

ESTUDIO TEORICO Y EXPERIMENTAL  
DE CETOXIMAS Y ALDONONITRILOS  
PERACETILADOS



**DOLORES VELASCO CASTRILLO**

Departament de Química Orgànica  
Divisió de Ciències Experimentals i Matemàtiques  
Universitat de Barcelona

esto queda reflejado en la tabla 5-1.

La comparación de los valores teóricos aproximados ( $J_{\text{calc}}$ ) con los valores observados experimentalmente ( $J_{\text{exp}}$ ) mostraron, que aún no habiendo una buena concordancia entre los valores absolutos teóricos y experimentales para cada compuesto, sí existía una buena concordancia relativa entre las distintas  $J_i$  pertenecientes a un mismo derivado de azúcar, al igual que sucedía al comparar los conjuntos de  $J_i$  pertenecientes a isómeros distintos.

Considérese como ejemplo las  $J_i$  calculadas y experimentales para los isómeros de configuración arabino y lixo. La serie calculada para la configuración arabino es: 2.34, 6.54, 5.47 y 4.54 Hz y la experimental: 3.35, 8.37, 4.40 y 3.07 Hz; para la configuración lixo la serie calculada es: 6.32, 2.94, 6.50, 5.68 Hz y la experimental: 4.56, 2.04, 5.24, 4.24 Hz. Existe una buena concordancia relativa entre las distintas  $J_i$  calculadas y experimentales, pudiendo resaltar además que la secuencia de valores correspondiente al isómero lixo y la correspondiente al isómero arabino son completamente distintas. Aspecto éste favorable para el proceso de identificación configuracional.

La observación de las constantes de acoplamiento para los derivados procedentes de las aldosas de 5 átomos de carbono resalta la similitud, tanto de valores experimentales como deducidos teóricamente, entre las constantes de acoplamiento obtenidas para el isómero arabino y el isómero ribo. Asimismo sucede con las constantes de acoplamiento

obtenidas para los isómeros xilo y lixo. Existen dos grupos, perfectamente diferenciables uno del otro, arabino-ribo y lixo-xilo, relacionados "genéticamente" como se expone en el capítulo de análisis conformacional. La dificultad estriba, en vista de los valores obtenidos, en la identificación de cada miembro del grupo. Resultados similares han sido obtenidos para otras series de derivados (bromoderivados) de las mismas aldosas<sup>276</sup>.

#### 4. PROCESO DE PARAMETRIZACION.

La buena concordancia mostrada entre los valores experimentales y los calculados mediante la aproximación anterior, nos decidieron a la ampliación del campo de fuerzas del método MM2, de modo que permitiese el estudio teórico real (Figura 5-4) y no aproximado (Figura 5-5) de los aldononitrilos peracetilados.

En lo referente a las constantes relativas al grupo ciano no se hallan definidas en la bibliografía, ni la constante de "bending"  $C_{sp-C_{sp^3}-O_{sp^3}}$  (4-1-6, según nomenclatura del programa MM2) ni las constantes de torsión  $C_{sp-C_{sp^3}-O_{sp^3}-C_{sp^2}}$  y  $C_{sp-C_{sp^3}-O_{sp^3}-LP}$  (4-1-6-3 y 4-1-6-20). Asimismo, se comprobó la bondad de las constantes relativas al grupo ciano que estaban descritas a un nivel aproximado mediante la comparación de los resultados experimentales, (geométricos y energéticos) previamente descritos en la literatura, con los obtenidos por cálculo con el programa MM2 sobre las mismas moléculas, observándose una buena, que

no perfecta, reproducibilidad de las diferencias energéticas entre distintos conformeros de moléculas acíclicas.

#### 4.1 ESTUDIO DE LAS CONSTANTES RELATIVAS AL GRUPO CIANO PARAMETRIZADAS PREVIAMENTE.

Para la realización de este estudio se tuvieron en cuenta un total de 13 moléculas<sup>277-289</sup> 1-13 (Figura 5-6) para las cuales se encuentran determinadas experimentalmente sus estructuras (longitud y ángulos de enlace y ángulos diedros) y que son potencialmente calculables mediante el programa MM2.

Los valores estructurales de dichos compuestos se han determinado mediante la técnica de difracción de rayos-X, a excepción del propanonitrilo<sup>278</sup> 2 y del 2,2-dimetilpropanonitrilo<sup>279</sup> 3, en que se han determinado por espectroscopía de microondas y del etanonitrilo<sup>277</sup> 1, determinado por difracción de electrones. La tabla 5-2, contiene algunos de los valores estructurales de los compuestos 1-13 obtenidos mediante cálculos teóricos usando el programa MM2.

Los valores marcados con asterisco no se han tenido en cuenta en el cálculo de la desviación estándar ya que pertenecen a moléculas en las que intervienen constantes para agrupaciones que contienen átomos de carbono de un anillo aromático (4-1-2 y 4-1-2-2). Dichas constantes deberían ser modificadas, pero al no intervenir en nuestras moléculas en estudio, ni se intentaron reparametrizar ni se

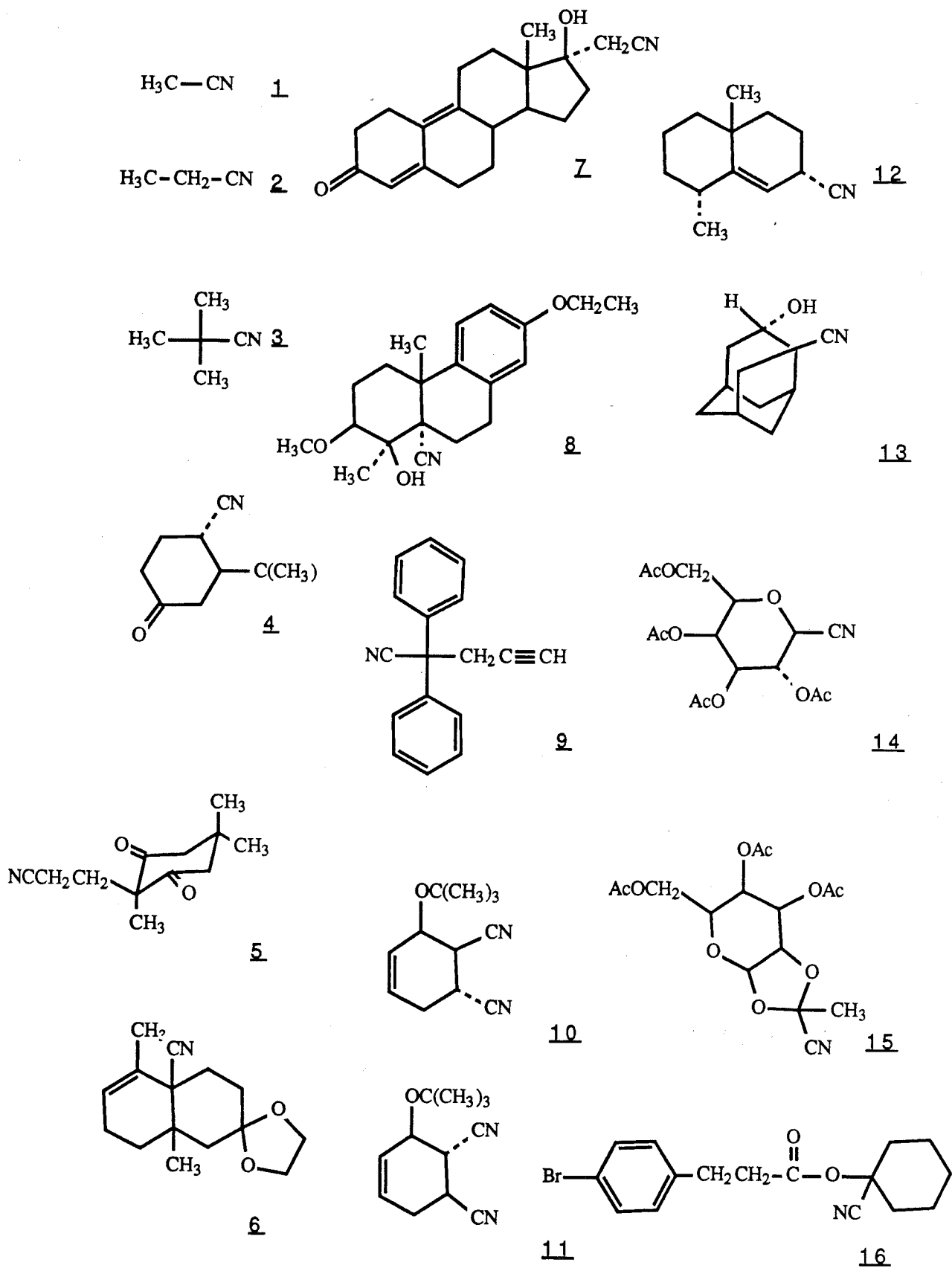


FIGURA 5-6

tuvieron en cuenta en el cálculo del r.m.s.

