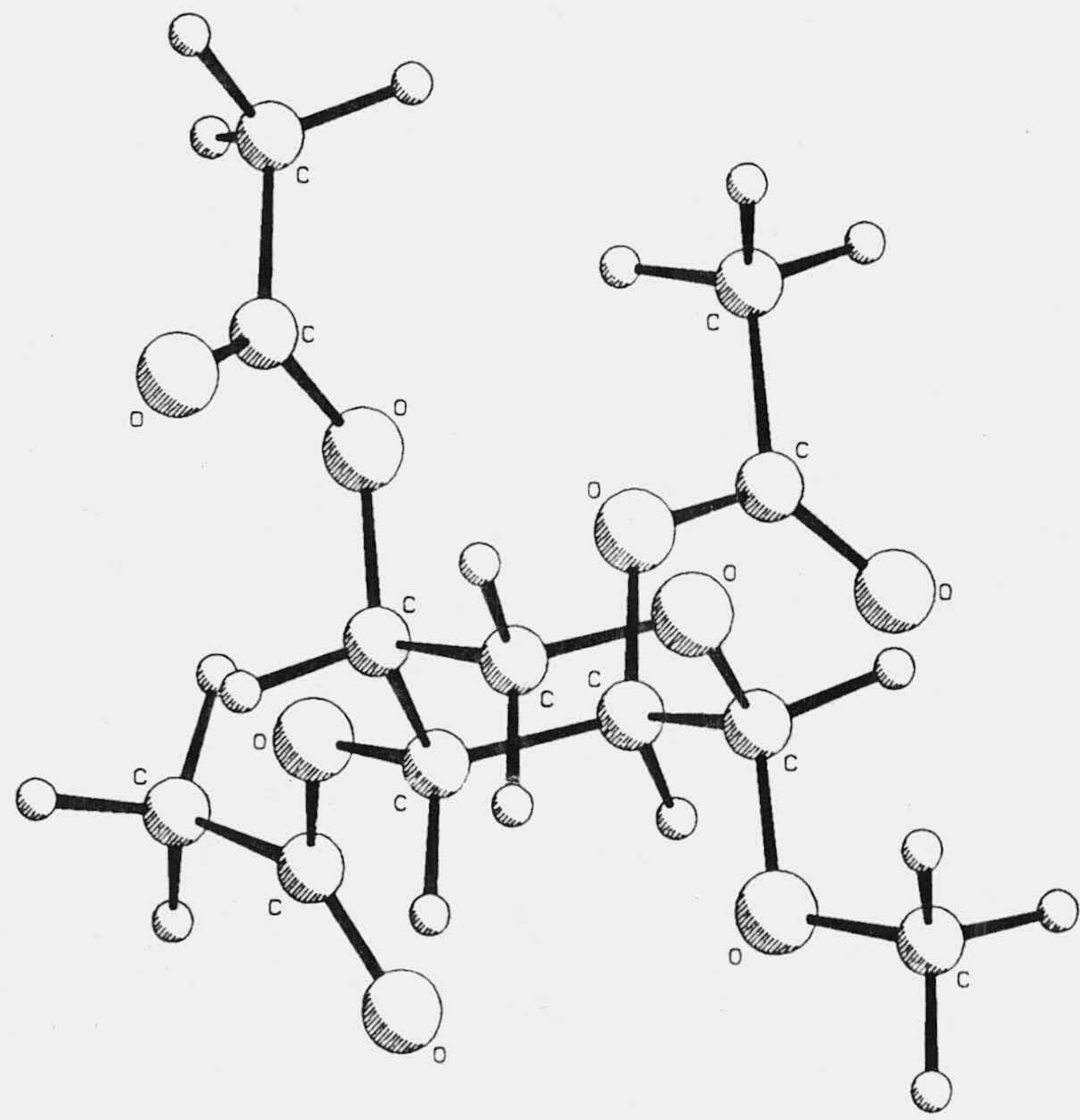
Todas las conformaciones de valores de energía en un rango adecuado (10 kcal/mol) con respecto a la de mínima

energía observadas, presentaban este ángulo b) Anti, lo cual confirmaba lo anteriormente indicado y es por lo que en el estudio del equilibrio conformacional de las estructuras 13 a 20 sólo se han tenido en cuenta los ángulos de tipo a) de los tres grupos O-acetilo y el ángulo dihedro asociado al grupo metoxilo del carbono anomérico.

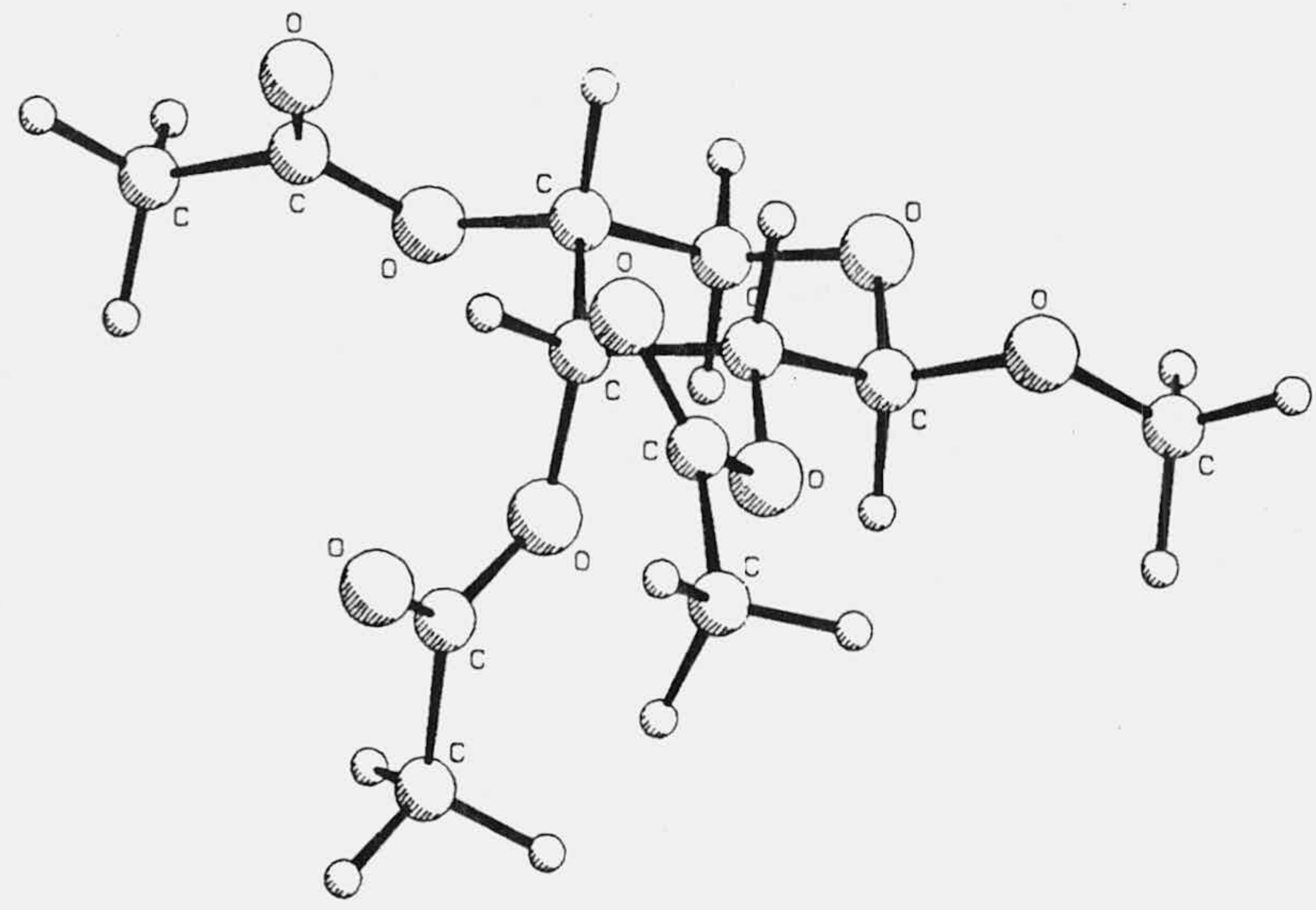
Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, el análisis del equilibrio conformacional de las estructuras 13 a 20 se ha efectuado de la siguiente forma: a partir de modelos moleculares fijando el ángulo dihedro tipo b) asociado al grupo O-acetilo en disposición Anti y mediante el programa 488 de QCPE, se obtiene una geometría inicial que se minimiza con el program MM2 llegando a una conformación, a partir de la cual, para obtener el equilibrio conformacional se usa la opción Ntree de la versión MM2 de Osawa (127) utilizando los tres ángulos dihedros tipo a) asociado al grupo metoxilo del carbono anomérico. Este esquema se realiza para las dos posibles conformaciones silla de cada estructura.

