



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

*"DISEÑO Y SÍNTESIS DE BISARIL BICICLO [N.M.L] ALQUILCETONAS QUE
PERMITEN LA EVALUACIÓN ENERGÉTICA DE INTERACCIONES π/π "*

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

L.Q. IAMNICA JANIC LINARES MÉNDEZ



TUTOR: Dr. GABRIEL E. CUEVAS GONZÁLEZ BRAVO

AÑO: 2010

Esta tesis se realizó en el Instituto de Química de la UNAM, en el Laboratorio 1-1 bajo la dirección del Dr. Gabriel E. Cuevas González Bravo con una beca otorgada por el CONACyT con número de registro **223387** y con recursos del proyecto **49921-Q** y proyectos **IN-209606** e **IN-203510-3** de DEGAPA.

Parte de este trabajo fue presentado en el 44° Congreso de la Sociedad Química de México celebrado en Puebla, Puebla del 26 al 30 de Septiembre del 2009.

Deseo dedicar estas líneas y expresar mi agradecimiento a aquellas personas que contribuyeron en la elaboración del trabajo expuesto en este documento y en mi formación durante este periodo:

Al **Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo**; por aceptarme en su grupo de investigación, por su paciencia, orientación y consejos.

Dra. Beatriz Quiroz García; por su ayuda y asistencia técnica en los estudios espectroscópicos realizados.

Dr. Rubén Alfredo Toscano y M.C. Simón Hernández Ortega; técnicos del laboratorio de Difracción de Rayos X que trabajaron con varios compuestos aquí presentados

M.C. Francisco Pérez Flores e I.Q. Luis Ibarra Velazco; por su trabajo en la obtención de los Espectrómetros de Masas de los compuestos trabajados

Grupo de Investigación: **Mariana Esquivelzeta, José Enrique Barquera, Jorge Bernal, Elizabeth Reyes, Martha Buschbeck, Víctor Duarte**; quienes me asistieron, ayudaron y aconsejaron en estos dos últimos años.

H. Miembros del Comité Jurado: **Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Alejandro Cordero Vargas y Dr. Tomas Rocha Rinza**; quienes realizaron las correcciones pertinentes al documento y observaciones importantes al trabajo realizado.

Y especialmente a **José Luis Linares García, Lucia Méndez Delgado y Elder Jamin Linares Méndez** por su apoyo incondicional y comprensión infinita en las decisiones que he tomado y a lo largo del tiempo que hemos compartido como familia. Ustedes tres son mi aliento y las personas con las cuales comparto todos mis logros.

Glosario de Abreviaturas

(aq)	En solución acuosa
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
B3LYP	Funcional de intercambio Becke con un funcional de correlación Lee, Yang y Parr
CCF	Cromatografía de Capa Fina
CCSD(T)	<i>Coupled-Cluster with Single and Double and Perturbative Triple excitations.</i> Método de cúmulos acoplados con excitaciones perturbativas simples, dobles y triples.
CD	Ciclodextrinas
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.</i> Técnica basada en la transferencia de polarización; permite aumentar la sensibilidad con núcleos poco sensibles.
DMAD	Acetilcarboxilato de dimetilo
EtOH	Etanol
GIAO	<i>Gauge-Independent Atomic Orbital.</i> Método computacional empleado para la obtención de desplazamientos químicos en Resonancia Magnética Nuclear
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation.</i> Experimento que correlaciona los desplazamientos químicos de dos tipos de núcleos separados por dos o más enlaces.
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence.</i> Experimento que correlaciona desplazamientos químicos entre núcleos directamente enlazados.
MA	Anhídrido Maleico
MI	Maleimida
MP2	Método Mollier Plesset perturbativo de segundo orden
NBMI	N-butilmaleimida

Glosario de Abreviaturas

NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i> . Técnica que provee información de núcleos que se localizan a 5 Å o menos de distancia
NPMI	N-fenilmaleimida
PTAD	feniltriazolina-2,5-diona
PWC	Funcional de la densidad electrónica Perdew-Wang
RMC	Residuo de Mínimos Cuadrados
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
TBABr	Bromuro de tetrabutilamina
TBACl	Cloruro de tetrabutilamina
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	4
2.1 Interacciones Débiles.....	4
2.2 Dímero de Benceno.....	8
2.3 Dímero de Hexafluorobenceno.....	10
2.4 Complejo Benceno-Hexafluorobenceno.....	12
2.5 Procesos Dinámicos Estudiados con la Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Dinámica.....	17
2.6 Biciclo[3,3]ortociclofanos.....	19
3. Objetivos.....	29
3.1 Objetivos Generales.....	29
3.2 Objetivos Particulares.....	29
4. Discusión de Resultados.....	30
4.1 Resultados Teóricos.....	30
4.1.1 Sistemas Bisarilbiciclo[4.4.1]alquilcetonas.....	30
4.1.1.1 Conformerros de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (1).....	30
4.1.1.2 Conformerros de benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (3).....	33
4.1.1.3 Conformerros de bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (5).....	36
4.1.2 Sistemas Bisarilbiciclo[4.4.1]alquilcetona etilencetales	38
4.2 Resultados Experimentales.....	40
4.2.1 Síntesis de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (1).....	40
4.2.2 Síntesis de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etilencetal, (2).....	44

4.2.3	Síntesis de benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (3).....	47
4.2.4	Síntesis de benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etilen cetal, (4).....	51
4.2.5	Síntesis de Bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (5).....	56
4.3	Dinámica Conformacional de Biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-onas.....	59
4.3.1	Resonancia Magnética Nuclear de temperatura variable para dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (1).....	60
4.3.2	Resonancia Magnética Nuclear de temperatura variable para benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, (3).....	72
5.	Conclusiones.....	83
6.	Metodología.....	85
6.1	Metodología Computacional.....	85
6.2	Metodología Experimental.....	87
6.2.1	Síntesis de 11-oxodibenzo(c.h)biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dienil-1,6-dicarboxilato de dimetilo.....	90
6.2.2	Síntesis de 3-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]-cicloheptano-2,4-dicarboxilato de dimetilo.....	91
6.2.3	Síntesis de ácido 11-oxodibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dieno-1,6-dicarboxílico	93
6.2.4	Síntesis de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona.....	94
6.2.5	Síntesis de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etilencetal.....	95
6.2.6	Síntesis de tetrafluoroftalato de dietilo.....	96
6.2.7	Síntesis de 1,2-Bis(hidroximetil)-3,4,5,6-tetrafluorobenceno.....	97
6.2.8	Síntesis de 1,2-Bis(bromometil)-3,4,5,6-Tetrafluorobenceno.....	98

6.2.9	Síntesis de 11-oxobenzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-1,6-dicarboxilato de dimetilo.....	99
6.2.10	Síntesis de ácido 11-oxobenzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dieno-1,6-dicarboxílico.....	101
6.2.11	Síntesis de benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona.....	102
6.2.12	Síntesis de benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etilencetal.....	103
6.2.13	Síntesis de 11-oxobis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dienil-1,6-dicarboxilato de dimetilo.....	104
6.2.14	Síntesis de ácido 11-oxo-bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dieno-1,6-dicarboxílico.....	105
6.2.15	Síntesis de bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona.....	106
	Apéndice A.....	107
	Apéndice B.....	116
	Apéndice C.....	125
	Bibliografía.....	131

1. INTRODUCCIÓN

Aquellas interacciones no covalentes, del orden de 1 a 10 kcal/mol, que se manifiestan entre estructuras que poseen orbitales moleculares π que interaccionan mutuamente, se conocen como interacciones π - π . Estas interacciones se caracterizan porque sus contribuciones energéticas más fuertes provienen de los términos electrostático, dispersión e inducción; donde el primero dicta la geometría que adopta el sistema, mientras que la mayor contribución energética se obtiene de los otros dos factores [1]. Gracias a esto, las interacciones π - π son fuertes en medio acuoso y selectivas debido a su componente electrostática [2]. Los sistemas en los cuales se observa mayoritariamente este tipo de interacciones son estructuras con enlaces dobles conjugados, como lo son los compuestos que presentan estructuras aromáticas.

Las interacciones que involucran anillos aromáticos son de gran interés por su presencia en la estructura tridimensional de proteínas y el ADN [3], el arreglo cristalino que adquieren las moléculas orgánicas que contienen anillos aromáticos [4], y en la variación de algunas propiedades fisicoquímicas que presentan este tipo de moléculas [5]. Un claro ejemplo de la importancia de estas interacciones es la estructura del ligante oxidable de la enzima galactosa oxidasa, cuyo centro fenólico de la tirosina es termodinámicamente estable, $E_{1/2}=+0.45$ V con un tiempo de vida media de una semana bajo condiciones controladas. Esto es debido a la presencia de interacciones π - π entre el grupo fenólico y un anillo aromático de un residuo de triptófano en la cadena vecina. Estas interacciones son las que reducen el potencial de oxidación del radical arilo generado, donde se lleva a cabo la oxidación de alcoholes, en un orden de 0.55 V en comparación con el potencial mixto del residuo de tirosina sin modificación alguna ($E_{1/2}=1.0$ V) [5].

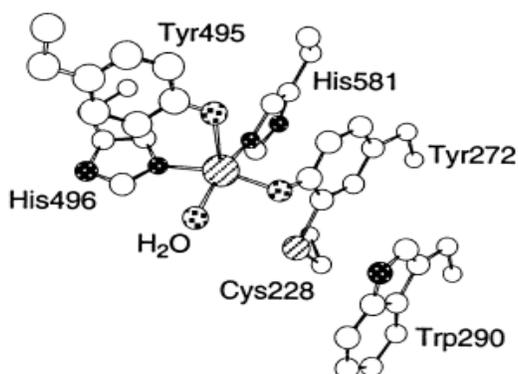


Figura 1. Estructura de Cristal del Sitio Activo de la Enzima Galactosa-Oxidasa [6]

Sin embargo, debido a la contribución energética que proporcionan estas interacciones, y a la complejidad de los sistemas en los cuales se presentan, resulta difícil su estudio. Es por ello que los modelos más sencillos y más estudiados de este tipo de interacciones son el dímero de benceno y el complejo benceno – hexafluorobenceno.

En el presente trabajo se expone el estudio de las interacciones π/π en sistemas aromáticos empleando biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-onas, los cuales son sistemas rígidos en el segmento central pero que pueden adoptar diversas conformaciones (bote – bote, silla – bote y silla – silla), en las cuales los anillos aromáticos unidos al biciclo pueden posicionarse de distintas formas. El objetivo de este trabajo, es determinar si las interacciones π/π ejercen algún efecto sobre la dinámica conformacional de los biciclos dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (1), benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (3) y bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona (5). Así también, el establecer diferencias en el arreglo tridimensional entre las moléculas dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etilencetal (2), benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etilencetal (4) y bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona etilencetal (6), las cuales pueden atribuirse al mismo fenómeno de interacción entre sistemas π , Figura 2.

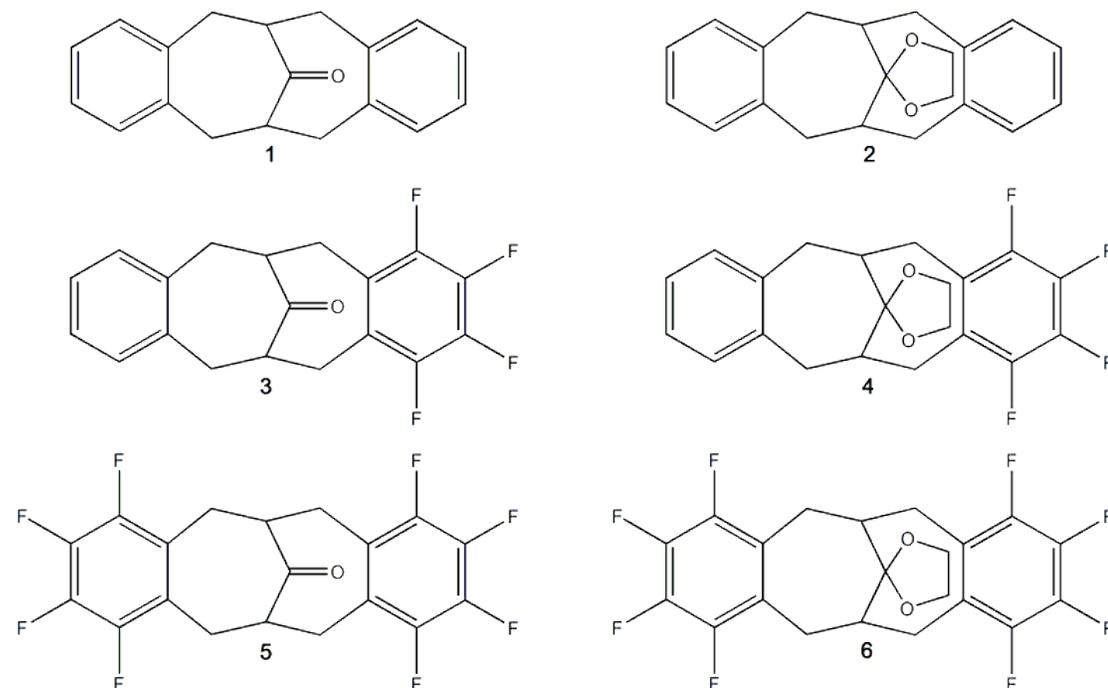


Figura 2. Moléculas estudiadas en este trabajo

La forma en la que se procedió para lograr estos objetivos consistió en el diseño y síntesis de los compuestos antes mencionados. Se realizó un estudio de RMN de ^1H a diversas temperaturas para los compuestos **1** y **3**, los cuales presentan libertad conformacional, así como la caracterización, mediante experimentos espectroscópicos NOESY, HSQC y HMBC. Lo anterior se realizó con la finalidad de obtener una descripción del equilibrio conformacional que se lleva a cabo en cada sistema, así como información de la estructura de los conformeros que participan en él. También se realizaron cálculos de la energía asociada a los posibles conformeros de cada uno de los biciclos que presentan libertad conformacional, para determinar las conformaciones que son mínimos en la superficie de energía potencial y, por lo tanto, las más favorecidas energéticamente.

Para los compuestos **2** y **4** se realizó la comparación estructural de las distancias interplanares entre los anillos aromáticos de cada sistema. Para llevar a cabo dicha comparación, se obtuvo la disposición estructural de cada molécula mediante difracción de rayos X de monocristal y la optimización de la geometría por cálculos teóricos.

2. ANTECEDENTES

2.1 Interacciones Débiles

Se definen como interacciones entre entidades independientes (moléculas), o bien entre grupos en una misma molécula con una orientación específica y su energía es del orden de 0.2 a 6.0 kcal/mol [7]. A este tipo de interacciones se les asocia diversas propiedades físicas, como la densidad, el punto de ebullición de sustancias puras [7], fenómenos de solvatación, potenciales de oxidación – reducción [5], etc. Las interacciones débiles permiten explicar fenómenos biológicos de reconocimiento molecular [8], [9]; el arreglo tridimensional de macromoléculas como el ADN, ARN y proteínas [3], [10]-[13] y el transporte de cationes en sistemas biológicos [14]. En el área de materiales pueden explicar el empaquetamiento de un cristal [15], [16], propiedades ópticas [17], y son importantes en el diseño de moléculas con propiedades mecánicas para medios específicos [18].

La Química Supramolecular es la ciencia que estudia las características, estructura y funciones del complejo que se forma por las interacciones débiles presentes entre dos o más moléculas. Un ejemplo del desarrollo y la aplicación de la Química Supramolecular es el empleo de ciclodextrinas (CD), en sistemas anfitrión-huésped artificiales, Figura 3. Estos sistemas incluyen la formación de complejos con varios compuestos, desde hidrocarburos no polares a ácidos carboxílicos y aminas en distintos procesos como reconocimiento molecular, encapsulamiento, inclusión y autoensamblaje [19], [20].

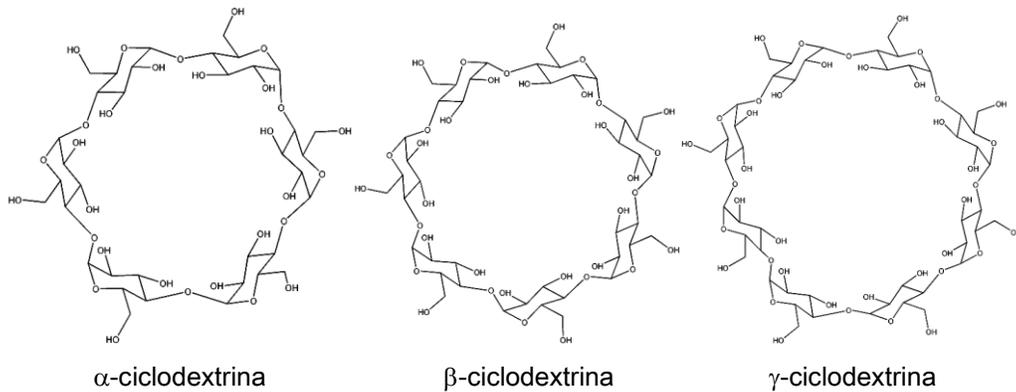


Figura 3. Estructura molecular de α -, β - y γ -ciclodextrina

Por otra parte, si las interacciones débiles se localizan a nivel intramolecular, éstas pueden influir significativamente en la estabilidad de la molécula de acuerdo con la disposición espacial de sus elementos; es decir, diferenciar y favorecer un conformero con respecto de otro, lo que es propio del Análisis Conformacional. La perezona es un claro ejemplo del efecto de la influencia de las interacciones débiles en la conformación, ya que se ha comprobado por estudios de RMN ^1H que este producto natural adquiere una conformación en la cual el enlace doble de la cadena lateral se posiciona frente al anillo de la quinona, tal como se ilustra en la Figura 4. Este arreglo es el más estable por interacciones no covalentes entre las dos subestructuras antes mencionadas (interacciones π/π), que a su vez tienen efecto sobre las propiedades electroquímicas y el coeficiente de difusión de este compuesto [21].

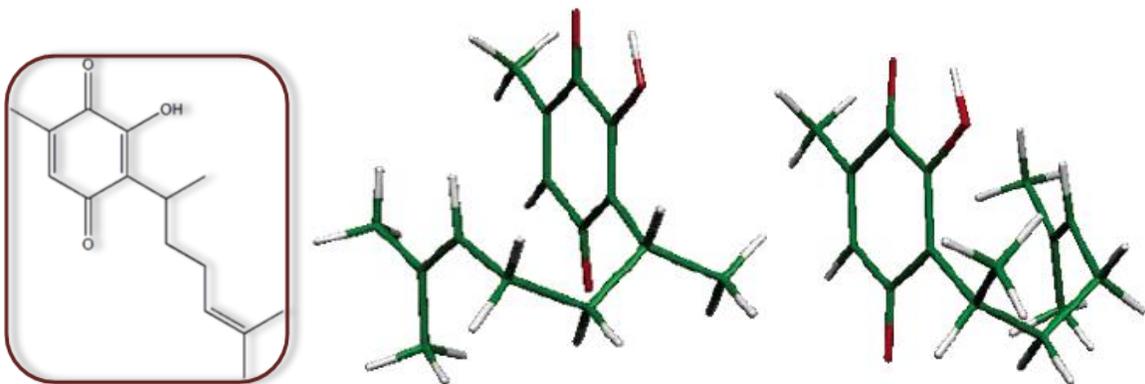


Figura 4. Estructura y conformeros estables de perezona [21].

Los tipos de fuerzas involucradas y sus contribuciones energéticas en una interacción en particular dependen de la distancia de separación de los grupos involucrados. Las primeras de ellas son las fuerzas de largo alcance, que son aquellas en las que la energía de interacción es proporcional al inverso de la distancia elevada a algún potencial; mientras que las segundas se conocen como de corto alcance, donde la energía decrece en forma exponencial con la distancia, Tabla 1.

Dentro de las fuerzas de largo alcance, las contribuciones más importantes son de carácter electrostático, de inducción y de dispersión. La componente electrostática es el resultado de la distribución de carga en los grupos participantes en la interacción generando momentos multipolares, permanentes en ellos. Según las características de estos momentos multipolares la interacción puede ser atractiva o repulsiva, y es dependiente de la orientación de estos grupos, esta interacción también es aditiva. La inducción se refiere a la polarización que sufre una molécula como consecuencia al campo electrostático de las moléculas vecinas. Esta componente es atractiva además de que en un medio la contribución de varias moléculas puede reforzar el efecto o anularlo, por lo cual se considera que esta componente no es aditiva. El término de dispersión describe los momentos multipolares instantáneos que surgen por fluctuaciones de la carga. Cuando en dos unidades se complementan sus momentos multipolares; es decir, se correlacionan, el complejo formado adopta aquella configuración en donde la energía disminuye, lo que se traduce en una contribución de atracción.

Las contribuciones de corto alcance más significativas son las de intercambio y las de repulsión, que comúnmente se asocian en una sola conocida como contribución de intercambio-repulsión. Estas contribuciones en la energía surgen a distancias donde las funciones de onda se traslapan significativamente y decaen exponencialmente al aumentar esta distancia. El mayor problema de representar las fuerzas de corto alcance es la representación de la dependencia angular [22].

Tabla 1. Contribuciones a la Energía de Interacción Débil [7]

Contribución	Carácter	Signo	Observaciones
Largo Alcance ($U \sim R^{-n}$)			
Electrostática	Aditivo	\pm	Dependiente de la orientación
Inducción	No Aditivo	-	
Dispersión	Aproximado	-	Siempre presente
Resonancia	No Aditivo	\pm	Solo en estados degenerados
Magnética	Aditivo	\pm	Muy pequeña
Corto Alcance ($U \sim e^{-\alpha R}$)			
Intercambio	No Aditivo	-	
Repulsión	No Aditivo	+	Domina a muy corto rango
Transferencia de carga	No Aditivo	-	Interacción donador-aceptor
Penetración	Aditivo	-	Pueden ser repulsivas a muy corto alcance
Amortiguamiento	Aproximado	+	Modificación de la inducción y dispersión

2.2 Dímero de Benceno

El benceno es una molécula que se caracteriza por presentar una distribución electrónica heterogénea con una sección central rica en densidad electrónica rodeada por una zona periférica pobre en densidad electrónica, caracterizada por un momento cuadrupolar permanente y cuyo valor se estima en $-(29.0 \pm 1.7) \times 10^{-40}$ C m [23]. En el dímero de benceno, esta distribución en la densidad electrónica propicia que las orientaciones que adopte el complejo sean dos; en una de ellas los anillos de benceno se encuentran posicionados de forma paralela y desplazados, y en la otra orientación los anillos aromáticos se encuentran perpendiculares entre si, donde un átomo de hidrógeno de un anillo aromático se localiza en la parte superior del centro del segundo anillo; ambas estructuras son conocidas en la literatura como *paralelo desplazada* [24], [25] y *forma T* [26], [27], respectivamente, Figura 5.

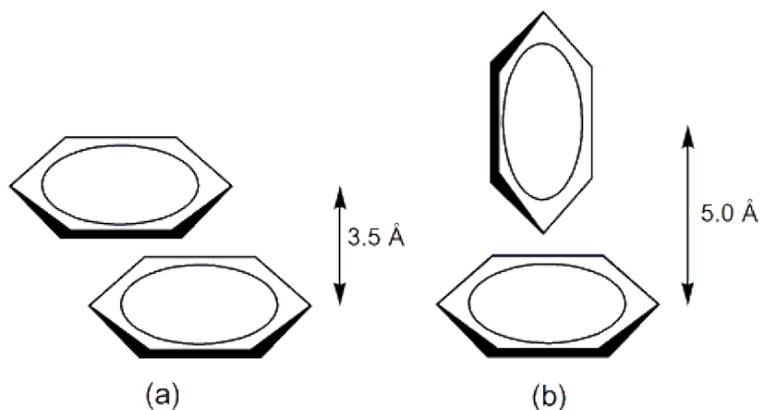


Figura 5. Orientaciones preferidas del dímero de benceno: (a) *Paralelo desplazado*, (b) *Forma T*

Diversos estudios teóricos [28]-[31] al igual que experimentales [32], [33] han confirmado la estabilidad y existencia de estos dos complejos en estado sólido [34], [35], líquido [36] y gaseoso [37]. Aun mas, se han observado orientaciones de este tipo en proteínas [38]-[41], y se ha demostrado que ayudan a la estabilización de la estructura del ADN [42]-[47].