Del análisis de la presente tabla se puede deducir que la constante de "stretching"  $C_{Sp} = N_{Sp}$  (4-10), ya introducida en el programa, no reproduce adecuadamente los valores experimentales, obteniéndose siempre longitudes de enlace significativamente más largas que las experimentales. La reparametrización de esta constante da como resultados los valores  $r_0 = 1.135 \text{ \AA}$  y  $K_S = 18.500 \text{ mdin/\AA}$ . Los valores de longitud de enlace para la agrupación 4-10 obtenidos ahora, presentan una menor desviación de los valores experimentales (Tabla 5-3).

La tabla 5-2 muestra que los valores estructurales correspondientes a ángulos de enlace en los que participa la agrupación  $-C \equiv N$  están aceptablemente bien reproducidos.

La escasez de datos experimentales referentes a diferencias energéticas entre diferentes conformaciones de moléculas acíclicas, que servirían para comprobar la validez de las constantes de torsión ya existentes en el programa MM2, nos fuerza a la utilización de los cálculos teóricos de orbitales moleculares como alternativa para la obtención de valores de diferencias energéticas conformacionales a reproducir, siguiendo lo ya propuesto por Allinger.<sup>290,291</sup>

A tal efecto, se diseñaron dos tipos de moléculas. El primero, moléculas hidrocarbonadas 17-20 (Figura 5-7), había de servir para la comprobación de las constantes de torsión 4-1-1-1 ( $C_{Sp}-C_{Sp^3}-C_{Sp^3}-C_{Sp^3}$ ). El segundo tipo se halla constituido por cinco moléculas que contienen un hi-

droxilo 21-25 (Figura 5-7) y que habían de permitir comprobar la validez de la constante 4-1-1-6 ( $C_{sp}-C_{sp^3}-C_{sp^3}-O_{sp^3}$ ). Hay que destacar que sólo se poseen valores experimentales para el butanonitrilo<sup>292</sup> 17 y para el 3-hidroxipropanonitrilo<sup>293</sup> 21, moléculas pertenecientes cada una a uno de los anteriores grupos.

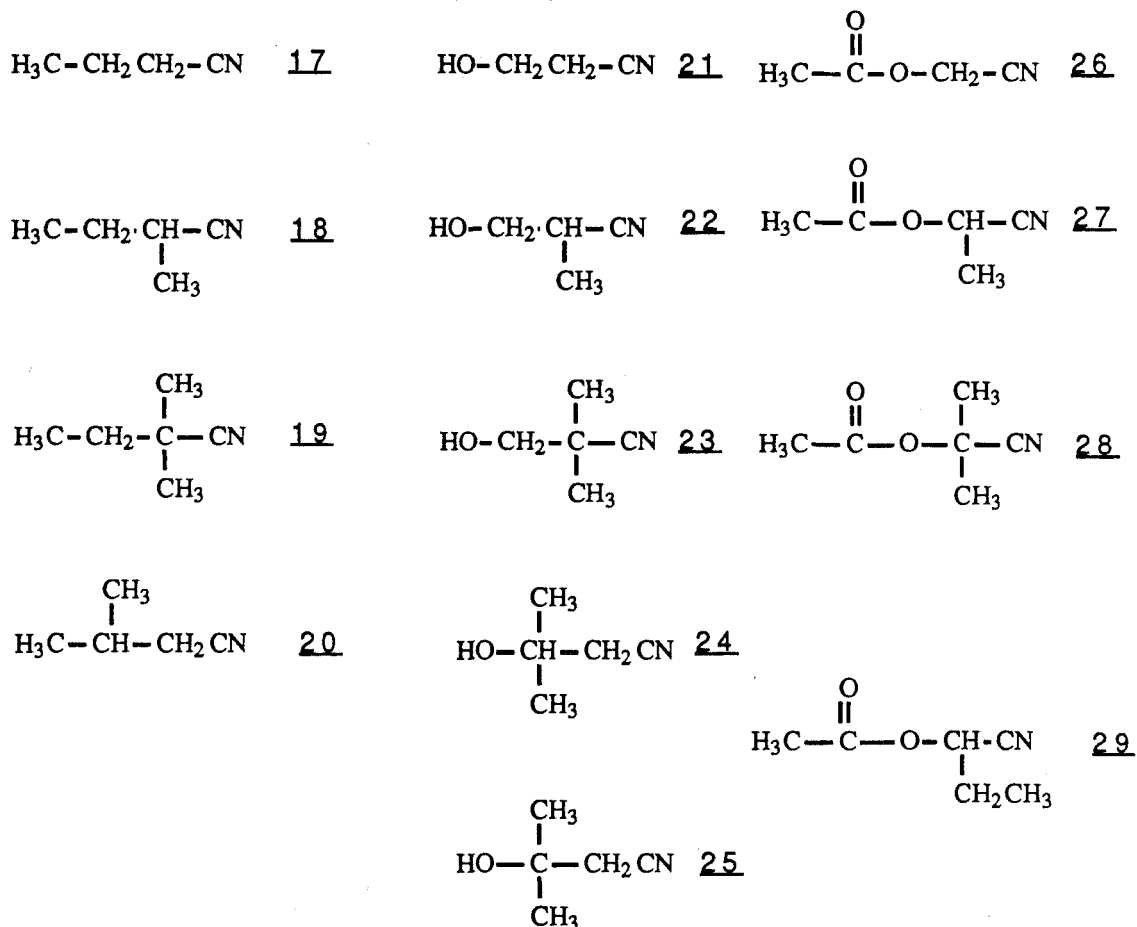


FIGURA 5-7

El estudio, mediante la aproximación MNDO<sup>294-295</sup> (programa MOPAC<sup>296,297</sup>), de la variación energética respecto al ángulo diedro 4-1-1-1 ( $C_{sp}-C_{sp^3}-C_{sp^3}-C_{sp^3}$ ) para el primer

grupo de moléculas 17-20 y respecto al ángulo diedro 4-1-1-6 ( $C_{sp}-C_{sp^3}-C_{sp^3}-O_{sp^3}$ ) para el segundo grupo de moléculas 21-25, nos permite obtener, previa utilización de un término corrector energético de 0.84 kcal/mol<sup>298</sup>, la variación de las entalpías de formación para los distintos conformeros, valor que se tomará como valor a reproducir mediante cálculos empíricos con el programa MM2.

La necesidad de la utilización del factor corrector 0.84 kcal/mol surge a raíz del cálculo de la desviación sistemática que produce el método MNDO en la estimación de los calores de formación para los cianocompuestos acíclicos. Previamente a la utilización del método MNDO se tenía que comprobar la exactitud de este método en la reproducción de las diferencias de energías conformacionales "gauche"/"anti" respecto al grupo nitrilo. Se obtuvieron de la literatura los valores de diferencias energéticas conformacionales "gauche"/"anti" relativas al grupo nitrilo para aquellas moléculas que poseyendo el citado grupo funcional fueran aptas para el cálculo, por su fórmula molecular empírica, mediante la aproximación MNDO. Se obtuvieron datos bibliográficos referentes a las moléculas 17, 21, 30<sup>292</sup>, 31<sup>292</sup>, 32<sup>299</sup> (Figura 5-7 y 5-8).

Cl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN      30

Br-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN      31

CH<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-CN      32

FIGURA 5-8



Los cálculos energéticos mediante MNDO utilizando las "keywords precise, gnorm = 0.1", nos condujo a unos mínimos energéticos "gauche" y "anti", cuya energía de formación se muestra en la tabla 5-4. La comparación de los incrementos de energías de formación entre los confórmeros "gauche" y "anti" con los correspondientes valores experimentales muestra que no se reproduce el hecho experimental de que el confórmero "gauche" es más estable que el "anti", sino que el método MNDO da casi siempre el confórmero "anti" como el más estable. La corrección de esta desviación mediante la aplicación de un valor constante nos permitiría el uso del método MNDO como aproximación teórica a la estimación de diferencias energéticas conformacionales, único recurso que poseemos ante la falta de valores experimentales. De los métodos semiempíricos que teníamos al alcance en el paquete de programas MOPAC, se escogió la aproximación MNDO frente a la MINDO/3 ya que ésta última da peores resultados<sup>300</sup> tanto en la estimación de calores de formación como de geometrías moleculares. Asimismo se le eligió frente a la aproximación AM1 por no poseerse en aquel momento de la última versión de este programa, y la que se poseía reproducía peor y más aleatoriamente los valores experimentales.

La aplicación del término corrector 0.84 kcal/mol, obtenido como media aritmética de las diferencias registradas entre los valores calculados y experimentales, nos proporciona diferencias energéticas conformacionales más próxi-

mas a las reales. Se encuentran en la literatura diversos ejemplos sobre la utilización de términos correctores análogos en los cálculos MNDO bien sobre los valores calculados de entalpías de formación,<sup>301</sup> bien sobre otros parámetros; así, J. S. Dewar<sup>302</sup> lo ha aplicado no a calores de formación sino a vibraciones moleculares. La confianza en el término corrector aumenta al aumentar el número de datos utilizados en su cálculo. No obstante ésta es una limitación que nos ha sido impuesta por la escasez de datos experimentales a este respecto.