Teniendo en cuenta que los datos de constantes de

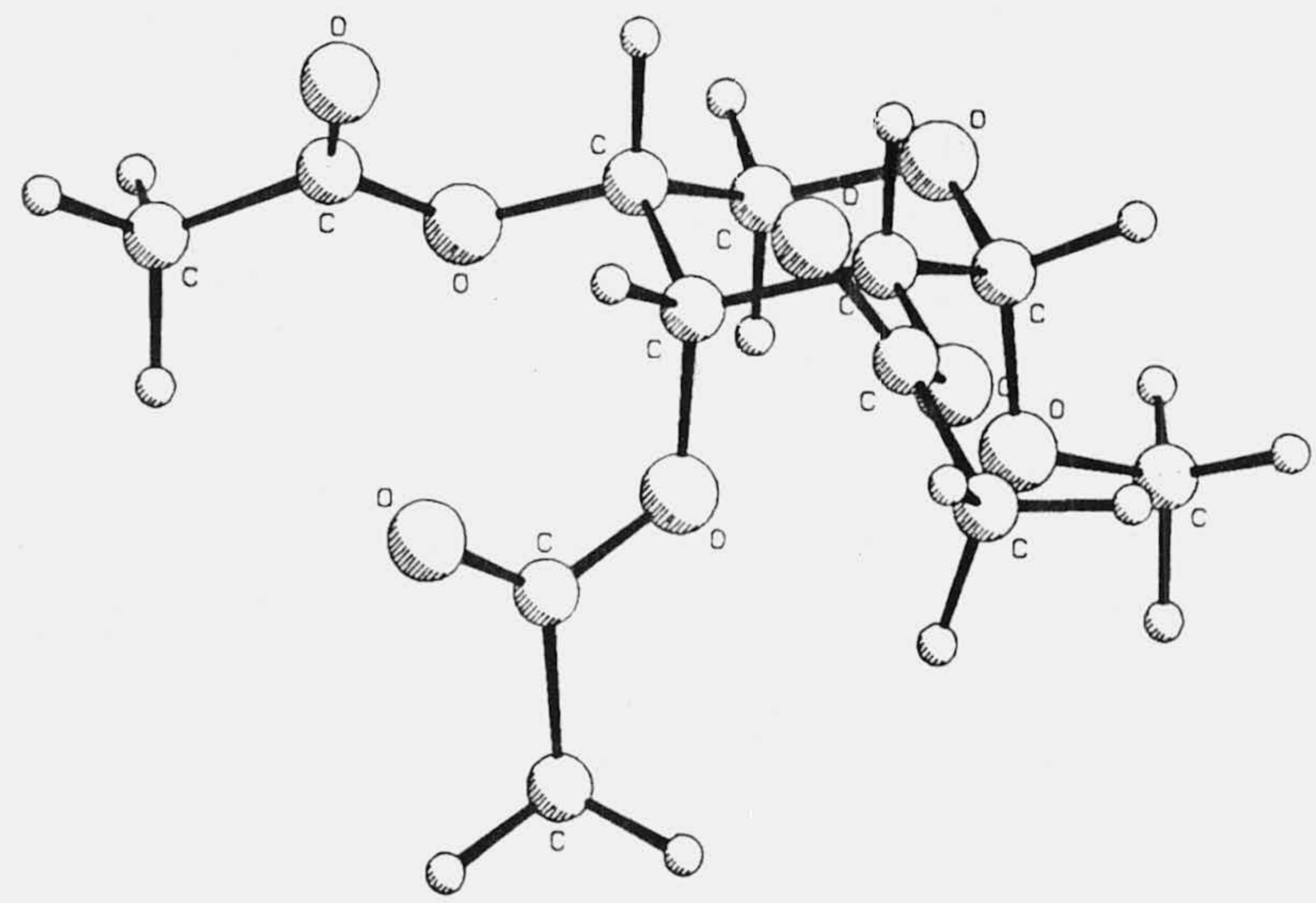
ERAX



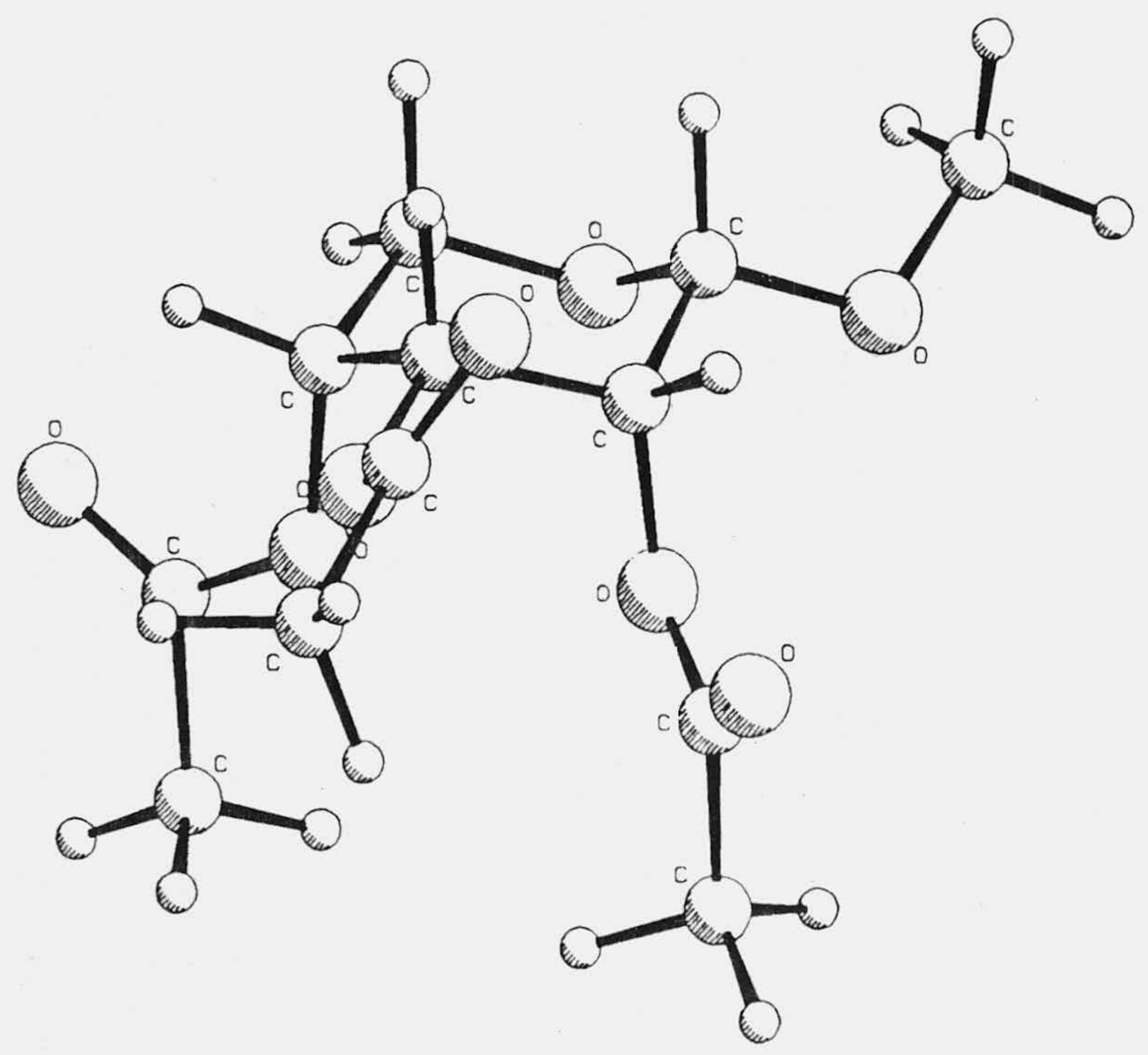
BRECU



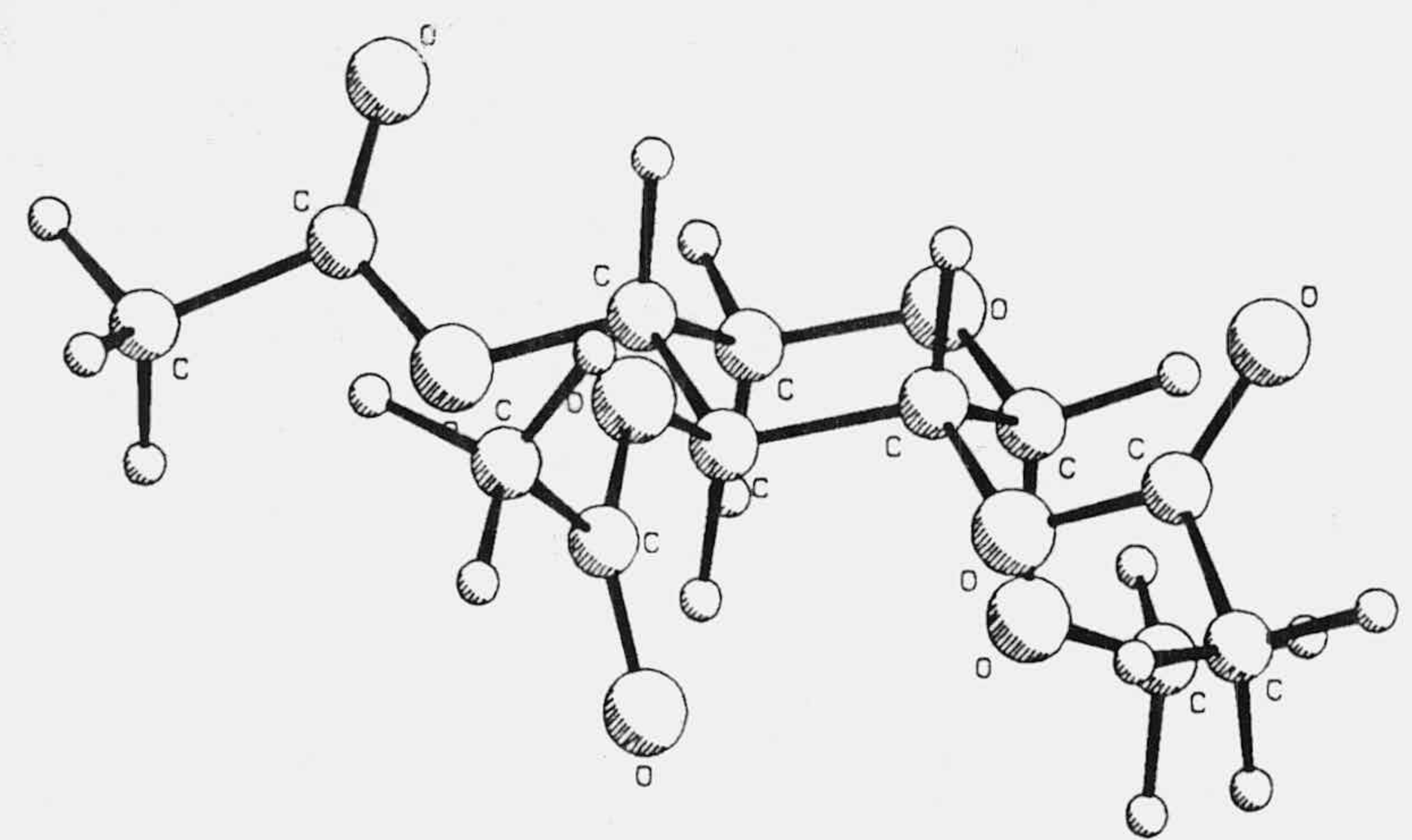
ARAX



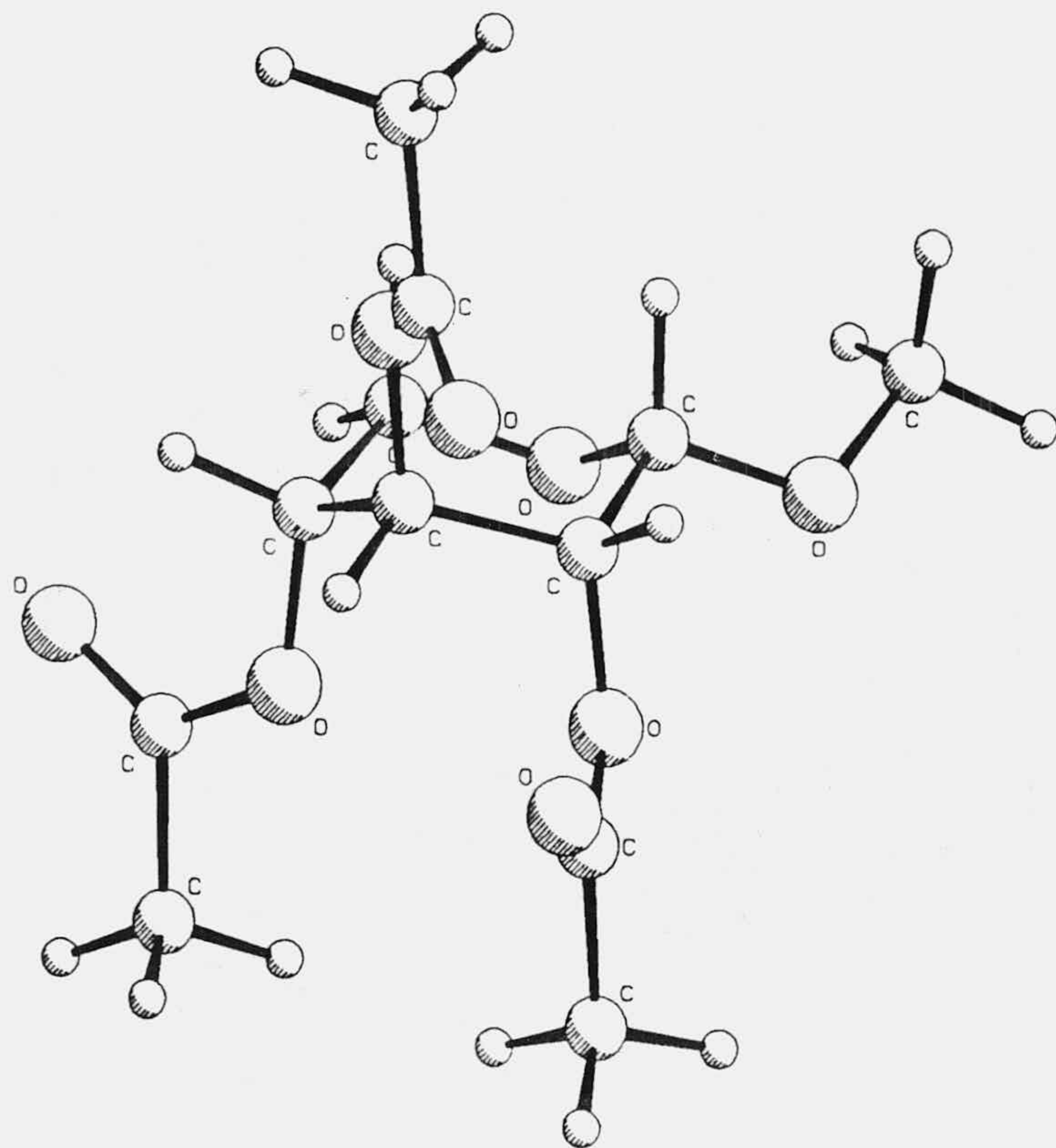
ARECU



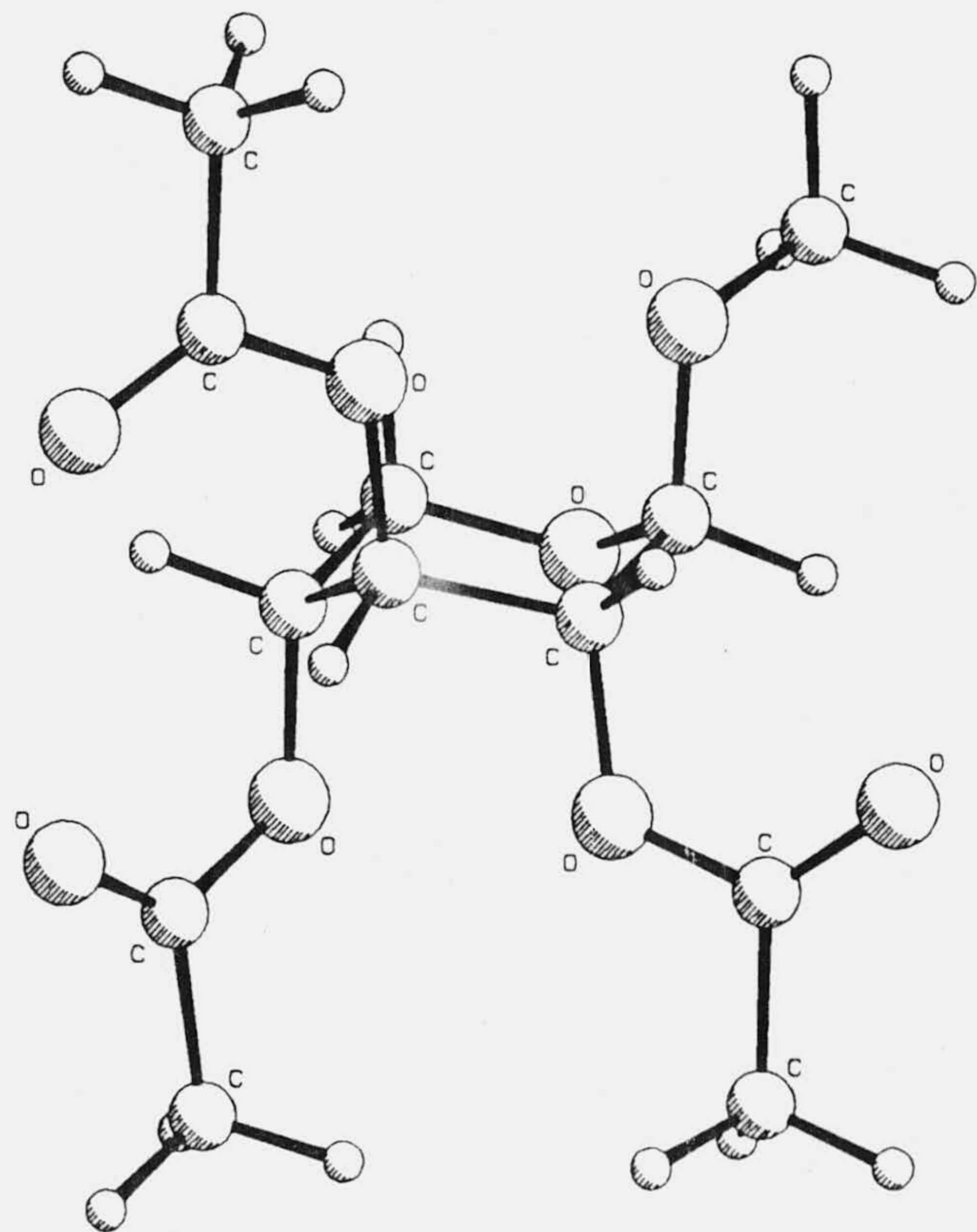
AXAX



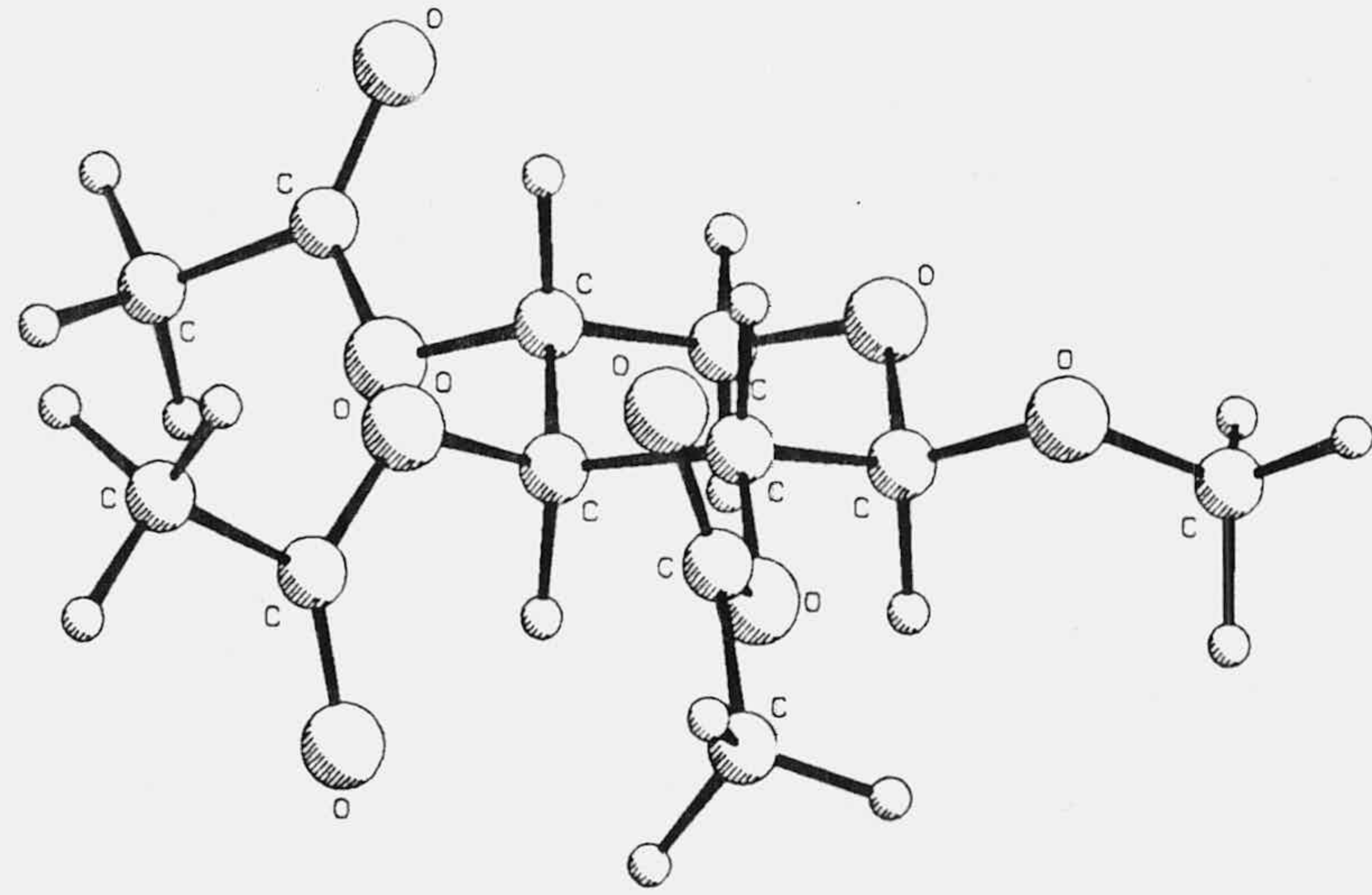
AXECU



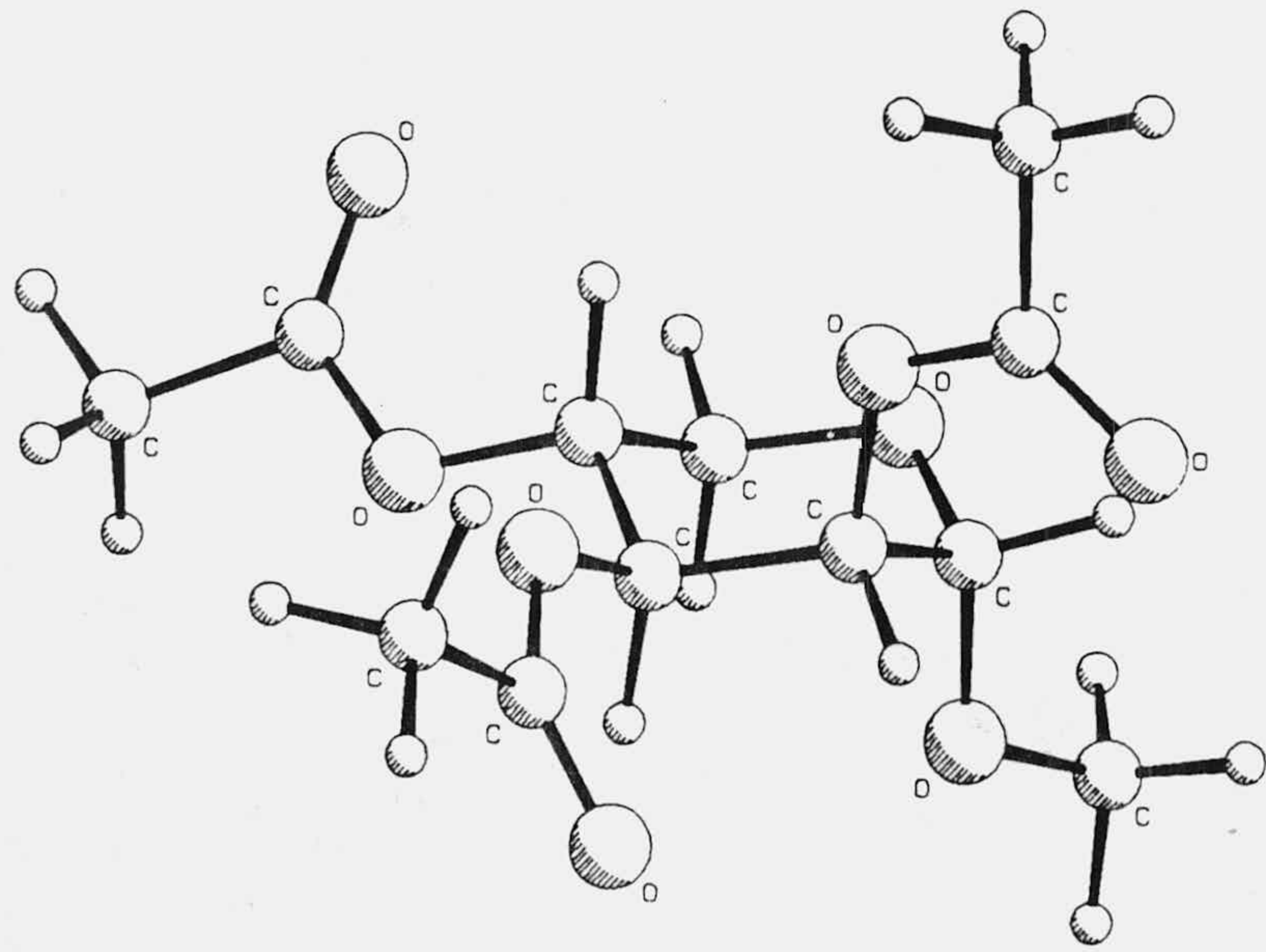
BXAX



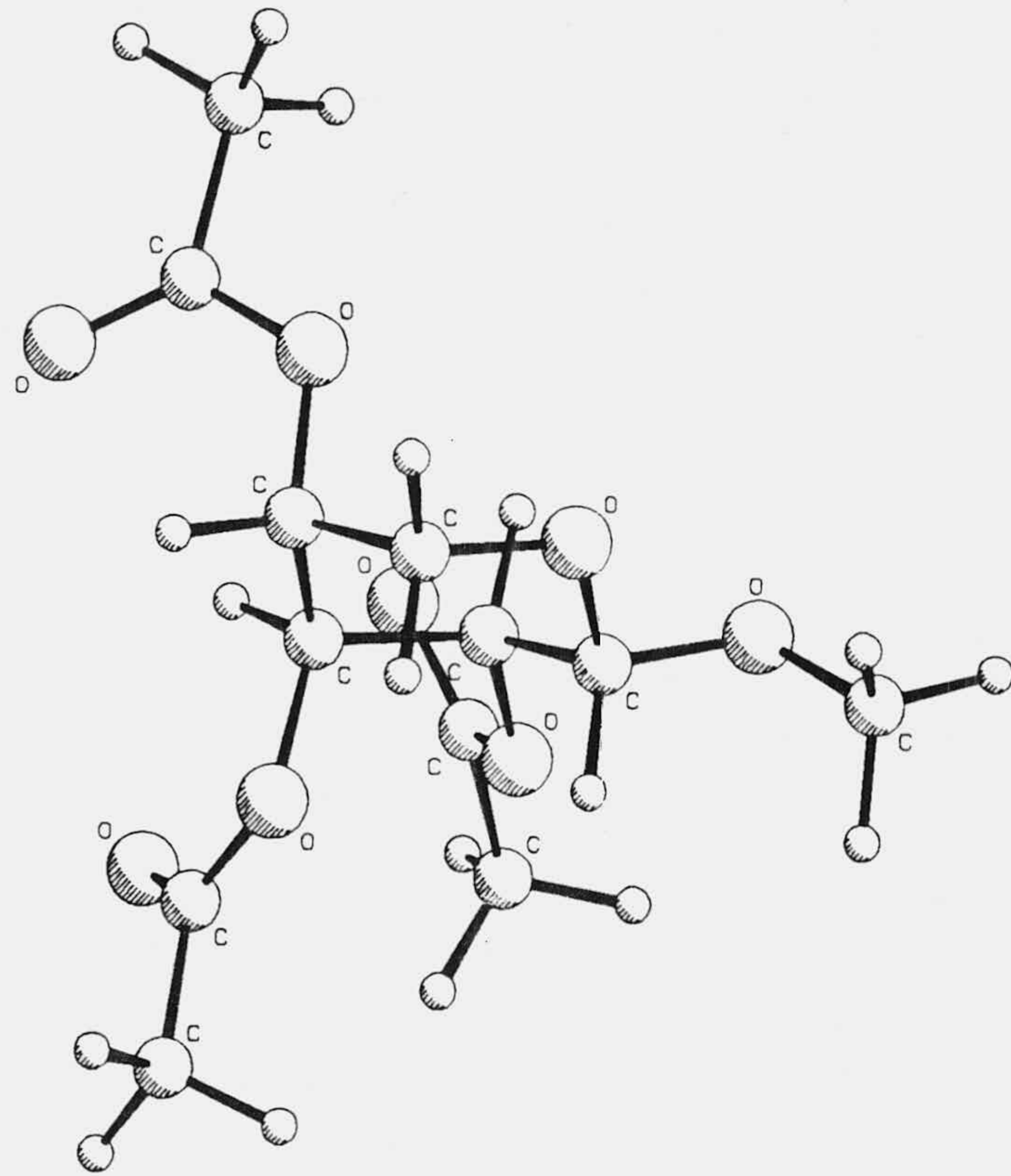
BXE 00



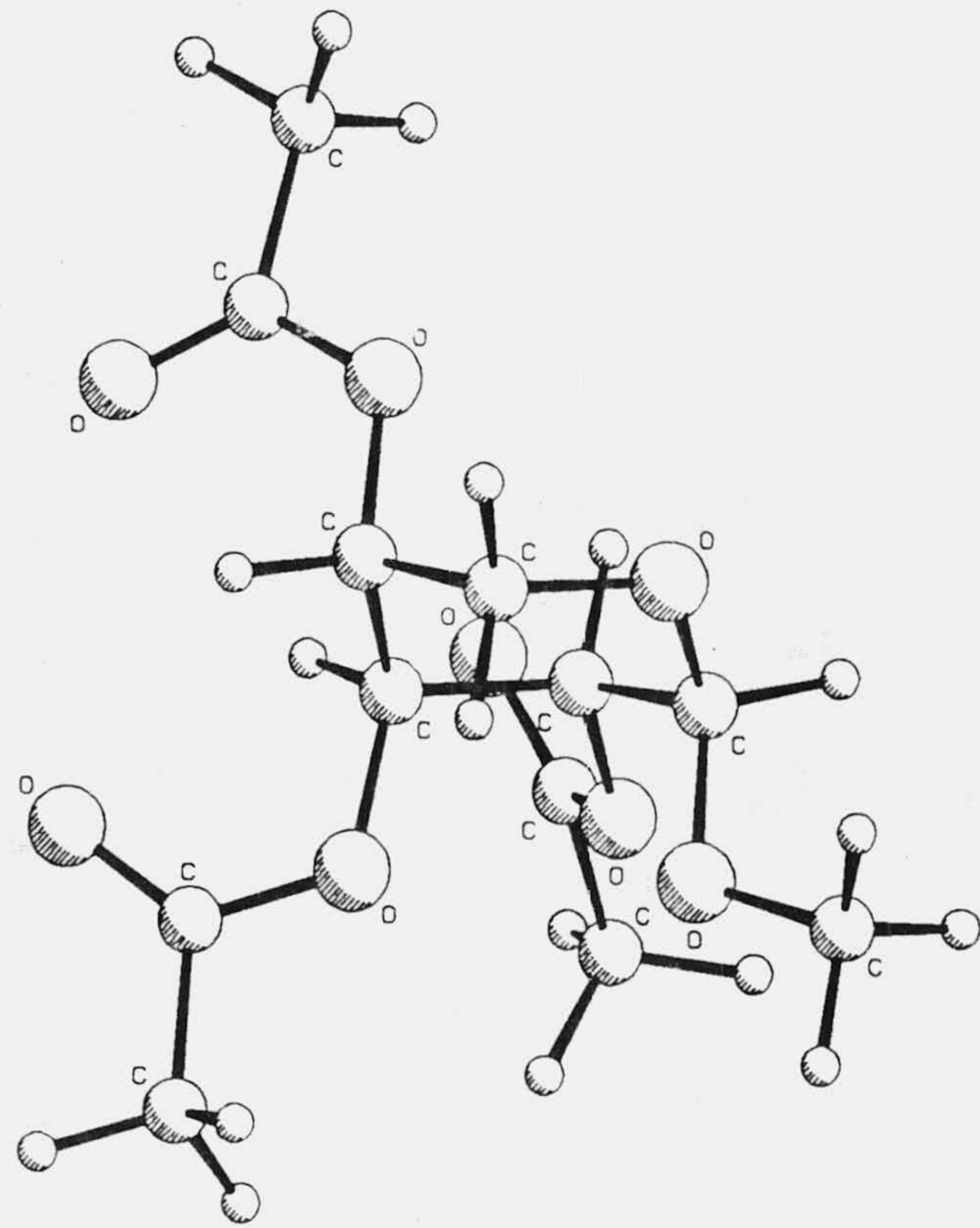