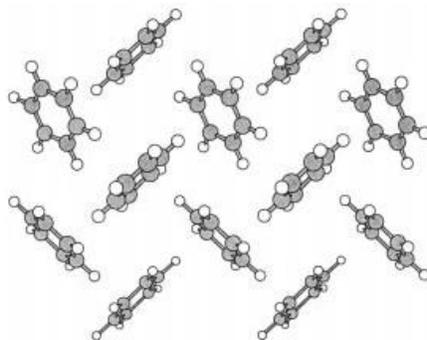


Figura 6. Arreglo cristalino del benceno [55]

Las energías de interacción entre ambos dímeros de benceno, son de aproximadamente -2.4 y -2.4 a -2.7 kcal/mol para las orientaciones en T y paralela desplazada, respectivamente [48], [49], valores que correlacionan satisfactoriamente con el valor de energía de disociación del dímero obtenido experimentalmente (2.4 ± 0.4 kcal/mol) [50]. Esto demuestra que ambas conformaciones son isoenergéticas en la superficie de energía potencial, y a pesar de que la orientación de los anillos aromáticos en ambos casos depende de la componente electrostática [51], existen diferencias notables entre ambos complejos.

La orientación en T posee una simetría C_{2v} y es un complejo dinámico en el cual existe una interconversión de sus monómeros [52]. Es la orientación preferida en términos electrostáticos; es decir, presenta la mayor atracción entre monómeros, y es un dímero polar cuyo momento es de 1.34 a 1.70×10^{-30} C m [53]. La interacción que gobierna la estabilidad de este dímero es conocida como interacción CH- π , la cual se lleva a cabo entre un átomo de hidrógeno deficiente en densidad electrónica y el orbital π rico en densidad electrónica del anillo aromático [54].

El dímero en disposición paralela desplazada es de simetría C_{2h} , y a diferencia del dímero en T no es un dímero polar y presenta una menor atracción electrostática. Sin embargo, la componente de dispersión es mayor en este complejo debido al alto grado de interpenetración de los orbitales moleculares π entre los monómeros, lo cual define que la estabilidad es vía una interacción π - π .

2.3 Dímero de Hexafluorobenceno

A diferencia del benceno, la molécula de hexafluorobenceno presenta una sección central del anillo aromático que es deficiente en densidad electrónica; esto debido a la alta electronegatividad de los átomos de flúor, lo cual genera un momento cuadrupolar permanente de $(31.7 \pm 1.7) \times 10^{-40}$ C m [23]. En el sistema cristalino, la orientación de las moléculas de hexafluorobenceno tiene ligeras diferencias con orientación de las moléculas de benceno; entre estas se encuentra que el ángulo entre el eje de la dirección de propagación del motivo con respecto al plano del motivo (plano del anillo aromático del hexafluorobenceno) forma un ángulo de 22 a 30° mientras que en el benceno el ángulo que se forma es de 45°, además de una alternancia en la dirección de inclinación de los anillos del hexafluorobenceno, la cual no se presenta en el caso del benceno (Figura 7).

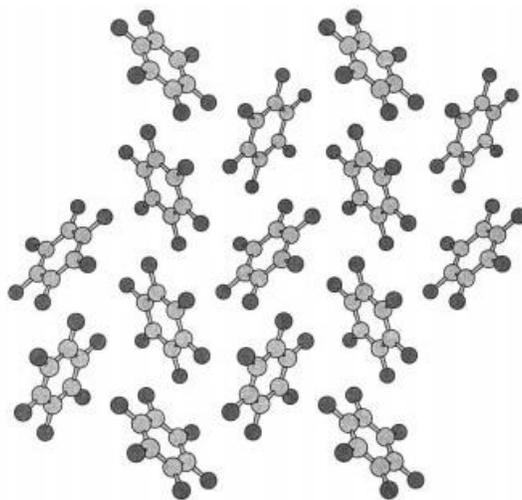


Figura 7. Arreglo del hexafluorobenceno en cristal [55]

Steed y colaboradores [27] estudiaron el comportamiento de los fragmentos moleculares del dímero de hexafluorobenceno en presencia de un campo eléctrico y encontraron que al hacer pasar los fragmentos generados del dímero de hexafluorobenceno por un selector electrostático de simetría cuadrupolar, un aumento en el voltaje aplicado al selector refleja un incremento en la intensidad del fragmento $(C_6F_6)_2$, lo cual indica que este fragmento posee un momento dipolar que se asocia a una

estructura cuyas especies monoméricas se encuentran en disposición perpendicular de sus planos; es decir, en disposición forma T.

Un estudio computacional de las posibles orientaciones del dímero de hexafluorobenceno llevado a cabo por Lorenzo y colaboradores, empleando funcionales de la densidad que describen en forma adecuada las interacciones débiles (Perdew-Wang PWC), muestra que de las orientaciones entre anillos de hexafluorobenceno más cercanas en estado cristalino, la orientación preferida es en la cual los anillos aromáticos se localizan perpendiculares, con una energía de interacción de 2.38 kcal/mol. A continuación se encuentra la orientación en la cual los anillos de hexafluorobenceno se localizan paralelos pero desplazados entre sí, 2.18 kcal/mol [55].

2.4 Complejo Benceno-Hexafluorobenceno

En 1960 Patrick y Prosser publicaron por primera vez la existencia de un complejo supramolecular 1:1 entre benceno y hexafluorobenceno, gracias al estudio del diagrama de fase de sus mezclas [56]. Mientras que los puntos de fusión del benceno y hexafluorobenceno son 5.5°C y 4°C, respectivamente; el complejo $C_6H_6 - C_6F_6$ presenta un punto de fusión de 24°C.

Estudios termodinámicos de este complejo muestran que partiendo de los compuestos puros en estado sólido, la entalpía de formación del complejo tiene un valor de 0.23 ± 0.07 kcal/mol [57], mientras que a temperatura ambiente (25°C) la entalpía de mezclado de benceno y hexafluorobenceno tiene un valor de -0.12 kcal/mol, aproximadamente [58], lo cual indica que la formación del complejo se encuentra entálpicamente favorecida.

En estado sólido el complejo se comporta como un cristal plástico debido a la existencia de cuatro fases distintas en cuatro diferentes intervalos de temperatura; la fase I de 274 K al punto de fusión del complejo de 298 K, fase II entre 251 y 274 K, fase III que abarca de 205 a 251 K, y finalmente fase IV que comprende temperaturas menores a 205 K [59]. En cada una de estas fases la orientación entre los monómeros difiere, así como la celda unitaria del cristal. En la fase I las moléculas de benceno y hexafluorobenceno se encuentran orientadas frente a frente a una distancia interplanar de 3.52 Å [60], a esta temperatura las moléculas se encuentran rotando sobre un eje común, y el complejo se describe como un cilindro circular. Conforme se disminuye la temperatura del cristal, las moléculas primero se desplazan en dirección contraria con respecto al eje común del cilindro, haciendo una transformación de un sistema romboedro, en la fase I, a un sistema monoclinico, fase II, y posteriormente la distorsión pasa a un sistema triclinico en el cual ya no existe rotación alguna por parte del anillo de hexafluorobenceno, fase III [61]. Por último, al continuar bajando la temperatura se restringe la rotación del anillo de benceno y las moléculas vuelven a alinearse en columnas para retornar a un sistema cristalino

monoclínico, fase IV [62], [63]. En todas las fases para el cristal $C_6H_6 - C_6F_6$ los planos de los anillos del complejo se localizan paralelos.

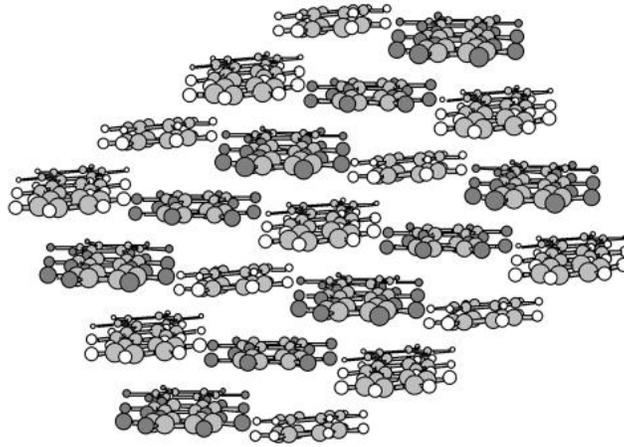


Figura 8. Arreglo de complejo benceno-hexafluorobenceno en cristal en fase IV [55]

Estudios de los acoplamiento dipolares en campos magnéticos fuertes, muestran que en una solución 1:1 de benceno y hexafluorobenceno, a temperatura ambiente, el porcentaje de dímero formado es de un 85% con una energía libre de formación de -1.44 kcal/mol [64]; lo cual demuestra que el complejo es también estable en estado líquido.

En estado gaseoso, Steed y colaboradores [27], estimaron que la estructura del complejo es simétrica con los planos de los anillos aromáticos paralelos, separados por una distancia de 3.2 a 3.7 Å y los ejes de estos anillos cercanamente colineales; además de que el momento dipolar del complejo es de alrededor de $(1.47 \pm 0.13) \times 10^{-30}$ C m.

En 1997 Hernández-Trujillo y colaboradores realizaron cálculos computacionales *ab initio* MP2 de diferentes orientaciones del complejo benceno – hexafluorobenceno; los cuales se distinguían por tener los planos de los anillos aromáticos paralelos o perpendiculares entre sí [65], Figura 9. En este estudio se observó que el mínimo en la superficie de energía potencial corresponde a la orientación frente a frente a una distancia de 3.7 Å; además de que la mayor contribución en la estabilidad del complejo es de naturaleza débil, ya que la contribución por correlación electrónica presenta un mayor peso en la energía de interacción total; es decir los términos de dispersión e inducción,

Tabla 2. Estos resultados coinciden con los obtenidos de manera experimental por Steed y colaboradores en fase gaseosa.

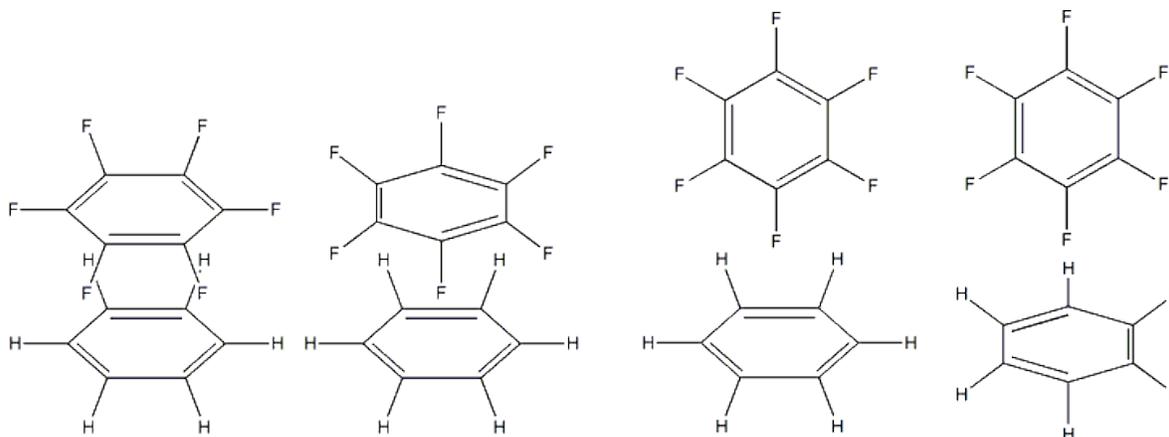


Figura 9. Estructuras estudiadas por Hernandez-Trujillo y colaboradores [65].

Tabla 2. Contribución de la energía SCF y de Correlación Electrónica a la energía total de interacción del complejo $C_6H_6 - C_6F_6$ ^a [65].

Complejo	ΔE_{SCF}^b	ΔE_{Corr}^c	ΔE_{Total}
$C_6H_6 - C_6F_6$	-0.22	-4.11	-4.33

^a Energía (kcal/mol) calculada en la geometría en equilibrio al nivel de teoría MP2. ^b Energía SCF. ^c Energía de Correlación Electrónica.

En contraste, otros estudios realizados empleando el método MP2 muestran que la geometría de mínima energía en el complejo corresponde a la conformación tipo paralelo desplazado. A nivel de teoría MP2/6-31G(d) el complejo presenta la distancia entre los centros de masa de los monómeros de 3.77 Å, con un ángulo de entre 10.5° y 11.6° entre el eje del complejo y el eje de cada anillo aromático, Figura 10. La energía de interacción en esta especie corresponde a -4.02 kcal/mol [66]; mientras que a un nivel de teoría MP2/aug-cc-pVDZ, Gung y Amicangelo determinaron que el mínimo de energía se presenta cuando la distancia interplanar es de 3.4 Å y la distancia del desplazamiento paralelo al plano entre los centros de masa es de 1.0 Å con una energía de interacción de -7.42 kcal/mol [67].

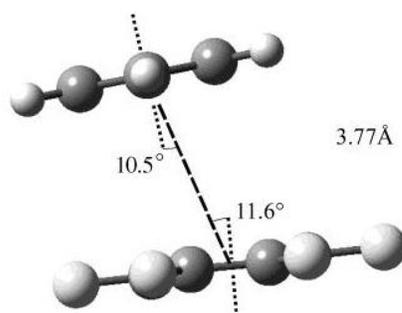


Figura 10. Arreglo de mínima energía obtenido por Vanspeybroeck y colaboradores [66]

En la literatura, algunos autores consideran que el método MP2 sobreestima el valor de la contribución por correlación electrónica [68], es por ello que Tsuzuki y colaboradores en el 2006 emplearon el método CCSD(T), el cual presenta una descripción más precisa de este término. Ellos coincidieron en que el complejo más estable es aquel en el cual los anillos aromáticos se encuentran paralelos y ligeramente desplazados, con las mismas distancias descritas por Gung y Amicangelo. La energía de este arreglo es de -5.38 kcal/mol; mientras que el arreglo tipo sándwich tiene un valor de -5.07 kcal/mol [69]. La diferencia en energía entre ambas conformaciones proviene de la contribución energética de la correlación electrónica a la energía total; es decir, el término de interacción por dispersión, el que es 0.33 kcal/mol más negativo en el arreglo paralelo desplazado que en el arreglo cara a cara, Tabla 3. Estos resultados muestran que en este caso, es el método CCSD(T) el cual sobreestima la contribución por correlación electrónica.

Tabla 3. Energías de Contribución Electroestática, por Inducción, y por Dispersión en Complejos Benceno-Hexafluorobenceno ^a [69]

Complejo	E_{Total}^b	E_{Es}^c	E_{Ind}^d	E_{Rep}^e	E_{Corr}^f
Cara-Cara	-5.07	-1.15	-0.46	3.14	-6.61
Paralelo Desplazado	-5.38	-1.12	-0.47	3.15	-6.94

^a Energía en kcal/mol. ^b Energía de Interacción estimada por método CCSD(T). ^c Energía Electroestática. ^d Energía de Inducción. ^e Energía de Repulsión. ^f Energía de Correlación Electrónica.

También se ha estudiado el complejo en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad, a pesar de que la mayoría de ellos son deficientes en la representación de interacciones de largo alcance [70], [71]. Empleando el funcional PWC con el complejo en la orientación descrita en estado sólido a más baja temperatura, se obtuvo un valor de -4.7 kcal/mol para la energía de interacción; de la cual -4.3 kcal/mol corresponden a términos de dispersión e inducción y -0.4 kcal/mol corresponden a interacciones de carácter electrostático [72].

A partir de los resultados computacionales obtenidos para el complejo Benceno-Hexafluorobenceno puede resumirse que la contribución energética más significativa es la contribución por interacciones de largo alcance; pero, a diferencia del dímero de benceno, las interacciones de carácter electrostático son atractivas para este complejo debido a que los momentos cuadrupolares de los anillos aromáticos que lo conforman son contrarios; es así como en combinación, ambas componentes son las que determinan la orientación de las entidades monoméricas.

2.5 Procesos Dinámicos Estudiados con la Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear Dinámica

Existen sistemas dinámicos en los que los núcleos pueden intercambiarse o sufrir modificaciones en su ambiente químico con una constante de rapidez determinada (k). Estos sistemas engloban procesos como los equilibrios conformacionales y el intercambio entre distintas moléculas de protones lábiles.

Para que estos procesos puedan ser estudiados por RMN es necesario que los núcleos en estudio hayan sufrido un cambio en su ambiente magnético, y así observar las señales correspondientes a las especies involucradas en el proceso; además de que la rapidez del proceso debe oscilar entre 10^0 y 10^4 s⁻¹; lo que conlleva a un ensanchamiento en las señales del espectro [73].

La diferencia en el desplazamiento químico de las señales, $\Delta\nu$, que identifican a los átomos intercambiables varía con la temperatura a la cual sucede el proceso debido a que ejerce influencia directa en la constante de rapidez (k). Así pues, en un proceso de intercambio rápido, la constante de rapidez (k) es mayor que la diferencia en desplazamientos químicos expresada en términos de frecuencia, $\Delta\nu$, y es posible observar en el espectro de RMN una sola señal que integra para todos los núcleos intercambiados. Mientras que en un proceso de intercambio lento, la constante de rapidez (k) es menor que $\Delta\nu$, y por lo tanto puede observarse en el espectro las señales correspondientes a cada uno de los núcleos intercambiables [74].

Cuando dos señales convergen y no se observa algún valle entre ellas, se dice que ha ocurrido la coalescencia. La temperatura a la cual las dos señales coalescen es definida como temperatura de coalescencia, T_c . A partir de la coalescencia pueden calcularse datos de energía libre de activación para el intercambio.

Un método por el cual es posible obtener las energías libres de activación para el intercambio, es el propuesto por Shanan-Atidi y Bar-Eli [76], en donde, a intercambios lentos hay dos señales que se observan a desplazamientos químicos A y B con intensidades P_A y P_B , que corresponden a la distribución poblacional.



Estos autores establecieron que en la coalescencia se cumple la condición:

$$P_A - P_B = \Delta P = \left(\frac{2X^2}{3}\right)^{3/2} \frac{1}{X}$$

donde $X = 2\pi\tau\Delta v$ y $1/\tau = (1/\tau_A) + (1/\tau_B)$, τ representa el tiempo de vida media que se calcula a partir de ΔP y Δv que son determinadas por el experimento. Las constantes k_A y k_B del intercambio pueden obtenerse por las siguientes ecuaciones:

$$k_A = \frac{1}{2\tau} (1 - \Delta P)$$

$$k_B = \frac{1}{2\tau} (1 + \Delta P)$$

$$k = k_A + k_B = k_A/P_A = k_B/P_B$$

La temperatura de coalescencia se mide a partir de las observaciones en el cambio del ancho de línea o intensidad de la señal; ya que a la temperatura de coalescencia el ancho de la señal alcanza el máximo, mientras que la intensidad se hace mínima [77].

El valor de la energía libre de activación puede deducirse empleando la ecuación de Eyring:

$$\Delta G_A^\ddagger = RT_C \ln \left[\frac{k_{Boltz} \left(\frac{T_C}{\Delta v} \right) \left(\frac{X}{1 - \Delta P} \right)}{h\pi} \right]$$

$$\Delta G_B^\ddagger = RT_C \ln \left[\frac{k_{Boltz} \left(\frac{T_C}{\Delta v} \right) \left(\frac{X}{1 + \Delta P} \right)}{h\pi} \right]$$

La diferencia en energía entre estas dos últimas ecuaciones proporciona la diferencia en energía libre de las dos especies.

$$\Delta G = RT_C \ln \frac{P_A}{P_B} = RT_C \ln \frac{1 + \Delta P}{1 - \Delta P}$$

2.6 Biciclo[3,3]ortociclofanos

En 1967, Cristol y Lewis sintetizaron por primera vez el “januseno” (5,5^a,6,11,11^a,12-hexahidro-5,12:6,11-di-*o*-benzonaftaceno) [78], con la finalidad de estudiar los efectos físicos y químicos provenientes de las interacciones π entre dos anillos aromáticos, forzados a posicionarse en un arreglo cara a cara dada la rigidez de sistema, ver Figura 11. Encontraron en el espectro de Resonancia Magnética de Protón que las señales correspondientes a los protones aromáticos se separaban en dos grupos de multipletes, uno a 6.95 ppm y otro alrededor de 6.60 ppm, donde cada señal integraba para ocho protones. Las señales a campo alto se asignaron a los protones de los anillos posicionados cara a cara, los cuales sufren un apantallamiento (protección) inducido por la nube de electrones π del anillo opuesto.

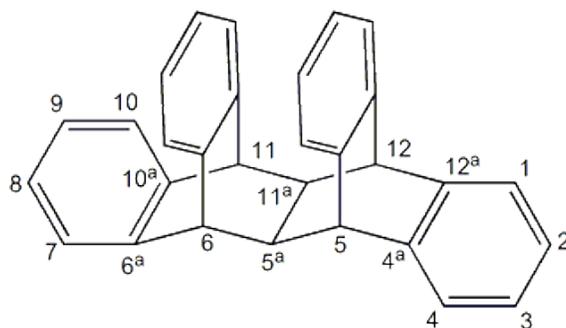


Figura 11. Estructura de Januseno [78]

Inspirados en el artículo de Cristol y Lewis, en 1986 el grupo de investigación de Matakó realizó la síntesis de compuestos biciclo[4.4.1]undecano (Figura 12) y reportaron que estos presentan un equilibrio entre dos conformeros Silla-Bote; con base a los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C a distintas temperaturas [79]. Asimismo obtuvieron los parámetros de activación de tales intercambios conformacionales. Ver Tabla 4.

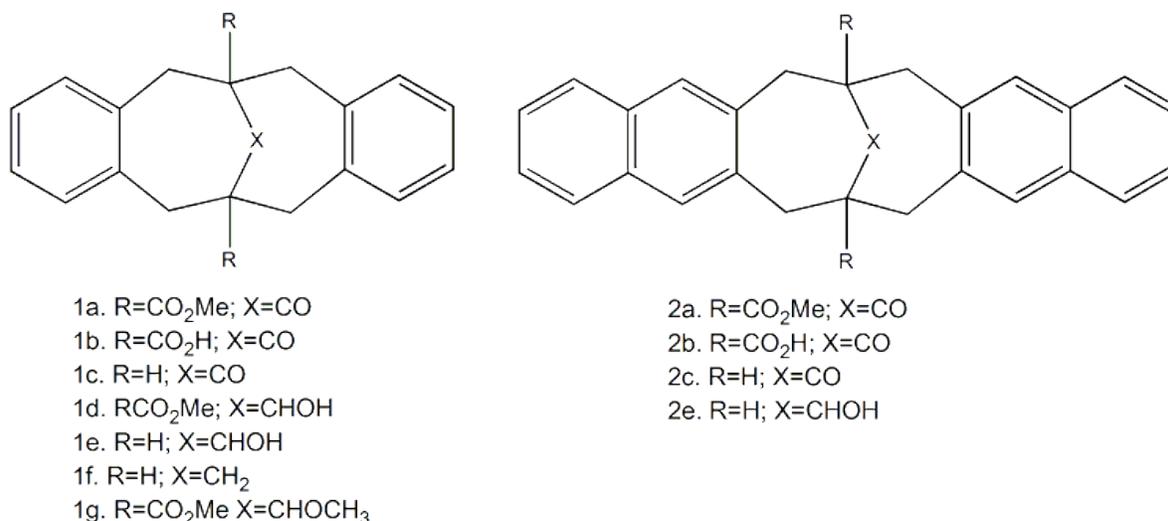
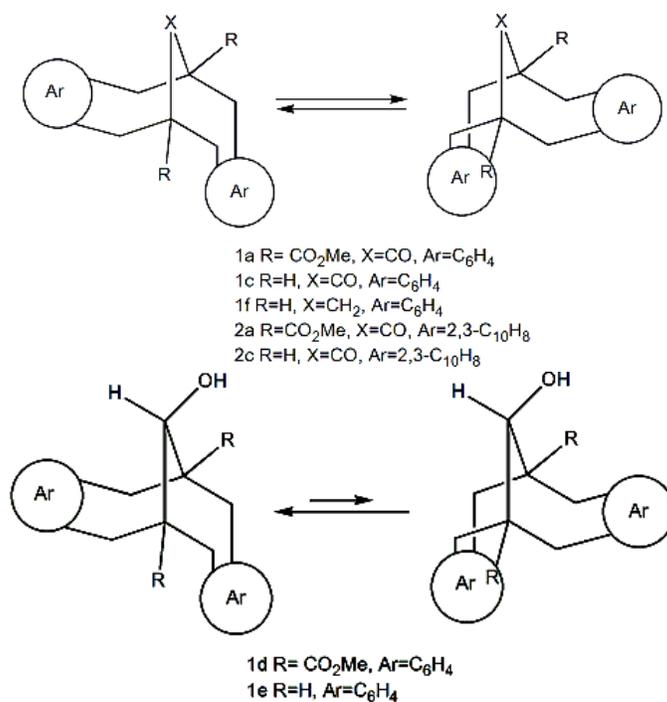


Figura 12. Dibenzo[c,h]bicyclo[4.4.1]undecanos estudiados por Mataka y colaboradores [79].