Entre las moléculas estudiadas mediante la aproximación MNDO se encuentran moléculas simétricas 19, 20, 23, 25, que debido a esta simetría solamente presentan dos mínimos conformacionales; por el contrario, las moléculas no simétricas 18, 22, 24 presentan tres conformeros.

En la tabla 5-5, se muestran las entalpías de formación calculadas por MNDO para cada uno de los conformeros y en la tabla 5-6 se muestran las diferencias energéticas conformacionales calculadas a partir de los valores de las entalpías de formación obtenidas por MNDO y de las mismas una vez aplicado el factor corrector anteriormente mencionado, ( para el cálculo de las diferencias energéticas conformacionales entre 24b-24a y 25b-25a no se ha tenido en cuenta el factor corrector por tratarse de parejas de conformeros en los que siempre se encuentra un grupo (diferente a hidrógeno) en "gauche" y otro en "anti" respecto al grupo ciano.

Los cálculos MM2 sobre estas 9 moléculas (17-25) muestran que, utilizando las constantes ya existentes en el programa, los conformeros "gauche" no están lo suficientemente estabilizados (es decir, no tienen una entalpía de formación suficientemente negativa) frente a los conformeros "anti", dentro de cada molécula. Así pues, se hace necesaria la reparametrización de las constantes de torsión 4-1-1-1 y 4-1-1-6.

Es importante destacar aquí que el término energético que más influye en el cálculo o determinación de los valores energéticos correspondientes a una molécula es el correspondiente a la contribución de la torsión. Recordemos que este término,  $E_t$ , viene expresado como una serie de Fourier de tres términos, de acuerdo con la expresión:

$$E_t = \frac{V_1}{2} (1 + \cos w) + \frac{V_2}{2} (1 - \cos (2w)) + \frac{V_3}{2} (1 + \cos (3w))$$

Sólo hay por tanto, dos opciones para estabilizar los conformeros "gauche" ( $w = \pm 60^\circ$ ) respecto de los conformeros "anti" ( $w = 180^\circ$ ):

- a) modificar la constante  $V_1$  dándole un valor negativo
- b) modificar la constante  $V_2$  dándole un valor negativo.

La opción escogida fue  $V_2 < 0$ , pues trabajar con  $V_1$  negativa, implica una estabilización simultánea y grande del conformero eclipsado ( $w = 0^\circ$ ). En la tabla 5-7 se muestran algunas de las pruebas realizadas. Es interesante destacar que la menor desviación se obtuvo con  $V_2 = -1.1$  y que al

seguir disminuyendo  $V_2$  se obtenían peores resultados. La mejora de este valor de  $\sigma = 0.20$  se realizó modificando el valor de  $V_3$ . Hay que hacer notar que  $\sigma$  disminuye al aumentar  $V_3$ , por lo que podríamos seguir modificando  $V_3$  infinitamente. No obstante, un valor de  $V_3$  demasiado elevado también conlleva una desestabilización del conformero eclipsado ( $w=0^\circ$ ), creando una exagerada barrera de rotación alrededor del enlace  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ . Consecuentemente, se consideró que el mejor valor para esta constante 4-1-1-1 fue de  $V_1 = 0.2$ ,  $V_2 = -1.1$  y  $V_3 = 0.2$ , que produce una desviación estándar de 0.20.

Las moléculas hidroxílicas 21-25, sirven para comprobar la validez de la constante 4-1-1-6. Los valores de diferencias de entalpías de formación obtenidos mediante MM2 mostraban, inicialmente una  $\sigma = 0.61$ .

Teniendo en cuenta que  $\Delta\Delta H_f$  (g-a) experimental para la molécula 17 es de 0.42 kcal/mol, y que la molécula 21 presenta una  $\Delta\Delta H_f$  (g-a) experimental mayor o igual a 0.7 kcal/mol, podemos deducir que los valores de  $V_2$  para la constante de torsión 4-1-1-6 deben ser más negativos que los obtenidos para 4-1-1-1. Por otra parte, los compuestos 21-25 exigen también la utilización de la constante 4-1-1-1 para su cálculo energético. Esto hace que la reparametrización de ambas constantes deba realizarse a la vez o cuando menos iterativamente.

La tabla 5-7 contiene los resultados de algunas de las pruebas realizadas. Es interesante destacar que el sim-

ple cambio de  $V_2$  de -0.4 a -1.1 en la constante 4-1-1-6 produce un descenso de  $\sigma$  de 0.61 a 0.28. La introducción de los valores de  $V_1$ ,  $V_2$  y  $V_3$  obtenidos en el apartado anterior para la constante 4-1-1-1 provoca una ligera pérdida de concordancia. Finalmente, la modificación conjunta de ambas constantes conduce a unos resultados bastante concordantes con los "experimentales" ( $\sigma = 0.25$ ). Así pues la serie de valores adoptada fue la siguiente:

4-1-1-1	$V_1 = 0.2$	$V_2 = -0.95$	$V_3 = 0.2$
4-1-1-6	$V_1 = 0.0$	$V_2 = -1.10$	$V_3 = 0.2$

#### 4.2 PARAMETRIZACION DE LAS CONSTANTES RELATIVAS AL GRUPO CIANO NECESARIAS PARA EL CALCULO DE LAS ESTRUCTURAS EN ESTUDIO.

Como se ha señalado anteriormente, la presencia en las moléculas tipo PAAN de un sustituyente  $\alpha$ -aciloxi respecto al grupo ciano, introduce tres nuevas constantes no parametrizadas en el programa MM2(77), la constante de "bending" 4-1-6 ( $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}$ ) y las constantes de torsión 4-1-6-3 y 4-1-6-20 ( $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}-C_{sp^2}$ ) y ( $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}-LP$ ) necesarias para posibilitar el cálculo de estructuras moleculares como la mostrada en la figura 5-4. (LP = "Lone Pair"). Recordemos que el programa MM2(77) considera a los pares de electrones libres del oxígeno tipo éter como pseudoátomos).

La parametrización de la nueva constante de

"bending" 4-1-6 se realizó utilizando los valores experimentales del ángulo que ella define obtenidos en la bibliografía en el estudio estructural de las moléculas 14-16 mediante la técnica de rayos-X.

Hay que destacar que para el cálculo de la molécula 16 se reemplazó el sustituyente Br del anillo aromático por un átomo de H, al no hallarse parametrizadas en el programa las constantes que derivan de la presencia del átomo de halógeno. Esta aproximación se realizó teniendo en cuenta la nula o mínima influencia que podría presentar este cambio de sustituyente en el estudio de los parámetros estructurales de la molécula que implican la presencia del grupo nitrilo, ya que ambos grupos se hallan muy alejados uno del otro.

Como valores iniciales para la parametrización de la constante 4-1-6 se tomaron los ya definidos para la constante 2-1-6 en el programa MM2(77) ( $k_b = 0.7$  mdin.Å/rad<sup>2</sup>,  $\theta_0 = 109.5^\circ$ ), válidos como primera aproximación debido a la similitud existente entre ambas agrupaciones, (C<sub>sp</sub>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-O<sub>sp</sub><sup>3</sup>) y (C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-O<sub>sp</sub><sup>3</sup>).

La comparación del valor del ángulo 4-1-6 calculado en las estructuras optimizadas para las moléculas 14-16, utilizando la constante aproximada citada, con los valores estructurales experimentales dio un valor de  $\sigma = 3.06$  (Tabla 5-8). Tras varias pruebas de modificación de  $k_b$  i  $\theta_0$  se obtuvo un ajuste mejor a los valores estructurales experimentales definiendo una  $\theta_0$  menor ( $105.0^\circ$ ) y una  $k_b$  mayor ( $0.9$  mdin.Å/rad<sup>2</sup>). La comparación de los ángulos teóricos

así obtenidos con los experimentales muestra una  $\sigma = 0.89$ , ostensiblemente menor que la encontrada inicialmente.

El estudio de la constante de "bending" 4-1-6 en las moléculas 14-16 se ha llevado a cabo tomando  $V_1 = V_2 = V_3 = 0.0$  para las constantes de torsión no parametrizadas y sin embargo necesarias para realizar el cálculo ( constante 4-1-6-20 en las moléculas 14, 15, 16, constante 4-1-6-1 en 14, 15 y 4-1-6-3 en 16 ). No obstante, la validez de la constante de "bending" así parametrizada se ha ratificado posteriormente una vez se ha dispuesto de los valores de  $V_1$ ,  $V_2$  y  $V_3$  para las distintas constantes de torsión no parametrizadas en MM2 y necesarias para el cálculo de las moléculas que nos han servido para la parametrización de la constante de "bending" 4-1-6.