4LAX



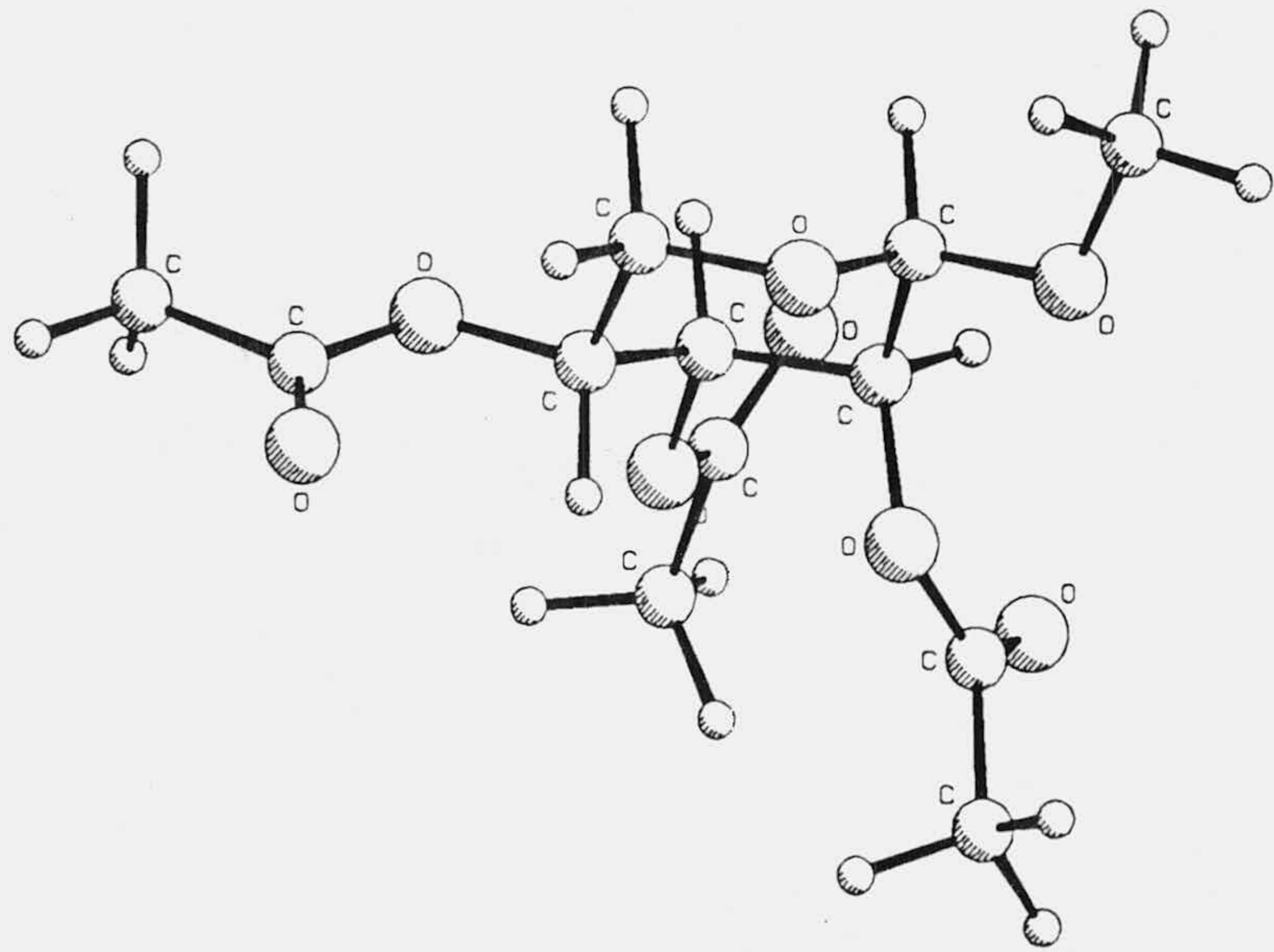
ALECU



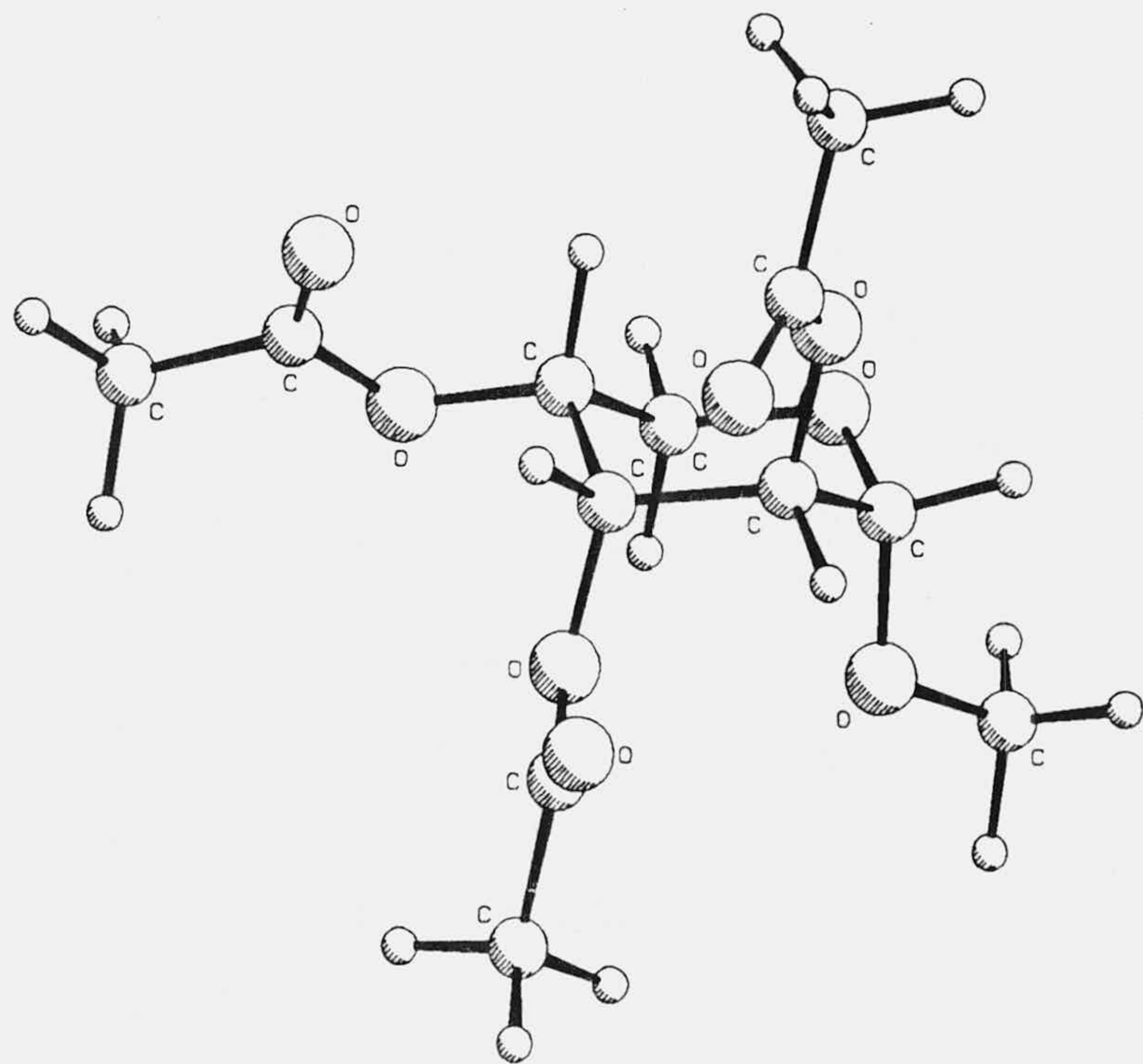
BLAX



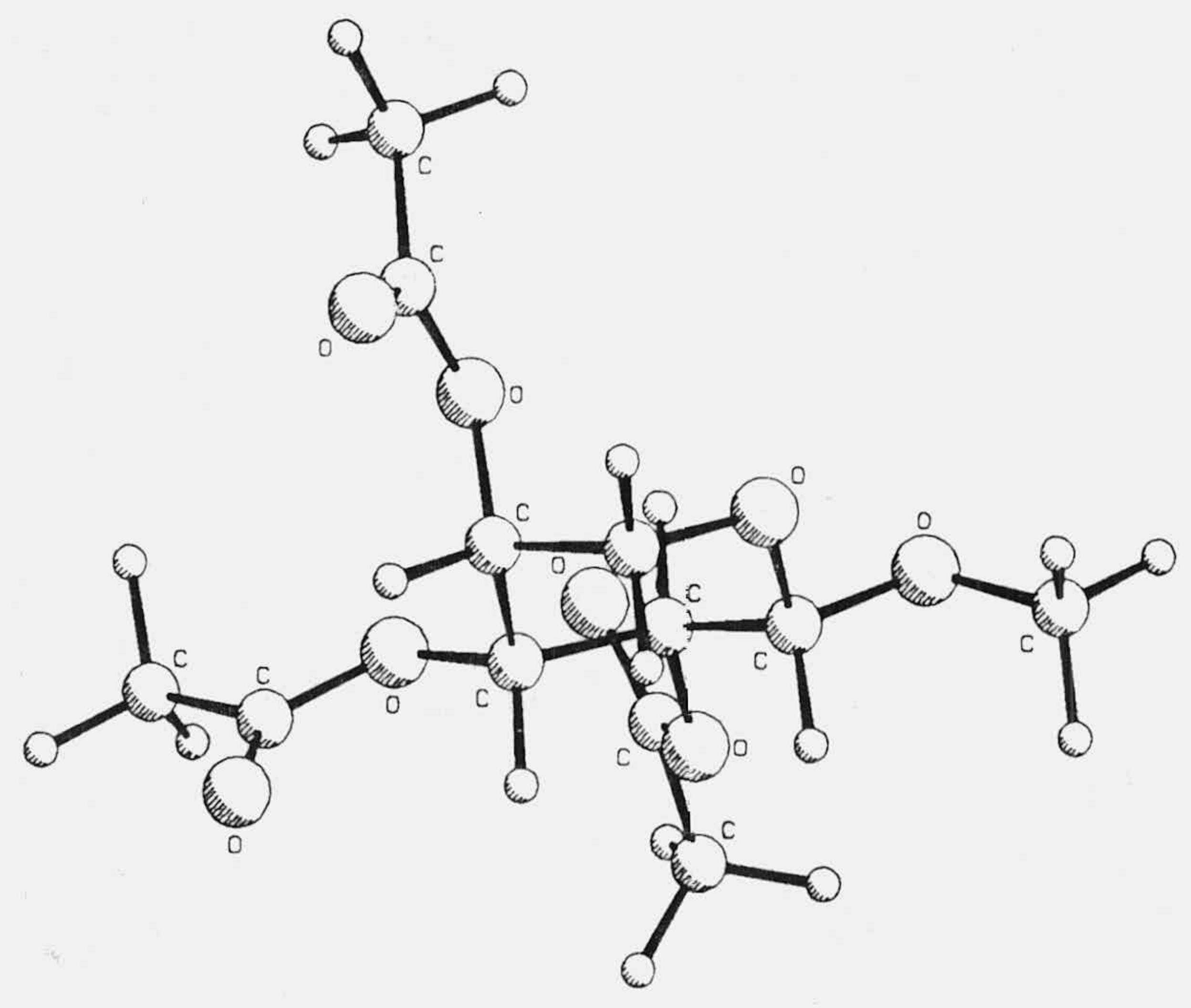
BLECU



MAAX

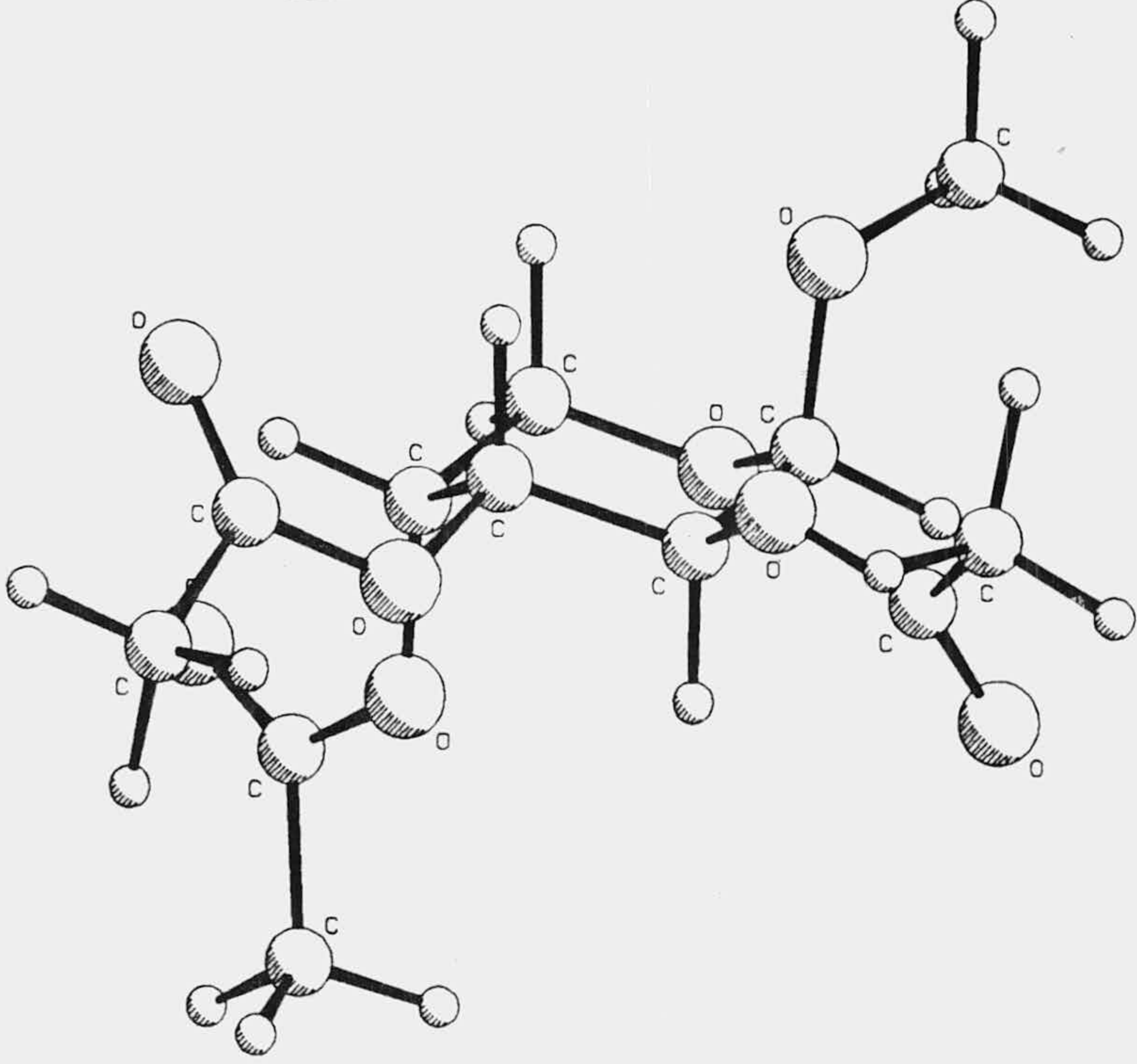


AAECU

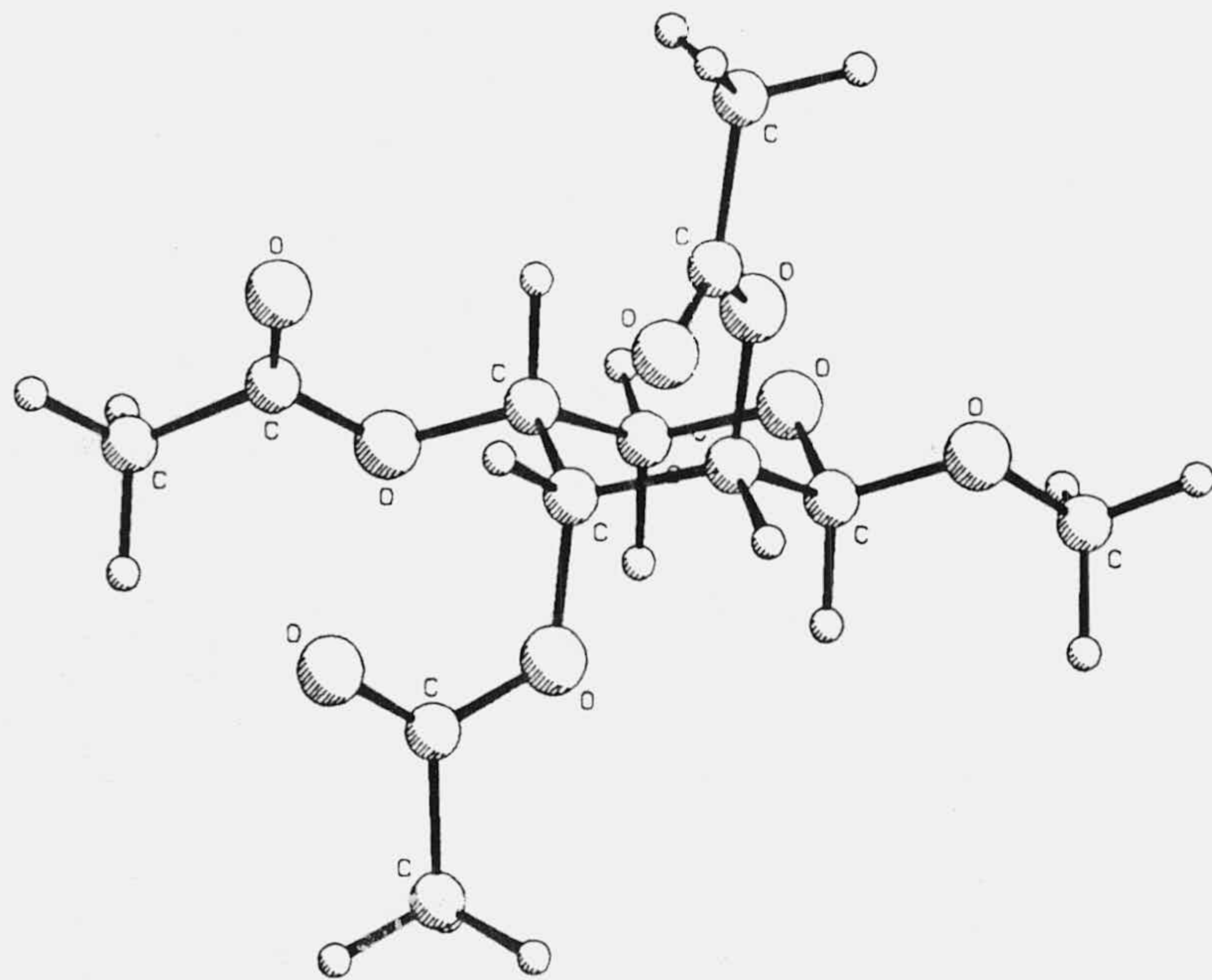


BAAX

UNIVERSIDAD DE GRANADA
10 ABR. 1991
COMISION DE DOCTORADO



BAFCU



acoplamiento experimentales están realizados en acetona deuterada, se han realizado cálculos usando valores de constantes dieléctricas efectivas de 1.5, 20 y 40.