Tabla 4. Parámetros de Activación en la inversión de anillos en Bicyclo[4.4.1]undecanos [79].

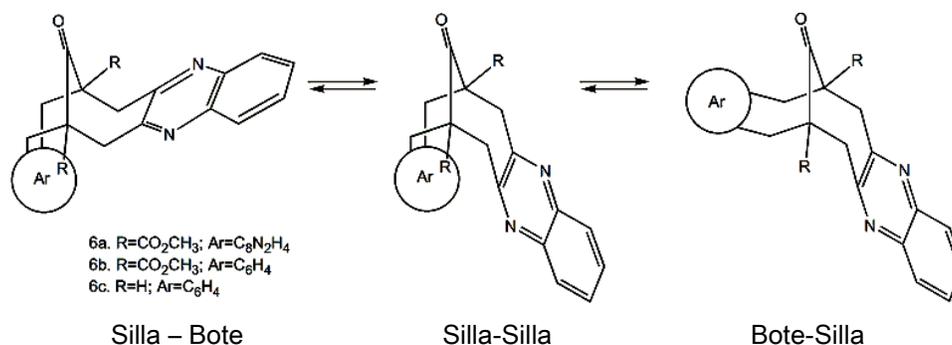
Compuesto	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (cal/mol)	ΔG^\ddagger_{298} (kcal/mol)
1a	14.1 ± 0.8	1.8 ± 2.7	13.6 ± 0.8
1c	12.8 ± 0.4	-0.4 ± 1.7	12.9 ± 0.4
1f	11.4 ± 0.8	5.3 ± 3.0	9.8 ± 0.8
2a	15.8 ± 1.4	1.2 ± 4.5	15.4 ± 1.4
2c	14.5 ± 0.8	-0.8 ± 2.7	14.7 ± 0.8

En los biciclos que contienen grupos carbonilo y metileno como cabeza de puente (1a-c, 2a y 2c), los sistemas que participan en el equilibrio conformacional son el mismo conformero; sin embargo, los biciclos que contienen al grupo -CHOH (1d-e) presentan equilibrios entre diferentes conformeros. En estos últimos, el equilibrio se encuentra favorecido hacia uno de los conformeros, posiblemente por la influencia de una interacción CH/ π intramolecular entre el protón metílico y el orbital π de un anillo aromático, Esquema 1.



Esquema 1. Confórmeros en equilibrio de diversos sistemas Biciclo[4.4.1]undecano [79].

Posteriormente, el mismo grupo de investigación, aportó pruebas espectroscópicas de la existencia del confórmero Silla-Silla en otros sistemas biciclo[4.4.1]undecano [80], sin la necesidad de emplear grupos voluminosos unidos al carbono cabeza de puente para forzar dicha conformación. Este nuevo confórmero se encuentra en equilibrio con los otros dos confórmeros Silla-Bote posibles para estas moléculas (Esquema 2 y Tabla 5).



Esquema 2. Equilibrio conformacional de quinoxalina biciclo[4.4.1]undeca-11-onas [80]

Tabla 5. Relación de conformero Silla-Silla con respecto a conformeros Silla-Bote [80]

Compuesto	Solvente	Temperatura, °C	Radio, Silla-Silla/Silla-Bote
6a	CDCl ₃	-50	1/2.9
6a	CD ₂ Cl ₂	-50	1/1.6
6b	CDCl ₃	-50	1/17
6c	CDCl ₃	-50	1/13

Así también, se logró la síntesis de moléculas del tipo biciclo[4.4.1]undecano con grupos voluminosos enlazados al carbono cabeza de puente; los cuales obligan a que la conformación preferida sea aquella en la cual los anillos aromáticos se localizan frente a frente [81], [82]. En estos estudios se observaron peculiaridades en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos, en comparación con los sistemas que no adquieren esta conformación; es decir, se observa el efecto anisotrópico a campo alto de un anillo aromático sobre los protones del anillo contiguo, y viceversa, Figura 13.

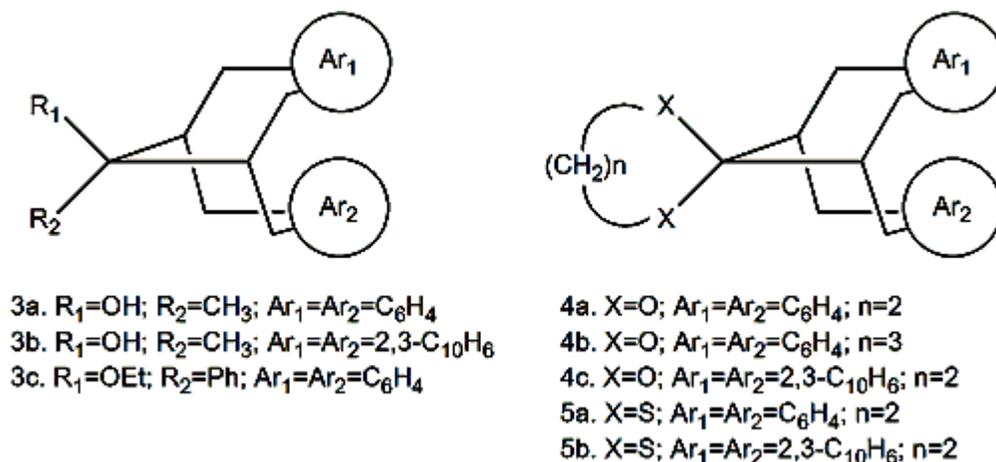
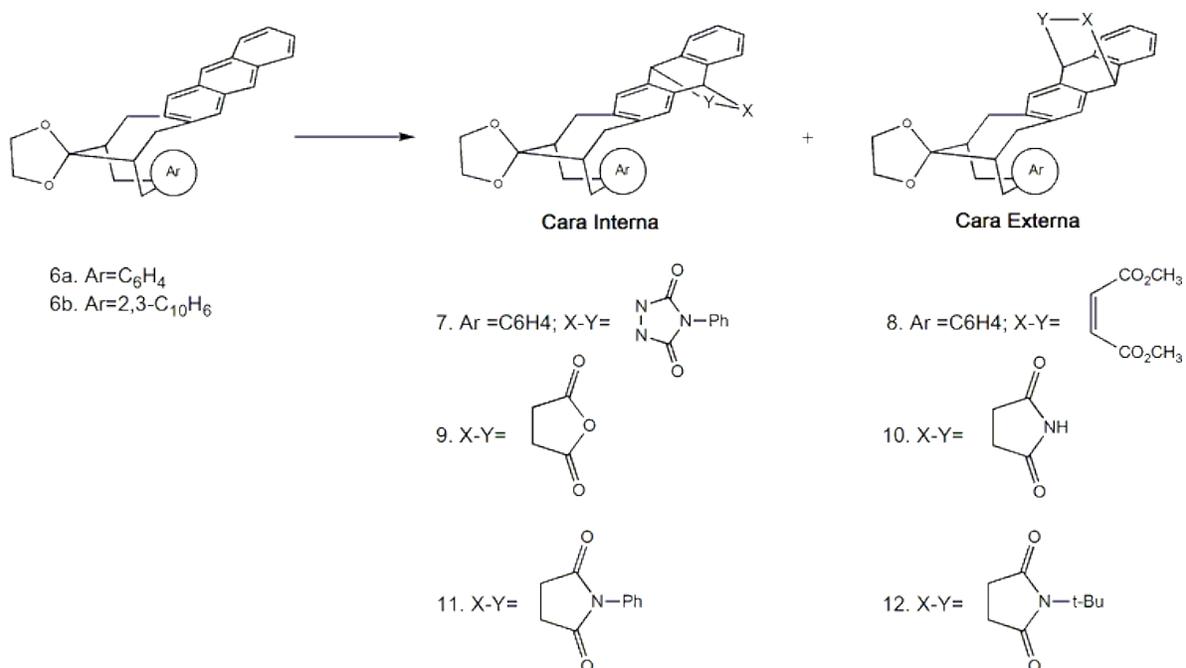


Figura 13. Sistemas Bicyclo[4.4.1]undecano anclados en conformación Silla-Silla [81]

La síntesis de este tipo de moléculas abrió la posibilidad de estudiar los efectos de los sistemas π en diversos procesos; por ejemplo, en el control en la diastereoselectividad de los aductos de reacciones tipo Diels-Alder [83], donde el dieno empleado correspondió a un antraceno enlazado a un bicyclo anclado en la conformación Silla-Silla, posicionado frente a un anillo de benceno o naftaleno, Esquema 3. La conclusión a la cual se llegó en este estudio fue que en dienófilos pobres en densidad electrónica, tales como el anhídrido maleico (MA) y la maleimida (MI), la adición se realiza preferentemente por la cara más impedida (interna, aductos 9 y 10, Esquema 3, Tabla 6); es decir, la cara que se encuentra frente al otro sistema aromático; mientras que en dienófilos como el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) y la feniltriazolina-2,5-diona (PTAD) la adición ocurre preferentemente por la cara opuesta (externa, aductos 7 y 8, Esquema 3, Tabla 6).



Esquema 3. Aductos de Reacción Diels Alder entre Antraceno[2,3-h]benzo[c]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona etiléncetal, 6a, y Antraceno[2,3-h]nafto[2,3-c]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona etiléncetal, 6b, con diversos dienofilos [83].

Tabla 6. Productos de Reacción de Diels Alder de 6a y 6b con varios dienófilos [83]

Dieno	Dienófilo	Temperatura	Tiempo (h)	Aducto	Radio
					Cara Interna / Cara Externa
6 ^a	PTAD	T. A.	2	7a	1/3
6b	PTAD	T. A.	2	7b	0/1
6 ^a	DMAD	T. A.	48	8a	1/1.2
6b	DMAD	T. A.	48	8b	0/1
6 ^a	MA	110 °C	9	9a	1/0.8
6b	MA	110 °C	9	9b	1/0.2
6 ^a	MI	110 °C	9	10a	1/0.7
6b	MI	110 °C	9	10b	1/0.2
6 ^a	NPMI	110 °C	28	11a	1/1
6b	NPMI	110 °C	28	11b	1/1
6 ^a	NBMI	110 °C	22	12a	1/1
6b	NBMI	110 °C	18	12b	1/1.4

PTAD= feniltriazolina-2,5-diona, DMAD= acetilcarboxilato de dimetilo, MA= anhídrido maleico, MI= maleimida, NPMI= N-fenilmaleimida, NBMI= N-butilmaleimida, T.A. Temperatura Ambiente

En el 2002, Liu y colaboradores realizaron la síntesis de benzo[c]3'-hidroxibenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona (**13**), benzo[c]3'-hidroxi-4'-metilsulfanilbenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona (**14**) y sus etilencetales (**15** y **16**), con el fin de estudiar cómo la interacción $\pi-\pi$ estabiliza termodinámicamente el radical fenóxonio, el cual es partícipe en procesos de oxidación de alcoholes [2] (Vease Figura 14).

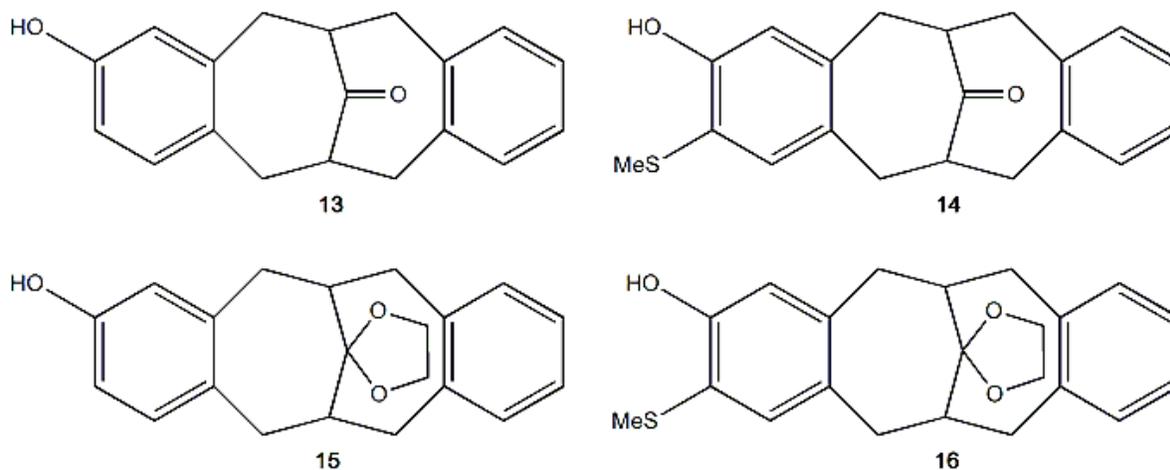
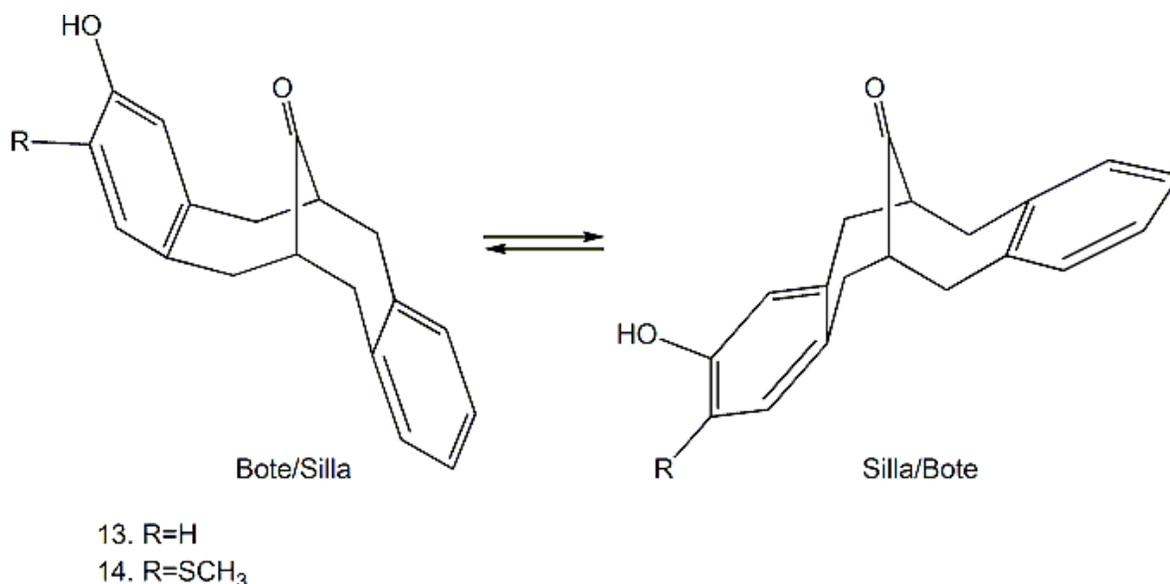


Figura 14. Benzo[c]3'-hidroxibenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona, **13**; benzo[c]3'-hidroxi-4'-metilsulfanilbenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona, **14**; y sus etiléncetales correspondientes, **15** y **16** [5].

El comparativo de los desplazamientos químicos, en los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, indica que se observan desplazamientos a campo alto de entre 0.4 y 0.5 ppm en los protones aromáticos de los cetales **15** y **16** con respecto a los biciclo de los cuales se derivan **13** y **14**, respectivamente. Por otra parte, el estudio de descoalecencia de los compuestos **13** y **14** determinó que la conformación favorecida es la conformación bote/silla sobre la silla/bote (ver Esquema 4), con una proporción de 0.54:0.46, respectivamente, a 223 K en CDCl_3 .



Esquema 4. Equilibrio Conformacional de compuestos 13 y 14 [5].

Por último, para estos cuatro compuestos, la voltamperometría cíclica mostró diferencias en el potencial anódico de los compuestos **13** y **15** de 0.29 V, y de **14** y **16** de 0.15 V; donde los bicíclidos anclados en la conformación silla-silla, **15** y **16**, presentan valores de potencial anódico menores a sus bicíclidos de partida, **13** y **14**, tal como se muestra en la Tabla 7. Esto implica que las interacciones π - π contribuyen sustancialmente a la estabilidad termodinámica de la especie oxidada [5].

Tabla 7. Datos Electroquímicos (CH₂Cl₂/0.5 M NBu₄ⁿBF₄, 298 K, $\nu=0.1$ Vs⁻¹) de los compuestos 13 – 16 [5].

Compuesto	Ep _a ^a (V)
13	+1.01
14	+0.70
15	+0.72
16	+0.55

^a $\nu=1.0$ Vs⁻¹

La característica de que los biciclo[4.4.1]undeca-11-onas permanezcan rígidos en el segmento central y que al incorporar en ellos anillos aromáticos éstos puedan disponerse de distintas formas, hace que estos sistemas sean modelos útiles para el estudio de interacciones $\pi-\pi$ y la contribución de estas interacciones en el equilibrio conformacional.

Es así, como en este trabajo, se presenta el diseño y la síntesis de bisarilbiciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-onas y derivados, cuyos sistemas aromáticos posean diferencias en la riqueza en densidad electrónica de su nube π (benceno y perfluorobenceno). El objetivo es el poder elucidar el equilibrio conformacional y la influencia que tienen las interacciones $\pi-\pi$ en él; todo ello por técnicas de espectroscopía de RMN dinámica y apoyados también por el empleo de la química computacional en el estudio de los confórmeros de las moléculas sintetizadas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Sintetizar moléculas que permitan determinar experimentalmente la energía asociada a la interacción entre benceno y perfluorobenceno, así como establecer las modificaciones que esta produce en la geometría molecular.

3.2 Objetivos Particulares

- Diseñar y sintetizar moléculas que permitan evaluar cuantitativamente interacciones $\pi-\pi$

- Evaluar la dinámica conformacional y diferencias estructurales de los compuestos sintetizado

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados Teóricos

4.1.1 Sistemas Bisarilbiciclo[4.4.1]alquilcetonas

Se realizaron las optimizaciones de geometría y cálculos de energía de los confórmeros de los biciclos dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (**1**), benzo[c]-tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (**3**) y bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (**5**); a dos niveles de teoría: MP2/6-31G** y B3LYP/6-31G**. El primer nivel de teoría mencionado emplea métodos *ab initio*, mientras que el segundo está sustentado en la teoría de funcionales de la densidad electrónica.

4.1.1.1 Confórmeros de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, **1**

Para el biciclo **1**, se diferenciaron tres confórmeros: *silla-silla*, *silla-bote* y *bote-bote* (Figura 14). Para ambos niveles de teoría, el confórmero de mínima energía coincidió en ser el que tiene una disposición *silla-bote*. De igual forma, el confórmero con mayor energía en la superficie de energía potencial corresponde al *bote-bote*, cuya diferencia con el de mínima energía es de 4.06 kcal/mol y 3.74 kcal/mol para los niveles de teoría MP2/6-31G** y B3LYP/6-31G**, respectivamente.

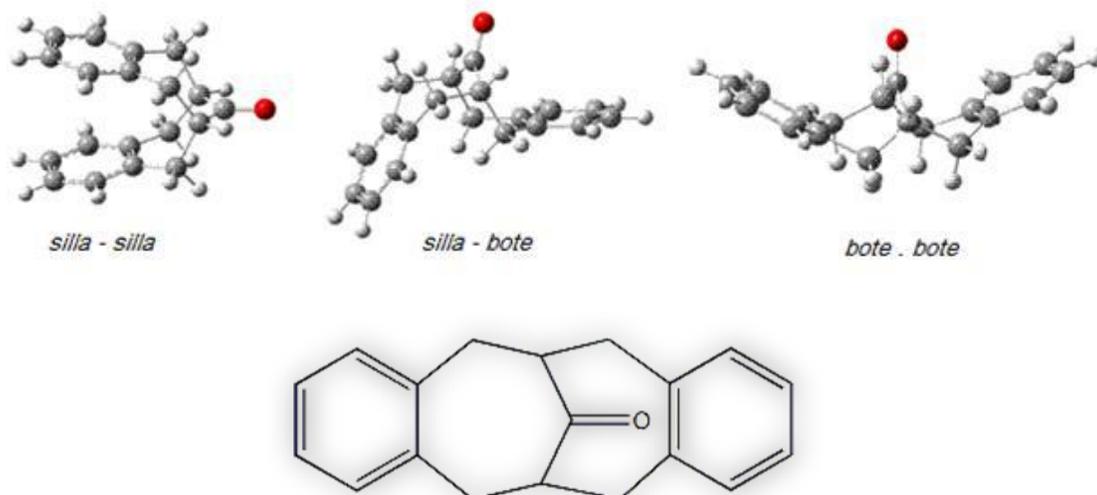


Figura 14. Conformeros y estructura de compuesto 1

A pesar de que el orden en la estabilidad energética de los tres conformeros es igual para los dos niveles de teoría utilizados, existe una diferencia significativa cuando se compara los resultados obtenidos para el conformero *silla-silla*. La diferencia energética entre el conformero *silla-bote* y *silla-silla* en MP2 es de 1.32 kcal/mol, donde los anillos aromáticos en el último arreglo presentan una distancia entre intercentroides de 3.41 Å (Figura 15); mientras que la diferencia energética entre los mismos conformeros en B3LYP es de 3.48 kcal/mol con una distancia entre los anillos de 3.85 Å. Las diferencias observadas obedecen a la sensibilidad que poseen ambos métodos a las interacciones de largo alcance; el método MP2 realiza una descripción de la correlación electrónica, la cual contribuye a disminuir la energía en el sistema; mientras que el método B3LYP es deficiente en este término [70], [71]. En el método MP2, la energía de campo autoconsistente (E_{SCF}), posiciona como conformero más estable al arreglo *silla - bote*, seguido por *bote - bote* y *silla - silla*, con diferencias de 3.92 y 7.07 kcal/mol, respectivamente; mientras que la energía de correlación (E_{Corr}) para la disposición *silla - silla* es menor que para los otros dos arreglos, 5.76 kcal/mol y 5.90 kcal/mol arriba del mínimo para *silla - bote* y *bote - bote*, respectivamente. Esto último indica que el arreglo *silla - silla* permite una mayor contribución de términos de dispersión e inducción, que se encuentran incluidos en la correlación electrónica, lo cual disminuye la energía total del sistema lo suficiente como para tener una mayor estabilidad que el conformero *bote -*

bote. Además, el que la distancia intercentroide entre los anillos aromáticos para el método MP2 sea menor que para el método B3LYP, muestra que estas interacciones de largo alcance provocan que entre los anillos exista cierta proximidad para mantener un equilibrio entre ellas; en otras palabras, que exista una contribución atractiva. Asimismo, la distancia obtenida por el método MP2 es comparable con la distancia entre moléculas de benceno para el dímero en disposición paralela desplazada, la cual es 3.5 Å [24], [25].

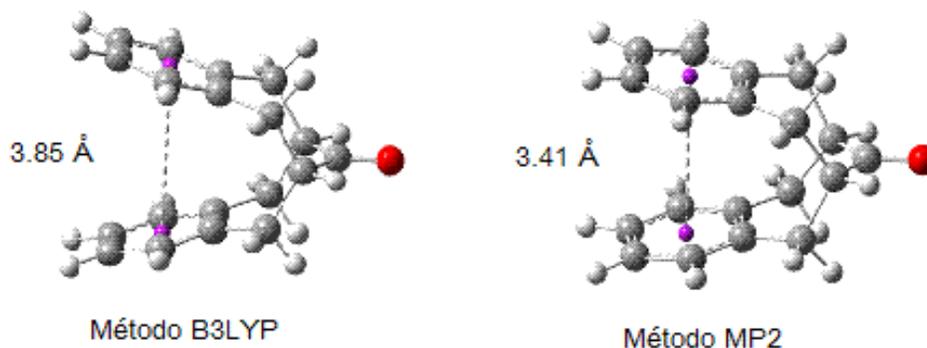


Figura 15. Confórmeros *silla – silla* a dos niveles de teoría

Tabla 8. Energía de confórmeros de 1 a dos niveles de teoría.