La presencia de un grupo éster en posición  $\alpha$  a un grupo nitrilo genera la aparición de dos constantes de torsión hasta el momento actual no definidas, que implican, como ya hemos comentado, las siguientes conectividades:  $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}-C_{sp^2}$  y  $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}-LP$  (constantes 4-1-6-3 y 4-1-6-20, respectivamente). Debido a la ausencia total de valores experimentales sobre diferencias conformacionales en moléculas que posean estas agrupaciones y sean aptas para su cálculo mediante el método de MM2, se diseñaron las moléculas 26-29 y las diferencias conformacionales asociadas a dichas estructuras se estimaron haciendo uso de la aproximación teórica MNDO como alternativa a la ausencia de valores experimentales, como ya se había realizado para las molé-

culas 18-20 y 22-25.

El estudio de la variación energética respecto del ángulo diedro 4-1-6-3  $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}-C_{sp^2}$  mediante la aproximación MNDO, permite obtener las diferencias de entalpías de formación para los distintos conformeros, ( $\Delta H_f(MNDO)$ ) que se muestran en la tabla 5-5. Con la aplicación del término corrector energético antes mencionado (0.84 kcal/mol) se obtienen las diferencias energéticas conformacionales especificadas en la tabla 5-6. El término corrector no se ha aplicado para el cálculo de las diferencias energéticas entre 27a-27c ni 29a-29c, por tratarse en ambos casos de conformaciones en las que el grupo ciano posee idénticos sustituyentes en las posiciones "gauche".

Partiendo de unos valores  $V_1 = V_2 = V_3 = 0.0$ , para las dos constantes de torsión implicadas, se llevó a cabo un primer cálculo de los conformeros de las estructuras 26-29 por MM2. La comparación de los valores energéticos obtenidos con los hallados mediante la aproximación MNDO dio una desviación estándar de 1.89, (Tabla 5-9). Posteriores cálculos de las estructuras y energías asociadas a los conformeros en estudio variando los valores asignados a la constante de torsión 4-1-6-3, dejando inalterada la constante 4-1-6-20, no condujeron en ningún caso a valores en buena concordancia con los calculados por MNDO. Teniendo en cuenta la no obtención de resultados satisfactorios y que el programa MM2(77) trata a los pares de electrones libres como pseudo-átomos, se optó por una parametrización conjunta e



ción de diversos conjuntos de valores, algunos de los cuales se muestran en la tabla 5-9, se obtuvieron como valores óptimos  $V_1 = 0.3$ ,  $V_2 = -2.5$  y  $V_3 = -0.4$  kcal /mol para la constante 4-1-6-3 y  $V_1 = 1.0$ ,  $V_2 = -0.2$  y  $V_3 = -0.0$  kcal /mol para la constante 4-1-6-20. Los valores energéticos obtenidos muestran una desviación  $\sigma = 0.64$ .

Cabe destacar que el cálculo de las diferencias energéticas conformacionales sobre el conjunto total de moléculas estudiadas 17 - 25 y 26 - 29 presenta una desviación global de  $\sigma = 0.38$ .

Finalmente, se comprobó que la totalidad de las constantes reparametrizadas y parametrizadas reproducían bien todos los valores estructurales descritos en la bibliografía para las trece moléculas 1-13<sup>277-289</sup> usadas en el estudio de la reparametrización de la constante de "stretching" 4-10 juntamente con las otras tres 14-16<sup>303-305</sup> usadas en la parametrización de la constante de "bending" 4-1-6. El estudio final de las citadas moléculas muestra los valores de desviación estándar para cada uno de los parámetros estructurales estudiados, que queda reflejado en las tablas 5-10 y 5-11.

El valor señalado de  $\sigma = 2.32$  para el ángulo de enlace  $N_{sp}-C_{sp}-C_{sp}^3$  disminuye a un valor de  $\sigma = 1.71$  si en el conjunto de valores estructurales estudiados se desprecia el correspondiente a dicho ángulo en la molécula 16, ángulo cuyo valor experimental descrito es  $172.594^\circ$ , excesivamente

desviado del valor normal esperado de  $180^\circ$ .

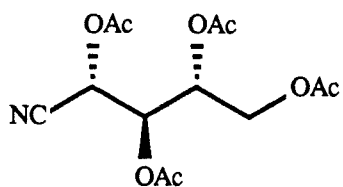
A modo de resumen los resultados obtenidos en el proceso de parametrización se presentan en la tabla 5-12.

Una vez ampliado el campo de fuerzas del MM2(77) para el cálculo de nuestros compuestos (PAAN) estamos, en principio, preparados para abordar el estudio conformacional mediante la aproximación Mecánica Molecular, sin tener que recurrir al estudio de sistemas modelo, pudiendo trabajar directamente con la estructura problema.

#### 5. ESTUDIO DE LOS ALDONONITRILOS PERACETILADOS POR MM2.

La disponibilidad de los nuevos parámetros estructurales permiten abordar el estudio conformacional y configuracional de los derivados PAAN, evaluando simultáneamente la bondad de los métodos empíricos para este tipo de estudios.

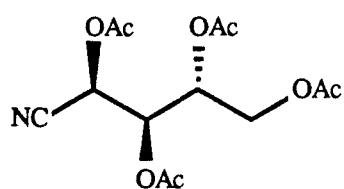
El conjunto de moléculas sobre las que ha versado este trabajo está constituido principalmente por los aldónitrilos diastereoméricos peracetilados derivados de las aldosas de cinco átomos de carbono, que dan lugar a un total de cuatro isómeros configuracionales, 33-36 (Figura 5-9), y por los aldónitrilos peracetilados derivados de las aldohexosas, conjunto formado de ocho diastereoisómeros distintos 37-44 (Figura 5-10).



(2S,3S,4R)

PAAN RIBOSA

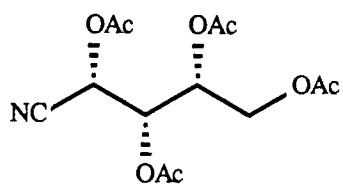
33



(2R,3S,4R)

PAAN ARABINOSA

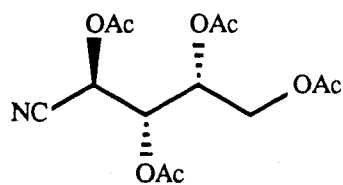
34



(2S,3R,4R)

PAAN XILOSA

35

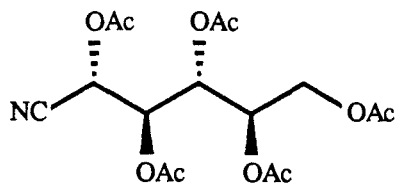


(2R,3R,4R)

PAAN LIXOSA

36

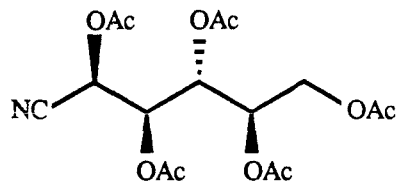
FIGURA 5-9



(2S,3S,4R,5R)

PAANALOSA

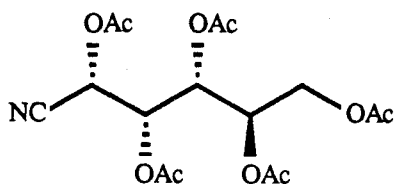
37



(2R,3S,4R,5R)

PAANALTROSA

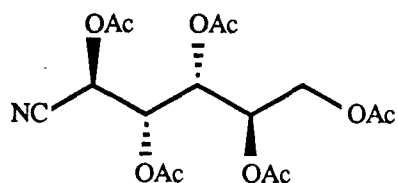
38



(2S,3R,4R,5R)

PAANGLUCOSA

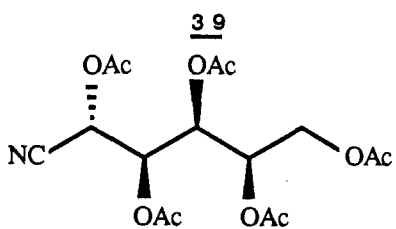
39



(2R,3R,4R,5R)

PAANMANOSA

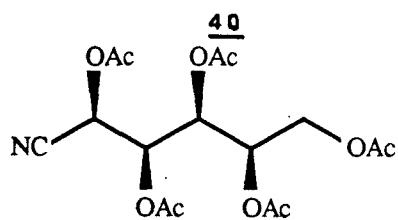
40



(2S,3S,4S,5R)

PAANGULOSA

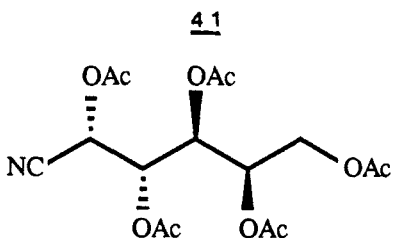
41



(2R,3S,4S,5R)

PAANIDOSA

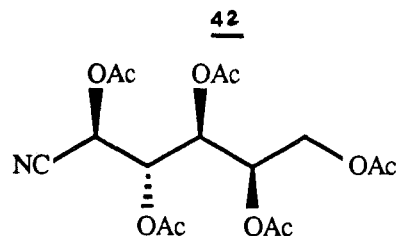
42



(2S,3R,4S,5R)

PAANGALACTOSA

43



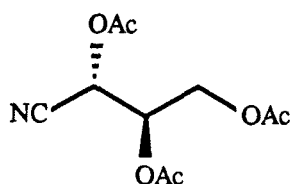
(2R,3S,4S,5R)

PAANTALOSA

44

FIGURA 5-10

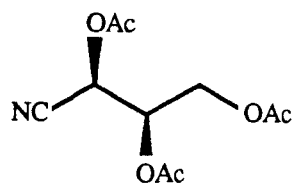
También se han tenido en consideración los compuestos 45-46 que corresponden a las dos estructuras diastereoisoméricas de los PAAN derivados de las aldosas C<sub>4</sub> eritrosa y treosa. Hacemos mención aparte de las moléculas derivadas de los azúcares C<sub>4</sub> por la no disponibilidad de valores experimentales correspondientes al isómero eritro (Figura 5-11).