Los resultados numéricos obtenidos se resumen a continuación. En las Tablas 27, 28 y 29, se presentan las energías estéricas de los confórmers más estables de las dos conformaciones silla y las diferencias de energía entre las mismas para las constantes dieléctricas efectivas 1.5, 20 y 40 respectivamente.

Las coordenadas cartesianas para estos mismos confórmers de energía mínima se encuentran listadas en en Apéndice 2, y una representación gráfica obtenida mediante ordenador a partir de las coordenadas cartesianas para la constante dieléctrica 40 se presenta en la Figura 30.

Tabla 27. Energías calculadas de los confórmers más estables y diferencias de energía para los compuestos 13 a 20, para $\epsilon=1.5$.

Comp	ΔH_s ax		ΔH_s ec		ΔH ec-ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
13	30.2143	31.5641	30.5271	32.0349	0.3128	0.4708
14	29.5035	30.9142	31.9149	33.2601	2.4114	2.3459
15	30.5693	31.9440	30.4905	31.7455	-0.0788	-0.1985
16	29.2649	30.6142	31.7827	33.3027	2.5178	2.6885
17	29.4788	30.8448	31.9920	33.5401	2.5132	2.6953
18	30.9298	32.3587	30.9535	32.1877	0.0237	-0.1710
19	29.7016	31.1088	31.6428	32.9079	1.9412	1.7991
20	30.3446	31.7301	30.6333	32.1137	0.2887	0.3836

Tabla 28. Energías calculadas de los conformeros más estables y diferencias de energía para los compuestos 13 a 20, para $\epsilon=20$.

Comp	ΔH_s ax		ΔH_s ec		ΔH ec-ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
13	19.5635	22.2547	19.1775	21.7419	-0.3860	-0.5128
14	19.1073	21.7744	20.1835	22.5783	1.0762	0.8039
15	20.1715	22.6378	19.5144	21.9008	-0.6571	-0.7370
16	19.0745	21.6941	20.4969	23.1570	1.4224	1.4629
17	19.3015	21.9266	20.3073	23.0332	1.0058	1.1066
18	20.2024	22.9043	19.7591	22.1234	-0.4433	-0.7809
19	19.4572	22.1798	20.4172	22.8515	0.9600	0.6717
20	19.7874	22.5007	19.5232	22.1431	-0.2642	-0.3576

Tabla 29. Energías calculadas de los confórmers más estables y diferencias de energía para los compuestos 13 a 20, para $\epsilon=40$.

Comp	ΔH_s ax		ΔH_s ec		ΔH ec-ax	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
13	19.0914	21.7479	18.7012	21.2135	-0.3900	-0.5344
14	18.6415	21.2755	19.6742	22.0219	1.0327	0.7464
15	19.6783	22.3860	19.0434	21.3767	-0.6349	-1.0093
16	18.6221	21.2041	20.0129	22.6286	1.3908	1.4245
17	18.8563	21.4475	19.7788	22.3526	0.9225	0.9051
18	19.7108	22.3823	19.2848	21.6100	-0.4260	-0.7723
19	19.0007	21.6907	19.9292	22.3230	0.9285	0.4176
20	19.2826	21.9633	19.0454	21.6199	-0.2372	-0.3434

En las Tablas 30 y 31, se presentan los datos geométricos más representativos del centro acetálico para los mínimos de energía que presentan el grupo metoxilo axial y ecuatorial respectivamente, para una constante dieléctrica de 1.5, comparándose los datos obtenidos con MM2 y MM285.

De igual forma y por comparación, en las Tablas 32 a 35 se presentan las distintas conformaciones del grupo acetálico que no vienen representadas por los mínimos expresados anteriormente. Así, en las Tablas 32 y 33, aquellas que presentan una conformación Anti para el ángulo dihedro con el grupo alcoxi axial y ecuatorial respectivamente, mientras que en las Tablas 34 y 35 se presenta la conformación gauche y con el grupo alcoxi axial y ecuatorial respectivamente. Los cálculos realizados en estas últimas cuatro tablas se han realizado con el programa MM285.

Tabla 30. Geometrías del centro acetálico para los mínimos de energía, en las conformaciones axiales, en los compuestos 13 a 20.

Comp ax	O1-C1-O2-C6		O1-C1		C1-O2	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
13	71.24	74.88	1.4265	1.4117	1.4263	1.4084
14	-70.22	-74.05	1.4267	1.4122	1.4269	1.4086
15	70.64	74.60	1.4263	1.4116	1.4270	1.4090
16	-70.12	-73.87	1.4265	1.4120	1.4266	1.4084
17	69.45	73.30	1.4259	1.4111	1.4264	1.4081
18	-71.01	-75.47	1.4257	1.4113	1.4272	1.4089
19	69.01	73.15	1.4264	1.4116	1.4266	1.4083
20	-71.07	-74.89	1.4262	1.4115	1.4263	1.4083

(Continuación Tabla 30)

Comp ax	O2-C6		C5-O1		E (kcal)		Conform
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	
13	1.4204	1.4167	1.4230	1.4194	30.2143	31.5641	(+sc,+sc)
14	1.4208	1.4168	1.4225	1.4191	29.5035	30.9142	(-sc,-sc)
15	1.4207	1.4167	1.4218	1.4183	30.5693	31.9440	(+sc,+sc)
16	1.4205	1.4167	1.4228	1.4193	29.2649	30.6142	(-sc,-sc)
17	1.4207	1.4168	1.4209	1.4174	29.4788	30.8448	(+sc,+sc)
18	1.4206	1.4167	1.4213	1.4179	30.9298	32.3587	(-sc,-sc)
19	1.4209	1.4169	1.4221	1.4187	29.7016	31.1088	(+sc,+sc)
20	1.4205	1.4167	1.4224	1.4189	30.3446	31.7301	(-sc,-sc)

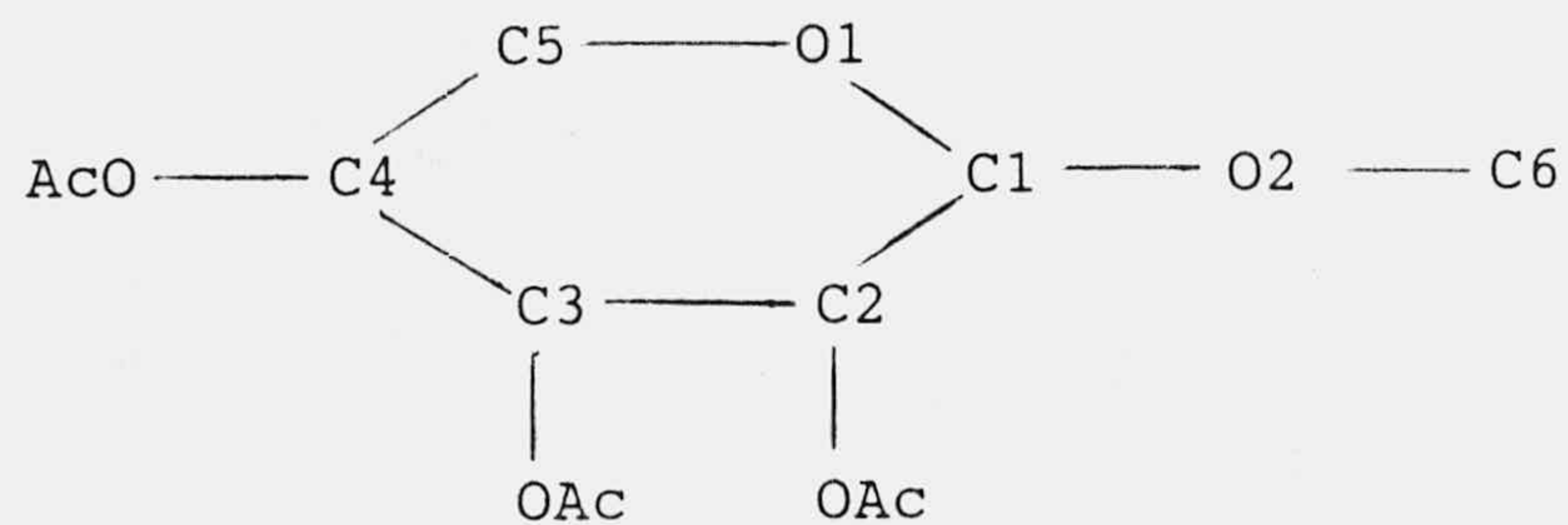


Tabla 31. Geometrías del centro acetálico para los mínimos de energía, en las conformaciones ecuatoriales, en los compuestos 13 a 20.

Comp ec	O1-C1-O2-C6		O1-C1		C1-O2	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
13	70.92	75.95	1.4260	1.4222	1.4281	1.3957
14	-74.86	-75.61	1.4282	1.4230	1.4277	1.3968
15	71.00	75.84	1.4262	1.4226	1.4288	1.3966
16	-70.84	-75.67	1.4253	1.4215	1.4280	1.3956
17	70.87	75.52	1.4249	1.4210	1.4278	1.3956
18	-71.00	-75.99	1.4251	1.4214	1.4291	1.3969
19	70.40	75.40	1.4263	1.4226	1.4289	1.3969
20	-70.98	-75.93	1.4259	1.4221	1.4280	1.3956

(Continuación Tabla 31)

Comp ec	O2-C6		C5-O1		E (kcal)		Conform
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	
13	1.4208	1.4174	1.4222	1.4181	30.5271	32.0349	(+sc, ap)
14	1.4206	1.4176	1.4228	1.4169	31.9149	33.2601	(-sc, ap)
15	1.4207	1.4173	1.4211	1.4171	30.4905	31.7455	(+sc, ap)
16	1.4210	1.4175	1.4217	1.4176	31.7827	33.3027	(-sc, ap)
17	1.4209	1.4175	1.4214	1.4171	31.9920	33.5401	(+sc, ap)
18	1.4209	1.4174	1.4201	1.4160	30.9535	32.1877	(-sc, ap)
19	1.4209	1.417	1.4208	1.4168	31.6428	32.9079	(+sc, ap)
20	1.4209	1.4175	1.4217	1.4176	30.6333	32.1137	(-sc, ap)

Tabla 32. Angulos dihedros (grados), y longitudes de enlace (Å), para las conformaciones Anti, con el grupo alcoxi axial, calculados con MM285.

Comp ax	A	C1-01	C1-02	C6-02	C5-01	Conform
13	179.888	1.4011	1.4242	1.4151	1.4206	(ap,+sc)
14	-180.000	1.4002	1.4250	1.4122	1.4214	(ap,-sc)
15	179.883	1.3990	1.4236	1.4162	1.4183	(ap,+sc)
16	-179.926	1.4035	1.4222	1.4130	1.4213	(ap,-sc)
17	179.915	1.4019	1.4226	1.4136	1.4200	(ap,+sc)
18	-179.905	1.3984	1.4234	1.4160	1.4177	(ap,-sc)
19	179.941	1.3982	1.4211	1.4154	1.4198	(ap,+sc)
20	-179.873	1.4009	1.4240	1.4150	1.4198	(ap,-sc)

A: ángulo dihedro C6-02-C1-01.

Tabla 33. Angulos dihedros (grados), y longitudes de enlace (Å), para las conformaciones Anti, con el grupo alcoxi ecuatorial, calculados con MM285.

Comp ec	A	C1-O1	C1-O2	C6-O2	C5-O1	Conform
13	179.916	1.4082	1.4107	1.4167	1.4179	(ap, ap)
14	-179.875	1.4117	1.4127	1.4140	1.4137	(ap, ap)
15	179.941	1.4121	1.4138	1.4150	1.4157	(ap, ap)
16	-180.000	1.4111	1.4102	1.4175	1.4179	(ap, ap)
17	179.817	1.4021	1.4134	1.4144	1.4117	(ap, ap)
18	-179.916	1.4103	1.4137	1.4152	1.4148	(ap, ap)
19	179.907	1.4113	1.4134	1.4158	1.4152	(ap, ap)
20	-179.941	1.4090	1.4115	1.4170	1.4180	(ap, ap)

A: ángulo dihedro C6-O2-C1-O1.

Tabla 34. Angulos dihedros (grados), y longitudes de enlace (Å), para las conformaciones Gauche, con el grupo alcoxi axial, calculados con MM285.

Comp ax	A	C1-01	C1-02	C6-02	C5-01	Conform
13	-59.996	1.4053	1.4176	1.4119	1.4176	(-sc,+sc)
14	71.477	1.4206	1.3989	1.4172	1.4179	(+sc,-sc)
15	---	---	---	---	---	(-sc,+sc)
16	96.130	1.4118	1.4172	1.4146	1.4171	(+sc,-sc)
17	-95.760	1.4105	1.4170	1.4153	1.4154	(-sc,+sc)
18	---	---	---	---	---	(+sc,-sc)
19	-101.477	1.4106	1.4175	1.4141	1.4158	(-sc,+sc)
20	---	---	---	---	---	(+sc,-sc)

A: ángulo dihedro C6-02-C1-01.

Tabla 35. Angulos dihedros (grados), y longitudes de enlace (Å), para las conformaciones Gauche, con el grupo alcoxi ecuatorial, calculados con MM285.

Comp ec	A	C1-01	C1-02	C6-02	C5-01	Conform
13	-67.015	1.4167	1.3993	1.4155	1.4195	(-sc, ap)
14	101.578	1.4112	1.4178	1.4144	1.4160	(+sc, ap)
15	-71.264	1.4202	1.3988	1.4174	1.4179	(-sc, ap)
16	67.408	1.4165	1.3990	1.4156	1.4193	(+sc, ap)
17	-66.185	1.4154	1.3995	1.4158	1.4185	(-sc, ap)
18	71.203	1.4189	1.3992	1.4172	1.4168	(+sc, ap)
19	-71.128	1.4202	1.3988	1.4175	1.4177	(-sc, ap)
20	67.783	1.4171	1.3989	1.4153	1.4195	(+sc, ap)

A: ángulo dihedro C6-02-C1-01.

En las Tablas 30 a 35 se presenta el ángulo dihedro indicado, las longitudes de enlace involucradas en el centro acetálico y la nomenclatura sinclinal (sc) o antiperiplanar (ap) relacionadas con la estructura del dimetoximetano (Figura 21). Los cálculos presentados se han realizado sobre los compuestos 13 a 20. Cuando en una entrada aparece un guión quiere decir que esa conformación no corresponde a un mínimo energía y por el proceso de optimización geométrica evoluciona a otro mínimo de energía más estable.

Mediante la utilización de la opción NTREE de la versión MM2 de Osawa y col. se obtiene un conjunto de conformaciones de energía mínima que se pueden considerar como representación del equilibrio conformacional de cada uno de los compuestos. Esta mezcla conformacional es la que se utiliza para, a partir de las geometrías y de las energías de cada una de los conformeros, calcular las constantes de acoplamiento teóricas.

En las Tablas 36 a 43 se resumen las mezclas conformacionales obtenidas, sus energías relativas respecto a la conformación de energía mínima y sus poblaciones

resultantes para los distintos compuestos de 13 a 20 respectivamente. En cada Tabla se comparan los resultados obtenidos con MM2 y MM285 y los cálculos realizados utilizando constantes dieléctricas efectivas de 1.5, 20 y 40. En las tablas se toman solamente aquellas conformaciones que contribuyen en más de un 1% en la mezcla conformacional. Para la nomenclatura de los distintos conformeros se utilizan las siguientes convenciones: axial o ecuatorial para indicar la disposición del grupo metoxi sobre el centro anomérico y g(+), g(-) o anti para las disposiciones de los ángulos dihedros del grupo metoxilo y los tres grupos acetato.

Tabla 36. % Población axial y energía relativa (kcal) calculadas, para cada conformero, con MM2 y MM285.

Comp 13 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G- A G- ax	0.000	24.278	0.579	5.725	0.610	5.779
A A A G- ax	0.392	12.523	0.738	4.375	0.763	4.463
A G- A A ax	0.407	12.199	0.441	7.219	0.443	7.656
A G- A G+ ax	1.505	1.909	2.284	0.321	2.315	0.324
A A A A ax	0.394	12.479	0.614	5.397	0.634	5.547
A A A G+ ax	1.886	1.003	2.437	0.248	2.467	0.251
A G- A G- ec	0.313	14.314	0.000	15.217	0.000	16.186
A G- G- G- ec	0.802	6.267	0.042	14.185	0.318	9.461
A G- A A ec	0.724	7.140	0.191	11.027	0.166	12.221
A G- G- A ec	0.695	7.501	0.249	9.993	0.233	10.913

(Continuación Tabla 36)

Comp 13 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G- A G- ax	0.000	26.754	0.678	5.623	0.722	5.700
A A A G- ax	0.376	14.164	0.790	4.652	0.833	4.727
A G- A A ax	0.401	13.596	0.547	7.015	0.567	7.410
A G- A G+ ax	1.654	1.636	---	---	---	---
A A A A ax	0.378	14.138	0.680	5.601	0.717	5.745
A A A G+ ax	2.022	0.879	---	---	---	---
A G- A G- ec	0.471	12.078	0.000	17.660	0.000	19.298
A G- G- G- ec	0.995	4.980	0.075	15.564	0.367	10.378
A G- A A ec	0.898	5.870	0.309	10.471	0.298	11.669
A G- G- A ec	0.895	5.904	0.366	9.516	0.358	10.542

$\delta_1=C2-C1-O2-C6$

$\delta_3=C4-C3-O-C$

$\delta_2=C3-C2-O-C$

$\delta_4=C5-C4-O-C$

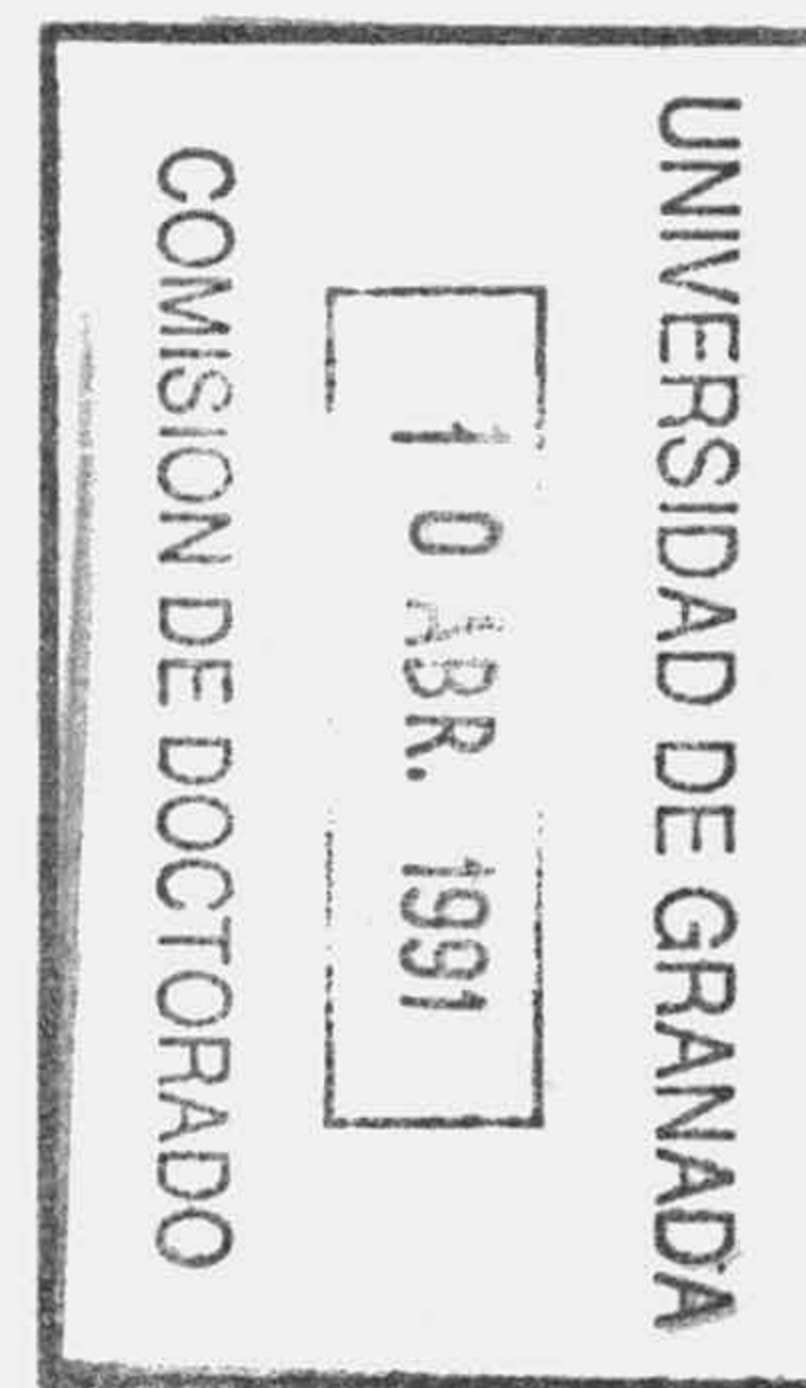


Tabla 37. % Población axial y energía relativa (kcal) calculadas, para cada confórmero, con MM2 y MM285.