Nivel de Teoría	MP2/6-31G**				B3LYP/6-31G**	
	E_{SCF}^a	E_{MP2}^a	E_{Corr}^a	ΔE_{MP2}^b	E_{B3LYP}^a	ΔE_{B3LYP}^b
<i>silla-bote</i>	-804.88400	-807.61386	-2.72985	0.00	-810.12343	0.00
<i>silla-silla</i>	-804.87273	-807.61176	-2.73903	1.32	-810.11788	3.48
<i>bote-bote</i>	-804.87775	-807.60738	-2.72963	4.06	-810.11747	3.74

^a Energía expresada en hartrees. ^b Energía expresada en kcal/mol. E_{SCF} Energía de campo autoconsistente. E_{MP2} Energía obtenida por método MP2. E_{Corr} Energía de Correlación Electrónica. E_{B3LYP} Energía obtenida por método B3LYP

4.1.1.2 Confórmeros de

benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, **3**

En el biciclo **3** (que corresponde a una molécula que contiene un anillo aromático cuyo orbital π es rico en densidad electrónica y otro anillo deficiente en densidad electrónica), se identificaron cuatro confórmeros. Esto se debe a que en **3** la presencia de dos anillos aromáticos diferentes disminuye el grado de simetría de la molécula, haciendo posible diferenciar entre un confórmero *silla* – *bote*_F y un *silla*_F – *bote* (Figura 16). Al igual que en el caso del compuesto **1**, el confórmero que presenta menor estabilidad energética, para ambos niveles de teoría, es el *bote* – *bote*_F, con un valor de 5.54 y 3.79 kcal/mol para los métodos MP2 y B3LYP arriba del confórmero más estable, respectivamente. El método MP2 posiciona como confórmero de mínima energía al arreglo *silla* – *silla*_F, seguido por los arreglos *silla* – *bote*_F y *silla*_F – *bote*, con diferencias en energía de 1.30 y 1.85 kcal/mol, respectivamente. Mientras que en el método B3LYP, el confórmero *silla* – *bote*_F es el mínimo en energía, seguido por la disposición *silla*_F – *bote* con una diferencia de 0.50 kcal/mol y el arreglo *silla* – *silla*_F con 2.34 kcal/mol.

Tabla 9. Energía de confórmeros de **3** a dos niveles de teoría.

Nivel de Teoría	MP2/6-31G**				B3LYP/6-31G**	
	E _{SCF} ^a	E _{MP2} ^a	E _{Corr} ^a	ΔE_{MP2} ^b	E _{B3LYP} ^a	ΔE_{B3LYP} ^b
<i>silla</i> – <i>bote</i> _F	-1200.25364	-1203.63366	-3.38001	1.30	-1207.02786	0.00
<i>silla</i> _F – <i>bote</i>	-1200.25230	-1203.63277	-3.38047	1.85	-1207.02706	0.50
<i>silla</i> – <i>silla</i> _F	-1200.24135	-1203.63573	-3.39437	0.00	-1207.02413	2.34
<i>bote</i> – <i>bote</i> _F	-1200.24714	-1203.62689	-3.37975	5.54	-1207.02182	3.79

^a Energía expresada en hartrees. ^b Energía expresada en kcal/mol. E_{SCF} Energía de campo autoconsistente. E_{MP2} Energía obtenida por método MP2. E_{Corr} Energía de Correlación Electrónica. E_{B3LYP} Energía obtenida por método B3LYP

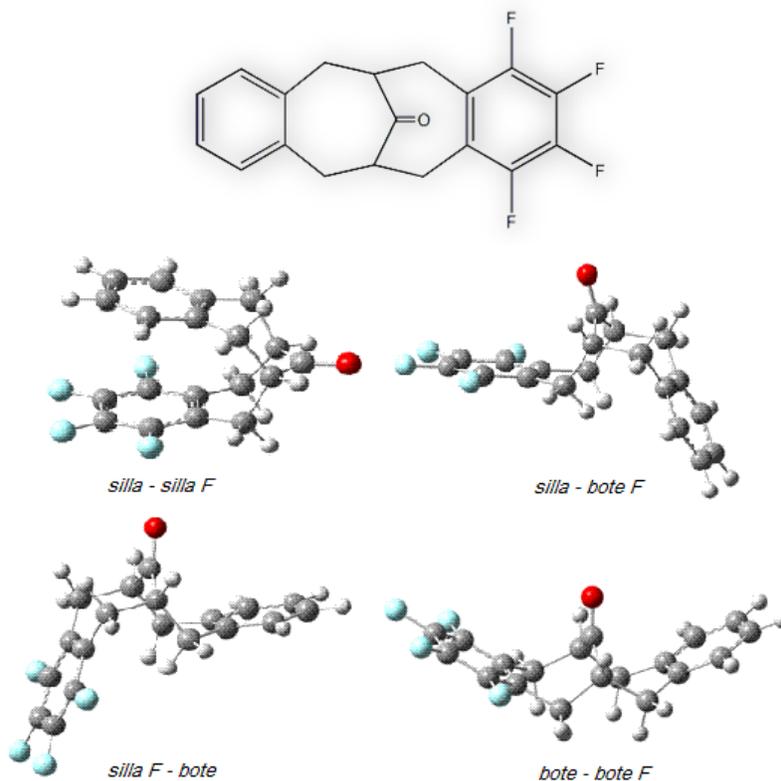


Figura 16. Estructura y conformeros del compuesto 3

En la Tabla 9 se pueden encontrar las contribuciones energéticas a la energía total para cada una de las disposiciones del bicyclo **3**. En el método MP2 se observa que en las energías de campo autoconsistente, el arreglo *silla* – *bote*_F es el mínimo en energía, seguido por el arreglo *silla*_F – *bote* ($\Delta E_{\text{SCF}} = 0.84$ kcal/mol), la disposición *bote* – *bote*_F ($\Delta E_{\text{SCF}} = 4.08$ kcal/mol) y por último el conformero *silla* – *silla*_F ($\Delta E_{\text{SCF}} = 7.71$ kcal/mol). El orden de estabilidad en los conformeros cambia al adicionar la energía de correlación. El arreglo con mayor contribución a la estabilidad por energía de correlación es el *silla* – *silla*_F, seguido por *silla*_F – *bote* ($\Delta E_{\text{Corr}} = 8.72$ kcal/mol), *silla* – *bote*_F ($\Delta E_{\text{Corr}} = 9.01$ kcal/mol) y *bote* – *bote*_F ($\Delta E_{\text{Corr}} = 9.17$ kcal/mol). La energía de campo autoconsistente describe las componentes coulómbicas y de intercambio, mientras que la energía de correlación describe los términos de dispersión e inducción. Si bien el conformero *silla* – *silla*_F no es favorecido por la energía de campo autoconsistente, la contribución por inducción y dispersión es lo suficientemente mayor que en los otros arreglos como para posicionarlo como el más estable en el cálculo de la energía total. La contribución por correlación

electrónica es mayor en este conformero debido a la disposición de sus anillos aromáticos frente a frente, de manera similar a como se encuentra el complejo benceno – hexafluorobenceno. La distancia entre los centros de los anillos aromáticos corresponde a 3.24 y 3.72 Å para los métodos MP2 y B3LYP, respectivamente (Figura 17); mientras que la distancia intercentroide del complejo benceno – hexafluorobenceno se estima en alrededor de 3.52 Å. Para ambos métodos computacionales, la distancia intercentroide en **3** es menor que en **1**.

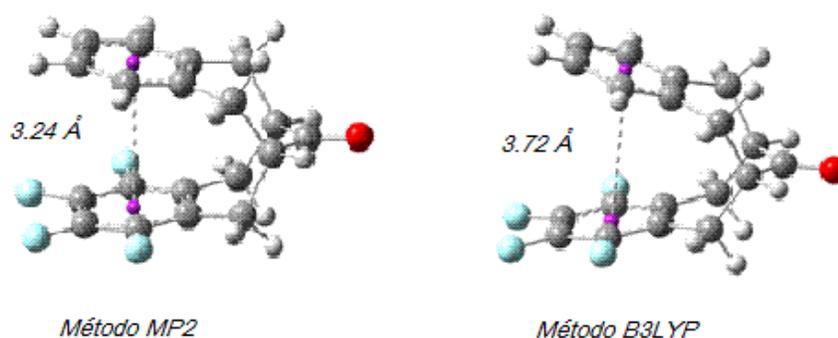


Figura 17. Conformeros *silla – silla* _F a dos niveles de teoría

4.1.1.3 Confórmeros de bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, 5

El biciclo **5** posee el mismo grado de simetría que el biciclo **1** por tener anillos aromáticos iguales; por lo tanto, sólo se distinguen tres confórmeros (Figura 18).

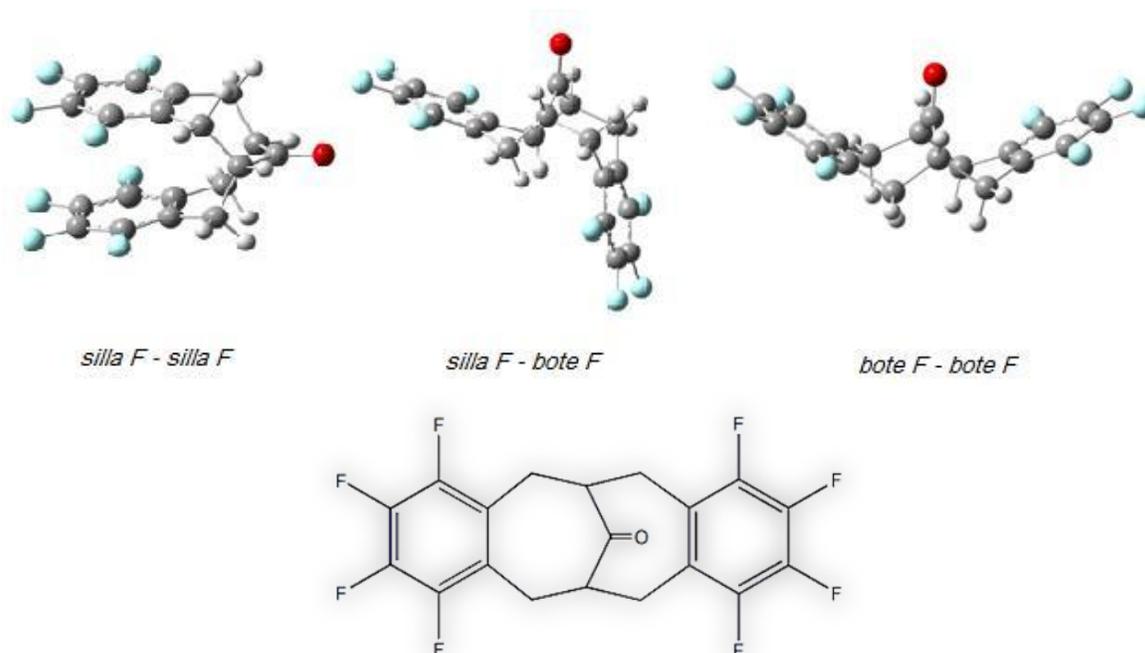


Figura 18. Confórmeros y estructura de compuesto 5

Tabla 10. Energía de confórmeros de 5 a dos niveles de teoría.

Nivel de Teoría	MP2/6-31G**				B3LYP/6-31G**	
	E_{SCF}^a	E_{MP2}^a	E_{Corr}^a	ΔE_{MP2}^b	E_{B3LYP}^a	ΔE_{B3LYP}^b
<i>silla F - bote F</i>	-1595.62026	-1599.65146	-4.03119	2.91	-1603.93065	0.00
<i>silla F - silla F</i>	-1595.60325	-1599.65609	-4.05284	0.00	-1603.92724	2.14
<i>bote F - bote F</i>	-1595.61502	-1599.64542	-4.03040	6.70	-1603.92526	3.38

^a Energía expresada en hartrees. ^b Energía expresada en kcal/mol. E_{HF} Energía de campo autoconsistente. E_{MP2} Energía obtenida por método MP2. E_{Corr} Energía de Correlación Electrónica. E_{B3LYP} Energía obtenida por método B3LYP

Empleando el método basado en la teoría de funcionales de la densidad, el confórmero más estable energéticamente corresponde al confórmero *silla_F – bote_F*. El arreglo que sigue a este confórmero en estabilidad es el *silla_F – silla_F* con una diferencia del mínimo de 2.14 kcal/mol, y por último se encuentra la disposición *bote_F – bote_F* con una diferencia de 3.38 kcal/mol con respecto del mínimo.

Los resultados obtenidos por el método MP2 difieren a los resultados obtenidos por el método B3LYP. La disposición *silla_F – silla_F* es la más estable, a esta conformación le sigue el arreglo *silla_F – bote_F* que es mayor en energía 2.91 kcal/mol, y por último el confórmero *bote_F – bote_F* con una diferencia de 6.70 kcal/mol con el mínimo. En el estudio de las contribuciones por energías de campo autoconsistente, el confórmero *silla_F – bote_F* es el más estable, seguido por el confórmero *bote_F – bote_F* ($\Delta E_{\text{SCF}} = 3.29$ kcal/mol) y *silla_F – silla_F* ($\Delta E_{\text{SCF}} = 10.63$ kcal/mol). Es así como, al igual que en el biciclo **3**, la contribución por correlación electrónica disminuye la energía total del confórmero *silla_F – silla_F* a tal grado que resulta ser el arreglo más estable obtenido por este método. La diferencia en energía de correlación de este último confórmero con respecto de los otros dos es de 13.58 kcal/mol y 14.08 kcal/mol para *silla_F – bote_F* y *bote_F – bote_F*, respectivamente.

Las distancias intercentroides para las disposiciones *silla_F – silla_F* obtenidas fueron 3.15 Å para MP2 y 3.72 Å para B3LYP, Figura 19. Estas distancias son las menores obtenidas de cada método para los tres biciclos estudiados.



Figura 19. Confórmeros *silla_F – silla_F* a dos niveles de teoría

Es importante puntualizar que, aún cuando el método MP2 realiza una mejor descripción de las interacciones de largo alcance en comparación con los métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad electrónica, se encuentra reportado en la literatura que realiza una sobreestimación en la correlación electrónica en las interacciones $\pi-\pi$ [68].

4.1.2 Sistemas Bisarilbicio[4.4.1]alquilcetona etilencetales

Se realizó la optimización de las geometrías de mínima energía de los cetales que se obtienen a partir de los biciclo **1**, **3** y **5** con etilenglicol, que corresponden a los compuestos **2**, **4** y **6**. El anillo de cinco miembros que se forma en lugar del grupo carbonilo para cada biciclo, restringe a un solo arreglo para cada molécula, en el cual los anillos aromáticos se posicionan frente a frente. La finalidad de estos cálculos, es el comparar las distancias intercentroides para cada compuesto, a dos niveles de teoría; MP2/6-31G** y B3LYP/6-31G**.

Tabla 11. Distancias intercentroides entre anillos aromáticos en compuestos **2**, **4** y **6**.

Cetal	Distancia Intercentroides ^a	
	MP2/6-31G**	B3LYP/6-31G**
2	3.46	3.85
4	3.25	3.71
6	3.15	3.72

^a Distancias expresadas en Amstrongs (Å)

En todos los sistemas se observa la tendencia a que las distancias entre los aromáticos obtenidas por el método MP2 son menores a aquellas que se obtienen por el método B3LYP. Además, los valores obtenidos para **2** y **4** presentan diferencias del orden de 0.01 a 0.05 Å con las distancias intercentroides obtenidas para los confórmeros *silla* – *silla* y *silla* – *silla*_F, respectivamente, a ambos niveles de teoría, mientras que **6** tiene las mismas distancias intercentroides que los confórmeros *silla*_F – *silla*_F a ambos niveles de teoría, Figura 20.

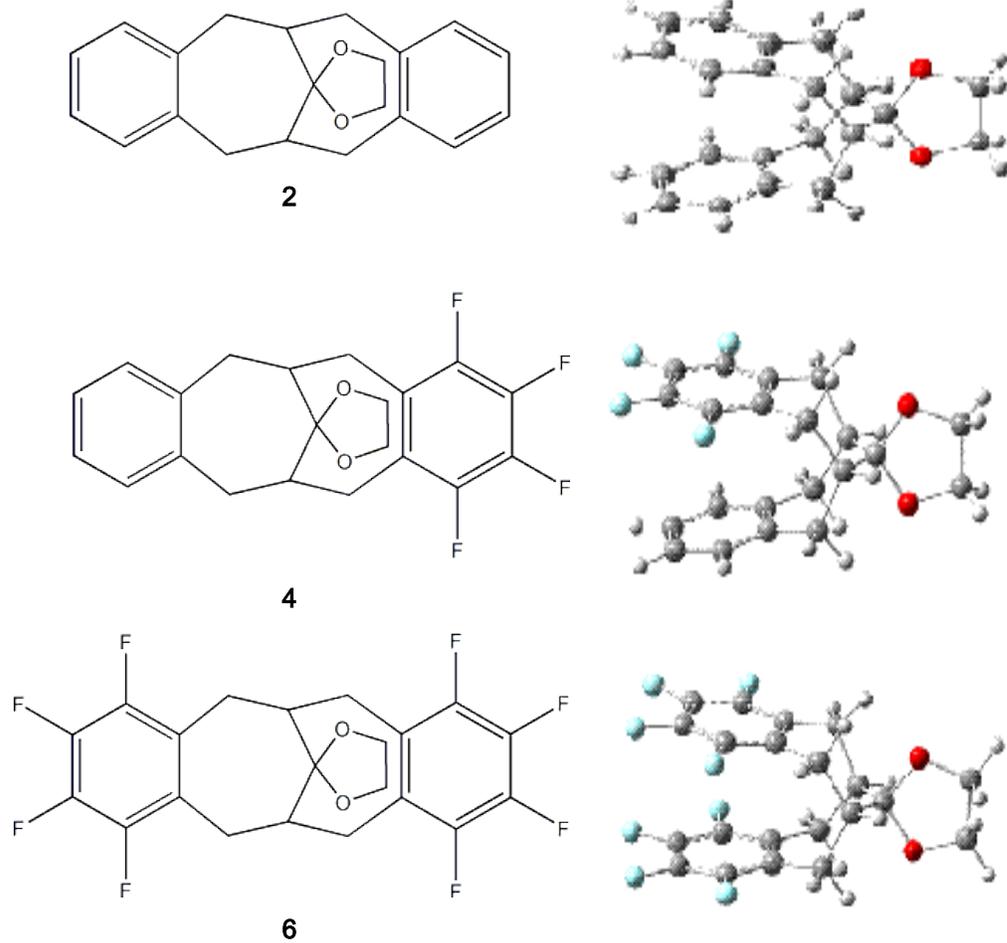
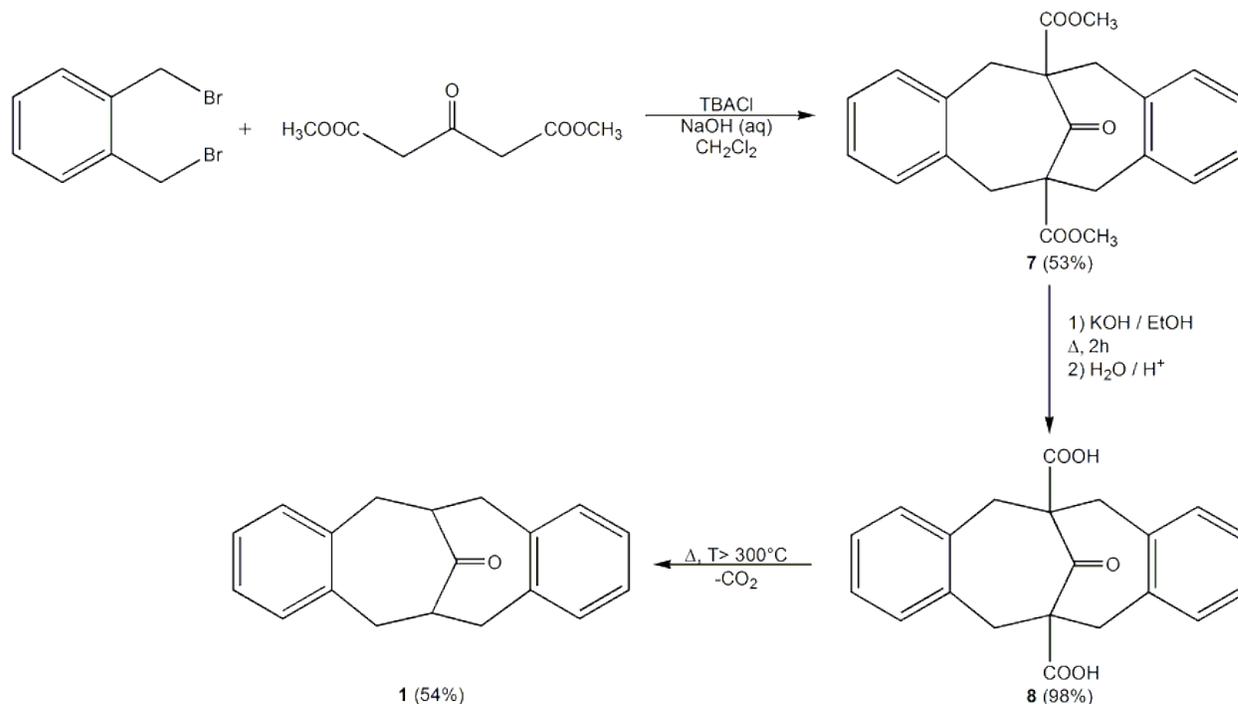


Figura 20. Estructura y geometría optimizada de cetales 2, 4 y 6

4.2 Resultados Experimentales

4.2.1 Síntesis de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, 1

El esquema general de la síntesis de 1 se ilustra a continuación en la Esquema 5.



Esquema 5. Esquema general de síntesis de 1

La metodología a seguir fue la reportada por Mataka y colaboradores [79]. En ella se parte de α,α' -dibromo-*o*-xileno y el 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo que participan en una reacción de sustitución nucleofílica. El 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo actúa como nucleófilo después de la abstracción del protón alfa al carbonilo en el medio básico en el que se realiza la reacción, y ataca una posición bencílica que se encuentra favorecida por la salida del ion bromuro. En el mismo medio básico uno de los protones ácidos del otro metileno alfa al carbonilos es sustraído y se genera otro sitio nucleofílico en la molécula, que reacciona con la otra posición bencílica de manera intramolecular, proceso que se encuentra altamente favorecido. Es importante resaltar la basicidad del medio de reacción, la cual es lo suficientemente fuerte para sustraer los protones metílicos alfa al carbonilo del intermediario generado, y así efectuar las siguientes

sustituciones con el fin de obtener el compuesto 11-oxodibenzo[c.h]bicyclo[4.4.1]undeca-3,8-dienil-1,6-dicarboxilato de dimetilo, **7**.

Posteriormente, se realizó la hidrólisis de los ésteres metílicos en medio básico del compuesto **7**, para obtener el diácido correspondiente **8**, el cual se sometió a temperaturas de alrededor de 300°C con la finalidad de llevar a cabo la descarboxilación y obtener el compuesto de interés **1**, con un rendimiento total del 28% desde las materias primas comerciales.

Se observó durante la evolución de la síntesis, que desde la formación del bicyclo **7** hasta la obtención del producto deseado **1**, los espectros de resonancia magnética nuclear a temperatura ambiente para protón presentaban señales anchas y complejas en la región de los protones metilénicos y aromáticos; lo cual indica la presencia de un equilibrio conformacional cuya constante de rapidez se encuentra en el rango de frecuencias que maneja del equipo de resonancia. En el compuesto **1**, el espectro de RMN ¹H tiene un multiplete a 3.15 ppm que corresponde a los protones cabeza de puente los cuales se acoplan con los cuatro protones de los metilenos vecinos.

En el espectrómetro de masas de **1** se observó una señal con una proporción masa/carga de 262 que corresponde al ion molecular de dicha especie y coincide con su masa molecular.

Se obtuvo un monocristal de **1**, al cual se le realizó la difracción de rayos X a temperatura ambiente y posteriormente la designación del arreglo de la molécula en el espacio en estado sólido, Figura 22 y Tabla 12.