(2S,3R)

PAAN ERITROSA

45



(2R,3R)

PAAN TREOSA

46

FIGURA 5-11

### 5.1 APROXIMACIONES REALIZADAS.

El tiempo de cálculo del número, estructura y energía de los diferentes conformeros en los que se pueden presentar las anteriores moléculas, aumenta a medida que lo hace la longitud de la cadena hidrocarbonada principal. A fin de reducirlo, se han asumido una serie de aproximaciones que a continuación justificamos.

El análisis estadístico de las estructuras determinadas por rayos X correspondientes a un total de 118 ésteres alifáticos, con valores obtenidos del banco de datos "Cambridge Structural Database",<sup>309,310</sup> muestra la existencia de unas preferencias conformacionales en la disposición de estos grupos. Para un éster terminal, es decir un éster de un alcohol primario, la disposición es del tipo sinperiplanar con respecto al enlace  $C_{sp^2}-O_{sp^3}$  y antiperiplanar respecto al enlace  $O_{sp^3}-C_{sp^3}$ , como se muestra en la figura 5-12. Para el caso de un éster interno, éster de un alcohol secundario, la disposición encontrada fue sinperiplanar con respecto al enlace  $C_{sp^2}-O_{sp^3}$  y anticlinal respecto al enlace  $O_{sp^3}-C_{sp^3}$ , como se muestra en la figura 5-12.



FIGURA 5-12

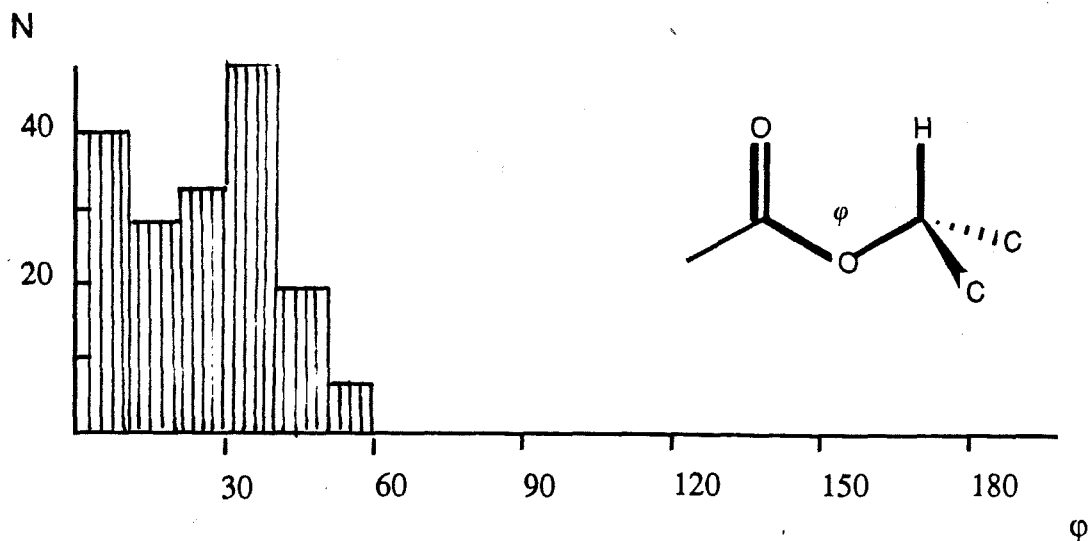


FIGURA 5-12

continuación

Estas dos características estructurales se han tenido en cuenta al planificar el estudio de las posibles conformaciones en las que pueden presentarse los compuestos PAAN, tomando las anteriores geometrías como geometrías de partida para los grupos acetiloxi. Esto no quiere significar que se hayan "congelado" estas posiciones de las estructuras, pues han sido sometidas al proceso global de optimización de la geometría, simultáneamente al resto de la estructura molecular. No obstante, se ha considerado que eran las conformaciones más estables que podían presentarse teniendo en cuenta la posible rotación a lo largo del enlace  $O_{sp^3}-C_{sp^3}$ , es decir considerando el ángulo diedro  $C_{sp^2}-O_{sp^3}-C_{sp^3}-C_{sp^3}$ , que según lo expuesto, en los ésteres terminales

tendrá un valor cercano a  $180^\circ$ , y en los ésteres internos será próximo al valor de  $60^\circ$ . Esta aproximación afecta a todos los grupos acetiloxi, es decir, a lo que podemos considerar como cadenas laterales de la estructura de los aldononitrilos peracetilados.

Las posibles conformaciones se generan a partir de las distintas disposiciones que adopte la cadena principal. Para ello, el estudio conformacional se centra en el estudio de la variación de la energía respecto de los distintos ángulos de torsión posibles, generados por giro alrededor de los enlaces "sigma" entre átomos de carbono del esqueleto principal. No se ha generado toda la curva energética en función del ángulo diedro para cada enlace sencillo C-C, puesto que las conformaciones más estables, y que por lo tanto pueden participar con mayor peso específico en la estructura global, son aquellas que proyectan los sustituyentes según una disposición alternada. Es decir, se ha llevado a cabo el cálculo de la energía asociada a las conformaciones alternadas (anti =  $180^\circ$ , gauche(+) =  $60^\circ$ , gauche(-) =  $-60^\circ$ ) para cada enlace  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ , sin imponer en ningún momento, restricción alguna en cuanto a parámetros estructurales fijados y exentos de optimización. Así pues se han considerado todas las combinaciones posibles (anti, g(+), g(-)) para cada uno de los enlaces sencillos C-C del esqueleto carbonado, generándose 9 conformeros posibles distintos para los aldononitrilos peracetilados de 4 átomos de carbono, 27 conformeros para los de 5 átomos de carbono y



81 para los de 6 átomos de carbono.

Aún cuando las disposiciones alternadas de los diferentes grupos son las conformaciones en principio más estables, la existencia de una secuencia de conformaciones alternadas consecutivas a lo largo del esqueleto carbonado de tipo<sup>311</sup> g(+)-g(-) o g(-)-g(+) implican una disposición de la cadena C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup> tal como la que se muestra en la figura 5-13, dando lugar a confórmeros muy inestables y por lo tanto con una población relativa prácticamente despreciable (en general inferior al 0.1%). La consecuencia inmediata es la reducción de las 81 conformaciones teóricas iniciales a 63 confórmeros de población significativa para los aldononitrilos de 6 átomos de carbono, lo que aporta una disminución considerable del tiempo de cálculo.

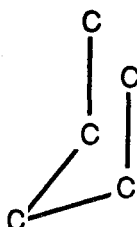


FIGURA 5-13

A partir de todos los confórmeros así generados, se procede al proceso de optimización de la geometría de los mismos, es decir a una minimización de la energía respecto a los parámetros estructurales según la expresión dada para ella en el método MM2(77).

## 5.2 VALIDEZ DEL METODO DE CALCULO.

La validez del programa de Mecánica Molecular MM2 para el estudio específico de las moléculas tipo aldononitrilos peracetilados es, todavía, una incógnita. La demostración del acierto en la estimación de las geometrías y de las diferencias energéticas conformacionales para dichos compuestos, aunque se le supone, se tiene que poner de relieve mediante la contrastación con valores experimentales de parámetros relacionados directamente con la geometría y las diferencias energéticas.

Hasta el momento presente, diversos trabajos realizados por diferentes autores, junto con los estudios de geometrías y energías asociadas llevadas a cabo por nosotros y expuestas en el apartado de parametrización, nos ofrecen una cierta confianza respecto a las estructuras óptimas obtenidas. No obstante, y teniendo en cuenta nuestro objetivo, la validez de los cálculos realizados se pondrá de manifiesto al constatar la capacidad de reproducción de los valores experimentales correspondientes a las constantes de acoplamiento protón-protón vecinales. Es sabida la dependencia de las  $^3J_{HH}$  respecto al ángulo diedro definido por los protones vecinales y por lo tanto su relación directa con la geometría de la molécula, geometría que en nuestro caso obtendremos mediante los cálculos empíricos MM2. Los valores finales de las constantes de acoplamiento vecinales son el promedio ponderado de los distintos valores que toma dicha constante para cada una de las conformaciones en que se

halla presente la molécula en solución; así pues tales valores dependen de la abundancia relativa de cada una de las conformaciones existentes y por lo tanto se constituye éste como parámetro directamente relacionado con las diferencias energéticas conformacionales descritas por los cálculos MM2.