Comp 14 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A A G- A ax	0.000	25.140	0.069	13.424	0.096	13.025
A G- G- A ax	0.547	9.979	0.453	7.021	0.471	6.915
A A A A ax	0.698	7.734	0.114	12.442	0.118	12.542
A A G- G- ax	0.464	11.482	0.026	14.437	0.034	14.472
A A A G- ax	0.635	8.602	0.000	15.084	0.000	15.320
A G- A A ax	0.699	7.723	0.458	6.962	0.478	6.836
A G- G- G- ax	0.586	9.349	0.194	10.870	0.203	10.867
A G- A G- ax	0.226	17.153	0.128	12.145	0.147	11.942
A G+ G- A ec	2.411	0.428	2.638	0.175	2.666	0.170

(Continuación Tabla 37)

Comp 14 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A A G- A ax	0.000	26.675	0.114	13.011	0.137	12.029
A G- G- A ax	0.605	9.600	0.576	5.960	0.588	5.622
A A A A ax	0.694	8.255	0.129	12.672	0.131	12.160
A A G- G- ax	0.466	12.140	0.023	15.178	0.030	14.432
A A A G- ax	0.618	9.388	0.000	15.768	0.000	15.172
A G- A A ax	0.781	7.133	0.556	6.168	0.553	5.960
A G- G- G- ax	0.649	8.907	0.239	10.532	0.245	10.021
A G- A G- ax	0.270	16.894	0.179	11.654	0.194	10.938
A G+ G- A ec	---	---	---	---	---	---

Tabla 38.% Población axial y energía relativa (kcal) calculadas, para cada conformero, con MM2 y MM285.

Comp 15 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon = 1.5$		$\epsilon = 20$		$\epsilon = 40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ G- A ax	0.223	8.842	0.867	3.206	0.891	3.069
A A G- A ax	0.079	11.289	0.866	3.213	0.945	2.802
A G+ A A ax	1.311	1.407	0.657	4.570	0.635	4.732
A G+ G- G- ax	0.771	3.506	1.124	2.077	1.146	1.994
A G+ A G- ax	1.321	1.384	0.848	3.331	0.832	3.390
A A A A ax	0.473	5.803	0.794	3.625	0.815	3.488
A A G- G- ax	0.636	4.405	1.100	2.162	1.131	2.048
A A A G- ax	0.530	5.271	0.935	2.858	0.958	2.741
A G+ G- A ec	0.000	12.897	0.000	13.868	0.003	13.753
A G- G- A ec	0.646	4.328	0.966	2.712	0.937	2.839
A A G- A ec	0.314	7.593	0.240	9.247	0.211	9.680
A G+ A A ec	0.337	7.295	0.194	9.988	0.195	9.956
A G+ G- G- ec	0.503	5.509	0.011	13.605	0.000	13.831
A G+ A G- ec	0.303	7.729	0.067	12.393	0.060	12.491
A G- A A ec	0.820	3.225	1.214	1.783	1.226	1.743
A G- G- G- ec	1.019	2.308	0.883	3.120	0.882	3.117
A G- A G- ec	0.793	3.376	1.043	2.382	1.052	2.339

(Continuación Tabla 38)

Comp 15 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon = 1.5$		$\epsilon = 20$		$\epsilon = 40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ G- A ax	0.389	7.366	0.737	4.851	1.258	2.104
A A G- A ax	0.199	10.166	1.229	2.113	1.285	2.012
A G+ A A ax	1.499	1.129	1.008	3.069	1.009	3.204
A G+ G- G- ax	0.963	2.794	1.486	1.369	1.526	1.339
A G+ A G- ax	1.521	1.089	1.193	2.244	1.200	2.321
A A A A ax	0.594	5.215	1.125	2.517	1.167	2.453
A A G- G- ax	0.774	3.844	1.440	1.480	1.488	1.427
A A A G- ax	0.647	4.766	1.249	2.042	1.295	1.977
A G+ G- A ec	0.000	14.217	0.032	15.956	0.047	16.293
A G- G- A ec	0.746	4.029	1.042	2.900	1.064	2.922
A A G- A ec	0.015	13.870	0.244	11.159	0.231	11.932
A G+ A A ec	0.322	8.259	0.240	11.240	0.252	11.516
A G+ G- G- ec	0.501	6.097	0.000	16.848	0.000	17.625
A G+ A G- ec	0.283	8.814	0.079	14.753	0.086	15.252
A G- A A ec	0.915	3.028	1.354	1.710	1.377	1.721
A G- G- G- ec	1.118	2.149	0.956	3.348	0.965	3.450
A G- A G- ec	0.889	3.168	1.154	2.400	1.168	2.452

Tabla 39. % Población axial y energía relativa (kcal) calculadas, para cada conformero, con MM2 y MM285.

Comp 16 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ G- A ax	0.000	20.652	0.113	11.908	0.103	12.178
A A G- A ax	0.050	18.976	0.048	13.287	0.063	13.020
A G+ A A ax	0.427	10.044	0.267	9.178	0.279	9.051
A G+ G- G- ax	0.453	9.611	0.067	12.857	0.069	12.890
A G+ A G- ax	0.360	11.235	0.102	12.132	0.113	11.984
A A A A ax	0.556	8.072	0.305	8.600	0.313	8.539
A A G- G- ax	0.506	8.790	0.000	14.405	0.000	14.493
A A A G- ax	0.454	9.588	0.132	11.533	0.140	11.438
A G+ G- A ec	2.518	0.294	1.422	1.303	1.391	1.383

(Continuación Tabla 39)

Comp <u>16</u> $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ G- A ax	0.000	21.037	0.186	12.001	0.209	11.646
A A G- A ax	0.039	19.695	0.094	14.019	0.112	13.708
A G+ A A ax	0.439	10.022	0.393	8.457	0.409	8.310
A G+ G- G- ax	0.458	9.698	0.114	13.540	0.122	13.476
A G+ A G- ax	0.352	11.599	0.183	12.056	0.196	11.893
A A A A ax	0.541	8.435	0.361	8.919	0.375	8.797
A A G- G- ax	0.506	8.949	0.000	16.426	0.000	16.571
A A A G- ax	0.427	10.221	0.130	13.194	0.138	13.119
A G+ G- A ec	2.689	0.224	1.463	1.388	1.424	1.494

Tabla 40.% Población axial y energía relativa (kcal) calculadas, para cada conformero, con MM2 y MM285.

Comp 17 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon = 1.5$		$\epsilon = 20$		$\epsilon = 40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A A G- A ax	1.636	1.022	1.255	1.289	1.241	1.311
A A A A ax	0.222	11.139	0.084	9.315	0.095	9.080
A A G+ A ax	0.000	16.203	0.000	10.739	0.004	10.597
A A G+ G+ ax	1.266	1.909	0.856	2.528	0.844	2.564
A A G+ G- ax	0.260	10.441	0.034	10.144	0.039	9.985
A A A G+ ax	1.573	1.136	0.825	2.666	0.807	2.731
A A A G- ax	0.309	9.608	0.001	10.715	0.000	10.669
A G- A A ax	0.351	8.956	0.114	8.865	0.110	8.854
A G- G+ A ax	0.216	11.243	0.129	8.631	0.139	8.433
A G- G+ G+ ax	1.264	1.915	0.963	2.109	0.952	2.138
A G- G+ G- ax	0.267	10.326	0.146	8.391	0.155	8.207
A G- A G+ ax	1.408	1.503	0.819	2.690	0.799	2.768
A G- A G- ax	0.246	10.692	0.018	10.415	0.017	10.363
A G- G+ G- ec	2.513	0.232	1.144	1.556	1.105	1.650

(Continuación Tabla 40)

Comp 17 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon = 1.5$		$\epsilon = 20$		$\epsilon = 40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A A G- A ax	1.705	0.901	1.406	1.117	1.390	1.143
A A A A ax	0.166	12.120	0.097	10.194	0.106	10.014
A A G+ A ax	0.000	16.051	0.026	11.498	0.036	11.267
A A G+ G+ ax	1.378	1.565	1.000	2.218	0.983	2.276
A A G+ G- ax	0.201	11.436	0.015	11.714	0.020	11.568
A A A G+ ax	1.623	1.035	0.944	2.439	0.924	2.511
A A A G- ax	0.262	10.311	0.000	12.017	0.000	11.970
A G- A A ax	0.303	9.624	0.186	8.775	0.186	8.737
A G- G+ A ax	0.201	11.422	0.197	8.614	0.206	8.455
A G- G+ G+ ax	1.382	1.554	1.153	1.713	1.136	1.756
A G- G+ G- ax	0.212	11.220	0.173	8.972	0.182	8.796
A G- A G+ ax	1.477	1.324	1.002	2.213	0.979	2.291
A G- A G- ax	0.209	11.269	0.076	10.574	0.077	10.512
A G- G+ G- ec	2.695	0.169	1.107	1.853	1.051	2.026

Tabla 41. % Pobl.axial y energía relativa (kcal) calculadas con MM2 y MM285.

Comp 18 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A A A A ax	0.000	13.193	0.461	7.390	0.484	7.067
A G- A A ax	1.383	1.277	0.543	6.433	0.510	6.766
A A G+ A ax	0.857	3.104	0.443	7.614	0.426	7.791
A A A G- ax	0.142	10.380	0.657	5.306	0.685	5.031
A A G+ G- ax	0.241	8.782	0.732	4.674	0.755	4.469
A G- G+ A ax	1.449	1.142	0.662	5.260	0.629	5.528
A G- A G- ax	0.834	3.225	0.449	7.545	0.434	7.693
A G- G+ G- ax	0.177	9.788	0.614	5.703	0.638	5.446
A G- A G- ec	0.024	12.675	0.000	16.101	0.000	16.001
A G+ A G- ec	0.280	8.215	0.793	4.215	0.804	4.111
A G- A A ec	0.192	9.545	0.115	13.264	0.105	13.412
A G- A G+ ec	0.668	4.269	0.847	3.848	0.852	3.795
A G+ A A ec	0.235	8.874	0.877	3.660	0.891	3.552

(Continuación Tabla 41)

Comp 18 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A A A A ax	0.171	12.287	0.824	5.871	0.851	5.551
A G- A A ax	1.667	0.982	1.039	4.082	1.011	4.240
A A G+ A ax	1.026	2.899	0.781	6.316	0.772	6.344
A A A G- ax	0.302	9.849	1.012	4.277	1.040	4.036
A A G+ G- ax	0.421	8.049	1.090	3.747	1.118	3.539
A G- G+ A ax	1.671	0.975	1.073	3.855	1.045	4.002
A G- A G- ax	1.089	2.607	0.816	5.949	0.806	5.992
A G- G+ G- ax	0.417	8.107	0.999	4.369	1.026	4.134
A G- A G- ec	0.000	16.402	0.000	23.623	0.000	23.387
A G+ A G- ec	0.342	9.198	0.888	5.270	0.895	5.155
A G- A A ec	0.133	13.103	0.137	18.749	0.126	18.912
A G- A G+ ec	0.645	5.521	0.936	4.863	0.938	4.795
A G+ A A ec	0.292	10.020	1.002	4.348	1.014	4.216

UNIVERSIDAD DE GRANADA
 COMISION DE DOCTORADO
 10 ABR. 1991

Tabla 42.% Población axial y energía relativa (kcal) calculadas, para cada confórmero, con MM2 y MM285.

Comp 19 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ A A ax	0.000	16.552	0.092	10.138	0.160	9.304
A A A A ax	0.429	8.012	0.040	11.058	0.047	11.253
A G+ G+ A ax	0.132	13.237	0.303	7.097	0.411	6.089
A G+ A G+ ax	1.568	1.170	1.087	1.888	1.087	1.943
A G+ A G- ax	0.155	12.747	0.110	9.824	0.096	10.371
A G+ G+ G- ax	0.424	8.088	0.405	5.968	0.429	5.905
A A G+ A ax	0.018	16.046	0.107	9.878	0.131	9.771
A A A G- ax	0.585	6.159	0.000	11.837	0.000	12.187
A A G+ G+ ax	1.574	1.160	1.189	1.589	1.184	1.648
A A G+ G- ax	0.278	10.346	0.169	8.899	0.188	8.864
A G+ A G- ec	1.941	0.623	1.049	2.011	1.032	2.133

(Continuación Tabla 42)

Comp 19 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ A A ax	0.000	17.489	0.158	9.515	0.178	9.131
A A A A ax	0.382	9.170	0.046	11.481	0.054	11.263
A G+ G+ A ax	0.176	12.982	0.394	6.384	0.421	6.060
A G+ A G+ ax	1.676	1.031	1.250	1.503	1.246	1.503
A G+ A G- ax	0.176	12.993	0.139	9.810	0.152	9.551
A G+ G+ G- ax	0.428	8.484	0.434	5.967	0.453	5.747
A A G+ A ax	0.021	16.868	0.147	9.687	0.170	9.268
A A A G- ax	0.558	6.817	0.000	12.415	0.000	12.345
A A G+ G+ ax	1.709	0.976	1.348	1.274	1.340	1.284
A A G+ G- ax	0.240	11.659	0.160	9.478	0.179	9.125
A G+ A G- ec	1.799	0.837	0.743	3.539	0.717	3.674

Tabla 43.% Población axial y energía relativa (kcal) calculadas, para cada conformero, con MM2 y MM285.

Comp 20 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM2					
	$\epsilon = 1.5$		$\epsilon = 20$		$\epsilon = 40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ A A ax	0.114	13.336	0.477	5.808	0.432	6.300
A A A A ax	0.460	7.440	0.620	4.558	0.647	4.379
A G+ G+ A ax	1.303	1.790	0.264	8.315	0.237	8.751
A G+ A G- ax	0.000	16.172	0.481	5.761	0.516	5.464
A G+ G+ G- ax	0.468	7.331	0.462	5.956	0.482	5.791
A A G+ A ax	1.104	2.505	0.404	6.567	0.393	6.728
A A A G- ax	0.367	8.706	0.629	4.487	0.663	4.263
A A G+ G- ax	0.335	9.179	0.510	5.488	0.538	5.262
A G+ A A ec	0.289	9.929	0.033	12.283	0.039	12.228
A G+ G+ A ec	1.129	2.402	0.242	8.625	0.250	8.564
A G+ A G+ ec	1.201	2.128	1.021	2.317	1.027	2.304
A G+ A G- ec	0.397	8.274	0.000	12.992	0.000	13.063
A G+ G+ G- ec	1.327	1.718	1.333	1.366	1.347	1.342
A G+ G+ G- ec	0.764	4.449	0.311	7.679	0.314	7.684
A A G+ A ec	0.807	4.140	0.339	7.324	0.337	7.399

(Continuación Tabla 43)

Comp 20 $\delta_1-\delta_2-\delta_3-\delta_4$	MM285					
	$\epsilon = 1.5$		$\epsilon = 20$		$\epsilon = 40$	
	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax	E(Rel) kcal	% Pobl ax
A G+ A A ax	0.133	13.331	0.530	5.747	0.562	5.580
A A A A ax	0.461	7.660	0.694	4.359	0.732	4.188
A G+ G+ A ax	1.321	1.792	0.358	7.690	0.343	8.077
A G+ A G- ax	0.000	16.683	0.570	5.374	0.616	5.099
A G+ G+ G- ax	0.493	7.253	0.513	5.914	0.543	5.761
A A G+ A ax	1.101	2.598	0.464	6.421	0.466	6.564
A A A G- ax	0.354	9.178	0.679	4.468	0.721	4.271
A A G+ G- ax	0.343	9.351	0.568	5.385	0.607	5.172
A G+ A A ec	0.384	8.727	0.054	12.847	0.063	12.975
A G+ G+ A ec	0.643	5.629	0.304	8.415	0.316	8.461
A G+ A G+ ec	1.323	1.784	1.099	2.199	1.179	1.968
A G+ A G- ec	0.498	7.198	0.000	14.070	0.000	14.427
A G+ G+ G- ec	1.472	1.387	1.442	1.231	1.459	1.227
A G+ G+ G- ec	0.877	3.791	0.322	8.161	0.329	8.281
A A G+ A ec	0.902	3.638	0.355	7.720	0.353	7.950

Las constantes de acoplamiento obtenidas a partir de la mezcla conformacional, indicado anteriormente, mediante el programa 3JHH, se presentan en la Tabla 44, en la cual se comparan las constantes de acoplamiento medias calculadas para los protones de C1, C2, C3, C4 y C5, calculadas con MM2 y MM285 y con constantes dieléctricas 1.5, 20 y 40. En la Tabla se comparan con las constantes de acoplamiento experimentales.

De acuerdo con los cálculos realizados, cuyos resultados numéricos se han expresado en las tablas anteriores, al igual que en el caso de los 2-alcoxitetrahidropiranos, se puede corroborar en primer lugar que los cálculos de Mecánica Molecular presentados se pueden utilizar para predecir geometrías, energías estéricas o calores de formación, así como realizar un análisis conformacional de las estructuras 13 a 20. En segundo lugar, y a partir de las geometrías y energías de las mezclas conformacionales anteriores, se pueden calcular constantes de acoplamiento medias para cada uno de esos compuestos.

Tabla 44. Constantes de acoplamiento y % Población axial para los compuestos 13 a 20, calculados con MM2 y MM285, para distintas constantes dieléctricas.

C	ϵ	$J_{4,5}$		$J_{4,5'}$		$J_{3,4}$		$J_{2,3}$		$J_{1,2}$	
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
13	1.5	3.71	4.02	7.71	8.26	3.09	3.03	3.18	3.22	2.85	3.02
	20	3.18	3.19	6.39	6.22	3.15	3.14	3.16	3.19	2.49	2.52
	40	3.24	3.23	6.52	6.33	3.15	3.14	3.16	3.19	2.52	2.55
	exp	3.9		7.7		3.3		3.4		3.3	
14	1.5	1.35	1.40	2.60	2.43	3.14	3.09	3.21	3.22	2.29	2.26
	20	1.56	1.70	2.96	3.12	3.12	3.05	3.17	3.18	2.54	2.71
	40	1.58	1.88	3.00	3.50	3.12	3.05	3.17	3.17	2.57	2.97
	exp	3.0		5.2		3.4		3.6		4.0	
15	1.5	2.78	2.57	6.15	5.55	3.04	3.04	6.68	7.17	5.39	5.74
	20	2.08	1.92	4.71	4.18	3.05	3.06	7.90	8.36	6.40	6.67
	40	2.05	1.80	4.64	3.95	3.05	3.07	7.96	8.56	6.45	6.83
	exp	1.7		3.1		3.7		9.0		6.1	
16	1.5	1.16	1.22	2.65	2.53	3.00	2.95	9.73	9.74	3.50	3.49
	20	1.32	1.28	2.89	2.61	3.00	2.92	9.53	9.70	3.44	3.48
	40	1.33	1.33	2.92	2.70	2.99	2.92	9.51	9.62	3.44	3.46
	exp	1.3		1.8		3.3		11.7		3.2	

A: Cálculos realizados con MM2.

B: Cálculos realizados con MM285.

(Continuación Tabla 44)

C	ε	J _{4,5}		J _{4,5'}		J _{3,4}		J _{2,3}		J _{1,2}	
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
17	15	5.45	5.53	10.60	10.63	9.08	9.19	9.60	9.62	3.45	3.44
	20	5.17	5.22	10.14	10.21	8.80	8.98	9.27	9.35	3.36	3.37
	40	5.14	5.19	10.09	10.15	8.76	8.94	9.23	9.30	3.34	3.36
	ex	5.7		11.1		9.2		9.3		3.5	
18	15	3.20	3.50	6.46	6.88	5.72	6.08	5.88	6.26	4.90	5.19
	20	3.28	3.81	6.53	7.48	5.83	6.65	5.98	6.86	4.95	5.59
	40	3.29	3.83	6.54	7.47	5.85	6.67	6.00	6.92	4.95	5.62
	ex	5.0		9.3		8.6		8.6		7.2	
19	15	5.35	5.50	10.45	10.52	9.12	9.24	3.02	3.03	2.49	2.46
	20	5.01	4.91	9.88	9.57	8.71	8.54	3.02	3.02	2.86	3.07
	40	4.98	4.80	9.82	9.36	8.66	8.37	3.02	3.03	2.90	3.21
	ex	5.1		9.5		9.7		3.4		2.2	
20	15	2.58	2.62	5.28	5.11	4.98	4.90	3.15	3.19	2.84	2.89
	20	3.46	3.61	6.85	6.94	6.23	6.34	3.10	3.13	2.41	2.45
	40	3.46	3.64	6.85	6.99	6.23	6.38	3.10	3.13	2.41	2.44
	ex	3.8		7.1		7.9		3.2		2.2	

Tabla 45. % axial, experimental y calculado, e interacciones que se presentan en los compuestos 13 a 20.