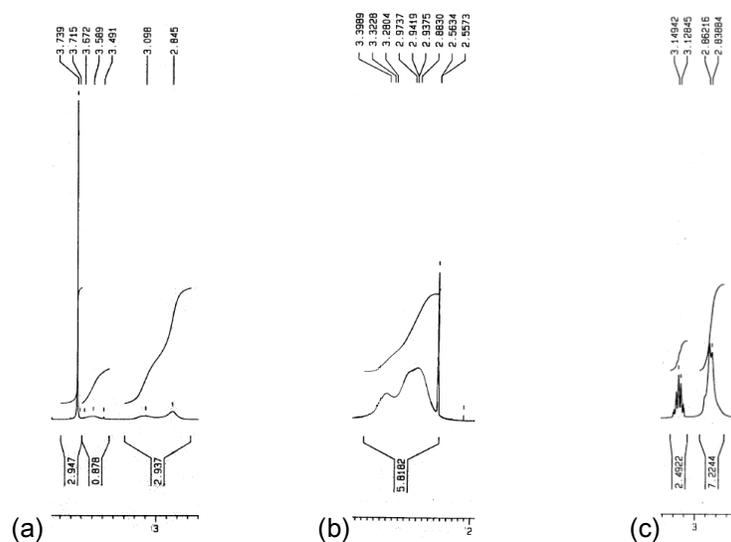


Figura 21. Espectros de RMN ^1H a 300 MHz en sección de metilenos para compuestos: a) 7, b) 8 y c) 1

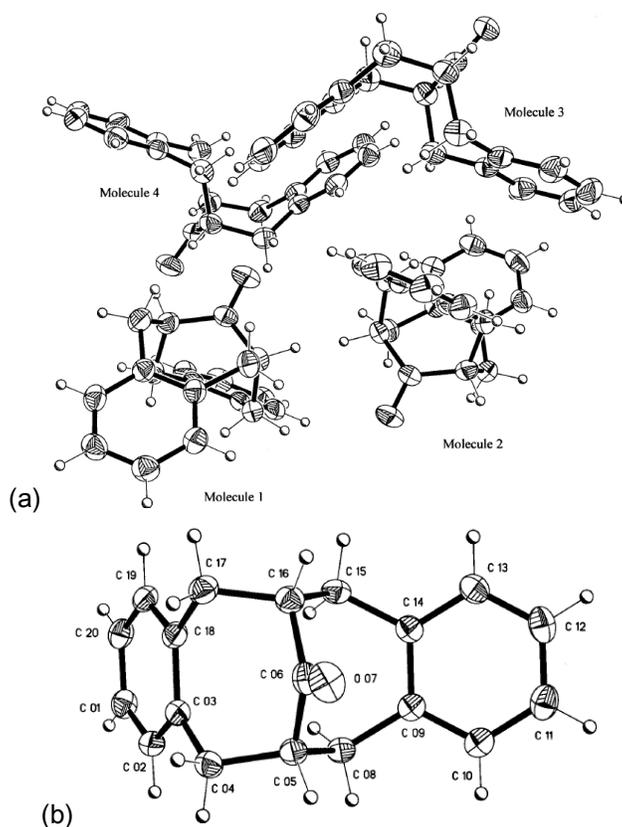


Figura 22. (a) Imagen de unidad asimétrica de cristal de compuesto 1; (b) Conformación en cristal de compuesto 1

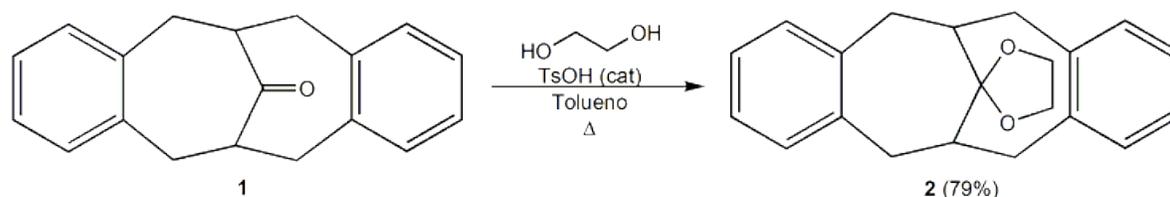
Tabla 12. Datos cristalográficos y refinamiento de estructura del compuesto 1.

Fórmula Empírica	C ₁₉ H ₁₈ O	
Peso Molecular	262.33	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
Dimensiones de Celda Unidad	<i>a</i> = 13.062(1) Å <i>b</i> = 21.091(2) Å <i>c</i> = 20.714(2) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 91.648(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	5703.8 (10) Å ³	
Z	16	
Densidad	1.222 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	0.074 mm ⁻¹	
F(000)	2240	
Tamaño de Cristal	0.382x0.252x0.222 mm	
Color	Incoloro	
Forma	Prisma	
Rango θ de colección de datos	1.83 a 25.36°	
Rango Índice	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 15, -24 ≤ <i>k</i> ≤ 25, -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24	
Reflexiones Colectadas	46183	
Reflexiones Independientes	10424 [R(int) 0.0492]	
Completamiento de $\theta = 25.36^\circ$	99.6%	
Aparato de Medición	Difractómetro Bruker Smart Apex CCD	
Corrección por Absorción	Semi empírica a partir de los equivalentes	
Transmisión máxima y mínima	0.9895 y 0.9752	
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados en matriz completa F ²	
Datos / Restricciones / Parámetros	10424 / 0 / 721	
R	0.0461	
R _w	0.0935	

En el sistema cristalino, el biciclo **1** se encuentra en conformación *silla – bote*. En la unidad asimétrica, que se muestra en la Figura 22 (a), la distancia más próxima entre los anillos aromáticos corresponde a 4.01 Å y el ángulo que se forma entre ellos es de 43.62°; la siguiente distancia más próxima es de 4.36 Å y es entre anillos con planos paralelos sumamente desplazados, lo cual no es posible atribuirlo a una interacción de carácter $\pi-\pi$.

4.2.2 Síntesis de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etiléncetal, **2**

La síntesis del compuesto **2**, se realizó basada en la metodología propuesta por el grupo de investigación de Liu [5], la cual consiste en mantener 24 horas a reflujo en condiciones anhidras el compuesto **1** con etilénglicol en medio ácido (Esquema 6).



Esquema 6. Esquema de síntesis de compuesto **2**

A diferencia de **1**, el espectro de RMN ^1H para el compuesto **2** muestra señales definidas y diferenciables para cada protón de los grupos metileno, que presentan desplazamientos químicos diferentes. Esto es debido a la restricción en la libre rotación de ese grupo que existe en la molécula; por lo cual, cada protón está expuesto a un ambiente magnético diferente. A 2.68 ppm se observa una señal doble de dobles que pertenece a los protones metilénicos en posición *pseudo* ecuatorial, que se acoplan con el protón vecinal cabeza de puente (ángulo diedro de 50.3°) a una constante de 5.6 Hz y con el protón geminal a 15.2 Hz (protones **b**, Figura 23). A campo bajo, δ 3.40 ppm, se encuentra otro doble de dobles perteneciente a los protones en posición *pseudo* axial; con una $J = 2.8$ Hz que indica acoplamiento vecinal con el protón cabeza de puente (ángulo diedro de 63.5°), y $J = 15.2$ Hz de un acoplamiento geminal (protones **b'**, Figura 23). Asimismo, se puede identificar la señal del protón cabeza de puente a 2.30 ppm (protones

a, Figura 23) que se desdobra en un multiplete, lo cual indica el acoplamiento con los cuatro protones vecinos a tres enlaces de los grupos $-CH_2-$. Los protones aromáticos presentan desplazamientos a campo alto (6.69 ppm) en comparación con los protones aromáticos en **1** (7.16 ppm), que es consistente con el efecto anisotrópico que sufren dichos protones frente a otro anillo aromático.

El espectrómetro de masas muestra una señal con una relación masa/carga de 306 que corresponde al ion molecular y coincide con la masa molecular del compuesto **2**.

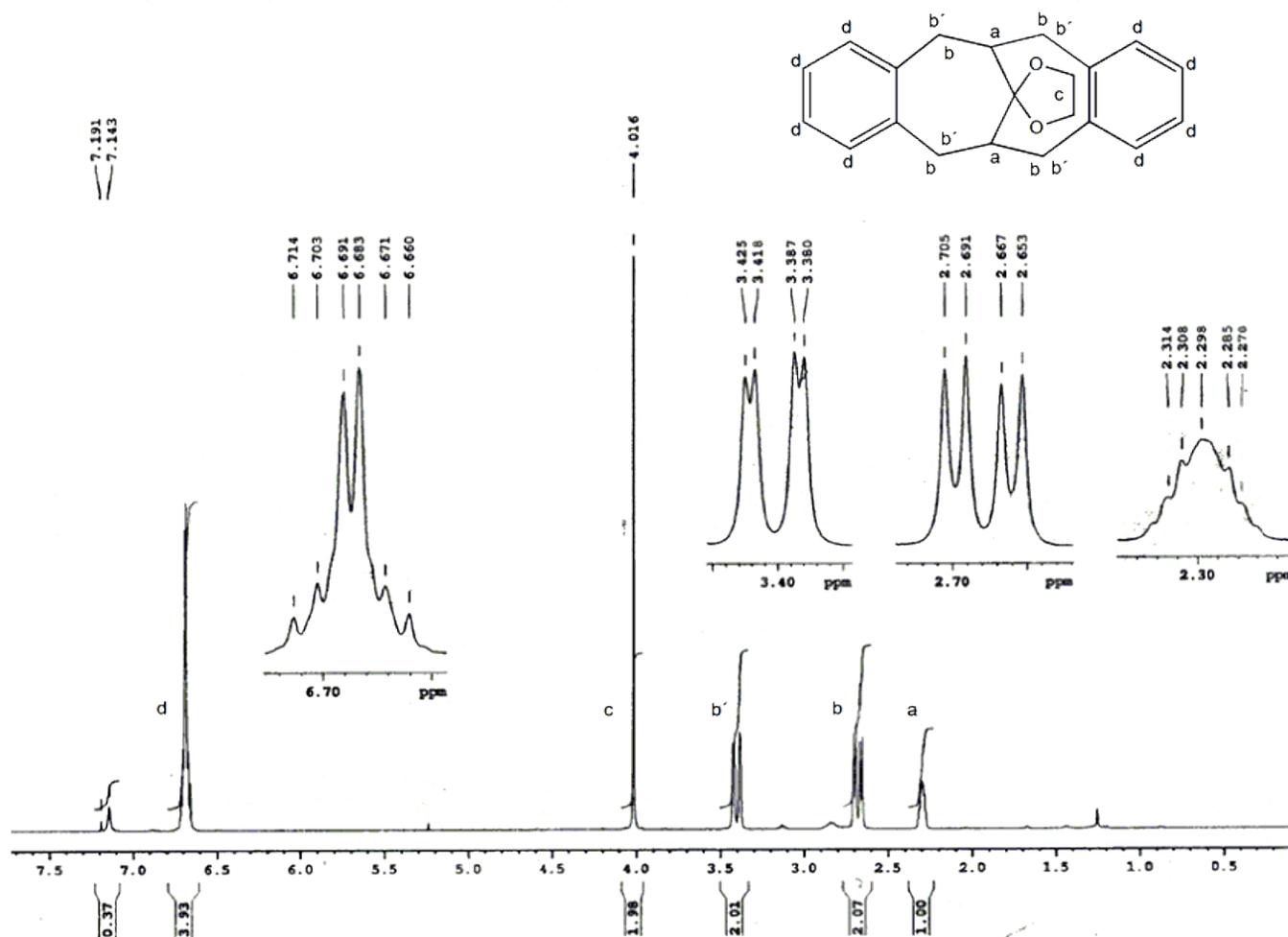


Figura 23. Espectro de RMN 1H a 400 MHz del compuesto **2**

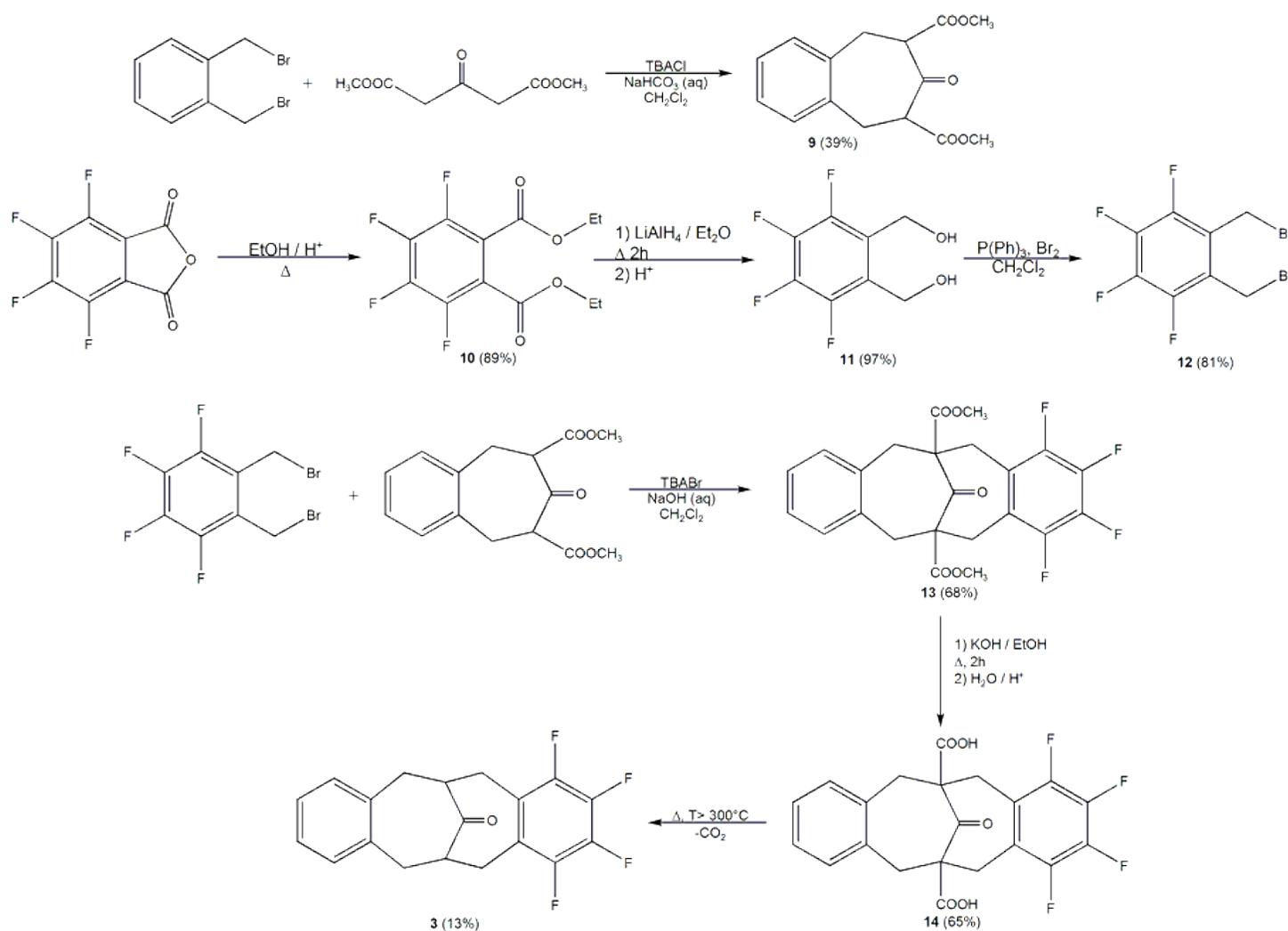
La estructura cristalina de este compuesto ya fue previamente reportada por Mataka [81]; en ella se encontró que la distancia mínima entre anillos aromáticos es de 3.03 Å, mientras que la mayor separación es de 4.10 Å, con un ángulo diedro entre los planos de los dos anillos de benceno de 25°.

Tabla 13. Datos cristalográficos y refinamiento de estructura del compuesto 2 [81].

Fórmula Empírica	$C_{21}H_{20}O_2$
Peso Molecular	322.33
Temperatura	298 K
Longitud de Onda	0.70926 Å
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	$P2_1/c2_1/m2_1/n$
Dimensiones de Celda Unidad	$a = 7.957 (2) \text{ \AA}$ $b = 12.485 (4) \text{ \AA}$ $c = 15.810 (1) \text{ \AA}$
Volumen	1570 \AA^3
Z	8
Densidad	1.279 Mg/m^3
Reflexiones Independientes	1893
Método de Refinamiento	Mínimos Cuadrados
Datos / Restricciones	1893 / 0 / 109
Parámetros	
R	0.076
R_w	0.078

4.2.3 Síntesis de benzo[*c*]tetrafluorobenzo[*h*]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, 3

Para construir el biciclo **3**, se requirió primero obtener el compuesto **9** bajo condiciones similares a las necesarias para la obtención de **7**, con la notable diferencia del empleo de una base menos fuerte, lo cual permite el controlar la síntesis e impedir la presencia de subproductos derivados de la abstracción del protón metílico alfa a carbonilo en **9**.



Esquema 7. Esquema general de la síntesis del compuesto **3**

Por otra parte, fue necesaria la síntesis de un anillo aromático perfluorado con dos metilenos en posición *orto* unidos a un buen grupo saliente para reaccionar como

electrófilo frente a **9**. Para ello se partió de anhídrido o ácido tetrafluoroftálico, al cual se le practicó una esterificación para obtener el intermediario **10**. Posteriormente, el compuesto **10** fue sometido a una reducción enérgica con hidruro de litio y aluminio para formar el compuesto **11** [84]. Se seleccionó como grupo saliente al bromuro para generar una posición bencílica deficiente en densidad electrónica, para ello se generó el bromuro de bromotriphenilfosfina, $[P(Ph)_3Br]^+Br^-$, en el seno de reacción con una adición posterior de **11**. El cambio de grupo funcional hidroxilo por bromuro, se realiza mediante una reacción de sustitución nucleofílica asistida por un ácido de Lewis, que permite que las condiciones de reacción sean menos agresivas y se obtenga **12** en buen rendimiento.

La formación del biciclo **13** se llevó a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que se emplean para el compuesto **7**, sólo que se utilizó bromuro de tetrabutilamonio en lugar de cloruro de tetrabutilamonio. De nuevo, esta reacción se realizó en condiciones básicas para abstraer el protón alfa al carbonilo. La posterior transformación de **13** a **3** se llevó a cabo de igual forma que en el caso del compuesto **1**, dando un rendimiento global de 4% para **3** a partir de materias primas comerciales.

En los espectros de RMN 1H de los biciclos **13**, **14** y **3** se observan señales anchas y poco definidas en la sección de los protones en metilenos, al igual que para aromáticos; lo cual dificulta la asignación de estas señales y además indica la existencia de más de una conformación en solución. En el espectro de **3**, aparece a 3.11 ppm la señal del protón cabeza de puente, que corresponde a un multiplete.

En el análisis de masas del producto final (**3**) la señal con mayor intensidad corresponde a 334 m/z que corresponde al ion molecular de dicho compuesto.

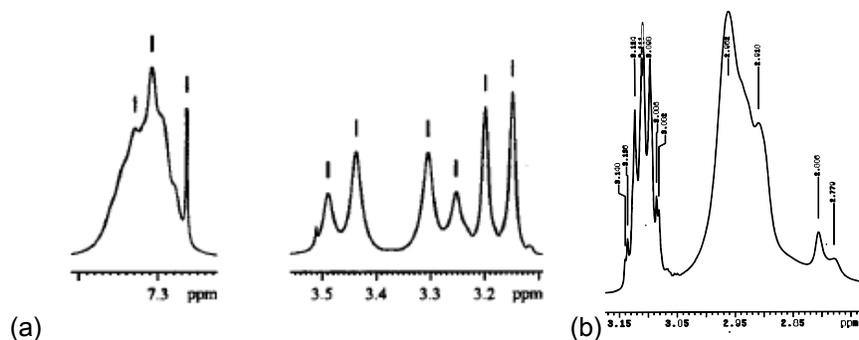


Figura 24. Espectros de RMN ¹H a 300 MHz en sección de metilenos para compuestos:

(a) 13, (b) 3

Se obtuvo información cristalográfica del compuesto 3, a partir de la difracción de rayos X a un monocristal. Dicha información se localiza organizada en la Tabla 14.

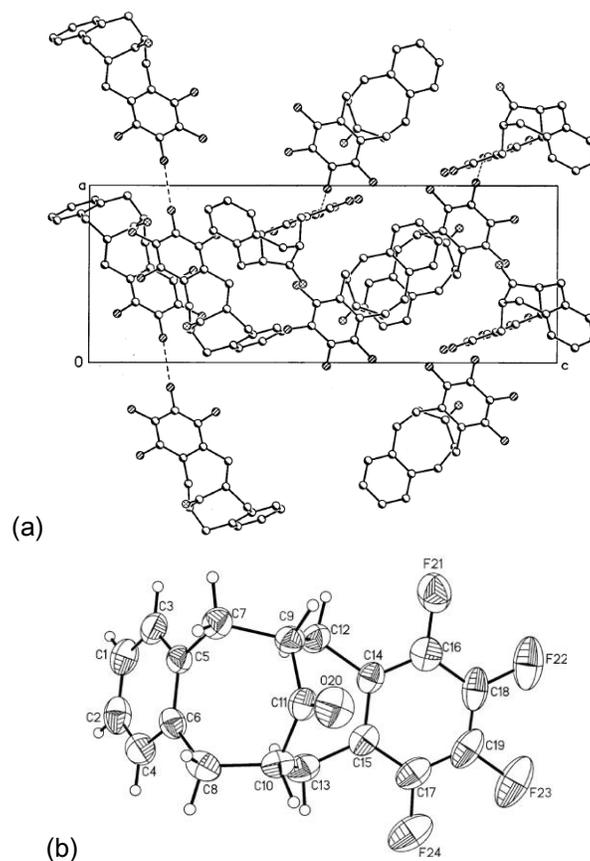


Figura 25. (a) Vista de celda unidad desde *b* del cristal del compuesto 3; (b) Conformación de compuesto 3 en cristal.

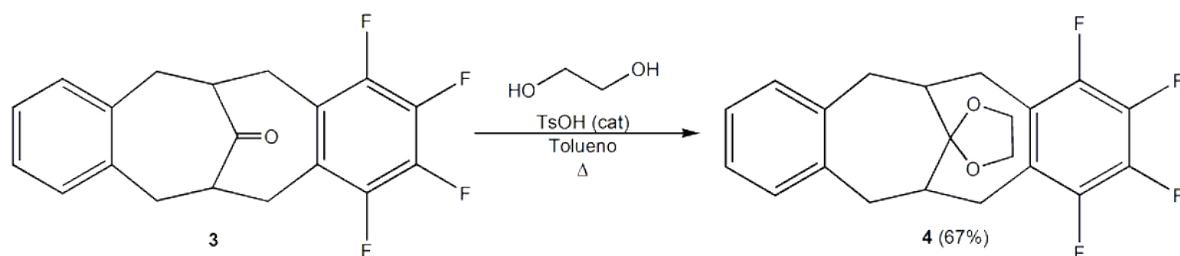
Tabla 14. Datos cristalográficos y refinamiento de estructura del compuesto 3.

Fórmula Empírica	C ₁₉ H ₁₄ F ₄ O	
Peso Molecular	334.30	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Trigonal	
Grupo Espacial	P3 ₁ 2 ₁	
Dimensiones de Celda Unidad	$a = 10.4401 (10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.4401 (10) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 23.846 (5) \text{ \AA}$	$\gamma = 120^\circ$
Volumen	2250.8 Å ³	
Z	6	
Densidad	1.480 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	0.124 mm ⁻¹	
F(000)	1032	
Tamaño de Cristal	0.31 x 0.18 x 0.17 mm	
Color	Incoloro	
Forma	Prisma	
Rango θ de colección de datos	2.25 a 25.38°	
Rango Índice	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -28 ≤ l ≤ 28	
Reflexiones Colectadas	18777	
Reflexiones Independientes	2765 [R(int)=0.0972]	
Completamiento de $\theta = 25.38^\circ$	100.0%	
Aparato de Medición	Difractómetro Bruker Smart Apex AXS CCD	
Corrección por Absorción	Ninguna	
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²	
Datos / Restricciones / Parámetros	2765 / 0 / 217	
R	0.0452	
R _w	0.0563	

En el estado cristalino, el compuesto **3** se dispone de manera *silla – bote*. Se observa en el arreglo del cristal, que existen átomos de flúor de moléculas distintas que guardan entre ellos una distancia promedio de 2.56 Å. También hay anillos de benceno a distancias de 2.26 Å posicionados cara – cara y 3.45 Å, cuando los anillos se encuentran ligeramente desplazados, con lo cual se puede explicar la influencia de las interacciones débiles (π - π y F-F) en el empaquetamiento cristalino.