La utilización de las constantes de acoplamiento  $^3J_{HH}$  no es sin embargo un buen parámetro para calibrar la precisión de los cálculos empíricos, puesto que para la evaluación teórica de dichas constantes se necesita aún hacer uso de una nueva expresión empírica, a saber, la ecuación que correlaciona los valores de las constantes de acoplamiento con el ángulo diedro (ecuación de tipo Karplus).

La interrelación entre el programa MM2 y la ecuación tipo Karplus a fin de reproducir las  $J_i$  experimentales se muestra en la figura 5-14.

Basándonos en las geometrías optimizadas ( $\Phi_{HH}$ ) y sus energías asociadas según la aproximación MM2 y mediante la aplicación<sup>274</sup> del programa 3JHH, se calculan las fracciones molares de cada conformero ( $X_j$ ) y las constantes de acoplamiento existentes entre cada pareja de protones vecinales ( $J_i$ ) para cada uno de los conformeros haciendo uso de la ecuación generalizada de Karplus propuesta por Altona<sup>275</sup> y colaboradores, que se halla implementada en el programa 3JHH.

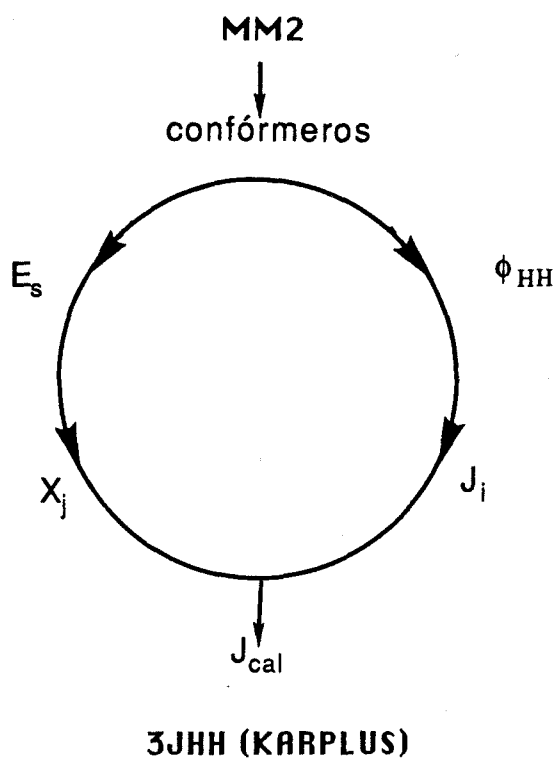


FIGURA 5-14

Las constantes de acoplamiento globales calculadas para la molécula vienen dadas, como ya hemos adelantado, como resultado de un promedio ponderado<sup>273</sup> de las constantes  $J_{ij}$  calculadas para cada conformero ( $j$ ) existente en la mezcla de disolución.

$$J_i^{calc} = \sum_{i=1}^m X_i \cdot J_{i,j}$$

## 6. CALCULO DE CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINALES PROTON-PROTON.

### 6.1 ECUACION UTILIZADA.

La ecuación de tipo Karplus generalizada desarrollada por Altona y colaboradores describe la dependencia de la magnitud de la constante de acoplamiento  $^3J_{HH}$  respecto al ángulo diedro H-C-C-H ( $\omega$ ) y respecto a las electronegatividades de los sustituyentes que sustenta el enlace C-C. En el caso de que los sustituyentes sean un grupo de átomos, se consideran los átomos en posición  $\alpha$  y  $\beta$ . ( $\xi_i$ ) toma el valor +1 ó -1 en función de la orientación relativa de dichos sustituyentes respecto a los átomos de H implicados en la constante. El valor de electronegatividad  $\chi_i$  considerado se toma de la escala de electronegatividades definida por Huggins, donde  $\Delta\chi_i$  representa la diferencia de electronegatividades entre el átomo considerado y el hidrógeno.

$$J_{HH} = P_1 \cos^2 \Phi + P_2 \cos \Phi + P_3 + \sum \chi_i \{ P_4 + P_5 \cos^2 \{ \xi_i \Phi + P_6 |\Delta\chi_i| \} \}$$
$$\Delta\chi^{\text{grupo}} = \Delta\chi^{\alpha\text{-subs}} - P_7 \sum \Delta\chi_i^{\beta\text{-subs}}$$

Ecuación de tipo Karplus propuesta por Altona

### 6.2 CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO CALCULADAS (MM2).

En la tabla 5-13 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento obtenidos mediante cálculo utilizando el programa MM2/3JHH para cada una de las configuraciones posibles de los aldononitrilos de 5 y 6 átomos de

carbono. En la tabla, se utilizan los encabezamientos RIBO, ARABINO, XILO y LIXO para las cuatro posibles configuraciones no enantioméricas de los aldononitrilos de 5 átomos de carbono y los encabezamientos ALO, ALTRO, GLUCO, MANO, GULO, IDO, GALACTO y TALO para las ocho de los aldononitrilos peracetilados de seis átomos de carbono.

En la tabla 5-14 se expresan las constantes de acoplamiento protón-protón determinadas experimentalmente, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y mediante un espectrómetro de RMN de 200 MHz.

Como podía preverse, debido a los modelos aproximados utilizados en el cálculo (modelo molecular MM2 y ecuación de Altona), los valores obtenidos por cálculo para las constantes de acoplamiento vecinales no coinciden con los datos experimentales.

El criterio matemático elegido con el fin de poder analizar la aproximación de los valores calculados a los valores reales y su utilidad como herramienta para la correcta identificación de un determinado diastereoisómero frente a todos los demás posibles, ha consistido en la determinación del valor de desviación ( $\sigma$ ) mediante el cálculo de la desviación estándar (r.m.s.).

$$\sigma = \left[ \sum_{k=1}^m \left( J_k^{\text{obs}} - J_k^{\text{calc}} \right)^2 / M \right]^{1/2}$$

M = número total de  $J_i$  en un compuesto determinado

De esta manera, se obtiene un valor de  $\sigma$  asociado a cada comparación realizada entre un conjunto de valores experimentales correspondientes a un isómero y otro conjunto de valores teóricos correspondientes al mismo o a otro isómero configuracional. Así pues, dado un compuesto determinado se realizarán tantas comparaciones, y por consiguiente se obtendrán tantos valores de  $\sigma$ , como número de diastereoisómeros posibles existan supuesto un esqueleto carbonado constitutivamente definido.

A modo de ejemplo, indiquemos que un compuesto formado por cinco átomos de carbono en su cadena principal, la posible asignación configuracional de los distintos centros asimétricos pasará por el cálculo de cuatro distintos valores de  $\sigma$ , obtenidos al comparar el conjunto de valores experimentales del compuesto ejemplo con los cuatro posibles conjuntos determinados teóricamente.

El análisis de los valores obtenidos de desviación estándar ( $\sigma$ ) ha de conducirnos a la determinación de la configuración relativa de cada uno de los centros quirales presentes en la molécula, o sea a la asignación específica del diastereoisómero. Ya que  $\sigma$  representa la desviación entre los valores experimentales o reales y los determinados por cálculo, el menor valor de  $\sigma$  obtenido corresponderá al isómero teórico que más se ajuste al experimental.

El resultado obtenido al aplicar dicho criterio se muestra en la tabla 5-15. Si el proceso de identificación es correcto los valores de  $\sigma$  menores han de ser aquellos

situados en la diagonal de la tabla.

Vemos no obstante, que es bajo el número de casos en los que la determinación ha sido positiva, es decir que el menor valor de  $\sigma$  ha correspondido a la comparación entre el compuesto experimental y el teóricamente correspondiente. Esquemáticamente los resultados obtenidos según el test de identificación por el criterio r.m.s. son los siguientes:

GRUPO	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>
ACIERTOS/NUMERO DE MOLECULAS CALCULADAS	1/1	2/4	3/8

Hasta el presente estadio el método presenta una precisión del 46 %, lo que realmente le califica como un mal método para su uso como herramienta en la asignación configuracional de los aldononitrilos peracetilados.

A la vista de lo expuesto anteriormente nos planteamos cuáles eran los puntos débiles del proceso de cálculo que podrían ser causa directa de dichos resultados negativos. Como hemos ido comentando a lo largo de esta exposición, este estudio se compone de dos grandes bloques: el cálculo conformacional y la determinación de las constantes de acoplamiento H-H mediante el uso de los programas MM2 y 3JHH respectivamente.