C	C1	C2	C3	C4	N	I		% exp	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
						I ₁	I ₂		A	B	A	B	A	B
13	ax	ec	ax	ec	3	2	1	65	64.4	71.2	48.5	46.8	50.0	48.1
	ec	ax	ec	ax	3	0	1							
14	ax	ax	ec	ax	2	2	1	61	98.0	99.0	93.3	90.9	92.9	86.3
	ec	ec	ax	ec	3	2	0							
15	ax	ax	ax	ec	1	3	1	17	43.3	36.4	22.3	19.7	24.7	16.8
	ec	ec	ec	ax	3	1	0							
16	ax	ec	ec	ax	3	3	0	97	99.2	99.7	96.0	98.6	95.7	97.5
	ec	ax	ax	ec	2	3	0							

N: Número de interacciones gauche.

I: Interacciones 1,3-diaxiales: I₁, interacciones O-H;
I₂, interacciones O-O;

A: Cálculos realizados con MM2.

B: Cálculos realizados con MM285.

(Continuación Tabla 45)

C	C1	C2	C3	C4	N	I		% exp	$\epsilon=1.5$		$\epsilon=20$		$\epsilon=40$	
						I ₁	I ₂		A	B	A	B	A	B
17	ax	ec	ec	ec	3	2	0	98	99.4	99.8	93.7	95.3	93.1	93.9
	ec	ax	ax	ax	1	2	1							
18	ax	ax	ax	ax	0	2	2	19	51.3	45.8	50.2	38.5	50.1	37.8
	ec	ec	ec	ec	3	0	0							
19	ax	ax	ec	ec	2	3	0	83	97.4	98.5	90.4	86.7	89.6	84.2
	ec	ec	ax	ax	2	3	0							
20	ax	ec	ax	ax	2	3	1	42	66.5	67.8	46.9	45.4	46.9	44.7
	ec	ax	ec	ec	3	1	0							

Los compuestos 13 a 20 presentan el mismo número y tipo de grupos funcionales en la molécula, diferenciándose únicamente en la configuración de los distintos centros quirales en C1, C2 y C3, permanenciando constante la configuración en C4, por tratarse todos ellos de compuestos de la serie D.

En la Tabla 45 se resume la disposición de los distintos grupos sobre C1, C2, C3 y C4 axial o ecuatorial, sobre las dos posibles conformaciones silla del anillo de los compuestos 13 a 20. Así mismo, en la mencionada tabla se expresa el número de interacciones gauche de los distintos grupos sobre el anillo de piranosa y se comparan los % de población del confórmero con el grupo metoxi axial obtenidos experimentalmente con los calculados teóricamente para constantes dieléctricas de 1.5, 20 y 40 respectivamente.

Tanto de la comparación de las constantes de acoplamiento experimentales con las obtenidas teóricamente expresadas en la Tabla 44, como de la comparación de los datos de % de población del confórmero con el metoxilo axial experimentales con los calculados y expresados en la Tabla

45, se puede decir que los datos teóricos concuerdan muy bien con los disponibles experimentalmente. Además este acuerdo se incrementa espectacularmente cuando se aumenta el valor de la constante dieléctrica efectiva desde 1.5 a 20 y 40 y cuando los datos teóricos se obtienen a partir de MM2 o a partir de MM285. Los datos más cercanos a los experimentales (conclusión) se obtienen a partir de datos obtenidos con el programa MM285 utilizando constante dieléctrica efectiva de 40.

De la Tabla anterior (Tabla 45), se pueden sacar una serie de consecuencias.

a) La primera es que, en general, conforme se aumenta la constante dieléctrica efectiva, la proporción del conformero con el grupo metoxilo axial disminuye, en concordancia con los datos disponibles experimentalmente (130).

b) En la composición de la mezcla conformacional en un disolvente o a una constante dieléctrica efectiva dada, influyen distintos aspectos como son, y en orden de importancia, el efecto anomérico, el número de interacciones gauche de la conformación con el metoxilo axial y ecuatorial y el número de interacciones estéricas 1,3-diaxiales, O-O y

O-H existentes en la molécula. Así, en el compuesto 17, en el confórmero con el grupo metoxilo en posición ecuatorial, se observan tres interacciones gauche en comparación a una en el confórmero con el grupo metoxilo axial. Así mismo se observa una interacción estérica O-O diaxial más, en el confórmero ecuatorial, lo cual sumado a la existencia del efecto anomérico en el confórmero axial, implica que este confórmero debe ser mucho más estable, observándose experimentalmente en más de un 98% en la conformación axial y concordando excelentemente los datos obtenidos teóricamente para las distintas constantes dieléctricas efectivas. Un ejemplo en sentido contrario lo encontramos en el compuesto 15, en el cual en el confórmero con el metoxilo axial se encuentran una interacción 1,3-diaxial O-O y dos interacciones 1,3-diaxiales O-H más que en el confórmero con el metoxilo en disposición ecuatorial; además en este último confórmero se encuentran dos interacciones estabilizantes gauche más que en el axial. Todo esto hace que se compense con creces el efecto anomérico, observándose experimentalmente que el confórmero ecuatorial es el mayoritario en un 83%, datos que se reproducen excelentemente al ir aumentando la constante dieléctrica

efectiva hasta un valor de 40.

En el caso del compuesto 14 se observa una interacción más 1,3-diaxial O-O en el confórmero con el metoxilo axial, y una interacción gauche menos frente al confórmero ecuatorial, lo cual haría que se compensara casi totalmente el efecto anomérico, dando lugar a un valor de %axial experimental aproximadamente del 60%, sin embargo en este caso, los cálculos teóricos dan muy mayoritario el confórmero de disposición axial aunque la proporción disminuye al pasar a constantes dieléctricas mayores, y para $\epsilon=40$ y MM285 se obtiene un % de confórmero axial del 86%, lejos del valor experimental. Esto nos hizo pensar en la posibilidad de no haber descrito adecuadamente el equilibrio conformacional del compuesto 14 ya que la opción NTREE de la versión Osawa de MM2 está pensada para cadenas laterales saturadas, y en los grupos acetoxi existen carbonos sp^2 , aunque no intervienen en el enlace que se gira. Sin embargo, una reinvestigación del análisis conformacional del compuesto 14 partiendo de nuevas geometrías y definiendo los ángulos a girar de distinta forma, llevó a resultados análogos a los anteriores. En el resto de los compuestos no

mencionados hasta ahora, los datos obtenidos teóricamente concuerdan muy bien con los disponibles experimentalmente como se puede comprobar en las Tablas 43 y 44.

Por todo lo anterior, y mediante la utilización de cálculos de Mecánica Molecular, igualmente en el caso de pentopiranosas, se puede predecir el efecto anomérico, de tal forma que a igualdad de otras interacciones, el confórmero con el grupo metoxilo axial es muy mayoritario.

Tal como se discutió en el caso de los derivados de tetrahidropirano, otro aspecto interesante es el denominado efecto exo-anomérico, el cual favorecería la orientación gauche del grupo metoxilo para las conformaciones más estables, tanto para el confórmero con el grupo metoxilo axial como para el ecuatorial. De nuestros cálculos de Mecánica Molecular se puede observar que el efecto exo-anomérico se presenta en las conformaciones más estables, tanto con el grupo metoxilo axial como ecuatorial, como se puede ver en las Tablas 30 y 31 respectivamente. Así, para los compuestos 13 a 20 y para las conformaciones con el grupo metoxilo axial y ecuatorial, se observa que el ángulo

dihedro O1-C1-O2-C6 presenta valores de alrededor de 70° en valor absoluto para los cálculos realizados con MM2 y valores de alrededor de 75° en valor absoluto para los realizados con MM285.

Otro punto de vista que se estudió en el caso de los derivados de 2-Alcoxitetrahidropiranos y que vamos a tener en cuenta ahora, son los valores de los ángulos envueltos en el grupo acetálico. Las posibles disposiciones geométricas para el grupo acetálico se presentaron en la Figura 21, y se vió que para el Dimetoximetano y compuestos relacionados, la conformación (sc, sc) es la más estable, seguida de la (sc, ap) y por último la (ap, ap). En el caso de derivados de pentopiranosas, la conformación con el grupo metoxilo axial corresponde con la más estable de la Figura 21, es decir la (sc, sc), estructuras 17 y 14 de la Figura 21. Por otra parte, el confórmero más estable con el grupo metoxilo ecuatorial, corresponde a la conformación (ap, sc), estructuras 15 y 18 de la Figura 21.

Si se tienen en cuenta las Tablas 22 a 24, en las que se presentaban ángulos de enlace y distancias de enlace de

los grupos acetálicos, obtenidos tanto de datos ab initio como de datos experimentales, se observaba que para el valor del ángulo acetálico O-C-O, se obtenían valores decrecientes conforme se pasaba de la conformación (sc, sc) a la (sc, ap) y por último a la (ap, ap). Así por ejemplo, cuando en derivados de azúcares con un grupo metoxilo en el carbono anomérico, se obtenían valores de 112.2 y 107.4 al pasar de la conformación con el grupo metoxilo axial, a la que tiene el grupo metoxilo ecuatorial. Es decir, generalizando los valores de las Tablas 22 a 24, se observa una diferencia de 3 a 5° al pasar de una conformación (sc, sc) a una conformación (sc, ap) con un valor mayor para la conformación (sc, sc). Esta disminución se observa también en la Tabla 22 al pasar de la conformación (sc, ap) a la conformación (ap, ap).

En la Tabla 46 se presentan los valores calculados con MM285 para el ángulo acetálico O-C-O para las distintas conformaciones en los compuestos 13 a 20, indicando entre paréntesis la nomenclatura sc o ap para los ángulos C5-O1-C1-O2 y C6-O2-C1-O1.

Tabla 46. Angulos de enlace O-C-O (grados) para las distintas conformaciones de los compuestos 13 a 20, calculados con MM285.

Comp	O1-C1-O2					
	Axial			Ecuatorial		
	G(+)/G(-)	G(-)/G(+)	Anti	G(+)/G(-)	G(-)/G(+)	Anti
13	108.534	112.217	104.038	106.173	108.386	102.375
14	108.782	110.028	104.529	105.056	106.119	98.907
15	108.525	---	104.949	105.218	106.188	99.131
16	108.663	110.354	104.074	106.146	108.307	102.724
17	108.778	110.573	104.062	106.214	108.373	101.534
18	108.672	---	105.103	105.149	106.195	99.434
19	108.949	110.334	105.589	105.078	106.128	99.721
20	108.619	---	104.087	106.171	108.347	102.074

Como se puede observar en la Tabla 46, y dentro de los confórmeros con el grupo metoxilo axial, se observa que al pasar de una conformación (sc, sc) a (sc, ap) se produce una disminución del orden de 4°. Los valores del ángulo acetálico para los confórmeros con el grupo metoxilo (sc, sc) y hacia dentro del anillo de tetrahidropirano, son mayores en más de 2° con respecto a la conformación más estable con el grupo metoxilo axial, debido a la fuerte interacción estérica con los grupos en disposición axial de la misma cara del anillo.

Igualmente, y al pasar de una conformación (sc, ap) a otra (ap, ap), se observa una disminución en 2 a 4°, todo lo cual está en concordancia con las tendencias experimentales o teóricas observadas en las Tablas 22 a 24.

En la Tabla 47, se presentan los valores calculados para los ángulos C1-O2-C6 y C5-O1-C1 para las conformaciones más estables de los compuestos 13 a 20, comparándose con los valores muy concordantes con los presentados en las Tablas 22 a 24 (ángulos O₁ y O₂).

Tabla 47. Angulos de enlace para el grupo acetálico en las conformaciones más estables.

Comp	C1-O2-C6				C5-O1-C1			
	axial		ecuatorial		axial		ecuatorial	
	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285	MM2	MM285
13	112.78	113.54	112.57	113.49	113.12	114.22	112.52	111.92
14	112.77	113.56	112.51	113.49	113.41	114.57	112.16	112.06
15	112.85	113.61	112.56	113.49	113.19	114.29	112.68	112.05
16	112.72	113.53	112.54	113.49	113.11	114.29	112.26	111.69
17	112.76	113.55	112.55	113.50	112.85	114.04	112.27	111.68
18	112.83	113.58	112.57	113.50	113.21	114.34	112.26	111.62
19	112.75	113.54	112.57	113.51	113.14	114.29	112.73	112.14
20	112.76	113.53	112.54	113.47	113.12	114.24	112.29	111.72

Tal como se discutió en el caso de los 2-Alcoxitetrahidropiranos, otro aspecto interesante en el estudio del grupo acetálico, es la comparación de las distancias de enlace involucradas en el mismo, dependiendo de las distintas conformaciones. Así, tal como se desprendía de las Tablas 22 a 24, una de las distancias de enlace C-O se reduce al pasar de una conformación (sc, sc) a (sc, ap), mientras que en la otra se produce un alargamiento. Estas tendencias se pueden observar de los datos calculados con el programa MM285. Así, la distancia C1-O1 aumenta al pasar de la conformación de energía mínima con el metoxilo axial a la conformación de energía mínima con el metoxilo ecuatorial, mientras que la distancia C1-O2 disminuye al pasar del confórmero axial al ecuatorial para todos los compuestos 13 a 20 (ver Tablas 30 y 31). Además, se puede observar que la descripción de las geometrías del centro acetálico con respecto a las distancias de enlace, con el programa MM2 no es muy adecuada, ya que no reproduce las tendencias indicadas anteriormente.

De todo lo que se ha indicado hasta ahora, tanto para los 2-Alcoxitetrahidropiranos como para los metil-pentopiranosidos, se pueden sacar una serie de consecuencias

como las que indicamos a continuación: los programas de cálculo de Mecánica Molecular analizados dan lugar a buenos resultados, tanto desde el punto de vista energético como de las geometrías de los compuestos estudiados, tal como se demuestra por comparación de las constantes de acoplamiento teóricas con las disponibles experimentalmente. Estos programas presentan una buena descripción del efecto anomérico, mientras que en la descripción de las geometrías del centro acetálico, uno de ellos (MM2) no reproduce las tendencias observadas experimentalmente, mientras que la versión MM285, si las reproduce adecuadamente. En el estudio de moléculas relativamente apolares, tanto el MM2 como el MM285, son capaces de dar una buena descripción del equilibrio conformacional de las mismas, sin modificación en la constante dieléctrica efectiva, mientras que, en compuestos de creciente polaridad los resultados mejoran apreciablemente al pasar a utilizar el programa MM285 en relación a MM2 y al utilizar constantes dieléctricas efectivas de valores crecientes. Así, los cálculos realizados sobre derivados de metil pentopiranosidos, dan los mejores resultados al utilizar el programa MM285 y una constante dieléctrica efectiva de 40.

4.4-Estudio teórico de los fenómenos de solvatación de 2-Metoxitetrahidropirano en Dimetilsulfóxido.

Tal como se ha puesto de manifiesto en los dos apartados anteriores, los cálculos de Mecánica Molecular dan buenos resultados, tanto en el estudio de geometrías, de análisis conformacionales, como en el estudio de constantes de acoplamiento teóricas de resonancia magnética nuclear. Esto se ha puesto de manifiesto en el caso de derivados de 2-Alcoxitetrahidropiranos y en el caso de derivados de metilpentopiranosas. También se ha puesto de manifiesto, por todo lo estudiado hasta ahora, que los cálculos de Mecánica Molecular se realizan sobre una molécula aislada (hipotético estado gaseoso). Este método presenta buenos resultados para moléculas poco polares y reproducen resultados experimentales de dichas moléculas adecuadamente en disolventes apolares. Con moléculas polares, la descripción teórica de los datos experimentales que normalmente se poseen en disolución ya no es tan sencilla, aunque lo hemos abordado en un primer estudio mediante la utilización de

distintas constantes dieléctricas efectivas, para simular los efectos de solvatación. Los resultados, como se ha visto en los casos anteriores, especialmente en el caso de metilpentopiranosidos, es bastante satisfactorio, aunque en algunos casos se presentan problemas difíciles de resolver.

En el presente apartado, se pretende una introducción al estudio de los fenómenos de solvatación mediante un enfoque diferente. Este enfoque sería el estudiar complejos de la molécula de soluto con un número creciente de moléculas de disolvente, hasta llegar a estructuras invariantes energéticamente, para cada uno de los posibles conformeros de la mezcla.

Tal como se vió en Antecedentes Bibliográficos, el estudio de solvatación en cálculos moleculares, presentan bastante complejidad si se realizan de una forma rigurosa. Por tanto, el método que se pretende realizar, si da resultados satisfactorios, puede representar una alternativa aceptable frente al método sencillo de utilizar distintas constantes dieléctricas efectivas. El método propuesto presenta dificultad importante, sobre todo en una mezcla

conformacional compleja, por eso en este apartado se realiza una introducción al método con 2-Metoxitetrahidropirano, que tal como se vió en el apartado 4.2, sólomente contribuyen apreciablemente en la mezcla conformacional dos conformaciones de energía mínima, una con el grupo metoxi axial, y otra con el grupo metoxi ecuatorial, cuyas representaciones obtenidas por ordenador de los mínimos de energía se presentan en la Figura 31.

Los cálculos fueron realizados con el programa MM285, y la modelización de los confórmeros con el programa Alchemy II (131). El procedimiento, repetido tanto para el confórmero con el metoxilo axial como para el confórmero con el metoxilo ecuatorial, fué el siguiente: Las geometrías de energía mínima obtenidas a partir de MM285 fueron leídas con el programa Alchemy II, y diferentes complejos con un número determinado de moléculas de DMSO (modelizado con el programa Alchemy II) se modelizaron con distintas disposiciones relativas de moléculas de solvente. Esta modelización se repitió manualmente hasta obtener un complejo de energía mínima. Este proceso se repitió con distinto número de moléculas de disolvente hasta un número en que la inclusión

de otra molécula de DMSO no daba lugar a una energía de interacción neta. El último complejo que se estudió fué de una molécula de 2-Metoxitetrahidropirano y siete moléculas de DMSO y tanto para el confórmero con el metoxilo axial como con el del metoxilo ecuatorial. De los distintos complejos modelizados con el programa Alchemy II, se obtienen ficheros de entrada para MM285, que se procesan posteriormente con este programa. A partir de la geometría de los complejos con siete moléculas de DMSO, de energía mínima, y de sus energías estéricas para las dos conformaciones con el grupo metoxilo axial y ecuatorial, se realizan cálculos de constantes de acoplamiento teóricas con el programa 3JHH.

En la Tabla 48 se comparan los resultados de constantes de acoplamiento utilizando distintas constantes dieléctricas efectivas, con los obtenidos a partir de los complejos con DMSO y con los datos experimentales disponibles.

Tabla 48. Constantes de acoplamiento y % axial, calculados con MM285 de 2-Metoxitetrahidropiranc.