4.2.4 Síntesis de benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etiléncetal, **4**

La síntesis del compuesto **4** se realizó bajo las mismas condiciones de reacción que se emplearon para la síntesis de **2**, Esquema 8.



Esquema 8. Esquema de síntesis de compuesto **4**

Al igual que en el compuesto **2**, en **4** se pueden observar en el espectro de RMN ^1H de forma bien definida las señales de cada uno de los cinco tipos de protones metilénicos que posee la molécula (Figura 26).

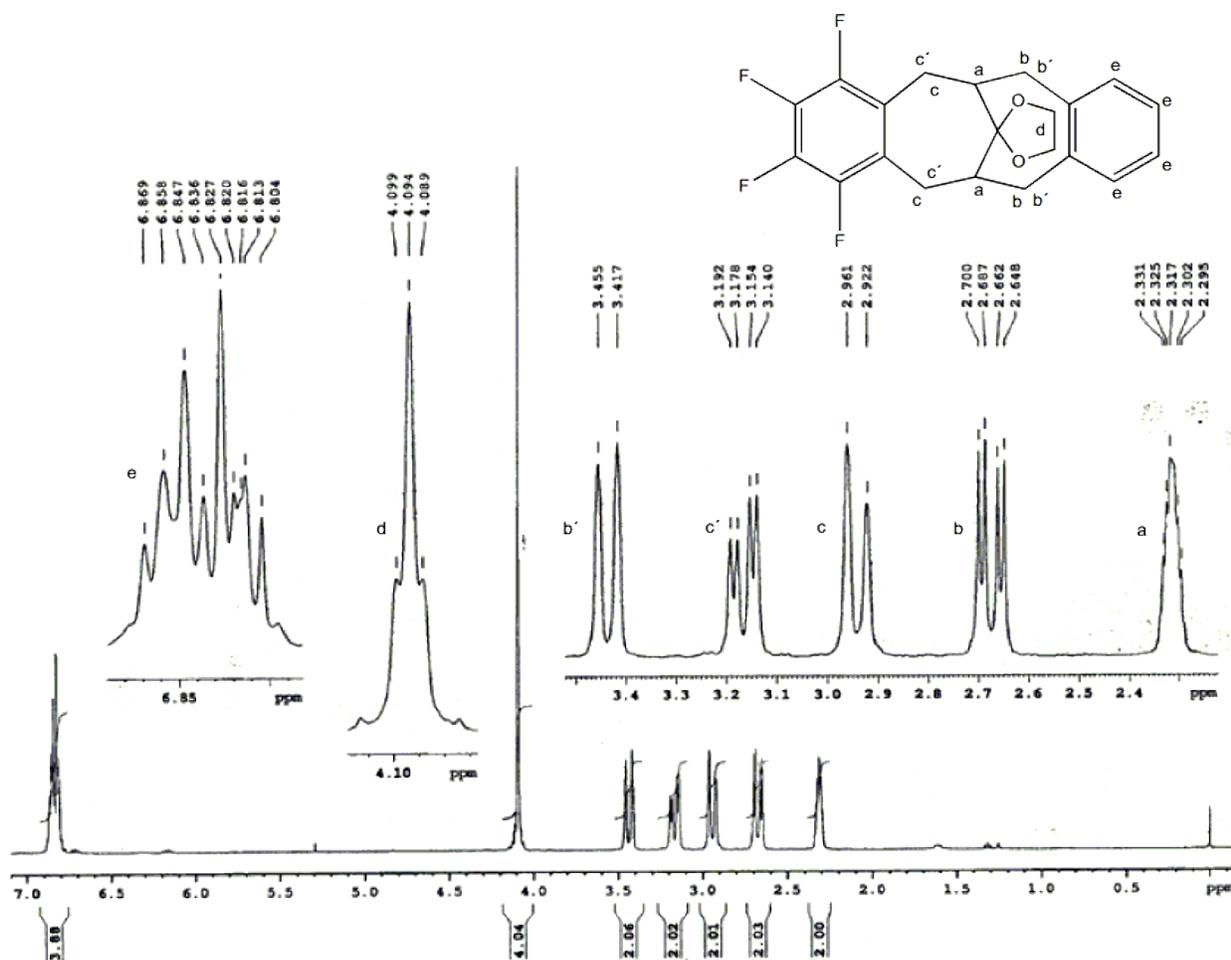


Figura 26. RMN ^1H a 400 MHz del compuesto 4

En 2.32 ppm se localiza un multiplete que corresponde a los protones cabeza de puente que se acoplan con los protones vecinos (protones **a**, Figura 26). En seguida se encuentra un doble de dobles en 2.674 ppm con constantes de acoplamiento de 5.2 Hz y 15.2 Hz; esta señal pertenece a dos protones metilénicos equivalentes química y magnéticamente por simetría (protones **b**, Figura 26), la primera J indica un acoplamiento con el protón vecino cabeza de puente; mientras que la segunda J indica un acoplamiento con el protón geminal. En 2.94 ppm hay un doblete con una J igual a 15.6 Hz que pertenece a un acoplamiento geminal; esta señal también corresponde a dos protones metilénicos equivalentes por simetría; los cuales debido al ángulo que forma respecto del protón cabeza de puente no presentan acoplamiento vecinal (protones **c**, Figura 26). Con un desplazamiento de 3.17 ppm está un doble de dobles, que también pertenece a dos

protones metilénicos (protones **c'**, Figura 26), con constantes de acoplamiento de 5.6 Hz y 15.2 Hz, correspondientes a acoplamientos vecinales y geminales respectivamente. A 3.44 ppm hay un doblete, la señal se desdobra con una constante de 15.2 Hz que muestra la existencia de un acoplamiento geminal; de manera similar al caso del doblete en 2.94 ppm no existe acoplamiento vecinal debido al ángulo diedro entre estos protones metilénicos y los protones cabeza de puente (protones **b'**, Figura 26). Los protones aromáticos proporcionan una señal que se desdobra en un multiplete la cual se encuentra a 6.83 ppm y en comparación con el espectro de RMN ^1H para el compuesto **3**, la señal se desplaza a campo alto 0.40 ppm.

Adicionalmente se obtuvo la estructura de **4** mediante la difracción de rayos X del correspondiente monocristal, que no se encuentra reportada en la literatura. La información cristalográfica de este compuesto se resume en la Tabla 15.

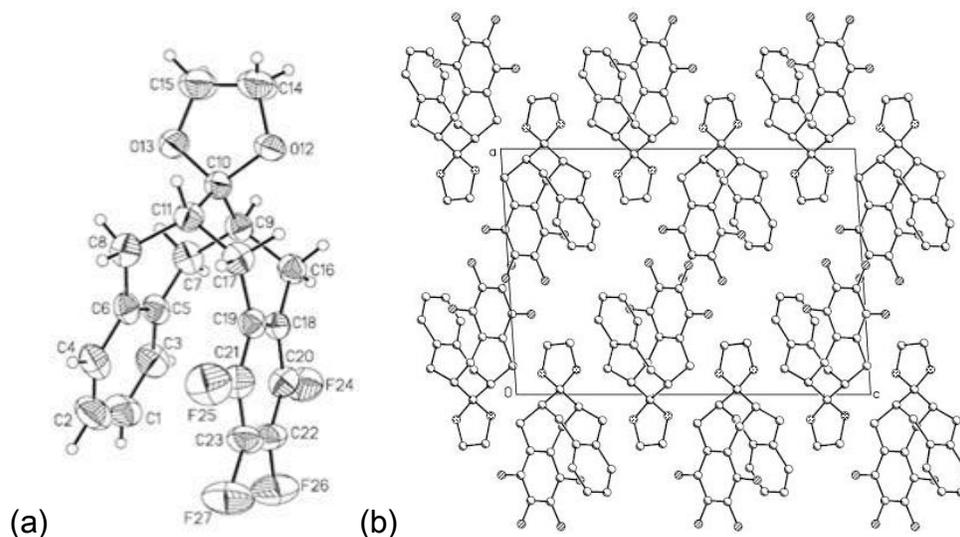


Figura 27. Estructura del compuesto 4 en (a) monocristal y (b) red cristalina visto desde *b*

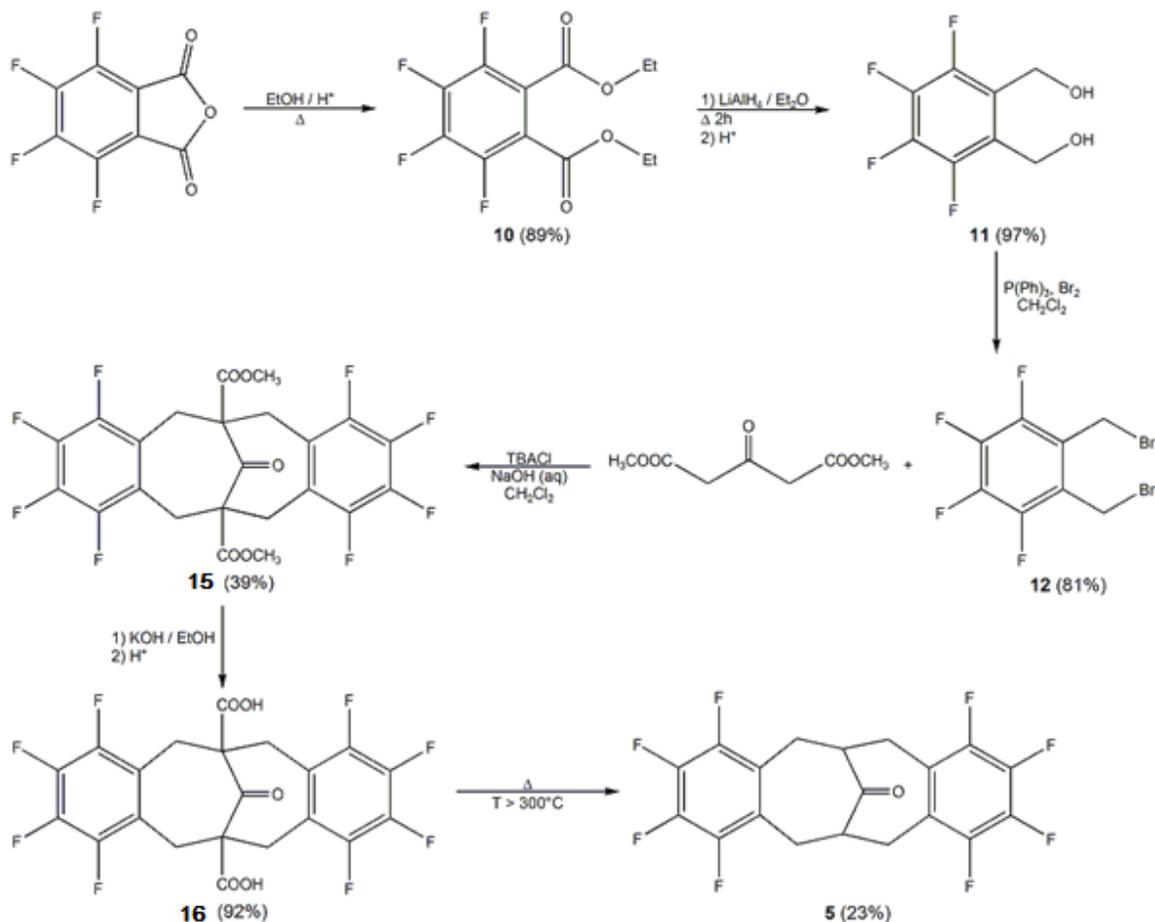
Tabla 15. Datos cristalográficos y refinamiento de estructura del compuesto 4.

Fórmula Empírica	C ₂₁ H ₁₈ F ₄ O ₂	
Peso Molecular	378.35	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
Dimensiones de Celda Unidad	<i>a</i> = 11.900 (3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 8.416 (2) Å	$\beta = 93.681 (4)^\circ$
	<i>c</i> = 17.165 (4) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1715.6 (7) Å ³	
Z	4	
Densidad	1.465 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	0.122 mm ⁻¹	
F(000)	784	
Tamaño de Cristal	0.27 x 0.20 x 0.05 mm	
Color	Incoloro	
Forma	Prisma	
Rango θ de colección de datos	1.71 a 25.40°	
Rango Índice	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 20	
Reflexiones Colectadas	18160	
Reflexiones Independientes	3151 [R(int)=0.0900]	
Completamiento de $\theta = 25.38^\circ$	99.7%	
Aparato de Medición	Difractómetro Bruker Smart Apex AXS CCD	
Corrección por Absorción	Semi empírica a partir de equivalentes	
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²	
Datos / Restricciones / Parámetros	3151 / 0 / 244	
R	0.0606	
R _w	0.1189	

El compuesto **4** cristaliza en el sistema monoclinico, pertenece al grupo espacial $P2_1/c$ y presenta dos moléculas menos por celda unitaria que el compuesto de partida **3**. La disposición de los anillos aromáticos en el compuesto **4** es de forma paralela desplazada; con una distancia intercentroide de 3.19 Å, la cual es menor a la predicha por los métodos MP2 y B3LYP; 3.25 y 3.71 Å, respectivamente; esto implica que es más confiable la descripción por MP2. No se observa en la red cristalina distancias entre anillos aromáticos ó F-H de distintas moléculas, que nos indiquen la posible existencia de alguna interacción intermolecular.

4.2.5 Síntesis de bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, 5

La síntesis del compuesto **5** se realizó bajo las mismas condiciones de reacción que para el compuesto **1**, con la diferencia del compuesto aromático de partida que se emplea, el cual está sustituido con cuatro átomos de flúor, **12**.



Esquema 9. Esquema general de síntesis de **5**.

El rendimiento de la reacción total para este compuesto es de 6% partiendo de las materias primas comerciales.

Las señales de los protones correspondientes a los grupos metileno son anchas y complejas para los espectros de RMN ^1H de **15**, **16** y **5**, lo cual indica la presencia de equilibrios conformacionales que ocurren a temperatura ambiente en solución. En el espectro del compuesto **5**, los protones cabeza de puente se localizan desplazados a 3.22 ppm y corresponden a un multiplete; esta señal se encuentra empalmada a la señal de los protones metilénicos.

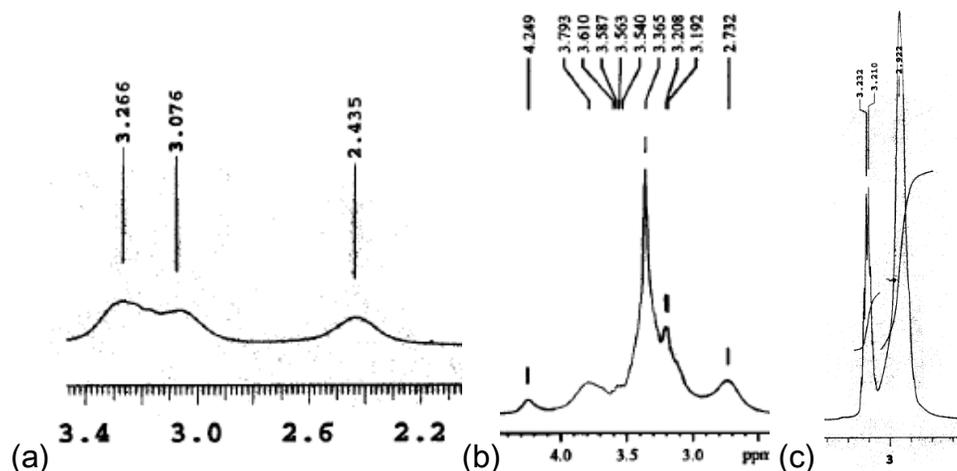


Figura 28. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz de la región de metilenos en compuestos: (a) 15, (b) 16 y (c) 5

El espectrómetro de masas de **5** presenta una señal con relación masa/carga de 406 que corresponde al ion molecular y a la masa molecular de dicho compuesto.

El análisis de las reflexiones compiladas por difracción de rayos X a un monocristal de **5**, permitió la obtención de la estructura y conformación de la molécula en estado sólido, Tabla 16.

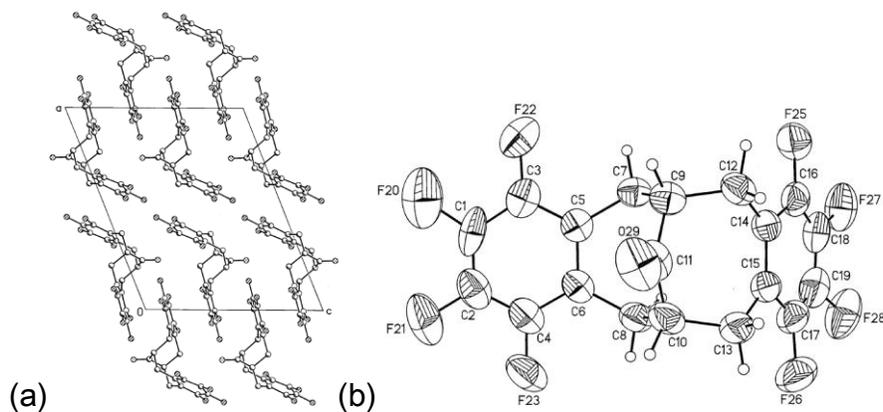


Figura 29. (a) Vista de celda unidad desde *b* del cristal del compuesto **5**; (b) Conformación del compuesto **5** en cristal

Tabla 16. Datos cristalográficos y refinamiento de estructura del compuesto 5.

Fórmula Empírica	C ₁₉ H ₁₀ F ₈ O	
Peso Molecular	406.27	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
Dimensiones de Celda Unidad	<i>a</i> = 16.035 (4) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 8.354 (2) Å	$\beta = 111.680 (4)^\circ$
	<i>c</i> = 13.132 (3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1634.8 (7) Å ³	
Z	4	
Densidad	1.651 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	0.164 mm ⁻¹	
F(000)	816	
Tamaño de Cristal	0.27 x 0.20 x 0.16 mm	
Color	Incoloro	
Forma	Prisma	
Rango θ de colección de datos	2.73 a 25.37°	
Rango Índice	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 19, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15	
Reflexiones Colectadas	13066	
Reflexiones Independientes	2987 [R(int)=0.0561]	
Completamiento de $\theta = 25.38^\circ$	99.8%	
Aparato de Medición	Difractómetro Bruker Smart Apex AXS CCD	
Corrección por Absorción	Ninguna	
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²	
Datos / Restricciones / Parámetros	2987 / 281 / 326	
R	0.0482	
R _w	0.1217	

La conformación que adopta el compuesto **5** en el cristal corresponde a *silla* _F – *bote* _F. El sistema cristalino, así como el grupo puntual de esta molécula es el mismo que para el biciclo **1**, con la diferencia de que la unidad asimétrica para el compuesto **1** se conforma de cuatro moléculas; mientras que para el compuesto **5** solo es una. En el arreglo cristalino se observa la existencia de átomos de flúor de diferentes moléculas a distancias promedio de 2.66 Å, lo cual es indicio de interacciones débiles atractivas entre los átomos de flúor. Por otra parte, no se observan anillos aromáticos lo suficientemente próximos y con la orientación correcta para atribuir la presencia de interacciones π – π en el empaquetamiento cristalino, las distancias que separan a anillos de diferentes moléculas con planos paralelos son de 5.24 a 8.33 Å.

4.3 Dinámica Conformacional de

Biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-onas

Como se mencionó en la discusión de la síntesis de los compuestos **1** y **3**, las señales correspondientes a los protones metilénicos de dichos compuestos y de sus intermediarios predecesores, se caracterizan por ser anchas y curvas, lo cual indica la existencia de un proceso dinámico que se lleva a cabo a temperatura ambiente con una constante de rapidez de orden similar a la frecuencia a la cual se realiza el experimento. Debido a las características del sistema, el proceso dinámico que se realiza es el equilibrio conformacional del biciclo; y para determinar las constantes que caracterizan dicho equilibrio, así como los confórmeros que participan en él, se recurrió a la obtención de los espectros de RMN ¹H a diferentes temperaturas.

Se seleccionó un intervalo de temperaturas de 80 °C a -70 °C, obteniendo un espectro cada 10 °C; utilizando tolueno perdeuterado como disolvente. A medida que se disminuye la temperatura en la solución dentro del tubo de RMN, la interconversión de confórmeros disminuye su rapidez, lo cual hace posible el poder identificar los protones que cambian de posición en el equilibrio por sus señales en el espectro. Se estudiaron las alteraciones que sufre el espectro de resonancia a medida que se realiza un decremento

en la temperatura del sistema y se seleccionó una temperatura en la cual los cambios por un posterior decremento no fueran lo suficientemente significativos, pero que pudiese alcanzarse y mantenerse lo más fácilmente posible para poder realizar RMN ^{13}C , DEPT-135, NOESY, HSQC y HMBC, y así elucidar los conformeros presentes. La temperatura seleccionada correspondió a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.3.1 Resonancia Magnética Nuclear a temperatura variable para dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, 1

El espectro de RMN ^1H a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, que se observa en la Figura 30, contiene un conjunto de seis señales. A campo alto, 1.90 ppm se encuentra un triplete (que a temperaturas menores se resuelve en un doble de dobles), con constantes de 13.5 y 8.5 Hz. A 2.35 ppm está un multiplete que presenta desdoblamientos que indican acoplamiento de 13.5, 14.5, 8.0 y 4.0 Hz; enseguida a 2.77 ppm se localiza un doblete con una constante de acoplamiento de 14.5 Hz. Un multiplete se observa a 2.94 ppm con J de valor de 8.5 y 4 Hz, y por último, a campo bajo se localizan dos conjuntos de dobletes a 6.85 y 7.00 ppm. Con base a los valores de las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos, de las seis señales en el espectro de RMN ^1H a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se estableció que las primeras tres corresponden a protones metilénicos, ya que presentan valores de J altos (13.5 y 14.5 Hz) que indican la presencia de acoplamiento geminal; además de valores de 8.5 y 4 Hz para las primeras dos señales, propios de acoplamiento vecinal. El multiplete a 2.94 ppm corresponde a los protones cabeza de puente; y por último, las dos señales a campo bajo corresponden a los protones aromáticos. Esta designación más tarde fue confirmada por el espectro en dos dimensiones del experimento HSQC.

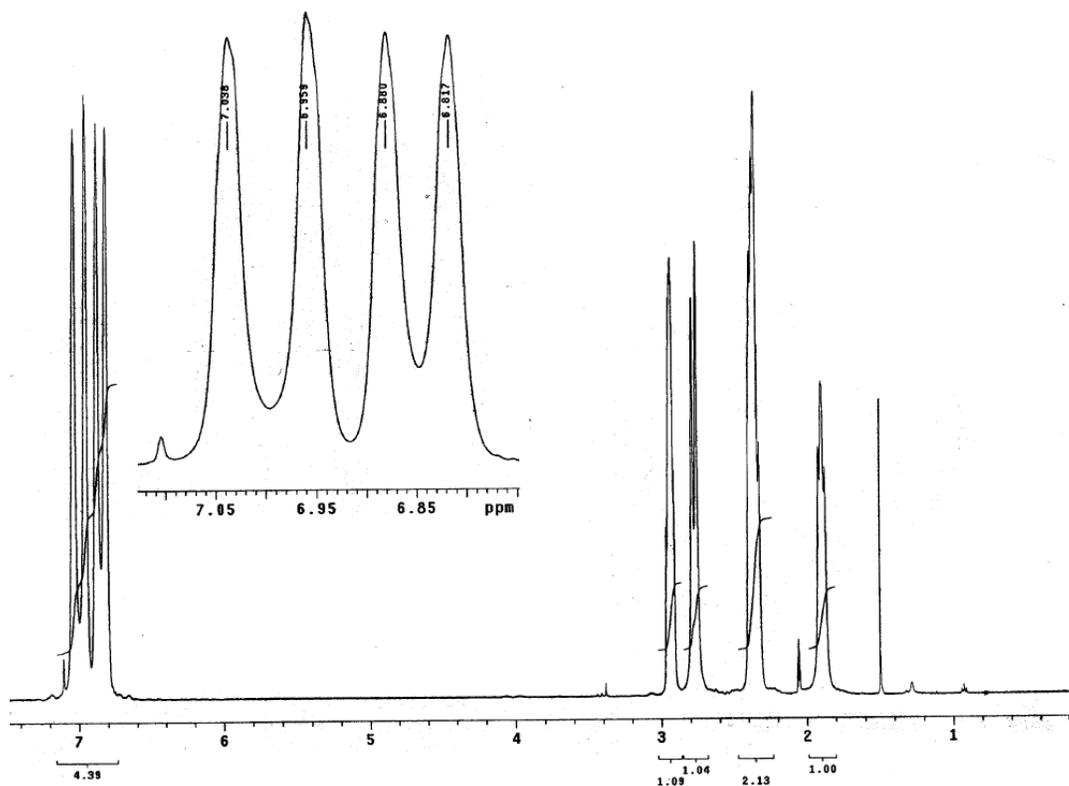


Figura 30. Espectro de RMN ^1H a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ del compuesto 1

Para la RMN ^{13}C a la misma temperatura se distinguen 10 señales que se caracterizaron mediante el experimento DEPT-135. Las primeras dos señales a 32.2 y 37.4 ppm corresponden a carbonos CH_2 , la señal a 53.2 ppm designa al carbono cabeza de puente CH. En la región de carbonos aromáticos, se encuentran seis señales; 127.0, 127.2, 128.9, 132.1, 138.2 y 138.9; de todas ellas, las últimas dos representan a los carbonos aromáticos *ipso*, que no se observan en el espectro del DEPT-135; mientras que las primeras dos designan a los carbonos en posición *meta* a los carbonos *ipso*. Por último, la señal en 212.7 ppm indica el carbonilo presente en el biciclo.