## 7. MODIFICACION DE LOS PARAMETROS DEL GRUPO ESTER.

Ambos programas son factibles de modificación en sus correspondientes bases de partida. Un primer punto a



tratar incide sobre el estudio conformacional llevado a cabo mediante el programa MM2. La versión utilizada por nosotros (MM2(77)) contiene los parámetros necesarios para el cálculo de los grupos ésteres incluidos en nuestras moléculas a estudio. Pero aún cuando estos parámetros se hallan introducidos en el programa no existen hasta el momento datos publicados sobre su bondad para el cálculo de estructuras, excepto para  $\gamma$ -lactonas<sup>312</sup>. Únicamente Osawa<sup>313</sup> se pronuncia sobre este tema aduciendo que mientras dichos parámetros ofrecen resultados satisfactorios, en cuanto energías y estructuras para monoésteres sencillos, no es así para poliésteres de alcoholes vecinales.

Siguiendo esta línea, Osawa propone nuevos parámetros para el grupo éster. Mientras el programa de Mecánica Molecular trata la agrupación éster como combinación de las funciones éter y cetona, tratando a los pares de electrones no compartidos soportados por el oxígeno en función de éter como pseudoátomos, Osawa afirma que en las funciones ésteres los pares de electrones no compartidos del oxígeno, que proviene del alcohol, deben ser menores en tamaño y en dureza que en las agrupaciones éteres, debido a la presencia de la resonancia mostrada en la figura 5-15.

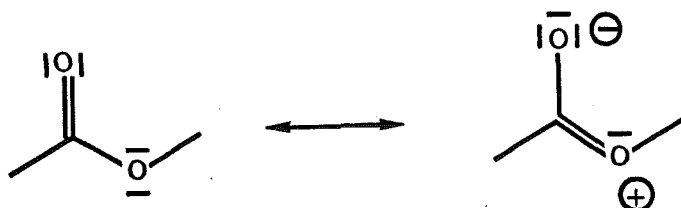
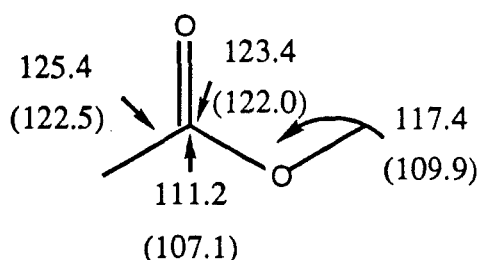
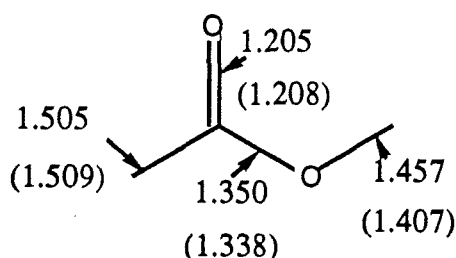


FIGURA 5-15

Osawa propone la no consideración explícita de los pares de electrones como pseudoátomos y la incorporación de los efectos derivados de su presencia a otros parámetros estructurales. Para ello, Osawa se basa en la especificación hecha por Dunitz<sup>310</sup> sobre los parámetros estructurales registrados para 118 ésteres alifáticos. Mientras que los parámetros propuestos para el grupo carbonilo en MM2 son prácticamente idénticos a los mostrados por Dunitz, existen claras diferencias en los correspondientes al oxígeno del éster que proviene del alcohol (Figura 5-16). Así Osawa propone los nuevos valores estructurales que se muestran en la tabla 5-16.

longitudes de enlace

ángulos de enlace



Los parámetros introducidos en el programa MM2 se muestran entre paréntesis

FIGURA 5-16

Como consecuencia de la eliminación de los pares de electrones libres se hace necesario un cambio en los momentos dipolares para el cálculo de las interacciones electros-

táticas entre enlaces heteropolares ya que anteriormente el programa de MM2 asignaba momentos dipolares de enlace relativamente elevados para los pares de electrones libres. A partir de la determinación de las cargas atómicas en los átomos de la agrupación éster mediante cálculos MNDO para dos tetritoles tetraacetilados y cuatro pentitoles pentaacetilados, Osawa propone el conjunto de momentos dipolares de enlace de la tabla 5-17.

Ambas consideraciones, parámetros estructurales y momentos dipolares de enlace, se han tenido en cuenta a fin de ajustar mejor el campo de fuerzas del MM2 a la familia de compuestos analizada en nuestro estudio.

Estas modificaciones de los aspectos estructurales que implican las agrupaciones éster tienen, como podemos imaginar, repercusión directa sobre las energías estéricas calculadas para cada conformación y por lo tanto queda modificada la población relativa de las distintas conformaciones. No obstante, hay que destacar, que continúan siendo, en norma general, las mismas conformaciones las que tienen un peso específico mayor dentro de la estructura global de la molécula.

Por ejemplo, el análisis conformacional basado en los resultados obtenidos por MM2 empleando uno u otro conjunto de parámetros para el grupo de derivados C<sub>5</sub>, muestra que considerando el conjunto de conformaciones que agrupa a las conformaciones de mayor prioridad en cada caso para cada una de las distintas moléculas, dicho conjunto define tanto

para el primer análisis (parámetros éster MM2) como para el segundo (nuevos parámetros propuestos por Osawa), entre un 50 y un 60 % de la población conformacional de cada diastereoisómero (Tabla 5-18), mientras que el restante 40-50 % se halla distribuido entre las 21 conformaciones restantes, teniendo dichas conformaciones, por término medio, poblaciones del orden del 2 %.

Teniendo en cuenta los nuevos valores estructurales y de momentos dipolares de enlace propuestos por Osawa, tras el análisis conformacional se procedió al cálculo de las constantes de acoplamiento vecinales, a partir de las nuevas geometrías y energías calculadas. Las estimaciones de las nuevas constantes de acoplamiento se muestran en la tabla 5-19. Aplicando posteriormente el criterio de r.m.s. como ensayo de identificación de compuestos, se obtiene el mismo porcentaje de aciertos que el obtenido al usar los parámetros para el grupo éster introducidos en el programa MM2(77), (Tabla 5-20). Aún cuando a nivel práctico no se ha conseguido una mejora, el análisis detallado de las diferencias absolutas entre las constantes de acoplamiento teóricas y las experimentales de las dos distintas series calculadas muestra que, utilizando los parámetros de la agrupación éster incluidos en el programa MM2(77), frente a un total de 59  $J_i$  calculadas, 12 de ellas difieren del valor experimental correspondiente en un valor igual o superior a 2 Hz; en el caso del cálculo utilizando los nuevos parámetros propuestos por Osawa, solamente son 7 las constantes de acopla-

miento que se diferencian en dicho valor con las correspondientes experimentales, mostrando pues valores más cercanos a los reales.

Se observa asimismo, que de los 7 valores de  $J_{calc}$  que se diferencian en 2 o más Hz respecto a los valores experimentales, 4 de ellos son constantes de acoplamiento correspondientes a la parte final de la molécula, es decir, en los que uno de los protones pertenece a la agrupación final  $-CH_2-$ , zona menos restringida estéricamente en la molécula.

Parece ser pues, que la segunda serie de parámetros es más adecuada para la reproducción de los valores reales, aún cuando desde el punto de vista de indentificación global de un compuesto determinado frente a todos los demás diastereoisómeros posibles ambas series muestren el mismo grado de acierto.

## 8. MODIFICACION DE LA CONSTANTE DIELECTRICA.

Paralelamente cabe reseñar que el cálculo de poblaciones conformacionales depende de la polaridad del medio; el efecto es más acusado cuanto más polares son las sustancias a estudio. El factor que en cierta manera refleja la polaridad del medio es la constante dieléctrica. El programa de Mecánica Molecular MM2 toma por defecto el valor de 1.5 para la constante dieléctrica, valor con el que hemos realizado los cálculos hasta ahora expuestos; por otro lado todos los valores experimentales se han determinado en disolución

de deuteriocloroformo. La introducción de valores superiores para la constante dieléctrica tiene un efecto equivalente a aumentar la polaridad del medio. El problema radica en determinar qué valor es el adecuado para cada disolvente en el campo de fuerzas del MM2, pero además debe tenerse en cuenta que un mismo disolvente puede requerir diferentes valores para la constante dieléctrica debido a que el valor de la constante que debe usarse en el cálculo de la energía dipolar no es el valor macroscópico asignado en las tablas de polaridad de disolventes, sino que se trata de un valor microscópico denominado "constante dieléctrica efectiva".<sup>232</sup> Esta constante viene a representar la eficiencia del disolvente en la solvatación de la molécula en estudio, por lo que puede variar de una estructura molecular a otra, ya que la eficiencia en la solvatación es previsible varíe con las características estructurales de la molécula. Como ejemplo podemos citar la constante dieléctrica global del benceno que a 20 °C le corresponde un valor de 2.28, mientras que la constante dieléctrica efectiva utilizada para él en el programa MM2 es de 7.5.