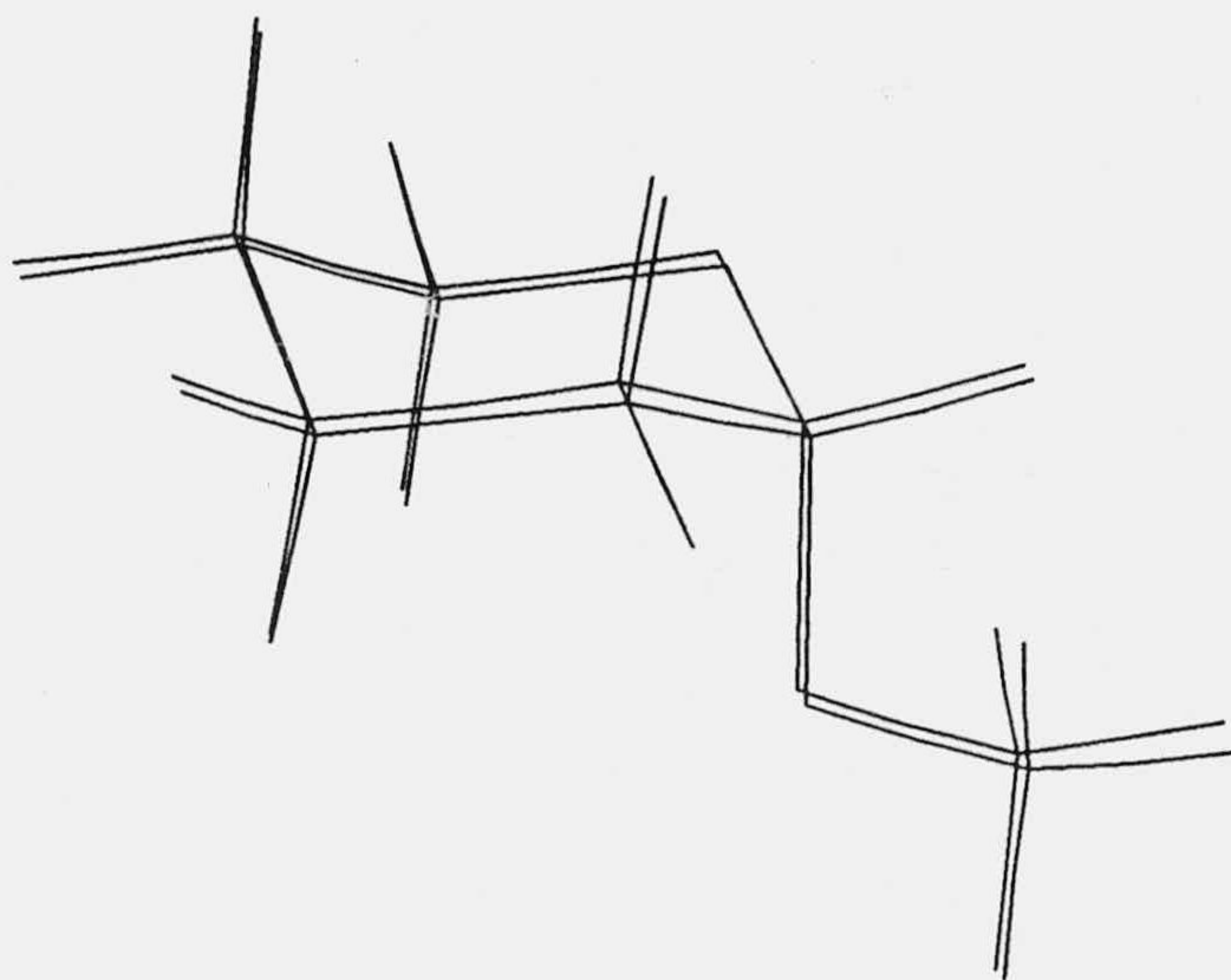
	$\epsilon=1.5$	$\epsilon=5$	$\epsilon=10$	$\epsilon=16$	$\epsilon=50$	$\epsilon=80$	Compl con 7 DMSO	exp DMSO	Liq neto
% ax	87.6	70.1	64.8	62.7	60.3	59.8	93.2	74	
$J_{2,3}$	4.74	5.91	6.27	6.41	6.67	6.60	3.59	7.0	6.3
$J_{2,3'}$	2.39	2.63	2.71	2.74	2.78	2.70	2.80		

Tabla 49. Angulos y longitudes de enlace calculados para el complejo axial obtenido con 7 moléculas de DMSO, y el compuesto 2.

	6-1-2-7	1-2-7-8	1-2-7	2-7-8	6-5-4-3	1-2	2-7
Complej	66.01	72.25	108.52	113.35	55.28	1.4111	1.4082
<u>2</u> $\epsilon=1.5$	66.27	72.56	109.05	113.42	54.91	1.4113	1.4089
<u>2</u> $\epsilon=80$	66.80	74.77	108.79	113.31	55.08	1.4099	1.4070

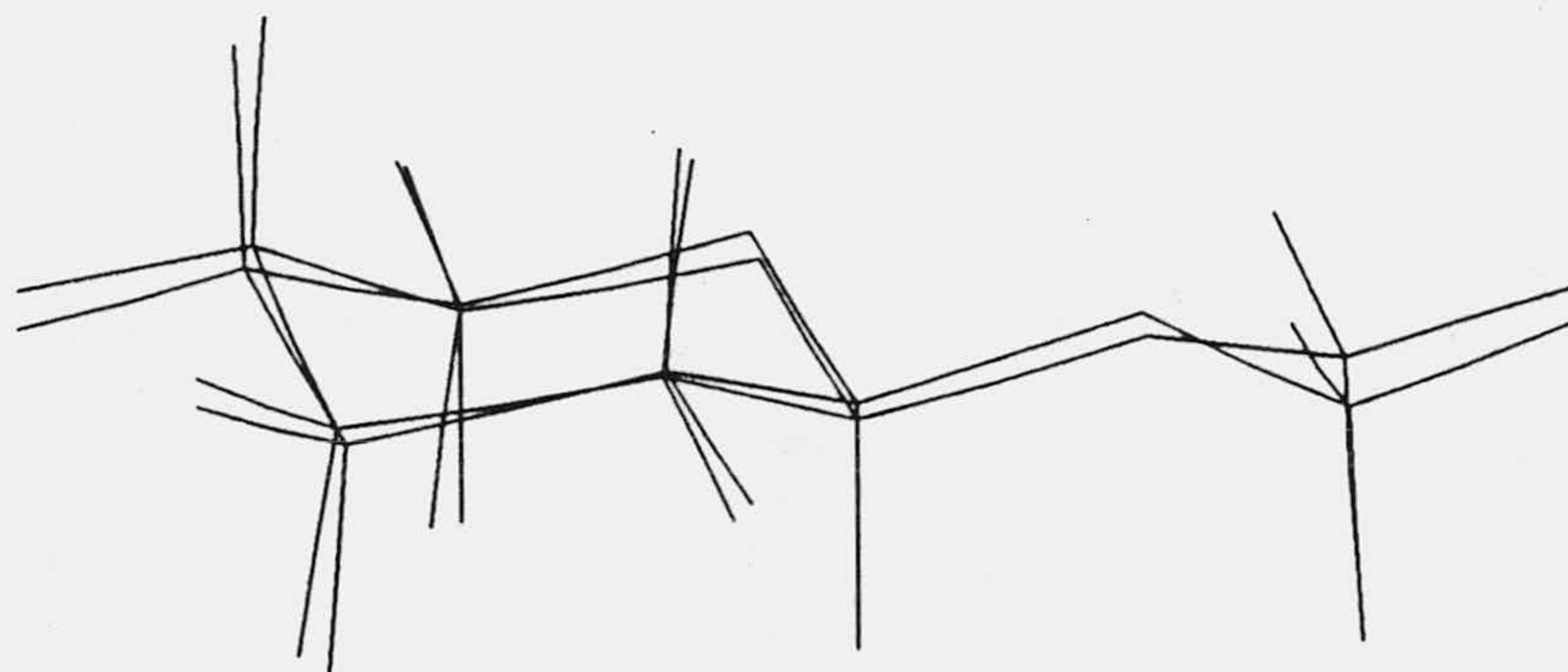
Tabla 50. Angulos y longitudes de enlace calculados para el complejo ecuatorial obtenido con 7 moléculas de DMSO, y el compuesto 2.

	6-1-2-7	1-2-7-8	1-2-7	2-7-8	6-5-4-3	1-2	2-7
Complej	178.93	-77.42	105.37	112.87	53.19	1.4215	1.3949
<u>2</u> $\epsilon=1.5$	179.82	-74.70	105.79	113.39	53.18	1.4224	1.3959
<u>2</u> $\epsilon=80$	-179.91	-79.03	104.79	113.26	53.16	1.4211	1.3927



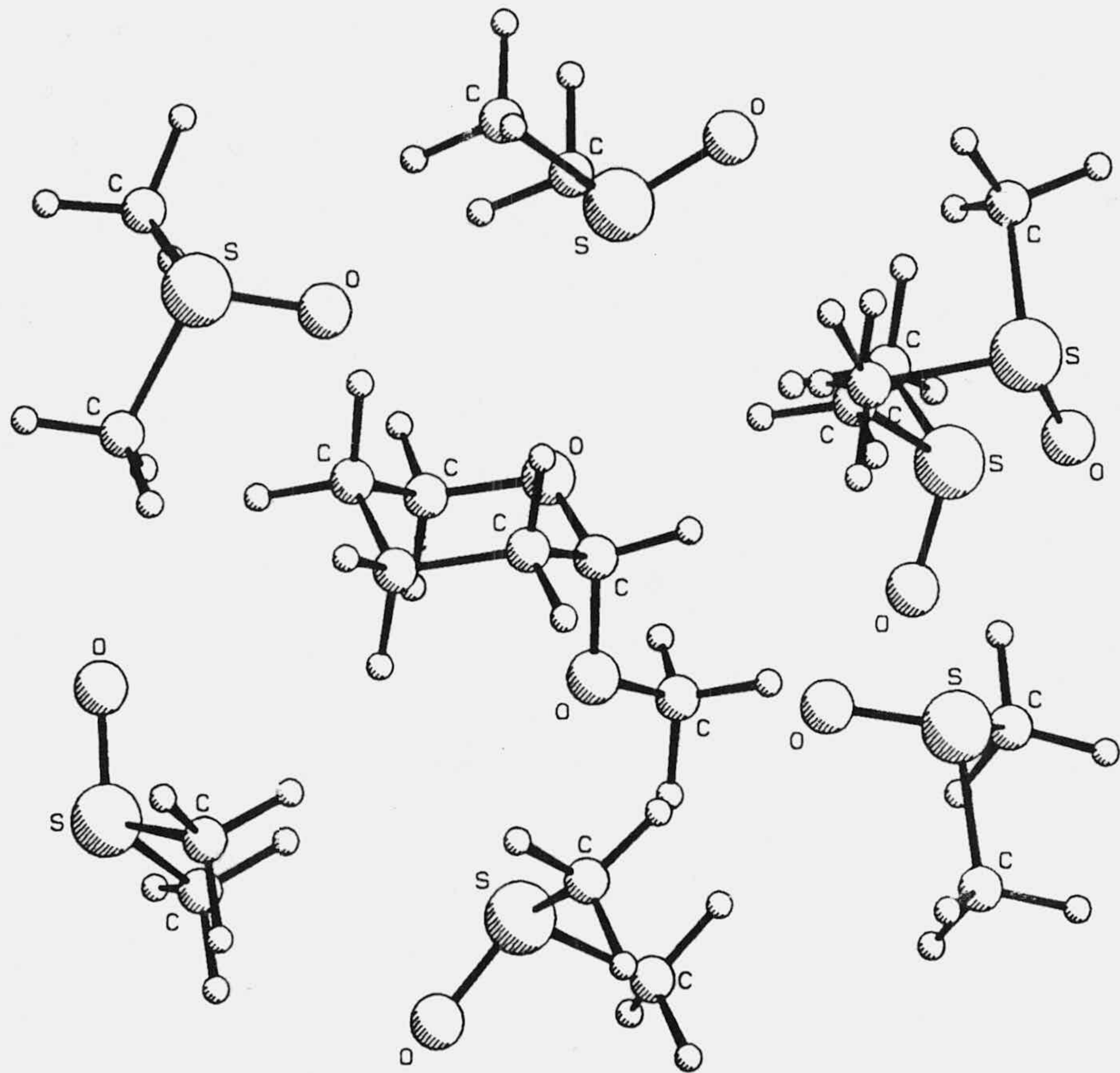
RMS: 0.019

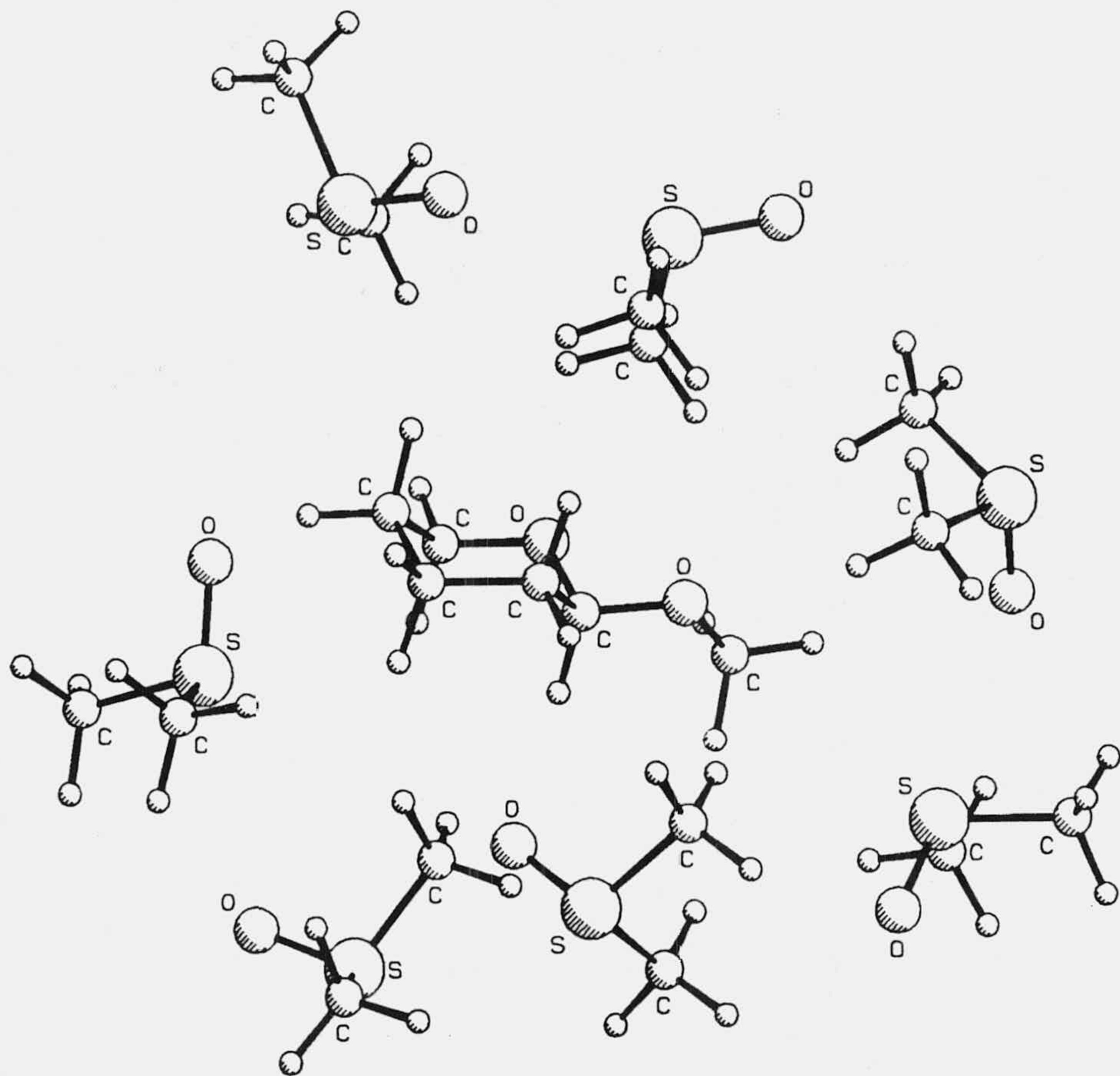
Figura 34



RMS: 0.131

Figura 35





En las Figuras 32 y 33 se presentan los complejos de 2-Metoxitetrahidropirano con DMSO con el metoxilo en 2 axial y ecuatorial respectivamente, y en las Figuras 34 y 35 una comparación entre las geometrías de partida del 2-Metoxitetrahidropirano axial y ecuatorial con las extraídas de los complejos con siete moléculas de DMSO.

En dichas Figuras 34 y 35 se indican así mismo la desviación cuadrática media para la posición de los distintos átomos dentro de cada conformero, valores que son 0.019 y 0.131 Å para los conformeros axial y ecuatorial respectivamente. Estos valores nos muestran que las geometrías obtenidas a partir de la formación de los complejos con DMSO no cambian apreciablemente con respecto a las geometrías de partida aunque en el proceso de minimización se dejaron libres todos los grados de libertad de las moléculas. Esta afirmación se puede corroborar si nos fijamos en las Tablas 49 y 50, en las que se comparan distintos parámetros geométricos de ángulos dihedros, ángulos de enlace y distancias de enlace del centro acetálico y algún ángulo dihedro que define la geometría del anillo, en comparación de las geometrías obtenidas de los

complejos con DMSO, con las geometrías obtenidas utilizando constante una constante dieléctrica efectiva de 80, para los confórmeros con el metoxilo axial y ecuatorial respectivamente. Esta comparación nos demuestra que mediante el proceso de obtención de complejos con moléculas de disolvente no se modifica apreciablemente la geometría inicial de la molécula de soluto, sino que solamente se modifica la energía de interacción del soluto con el disolvente para los distintos confórmeros, es decir una mejora en los resultados de los cálculos de constantes de acoplamiento, obtenida mediante la obtención de complejos con moléculas de disolvente se puede explicar mediante una mejor descripción del fenómeno de solvatación.

6.-BIBLIOGRAFIA

- 1.-U.Burkert, N.L.Allinger; Molecular Mechanics, American Chemical Society, Washington DC, 1982.
- 2.-
 - (a)U.Burkert; J. Comput. Chem., 1, 192, (1980) y ref.
 - (b)S.Melberg, K.Rasmussen; Carbohydr. Res., 69, 27, (1979).
 - (c)B.Lesyng; Carbohydr. Res., 133, 187, (1984).
 - (d)A.J.Bennet, M.L.Sinnot; J. Am. Chem. Soc., 108, 7287, (1986).
 - (e)L.N.Lauritsen, N.L.Allinger; J. Comput. Chem., 5, 326, (1984).
- 3.-P.Florido; Memoria de Licenciatura, "Aplicaciones de Cálculos de Mecánica Molecular al Estudio del Efecto Anomérico"; Universidad de Granada, (1987).
- 4.-T.Clark; A Handbook of Computational Chemistry; pag. 12-14, (1985).
- 5.-
 - (a)Ch.Destrade, Ch.Garrigow-Lagrange; J. Mol. Struct., 10(2), 203-219, (1971).
 - (b)P.Labonville, J.R.Ferraro; Coord. Chem. Rev., 7(3),

257-287, (1972).

(c) P. Labarbe, Th. Forel; J. Chim. Phys. Physicochim.

Biol., 70(1), 180-187, (1973).

(d) A. Girlando, C. Pecile; J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2,

69, 1291-1303, (1973).

(e) S. R. Hartshorn, V. J. Jr. Shiner; J. Am. Chem. Soc.,

94(26), 9002-9012, (1972).

6.-N. L. Allinger; Adv. Phys. Org. Chem., 13, 1, (1976).

7.-N. L. Allinger; J. Am. Chem. Soc., 99, 8127, (1977).

8.-J. R. Schneider, B. Schrader; Phys. Chem., 79(11), 1026-

1034, (1975).

9.-(a) G. Szalontai; Kem. Kozl., 62(1-2), 15-31, (1984) y ref.

(b) T. Liljefors, N. L. Allinger; J. Am. Chem. Soc., 98, 2745-

2749, (1976) y ref.

10.-(a) G. Filippini, M. G. Simonetta; Mol. Phys., 51(2), 445-

459, (1984) y ref.

(b) S. J. Cyvin; J. Mol. Struct., 79, 423-442, (1982) y

ref.

11.-(a) Ver ref. (9a)

(b) J. M. A. Baas, M. van Durin; J. Org. Chem., 51, 1298-

1302, (1986) y ref.

(c) R. Aroca, N. Mercu; Rev. Latinoam. Quim., 6(3), 112-

- 115, (1975) y ref.
- 12.-(a) Ver ref. (9a).
(b) S. Forss, G. Bergstrom; Commentat. Phys.-Math., 48(2), 115-130, (1978) y ref.
- 13.-(a) F.J. Sardina, E. Quiñoá; J. Org. Chem., 51, 4970-4973, (1986) y ref.
(b) T. Sunduis, K. Rasmussen; Commentat. Phys.-Math., 47(3), 91-98, (1977) y ref.
(c) K. Tanabe, S. Saeki; J. Mol. Struct., 27(1), 79-96, (1975) y ref.
- 14.-(a) M. Giuliano, G. Mille; J. Raman Spectrosc., 7(4), 214-224, (1978) y ref.
(b) K. Dwarkamath, D.N. Sathyanarayana; Indian J. Chem. Sect. A, 16A(10), 834-838, (1978) y ref.
- 15.-J.A. Deiters, J.C. Galluci, T.E. Clark, R.R. Holmes; J. Am. Chem. Soc., 99, 5461, (1977).
- 16.-(a) Ver ref. (9a).
(b) Ver ref. (9b).
- 17.-K. Byström; J. Comput. Chem., 4(3), 308-312, (1983).
- 18.-(a) G.A. Pierson; O.A. Runquist; J. Org. Chem., 33(6), 2572-2574, (1968).
(b) I. Tuaroska, T. Bleha; Collection Czechoslov. Chem.