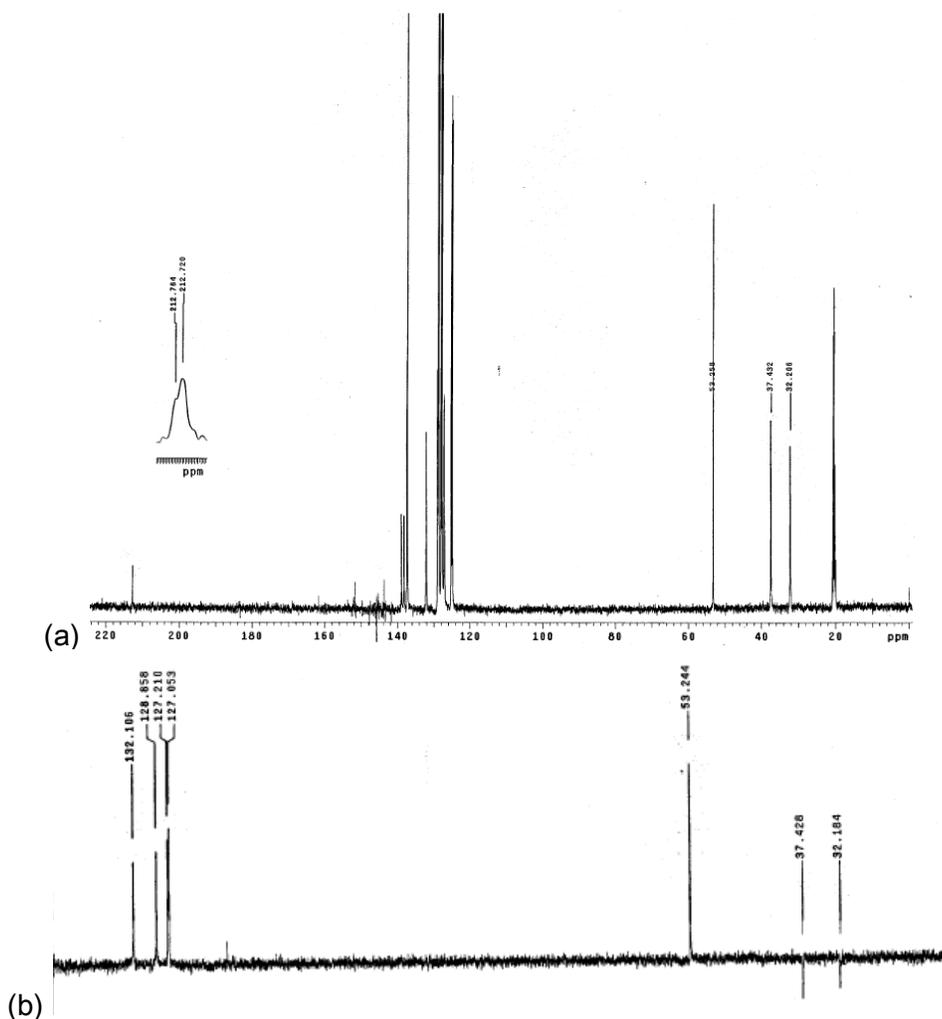


Figura 31. (a) Espectro de RMN ^{13}C a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ del compuesto 1; (b) Espectro de experimento DEPT-135 a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ del mismo compuesto.

Al asignar la conectividad C-H mediante el experimento HSQC, se observó que la primera señal del espectro de protón (1.90 ppm) correlaciona con la primera señal de carbono (32.18 ppm), el multiplete a 2.35 ppm correlaciona para los dos carbonos CH_2 del espectro de ^{13}C y el doblete a 2.77 ppm sólo correlaciona con el carbono a 37.4 ppm. El primer doblete que se encuentra en la región de aromáticos en RMN ^1H (6.85 ppm) correlaciona con las señales a 128.9 y 132.1 ppm en RMN ^{13}C , mientras que el segundo doblete a 7.00 ppm se asocia a las primeras señales a 127.0 y 127.2 ppm.

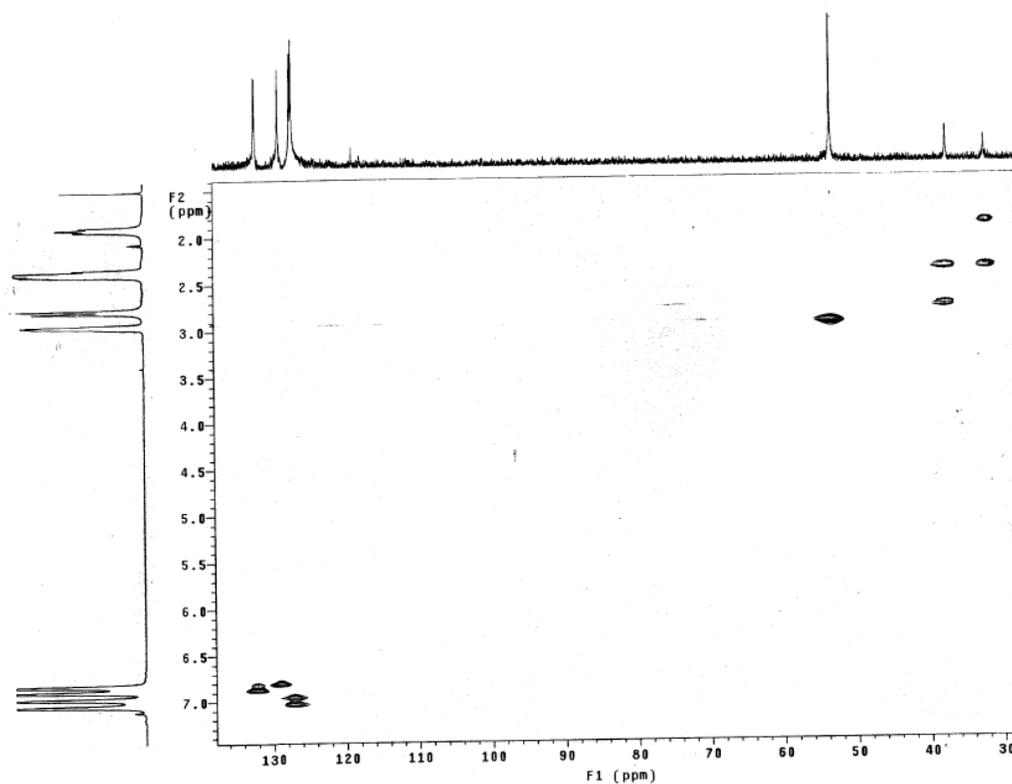


Figura 32. Espectro en 2D de experimento HSQC, a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, del compuesto 1

En los estudios anteriores se presenta el tipo de protones y carbonos que se encuentran en la muestra, así como su conectividad inmediata; sin embargo, no comprueban si todos estos fragmentos son parte del mismo conformero, para ello, se realizó el experimento NOESY que muestra acoplamiento entre protones a distancias cercanas. En la Figura 33 se encuentra el espectro en dos dimensiones del NOESY, en él se observa cómo todas las señales se acoplan entre sí; es decir, no existen conjuntos de señales que solo presenten acoplamientos entre ellas y no con señales de otro conjunto.

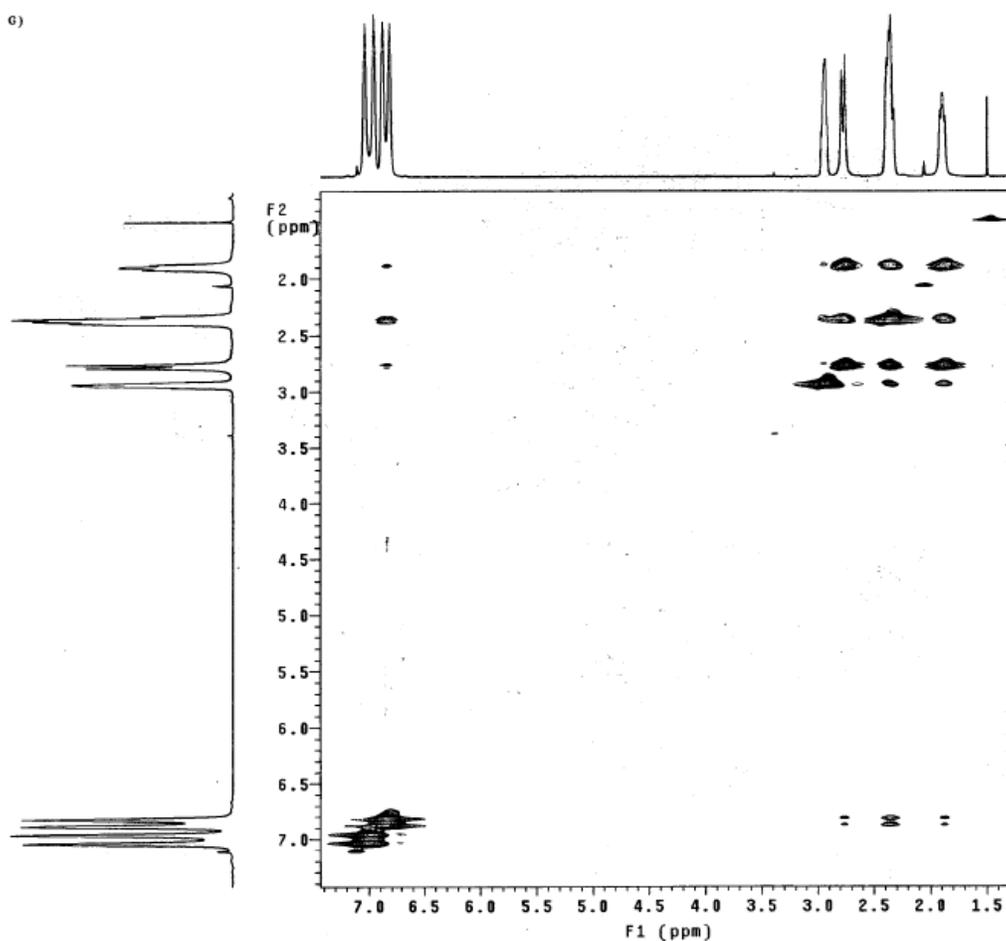


Figura 33. Espectro en 2D de experimento NOESY, a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, del compuesto 1

Lo mismo se observa en el espectro del experimento HMBC para el mismo sistema, Figura 34; no existen conjuntos de señales aisladas, todos los fragmentos se encuentran conectados entre sí. Es así, cómo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtiene el espectro de solo un conformero para el compuesto 1.

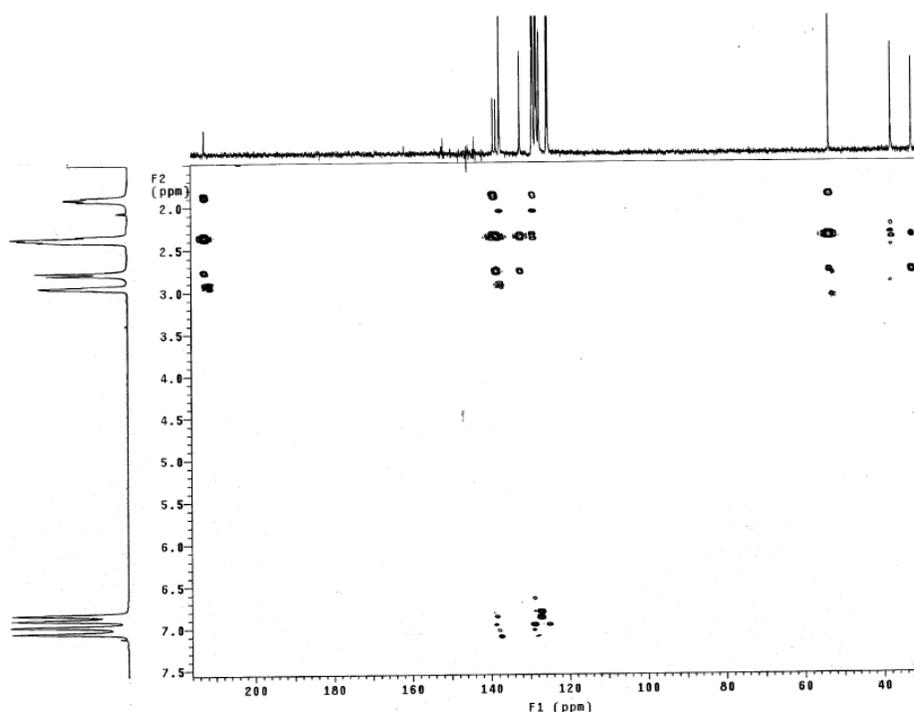


Figura 34. Espectro en 2D de experimento HMBC, a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, del compuesto 1

Para identificar el tipo de conformero que está presente en la solución, se requirió el empleo de herramientas computacionales. Se realizó un cálculo de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento para cada uno de los conformeros del compuesto 1. El programa utilizado fue Gaussian 03 y el nivel de teoría con el que se llevó a cabo el cálculo fue B3LYP/6-311+G(2d,2p) con el método GIAO (acrónimo de Gauge-Independent Atomic Orbital), partir de las geometrías optimizadas por el nivel MP2/6-31G(d,p). Los resultados obtenidos de dichos cálculos se resumen en la Tabla 17 y 18.

Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) para confórmers de 1 obtenidos por métodos computacionales.

Confórmero <i>silla – silla</i>										
Entrada	δ^a	Integral	Protón	J (a) ^b	J (b) ^b	J (c) ^b	J(d) ^b	J(e) ^b	J(f) ^b	Observaciones
A	2.97	2	CH ₂							\angle Diedro ^c 56°
B	3.18	2	CH ₂							\angle Diedro ^c 45°
C	3.26	2	CH ₂	14.48						\angle Diedro ^c 57°
D	3.38	4	CH ₂ /CH ^d	- /4.78	14.61/7.16	-/4.15	-/1.95			\angle Diedro ^c 68°
E	6.86	2	Ar. Orto							Anisotropía ^e
F	7.14	4	Ar. Meta					6.50	6.35	
G	7.32	2	Ar. Orto						6.39	
Confórmero <i>silla – bote</i>										
Entrada	δ^a	Integral	Protón	J (a) ^b	J (b) ^b	J (c) ^b	J(d) ^b	J(e) ^b	J(f) ^b	Observaciones
A	2.48	2	CH ₂							\angle Diedro 37° (B) ^f
B	3.03	2	CH ₂	13.17						\angle Diedro 27° (B) ^f
C	3.10	2	CH ₂							\angle Diedro 48° (S) ^f
D	3.28	4	CH ₂ /CH ^d	-/8.90	-/9.59	13.98/6.79	-/2.07			\angle Diedro 66° (S) ^f
E	7.48	4	Aromáticos					6.40		En ciclo Bote
F	7.76	4	Aromáticos						6.41	En ciclo Silla
Confórmero <i>bote – bote</i>										
Entrada	δ^a	Integral	Protón	J (a) ^b	J (b) ^b	J (c) ^b	J(d) ^b	J(e) ^b	J(f) ^b	Observaciones
A	3.10	2	CH							
B	3.20	2	CH ₂	7.7						\angle Diedro 47°
C	3.26	2	CH ₂	10.6						\angle Diedro 24°
D	3.49	2	CH ₂	6.0		13.3				\angle Diedro 140°
E	3.69	2	CH ₂	10.0	12.7					\angle Diedro 163°
F	7.54	8	Aromáticos						6.4	
Resultados de RMN ¹H a -40 °C para 1										
Entrada	δ^a	Integral	Protón	J(a) ^b	J(b) ^b	J(c) ^b	J(d) ^b	J(e) ^b	J(f) ^b	Observaciones
A	1.90	2	CH ₂							
B	2.35	4	CH ₂	13.5						
C	2.77	2	CH ₂		14.5					
D	2.94	2	CH	8.5	4 y 8					
E	6.85	4	Aromáticos					8		
F	7.00	4	Aromáticos						3.5	

^a Desplazamientos químicos en ppm, ^b Constantes de acoplamiento en Hz, ^c Ángulo diedro con protón vecino cabeza de puente CH, ^d Protones con mismos desplazamientos químicos, ^e Protones *orto* a biciclo protegidos por anisotropía de anillo aromático, ^f Ángulo diedro con protón vecino cabeza de puente CH (B) = metileno en bote (S) = metileno en silla.

Tabla 18. Diferencias entre desplazamientos químicos teóricos y experimentales del compuesto 1.

Tipo de Carbono	Confórmero <i>silla – silla</i> ^a	Confórmero <i>silla – bote</i> ^a	Confórmero <i>bote – bote</i> ^a	Δ <i>silla – silla</i> ^b	Δ <i>silla – bote</i> ^b	Δ <i>bote – bote</i> ^b
C1, C2	40.85	36.45	42.42	8.67	4.27	10.24
C3, C4	41.25	41.90	42.62	3.82	4.47	5.19
C5, C6	56.65	59.56	59.28	3.40	6.32	6.04
C8, C9	131.90	132.43	132.46	4.85	5.38	5.41
C10, C11	134.24	132.62	132.64	7.03	5.40	5.43
C12, C13	135.72	133.88	133.47	6.86	5.02	4.61
C14, C15	139.18	137.94	134.35	7.07	5.83	2.24
C16, C17	144.41	146.82	147.13	6.18	8.58	8.89
C18, C19	147.68	147.25	147.39	8.75	8.32	8.46
C7	229.08	228.31	225.62	16.36	15.59	12.90
RMC				8.52	8.04	7.96

^a Valores de desplazamientos químicos obtenidos mediante cálculo computacional en ppm ^b Diferencia absoluta entre valores obtenidos por cálculo computacional y valores experimentales RMC = Residuo de Mínimos Cuadrados

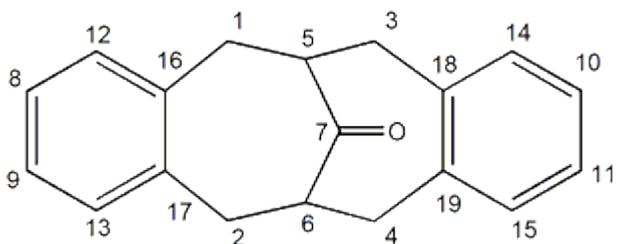


Figura 35. Numeración de carbonos de compuesto 1

En el cálculo del confórmero *silla – silla*, los desplazamientos químicos se encuentran a campo bajo en comparación con los otros dos confórmeros y con los desplazamientos observados en el espectro; y presenta las menores constantes de acoplamiento entre los protones metilénicos y el protón cabeza de puente; de 1.95, 4.15, 4.78 y 7.16 Hz. Vale la pena señalar, que el compuesto 2, el cual está forzado a adquirir la conformación *silla – silla*, tiene constantes de valor de 5.6 y 2.8 Hz para los mismos

acoplamientos. Además, el confórmero *silla – silla* indica tres señales para los protones aromáticos, la señal más desplazada a campo alto corresponde a protones *orto* al biciclo que se encuentran protegidos por la anisotropía del anillo contrario, enseguida se encuentra la señal de todos los protones en posición *meta* al biciclo; y por último, se tiene una señal para los protones *orto* al biciclo que no reciben la protección del aromático contrario. El que unos protones *orto* se encuentren protegidos y otros no, se debe a que los anillos de benceno no se encuentran perfectamente alineados; más bien están ligeramente desplazados en sus caras.

Para el confórmero *silla – bote* se obtuvieron desplazamientos químicos menores a los valores del *silla – silla*, pero aún mayores que los reportados en el espectro; además de constantes de acoplamiento vecinales mayores; 2.07, 6.79, 8.90 y 9.59 Hz, donde los primeros dos valores corresponden a los protones metilénicos en el arreglo silla. Por otro lado, sólo muestra dos señales para los protones aromáticos, la más desplazada a campo alto corresponde a los protones del aromático enlazado al ciclo en disposición bote, mientras que la segunda pertenece a los protones del anillo en silla, ambas señales se desdoblan posteriormente según sus constantes indicadas también en la Tabla 16.

Algo interesante se observa en los resultados de los cálculos realizados a las disposiciones *silla – silla* y *silla – bote* de 1; predicen el mismo desplazamiento químico para dos protones metilénicos en el ciclo en arreglo silla con ángulo diedro de 66 a 68° al protón cabeza de puente y para los arreglos.

El cálculo de los desplazamientos químicos para la disposición *bote – bote* muestra seis señales, cuatro para protones metilénicos, una para protones cabeza de puente y una sola para protones aromáticos. Los desplazamientos para los protones metilénicos aparecen a campo bajo en comparación con los otros dos confórmeros. Las constantes de acoplamiento vecinales son del orden de 6, 7.7, 10.0 y 10.6 Hz; y los protones aromáticos solo muestran acoplamientos *orto* del orden de 6.4 Hz.

En cuanto a la diferencia en desplazamientos químicos entre el espectro de ^{13}C a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, y los calculados mediante métodos computacionales, el confórmero que presenta menor diferencia con el patrón observado con el espectro, es el confórmero *bote – bote*,

con una diferencia de 7.96 ppm; seguido inmediatamente por el arreglo *silla – bote* con una diferencia de 8.04 ppm; y por último la disposición *silla – silla*, con un valor de 8.52 ppm.

Es así como, con base a (1) los cálculos teóricos de las energías de cada conformero de 1, (2) el arreglo que se observa en el estado sólido, (3) el estudio de las espectroscopias a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y (4) su comparación con los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento obtenidas por métodos computacionales, se propone que el conformero presente en solución a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ es el conformero *silla – bote*.

En el espectro de RMN ^1H a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 30), la primera señal (1.90 ppm) corresponde a dos protones metilénicos, magnéticamente equivalentes por simetría, que se encuentran en el ciclo en arreglo *bote*. Lo anterior se infiere gracias al valor de su constante de acoplamiento vecinal, 8.5 Hz, que es cercano a los obtenidos teóricamente en el conformero *silla – bote*. La segunda señal (2.35 ppm) es de dos protones metilénicos en el ciclo *bote* y dos protones metilénicos en el ciclo *silla*; es por ello que esta señal correlaciona con ambos carbonos CH_2 del espectro de ^{13}C y presenta constantes de acoplamiento vecinal de 8 y 4 Hz que corresponden a los protones en *bote* y *silla*, respectivamente. La señal a 2.77 ppm indica a dos protones equivalentes por simetría en el ciclo en conformación *silla*; este doblete, no presenta acoplamiento con el protón cabeza de puente debido al ángulo diedro que se forma entre ellos, que debe ser alrededor de 90° . Por último, de las señales a campo bajo correspondientes a los aromáticos, cada doblete pertenece a cuatro protones aromáticos; el primer doblete es de los cuatro protones en posición *orto* al biciclo, mientras que el segundo es de los cuatro protones *meta* al biciclo.

En el espectro de ^{13}C (Figura 31), de las dos señales que indican carbonos CH_2 (32.18 y 37.93 ppm), la primera indica a los carbonos en el ciclo en arreglo *bote*; mientras que la segunda indica a los carbonos en el arreglo *silla*. Las señales de los carbonos aromáticos se duplican según su posición al biciclo debido a que como se encuentran enlazados a un ciclo *silla* y *bote*, los rodea de un ambiente magnético diferente; en todos los casos, la señal a campo alto se refiere al arreglo *bote*.