POTENCIAL DIPOLAR.

$$E_{\text{dip}} = \frac{\mu_i \mu_j}{D \cdot r_{ij}^3} \cdot (\cos X - 3 \cos \alpha_i \cdot \cos \alpha_j)$$

\* Ecuación de Jeans

D = constante dieléctrica efectiva

La constante dieléctrica modifica el término energético dipolar en el sentido de disminuirlo cuanto mayor sea el valor numérico de la misma. Equivale a ir anulando las interacciones dipolares al situarnos en un rango para la constante dieléctrica grande; en general para valores superiores a 20, estas interacciones quedan prácticamente anuladas.

Recordemos que la energía asociada al sistema, denominada energía estérica, viene expresada como un sumatorio de distintas contribuciones energéticas ( $E_b$ ,  $E_s$ ,  $E_w$ ,  $E_{vdw}$ ,  $E_{dip}$ ,...). Una variación en uno de los sumandos implica una variación en la energía total asociada al sistema y por lo tanto una variación en cuanto a la distribución de poblaciones.

Se ha estudiado la variación de las constantes de acoplamiento teóricas en función de distintos valores asignados a la constante dieléctrica, en el grupo de aldononitrilos peracetilados de 5 átomos de carbono únicamente.

Aunque a partir de la primera serie de parámetros (parámetros del grupo éster definidos en MM2) se hizo una única prueba asignando un valor de 10.0 a la constante dieléctrica (valor escogido al azar), y del análisis de los resultados mediante el criterio rms no se observó mejora en cuanto al proceso de indentificación de los compuestos, se llevaron a cabo otras pruebas o cálculos pero partiendo de la serie de parámetros adoptada para el grupo éster y propuesta por Osawa. Los valores estudiados para la constante

dieléctrica fueron 1.5, 5.0, 7.5 y 10.0 (Tabla 5-21). Optimizados todos los confórmeros en estas nuevas condiciones, y recalculando las  $^3J_{HH}$ , se estudiaron las correspondientes pruebas de identificación (rms) para cada una de las condiciones ensayadas. Todas las pruebas de identificación mostraron los mismos resultados, es decir, un acierto en la predicción del isómero considerado del orden de 75 %.

Según reflejan los cálculos, la influencia de la variación de la constante dieléctrica sobre las  $^3J_{HH}$  se observa a partir de décimas de Hz, no siendo superior en valor absoluto a 0.2 Hz en la mayoría de los casos, únicamente para dos constantes de acoplamiento se excede dicho valor, siendo la diferencia del orden de 0.4 Hz, estas variaciones tienen lugar al pasar a considerar una constante dieléctrica de 5.0 en sustitución de la de 1.5 utilizada como valor por defecto propuesto por el programa. El considerar una constante dieléctrica mayor (7.5 ó 10.0) sólo influye a centésimas de Hz ( $\leq 0.03$  Hz), dando pues valores de constantes de acoplamiento prácticamente idénticos a los desarrollados para  $D = 5.0$ .

En resumen, se ha puesto de manifiesto la poca influencia que presenta el término dipolar sobre el cálculo de la energía total asociada a los distintos confórmeros para los compuestos PAAN.

En el transcurso de este estudio apareció en la literatura<sup>273</sup> una serie de parámetros ( $P_1$ - $P_7$ ) alternativos a los parámetros ( $P_1'$ - $P_7'$ ) dados por Haasnoot, de Leeuw y



Altona<sup>275</sup> para la ecuación de Karplus generalizada. Dichos parámetros fueron deducidos a partir de los valores observados para las constantes de acoplamiento protón-protón vecinales en tetra- y hexa-alditales peracetilados.

$P_1 = 14.28$	$P_2 = -4.21$	$P_3 = 0.00$
$P_4 = 0.71$	$P_5 = -3.33$	$P_6 = 6.19$
$P_7 = 0.24$		

No obstante, aunque aquí no detallaremos los valores con ellos calculados, sí comentaremos que no supusieron ninguna mejora. El porcentaje de aciertos obtenidos fue el mismo que el anterior.

#### 9. CONSIDERACIONES CONFORMACIONALES SOBRE LOS FRAGMENTOS O-C-C-C-C Y O-C-C-C-O.

Siempre con la idea de ajustar al máximo el programa de cálculo para que realmente fuera una herramienta útil de trabajo y reprodujera con el máximo de fiabilidad la realidad observable, continuamos trabajando en el estudio de los conformeros en disolución de los aldónitrilos peracetilados problema.

Sin entrar en la discusión conformacional de los distintos diastereoisómeros, cosa que se trata más extensamente en el capítulo siguiente del presente trabajo, sí que hemos de reflexionar sobre los hechos estudiados y expuestos por Angyal<sup>314</sup> y colaboradores sobre los efectos desestabili-

zadores de las interacciones paralelas 1,3 O//O frente a las equivalentes C//O. Este aspecto es de importancia al plantearnos la generación y por tanto presencia de los posibles confórmeros en solución para cada diastereoisómero, puesto que, debido a la constitución intrínseca de estas moléculas, existen muchas conformaciones que generan este tipo de interacciones.

Diversos estudios descritos en la literatura, bien desde un prisma conformacional, bien encaminados hacia la cuantificación de los distintos tipos de interacciones entre diferentes grupos moleculares, concluyen, que la presencia de las denominadas interacciones 1,3 provoca inestabilidad, aunque existen casos en que esta disposición espacial se halla favorecida, por ejemplo, por la posibilidad de formación de enlace por puente de hidrógeno entre los átomos implicados.

Desde este estado de la cuestión se han llevado a cabo estudios conformacionales de azúcares, más concretamente sobre alditoles y en ciertos casos sobre alditoles peracetilados<sup>315</sup>. Mediante estudio de estereomodelos Mills predijo<sup>316</sup> las conformaciones más probables para cada uno de los diez posibles heptitoles, que en un primer trabajo Angyal y colaboradores corroboraron mediante el estudio de RMN-<sup>13</sup>C de los mismos<sup>317</sup>.

Los estudios conformacionales descritos sobre alditoles de bajo peso molecular, incluyendo los hexaalditoles, parten de aceptar que cualquier conformación que provoque

interacciones paralelas 1,3 entre diferentes sustituyentes se hallará muy desfavorecida<sup>318</sup>. No obstante, en los heptitolés dichas interacciones son inevitables, y varios estudios coincidieron en considerar que las conformaciones prioritarias poseían interacciones 1,3 entre átomos de oxígeno. Aún cuando no de manera clara y explícita, diferentes autores<sup>219,316-323</sup> han asumido en sus publicaciones que las conformaciones con interacciones paralelas 1,3 entre átomos de oxígeno y átomos de carbono eran demasiado inestables para ser consideradas. De los estudios sobre las interacciones sin-axial (caso especial de las interacciones 1,3) en ciclohexanos sustituidos (ciclodioles, derivados metilados del ciclohexanol...) y estructuras de tipo piranósico<sup>34-36</sup>, realizados por los grupos de Eliel y Angyal, se desprendía que las interacciones entre átomos de carbono y de oxígeno eran mayores que las similares entre dos átomos de oxígeno (la interacción C//O en una solución acuosa estaba evaluada<sup>324,325</sup> en 2.5-2.6 Kcal/mol, frente a un valor de 1.9 Kcal/mol para la interacción O//O, también en solución acuosa<sup>326</sup>), siendo los valores de dichas interacciones dependientes de la polaridad del disolvente utilizado. En los sistemas acíclicos, la situación para los sustituyentes en posiciones 1,3 es marcadamente similar a la comentada para las interacciones 1,3-diaxiales en sistemas cíclicos, puesto que las distancias entre los grupos son del mismo orden, configurándose también grupos totalmente eclipsados, razones por las que los citados autores extrapolaron lo descrito para sistemas cíclicos a los sistemas acíclicos.

En la misma línea se hallan todos los estudios conformacionales de derivados de cadena abierta de azúcares publicados en estos últimos años, entre los que podemos citar los de Lewis<sup>327</sup> sobre la conformación de algunos heptitales a partir de datos de RMN-<sup>1</sup>H en D<sub>2</sub>O, o los llevados a cabo por él mismo junto con Hawkes<sup>328</sup> sobre distintos alditales de menor tamaño. Asimismo, también podemos englobar en este grupo el estudio sobre compuestos polihidroxilados acetilados llevado a cabo por Moore, que razona de manera análoga una serie de conformaciones prioritarias para a partir de ellas justificar los valores de  $J_i$  experimentales<sup>329</sup>.

No obstante, mucho más recientemente, Angyal<sup>314</sup> a partir del estudio de la estructura cristalina del compuesto D-glicero-L-alo-heptitol, muestra la existencia en fase sólida de una conformación que implica una interacción tipo 1,3 entre C-2 y O-5 (Figura 5-17). También el estudio de RMN-<sup>1</sup>H del heptitol y de su correspondiente derivado le lleva a considerar la existencia de conformaciones en solución con interacciones paralelas C//O, que con posterioridad han encontrado se hallan también presentes en otros heptitales, retractándose de los estudios conformacionales realizados anteriormente.