Comun., 43, 922-931, (1978).

19.-(a)J.B.Hendrickson; J. Am. Chem. Soc., 83, 4537, (1961);
84, 3355, (1962); 86, 4854, (1964).

(b)J.B.Hendrickson; idem., 89, 7036, (1967); 7043,
(1967); 7047, (1967).

20.-K.B.Wiberg; idem., 87, 1070, (1965).

21.-R.G.Snyder, J.H.Schachtschneider; Spectrochim. Acta, 21,
169, (1965).

22.-E.J.Jacob, L.S.Thompson; J. Chem. Phys., 47, 3736,
(1967).

23.-(a)S.Lifson, A.Warshel; idem., 49, 5116, (1968).

(b)M.Bixon, S.Lifson; Tetrahedron, 23, 769, (1967).

(c)M.Bixon, J.D.Dunitz; Chem. Commun., 360, (1967).

(d)J.D.Dunitz, H.Eser; Helv. Chhim. Acta, 50, 1572,
(1967).

(e)A.Warshel, S.Lifson; Chem. Phys. Lett., 4, 225,
(1969).

(f)A.Warshel, S.Lifson; J. Phys. Chem., 53, 582, (1970).

(g)O.Ermer, S.Lifson; J. Am. Chem. Soc., 95, 4121,
(1973).

24.-N.L.Allinger, J.A.Hirsch, J. Am. Chem. Soc., 90, 1199,

(1968).

25.-N.L.Allinger, M.T.Tribble; J. Am. Chem. Soc., 93, 1637,
(1971).

26.-(a)S.Chang, D.McNally; J. Am. Chem. Soc., 92, 3109,
(1970).

(b)R.H.Boyd, S.N.Sanwal; J. Phys. Chem., 75, 1264,
(1971).

27.-R.J.Oullette, J.D.Rawn; Abstracts, 164th National
Meeting of The American Chemical Society, New York, N.
Y., April 27, 1972, ORGN 31.

28.-(a)E.M.Engler, L.Chang; Tetrahedron Lett., 2525, (1972).

(b)T.M.Gorrie, E.M.Engler; idem., 3039, (1972).

(c)E.M.Engler, K.R. Blanchard; J. Chem. Soc., Chem.
Commun, 1210, (1972).

(d)J.Slutsky, E.M.Engler; idem., 685, (1973).

(e)E.M.Engler; M.Farcasiu; J. Am. Chem. Soc., 95, 5769,
(1973).

29.-(a)N.M.Zarinov, V.G.Dashevskii; Bull. Acad. Sci., USSR,
Div. Chem. Sci., 20, 1542, (1971).

(b)N.M.Zarinov, V.G.Dashevskii; idem., 1848, (1970).

30.-(a)H.Heublen, R.Kühmstedt; Tetrahedron, 26, 81, (1970).

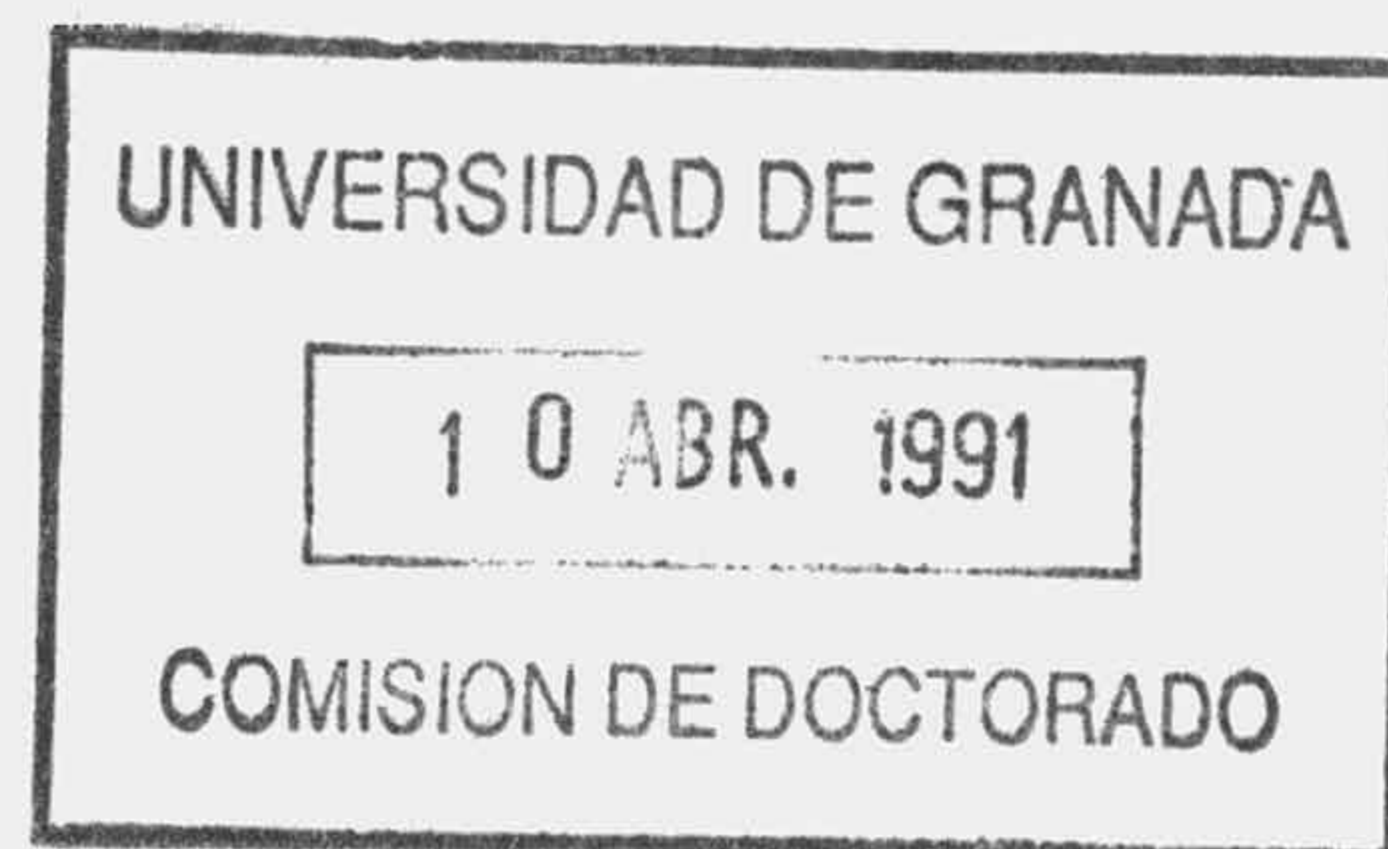
(b)H.Heublen, R.Kühmstedt; Tetrahedron, 26, 91, (1970).

- 31.-A.Goursot-Leray, H.Bodot; *Tetrahedron*, 27, 2133, (1971).
- 32.-R.J.Abraham, K.Parry; *J. Chem. Soc. B*, 539, (1970).
- 33.-(a)N.L.Allinger, J.T.Sprague; *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 5734, (1972).
- (b)N.L.Allinger, J.A.Hirsch; *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5773, (1968).
- 34.-N.L.Allinger, M.T.Tribble; *Tetrahedron*, 28, 1173, (1972).
- 35.-N.L.Allinger, J.A.Hirsch; *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 337, (1969).
- 36.-(a)C.Altona, M.Sundaralingam; *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 1995, (1970).
- (b)C.Altona, M.Sundaralingam; *Tetrahedron*, 26, 925, (1970).
- (c)C.Altona, H.Hirschmann; *idem.*, 26, 2173, (1970).
- 37.-F.Zuccarello, G.Buemi; *J. Mol. Struct.*, 8, 459, (1971).
- 38.-N.C.Cohen; *Tetrahedron*, 27, 789, (1971).
- 39.-(a)J.Fournier, B.Waegell; *Tetrahedron*, 26, 3195, (1970).
- (b)J.Fournier, B.Waegell; *idem.*, 28, 3407, (1972).
- 40.-A.Warshell, M.Levitt; *J. Mol. Spectrosc.*, 33, 84, (1970).

- 41.-(a)T.Beringhelli, A.Gavezzotti; Mol. Struct., 12, 333,
(1972).
(b)G.Casaleone, J. Simonetta; Chem. Soc. B, 1180,
(1971).
(c)G.Casaleone, C.Mariani; Mol. Phys., 15, 339, (1968).
- 42.-I.D.Blackburne, R.P.Duke; J. Chem. Soc., Perkin Trans.
2, 332, (1973).
- 43.-A.A.Lugovskoi, V.G.Dashevskii; J. Struct. Chem. (USSR),
13, 105-112, (1972).
- 44.-V.G.Dashevskii, V.A.Naumov; idem., 11, 687, (1970).
- 45.-Ver ref. (23g).
- 46.-A.Warshel, M.Karplus; J. Am. Chem. Soc., 94, 5612,
(1972).
- 47.-(a)V.G.Dashevskii, A.I.Kitaigorodskii; Theor. Exp. Chem.
(USSR), 3, 18-22, (1976).
(b)V.G.Dashevskii; J. Struct. Chem. (USSR), 6, 850,
(1965).
(c)V.G.Dashevskii; A.I.Kitaigorodskii; Tetrahedron, 24,
5917, (1968).
- 48.-(a)R.H.Boyd; J. Chem. Phys., 49, 2574, (1968).
(b)C.Shich, D.McNally; Tetrahedron, 25, 3653, (1969).

- 49.-N.L.Allinger, J.T.Sprague; J. Am. Chem. Soc., 95, 3893,
(1973).
- 50.-M.T.Tribble, N.L.Allinger; Tetrahedron, 28, 2147,
(1972).
- 51.-R.J.Ouellette; J. Am. Chem. Soc., 94, 7674, (1972).
- 52.-R.J.Ouellette, D.Baron; Tetrahedron, 28, 2163, (1972).
- 53.-M.Dwyer, G.H.Searle; J. Chem. Soc. Chem. Comm., 726,
(1972).
- 54.-M.R.Snow; J. Am. Chem. Soc., 92, 3610, (1970).
- 55.-(a)P.J.Flory, J.E.Mark; *idem.*, 88, 639, (1966).
(b)A.Abe, R.L.Jernigan; *idem.*, 88, 631, (1966).
- 56.-(a)H.A.Scheraga; Advan. Phys. Org. Chem., 6, 103,
(1968).
(b)H.A.Scheraga; Chem. Rev., 71, 195, (1971).
- 57.-J.L.DeCoen; J. Mol. Biol., 49, 405, (1970).
- 58.-(a)G.J.Gleicher, P.R.Schleyer; J. Am. Chem. Soc., 89,
582, (1967).
(b)P.R.Schleyer, P.R.Isele; J. Org. Chem., 33, 1239,
(1968).
(c)R.C.Bingham, W.F.Sliwinski; *idem.*, 92, 3471, (1970).
(d)R.C.Bingham, P.R.Schleyer; J. Am. Chem. Soc., 93,
3189, (1971).

- (e)R.C.Bingham, P.R.Schleyer; Tetrahedron Lett., 27,
(1971).
- 59.-V.R.Koch, G.J.Gleicher; J. Am. Chem. Soc., 93, 1657,
(1971).
- 60.-(a)E.W.Garbisch; idem., 87, 505, (1965).
(b)E.W.Garbisch, S.M.Schildcrout; idem., 87, 2932,
(1965).
- 61.-M.Simonetta, G.Favini; idem., 90, 1280, (1968).
- 62.-V.G.Dasherskii, A.A.Lugovskoi; J. Mol. Struct., 12, 39,
(1972).
- 63.-J.R.Pedersen; Acta Chem. Scand., 26, 3181, (1972).
- 64.-K.B.Wiberg, R.M.Boyd; J. Am. Chem. Soc., 94, 8426,
(1972).
- 65.-G.Montando, P.Finochiaro; J. Org. Chem., 38, 170,
(1973).
- 66.-H.G.Schmid, A.Jaesckke; Org. Magn. Res., 1, 173, (1969).
- 67.-Ver ref. (2a).
- 68.-(a)Ver ref. (2b).
(b)K.Kildeby, S.Melberg; Acta Chem. Scand, Ser A, 31, 1-
13, (1977).
(c)S.Melberg, K.Rasmussen; Acta Chem. Scand, Ser A, 32,
187-188, (1972).



- 69.-(a)B.Lesyng; Carbohydr. Res., 133, 187-197, (1984).
(b)S.R.Niketic, K.Rasmussen; The Consistent Force Field;
A Documentation Lecture Notes in Chemistry, Vol 3,
Springer, Berlin, (1977).
- 70.-D.R.Ferro, A.Provasoli; J. Am. Chem. Soc., 108, 7287-
7294, (1986).
- 71.-D.R.Ferro; J. Comput. Chem., 7(2), 105-112, (1986).
- 72.-A.J.Bennet, M.L.Sinnot; J. Am. Chem. Soc., 108, 7287-
7294, (1986).
- 73.-Tuaroska, Gajdos; Chem. Pap., 41(4), 485-500, (1987).
- 74.-J.Raap, J.H.van Boom y col.; J. Am. Chem. Soc., 110(9),
2736-43, (1988).
- 75.-Fathi, Jordan; J. Org. Chem., 53(9), 1997-2001, (1988).
- 76.-Cano, Jiménez-Barbero y col.; Carbohydr. Res., 175(1),
119-31, (1988).
- 77.-Jiménez-Barbero y col.; Tetrahedron, 44(5), 1441-7,
(1988).
- 78.-Sookhee y col.; Carbohydr. Res., 175(1), 119-31, (1988).
- 79.-F.Santoyo, J.J.Giménez. J. Molina y col.; Tetrahedron,
(1990), en prensa.
- 80.-F.Santoyo, A.Vargas, J.Molina; Carbohydr. Res., (1990),
en prensa.

- 81.-F.Santoyo, A.Vargas, J.Molina; Carbohydr. Res., (1990),
en prensa.
- 82.-(a)E.L.Eliel; Stereochemistry of Carbon Compounds, 236.
New York: McGraw Hill, (1962).
(b)P.L.Durette, D.Horton; Carbohydr. Res., 403-419,
(1971).
- 83.-J.F.Stoddart; Stereochemistry of Carbohydrates, 172. New
York: Wiley-Interscience, (1971).
- 84.-A.J.Kirby; The Anomeric Effect and Related
Stereo-electronic Effects at Oxygen; Springer-Verlag,
(1983).
- 85.-(a)C.B.Anderson, D.T.Seep; Tetrahedron, 24, 1707,
(1968).
(b)H.H.Rowly, S.D.Bailey; J. Am. Chem. Soc., 62, 2562,
(1940).
(c)P.A.Levine, D.W.Hill; J. Biol. Chem., 102, 536,
(1933).
- 86.-Vernon, G.S.Box; Heterocycles, 22(4), 891-905, (1984).
- 87.-(a)H.Paulsen, Z.Györgydeak; Chem. Ber. 107, 1590,
(1974).
(b)K.Onodera, S.Hirano; Carbohydr. Res., 7, 27, (1968).

- (c)P.Finch; A.G.Nagpurkar; Carbohydr. Res. 49, 275,
(1976).
- (d)L.Doland y col.; Eur. J. Biochem., 73, 93, (1977).
- (e)A.de Bruyn y col.; Bull. Chem. Soc. Belg., 87, 783,
(1979).
- 88.-R.U.Lemieux; S.Koto; The Anomeric Effect:Origin and
Consequences, J. Am. Chem. Soc. Symposium Series, Vol
87, pag. 17.
- 89.-H. Dodziuk; Carbohydr. Res., 70, 19-25, (1979).
- 90.-N.L.Allinger, D.Y.Chung; J. Am. Chem. Soc., 6798-6803,
(1976).
- 91.-G.A.Jeffrey, R.Taylor; J. Comput. Chem., 1(1), 99-109,
(1980).
- 92.-N.L.Allinger, L.Norskov-Lauritsen; J. Comput. Chem.,
5(4), 326-335, (1984).
- 93.-P.Aped y col.; J. Am. Chem. Soc., 109(5), 1486-95,
(1987).
- 94.-Walkinshaw; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 12, 1903-6,
(1987).
- 95.-M.Karplus; J. Am. Chem. Soc., 85, 2870, (1963).
- 96.-C.Altona, C.A.G.Haasnoot; Org. Magn. Res., 13, 417,
(1980).

- 97.-S.Wolfe, J.R.Campbell; J. Chem. Soc., Chem. Comm., 872, (1967).
- 98.-R.J.Abraham, G.Gatti; J. Chem. Soc. B, 961, (1969).
- 99.-M.Chemielewski, H.Adamowicz; Org. Magn. Res., 20, 249-253, (1982).
- 100.-C.Jaime, R.M.Ortuño, J.Font; J. Org. Chem., 51, 3946, (1986).
- 101.-C.Jaime, E.Osawa, Y.Takeuchi, P.Camps; J. Org. Chem., 48, 4514, (1983).
- 102.-N.L.Allinger, Y.H.Yuh; Quantum Chemistry Program Exchange, 12, 395, (1980).
- 103.-C.Jaime, E.Osawa; QCPE 12, 461, (1983).
- 104.-C.A.Haasnoot, A.A.Leeuw, C.Altona; Tetrahedron 36, 2783-2792, (1980).
- 105.-P.A.Petillo; QCPE, n° QCMP 025.
- 106.-L.Dosen-Micovic, N.L.Allinger; Tetrahedron, 34, 3385-3393, (1978).
- 107.-N.L.Allinger, M.T.Wuesthoff; Tetrahedron, 33, 3, (1977).
- 108.-N.L.Allinger, L.Dosen-Micovic, J.F.Viskocil Jr., M.T.Tribble; Tetrahedron, 34, 3395-99, (1978).
- 109.-A.Y.Meyer; J. Comput. Chem., 2(4), 384-391, (1981).

- 110.-R.J.Abraham, B.A.Richards; Tetrahedron, 39(24), 4201-4208, (1983).
- 111.-L.J.Dosen-Micovic, D.Jeremic; J. Mol. Struc., 131, 261-266, (1985).
- 112.-W.J.Colucci, R.D.Gandour, E.A.Mooberry; J. Am. Chem. Soc., 108(23), 7141-7, (1986).
- 113.-(a)P.J.Cox; Journal of Chemical Education, 59(4), 275-277, (1982).
- (b)D.B.Boyd, K.B.Lipkowitz; Journal of Chemical Education, 59(4), 269-274, (1982).
- 114.-N.L.Allinger; QCPE, n° 318, (1975).
- 115.-(a)S.Profeta Jr; QCPE 1, 57, (1981).
- (b)D.M.Schnur, D.R.Dalton; J. Org. Chem. 53, 3313, (1988).
- 116.-N.L.Allinger; J. Comput. Chem., (1987).
- 117.-N.L.Allinger, J.T.Sprague, T.Liljefors; J. Am. Chem. Soc., 96, 5100, (1974).
- 118.-(a)L.Dosen-Micovic, N.L.Allinger, D.Jeremic; J. Am. Chem. Soc., 105, 1716, (1983).
- (b)L.Dosen-Micovic, N.L.Allinger, D.Jeremic; idem., 107, 3741, (1985).

- 119.-J.C.Tai, N.L.Allinger; J. Am. Chem. Soc., 110, 2050,
(1988).
- 120.-T.Clark; A Handbook of Computational Chemistry.
- 121.-F.Fitzwater, L.S.Bartell; J. Am. Chem. Soc., 98, 5107,
(1976).
- 122.-J.Lehn, G.Ourisson; Bull. Soc. Chim. Fr., 1113, (1963).
- 123.-(a)J.Gasteiger; Tetrahedron, 35, 139, (1979); 1419,
(1979).
- (b)J.Gasteiger; J. Comput. Chem., 2, 85, (1978).
- 124.-Ver ref. (6).
- 125.-(a)N.L.Allinger, J.T.Sprague; J. Am. Chem. Soc., 96,
5100, (1974).
- (b)N.L.Allinger, J.T.Sprague; idem., 95, 3893, (1973).
- 126.-N.L.Allinger; QCPE, 13, 395, (1981).
- 127.-C.Jaime, E.Osawa; Tetrahedron, 39, 2769, (1983).
- 128.-T.Liljefon, J.Tai, S.Li, N.L.Allinger; J. Comput.
Chem., 8, 1051, (1987).
- 129.-(a)Ver ref. (18a).
- (b)R.U.Lemieux, A.A.Pavía, J.C.Martín, K.A.Baddanave;
Can. J. Chem., 47, 4427, (1969).

130.-A.J.Kirby; The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen, pag.10; Springer-Verlag, (1983).

131.-Programa disponible de la Compañía Evans and Sutherland.