El equilibrio conformacional que muestra este compuesto es debido a la interconversión del anillo en disposición silla a un arreglo bote y viceversa. Mediante el empleo del programa gNMR [85] se estimaron las constantes de rapidez a diversas temperaturas en el estudio de la forma de las señales en los espectros de RMN ^1H (Apéndice A), Tabla 19. El rango de temperaturas evaluado correspondió a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$, ya que presentaron buena correlación y reproducibilidad en los resultados obtenidos. A partir del valor de la constante de rapidez a temperatura ambiente, se obtuvo el valor de ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger ; los cuales se reportan en la Tabla 20. Para el valor de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger fue necesario realizar una correlación lineal entre los valores de $\ln \frac{k}{T}$ y el inverso de la temperatura.

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = -\frac{\Delta H^\ddagger}{R}\left(\frac{1}{T}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right)$$

Por último, el valor de ΔG^\ddagger es obtenido a partir de la relación $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$.

Tabla 19. Valores de k a diferentes temperaturas obtenidos en gNMR

Temperatura / $^\circ\text{C}$	K
25	529.18
20	507.92
10	444.22
0	373.68
-10	234.21
-20	139.80
-30	50.67
-40	15.36

Tabla 20. Valores termodinámicos de equilibrio conformacional de 1 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ (298 K)

$\log_{10} k$	ΔG^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger
2.72	12.89 kcal/mol	9.60 kcal/mol	-11.03 cal/mol

El grupo de investigación de Mataka en 1986 reportó valores de ΔH^\ddagger , ΔG^\ddagger y ΔS^\ddagger para el mismo equilibrio (Antecedentes, Tabla 4, compuesto 1c) [79]. Aquellos valores difieren a los presentados en este trabajo; por ejemplo, Mataka obtuvo un ΔH^\ddagger de 12.8 ± 0.4 kcal/mol, mientras en este trabajo se reporta un valor menor. El rango de temperaturas manejadas en el estudio de RMN a temperatura variable es el mismo en ambos experimentos; la diferencia estriba en que Mataka realizó el análisis de la dinámica conformacional con base a los espectros de RMN ^{13}C , además de que el disolvente empleado en la obtención de los espectros fue CDCl_3 ; mientras que el análisis reportado en esta sección se realizó sobre los espectros de RMN ^1H y el disolvente empleado fue tolueno- d_8 .

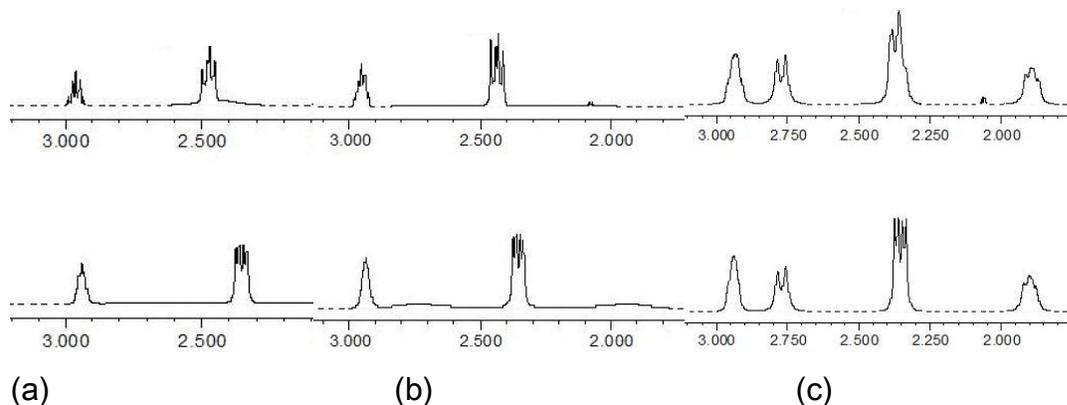


Figura 36. Espectros RMN ^1H de 1 a: (a) 25 °C, (b) 0 °C y (c) -40 °C. Arriba espectro experimental, abajo espectro simulado en programa gNMR

4.3.2 Resonancia Magnética Nuclear a temperatura variable para benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona, 3

Al igual que para el compuesto 1, se obtuvieron los espectros de RMN ^1H a diversas temperaturas para el compuesto 3. El rango de temperaturas manejado fue de 80 °C a -70 °C (Apéndice B), en el cual se observaron cambios en la señales correspondientes a los protones metilénicos y a los protones aromáticos. El disolvente empleado fue tolueno perdeuterado.

Después de un análisis que se realizó a todos los espectros obtenidos, se seleccionó la temperatura de -40 °C como la temperatura adecuada para realizar los experimentos espectroscópicos correspondientes, RMN ^{13}C , DEPT, NOESY, HSQC y HMBC, que servirían de ayuda para la caracterización de los conformeros que se presentan en la solución. Se seleccionó esta temperatura considerando la resolución del espectro, así como la accesibilidad a dicha temperatura y la facilidad para manejar el equipo bajo esas condiciones.

A -70 °C el espectro de RMN ^1H para el compuesto 3 (Figura 37) muestra diez señales. La primera a 1.42 ppm corresponde a un triplete; después a 1.64 y 1.86 ppm se encuentran dos dobletes. A 2.08 ppm hay un doble de dobles seguido por otro similar a 2.19 ppm, y a 2.54 ppm hay un doblete seguido por un multiplete a 2.73 ppm. En la parte de aromáticos se encuentran 3 señales; la primera a 6.75 ppm que es un multiplete, a 6.96 ppm hay otro pequeño multiplete al cual se sobrepone una señal a 7.00 ppm que es otro multiplete. Estas mismas señales se encuentran en el espectro de RMN ^1H a -40 °C, menos resueltas y con mayor sobreposición de unas sobre otras; por ello, con el fin de obtener mejores parámetros, como constantes de acoplamiento y valores de integrales bajo la curva, se maneja la resolución del espectro de protón a -70 °C; mientras que los otros experimentos se obtuvieron a -40 °C.

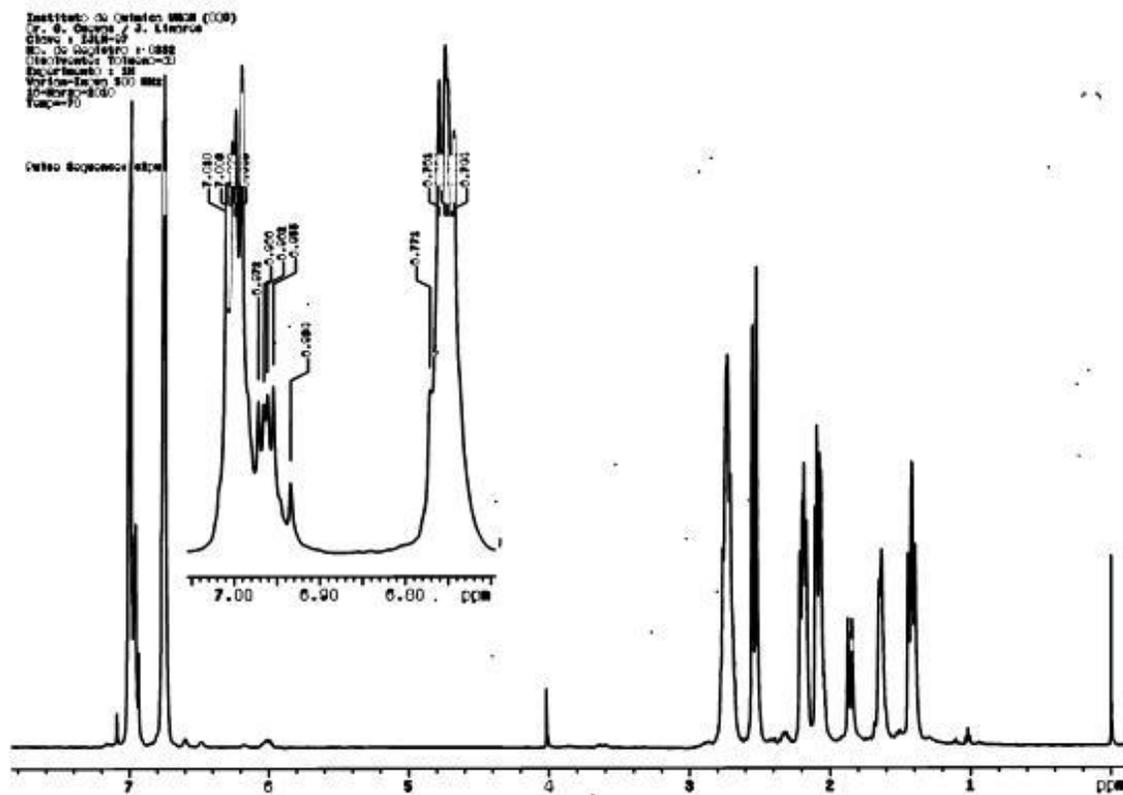


Figura 37. Espectro de RMN ^1H a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ del compuesto 3

El espectro de RMN ^{13}C a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 38) muestra un conjunto de 13 señales de las cuales en el experimento DEPT-135 se confirmó que cuatro pertenecen a carbonos metilénicos: 22.7, 25.8, 31.7 y 36.7 ppm; una a un CH, 51.9 ppm; y tres a carbonos aromáticos enlazados a un protón: 127.5, 128.9 y 132.2 ppm. La señal a campo bajo de 211.2 ppm corresponde al carbonilo de cetona de la molécula.

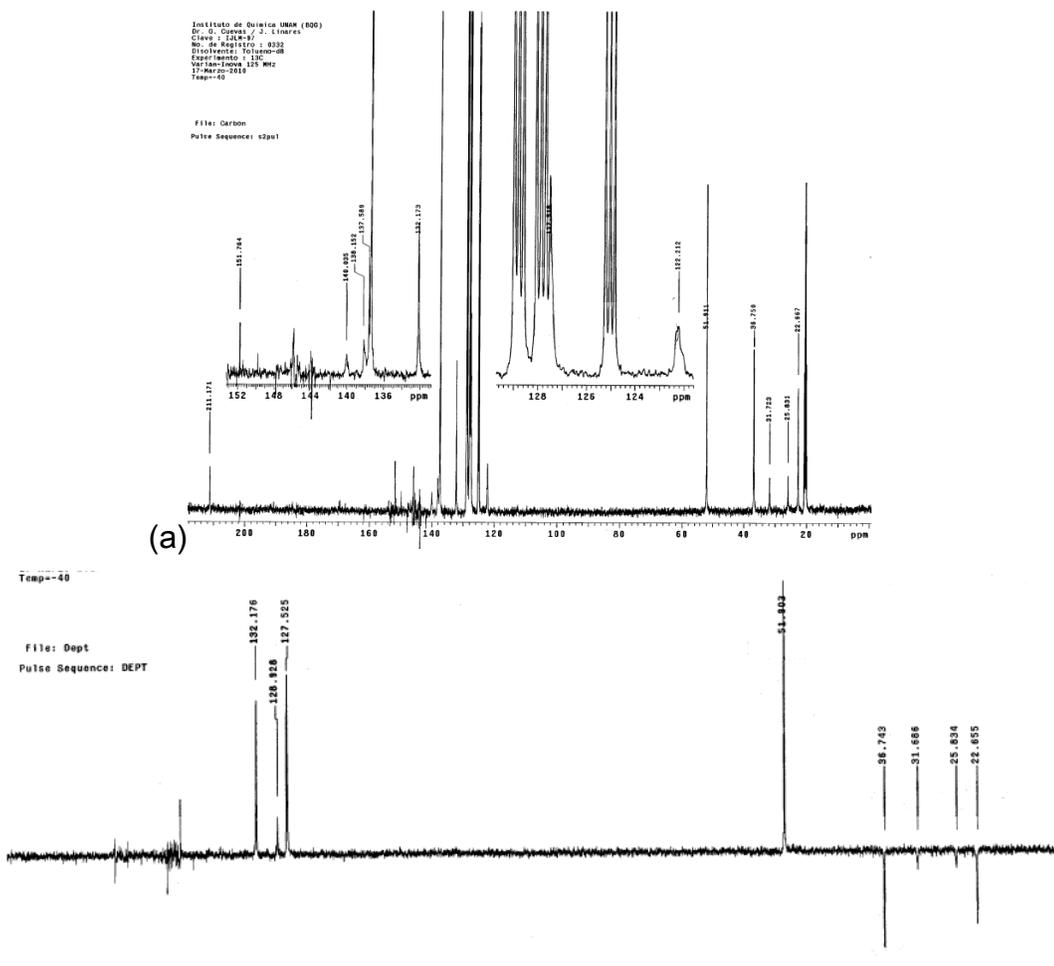


Figura 38. (a) Espectro de RMN ^{13}C a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ del compuesto 3; (b) Espectro de experimento DEPT-135 a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ del mismo compuesto.

En el experimento NOESY, al momento de realizar las correlaciones entre las señales observadas en el espectro 2D, se pudo separar la totalidad de las diez señales del espectro de protón en dos conjuntos, en los cuales las señales se acoplan entre sí en cada conjunto, pero no se acoplan con las señales del otro conjunto. El primer conjunto de señales, conjunto A, está constituido por las señales a 1.42, 1.86, 2.19, 2.73 y 7.00 ppm. El segundo conjunto de señales, conjunto B, se compone de las señales a 1.64, 2.08, 2.54 y 6.75 ppm. La señal a 6.96 ppm fue ignorada debido a que se encuentra empalmada junto con la señal a 7.00 ppm y es pequeña en comparación de todas las demás.

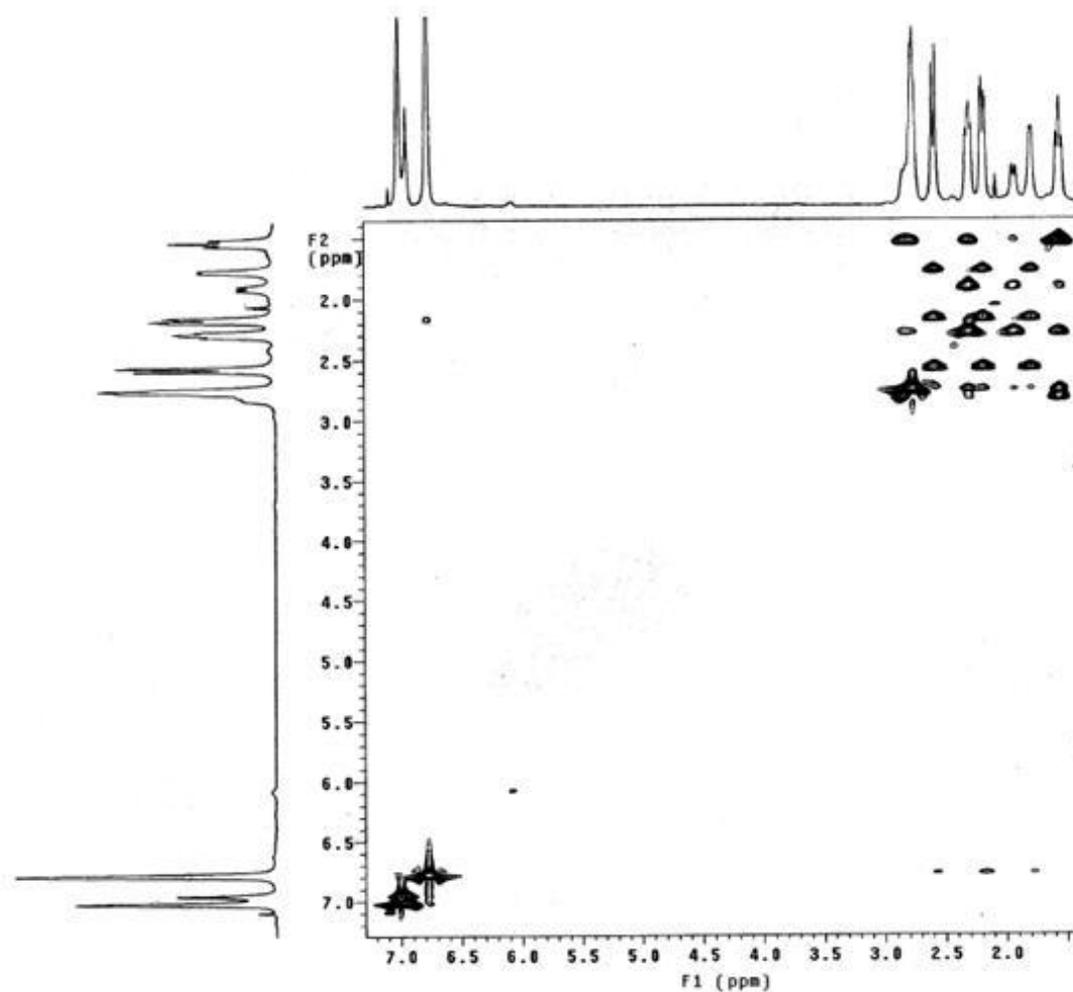


Figura 39. Espectro en 2D de experimento NOESY, a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, del compuesto **3**

Mediante el experimento HSQC, que consiste en mostrar los acoplamiento C-H a un enlace, se esperaba corroborar la naturaleza de las señales en el espectro de protón, así como comprobar si los conjuntos de señales correspondían a dos conformeros del compuesto **3**. Sin embargo; solo fue posible relacionar una señal de carbono metilénico a 36.7 ppm con una señal de protón a 2.54 ppm, la señal de carbono CH a 51.9 ppm con la señal a 2.79 ppm en protón y algunas otras señales en las secciones de aromáticos.

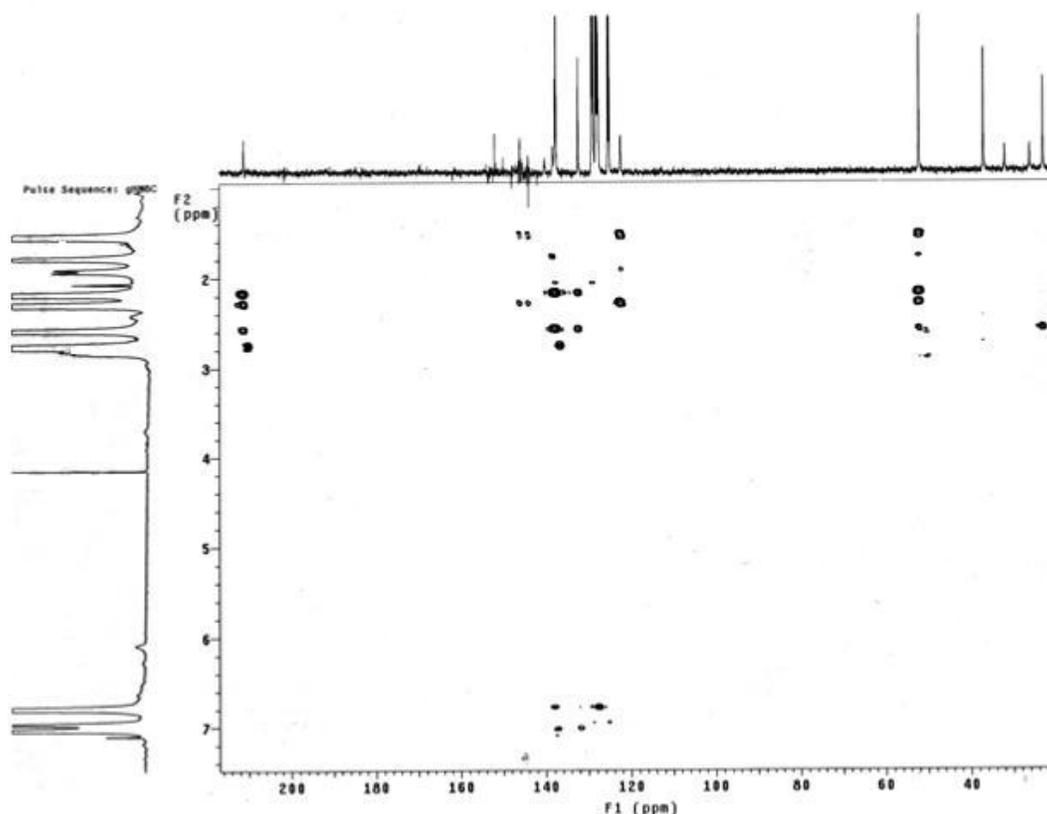


Figura 40. Espectro en 2D del experimento HMBC, a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, del compuesto **3**

Fue gracias al espectro en dos dimensiones del experimento HMBC, que pudo corroborarse que los dos conjuntos de señales que se distinguen en el experimento NOESY pertenecen a dos distintos conformeros de la misma molécula. En la Tabla 21 puede observarse las señales en el espectro de protón a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y de carbono a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ que pertenecen a cada conformero.

Gracias al espectro de RMN ^1H a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ que contiene la mayoría de las señales indicadas lo suficientemente separadas, pudo obtenerse la proporción a la cual se encuentran los conformeros en solución, dando una razón de 1 : 1.80 para conformero A : conformero B, respectivamente.

Una vez corroborada la existencia de dos conformeros del compuesto **3** en solución, siguió la identificación de cuáles son los conformeros que están presentes. Para ello se recurrió a los cálculos computacionales de los desplazamientos químicos en el espectro de RMN ^{13}C para cada conformero. Al igual que para el sistema **1**, el cálculo se realizó en el programa Gaussian 03 a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p) con el método GIAO a

partir de las geometrías previamente optimizadas por el nivel MP2/6-31G(d,p), Tablas 22 y 23.

Tabla 21. Señales en espectro de RMN ^1H a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ y a ^{13}C a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ para los dos conformeros presentes de 3.

Conformero A					
Espectro RMN ^1H a $-70\text{ }^\circ\text{C}$			Espectro RMN ^{13}C a $-40\text{ }^\circ\text{C}$		
δ^+	Tipo de Protón	δ^+	Tipo de Carbono	δ^+	Tipo de Carbono
1.42	CH_2	25.83	CH_2	128.93	CH (ar)^b
1.86	CH_2	31.69	CH_2	137.59	Ipso
2.19	CH_2	51.90	CH	140.04	CF (ar)^b
2.73	CH	122.21	Ipso	151.76	CF (ar)^b
7.00	CH (ar)^a	127.52	CH (ar)^b	211.17	C=O

Conformero B					
Espectro RMN ^1H a $-70\text{ }^\circ\text{C}$			Espectro RMN ^{13}C a $-40\text{ }^\circ\text{C}$		
δ^+	Tipo de Protón	δ^+	Tipo de Carbono	δ^+	Tipo de Carbono
1.64	CH_2	22.66	CH_2	132.18	CH (ar)^b
2.08	CH_2	36.74	CH_2	137.59	Ipso
2.54	CH_2	51.90	CH	138.15	CF (ar)^b
2.73	CH	127.52	Ipso	151.76	CF (ar)^b
6.75	CH (ar)^a	128.93	CH (ar)^b	211.17	C=O

⁺ Desplazamiento en ppm, ^a (ar)= protones aromáticos, ^b (ar)= carbonos aromáticos

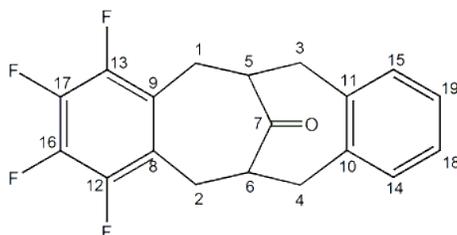


Figura 41. Numeración de Carbonos en compuesto 3

Tabla 22. Diferencias entre desplazamientos químicos (RMN ¹³C en ppm) teóricos y experimentales entre confórmero A y los tres confórmeros más estables de 3.

Tipo de Carbono	Confórmero <i>silla – silla F^a</i>	Confórmero <i>silla – bote F^a</i>	Confórmero <i>silla F – bote^a</i>	Δ <i>silla – silla F^b</i>	Δ <i>silla – bote F^b</i>	Δ <i>bote F – silla^b</i>
C1, C2	28.25	26.34	29.81	2.42	0.51	3.97
C3, C4	40.49	41.29	35.86	8.80	9.61	4.18
C5, C6	55.44	57.92	58.40	3.53	6.02	6.49
C8, C9	131.34	130.00	130.92	9.12	7.78	8.71
C18, C19	132.24	133.19	133.09	4.72	5.67	5.56
C14, C15	136.21	138.12	134.13	7.28	9.19	5.20
C10, C11	145.68	146.43	145.71	8.09	8.84	8.12
C16, C17	149.02	149.64	149.86	8.98	9.61	9.83
C12, C13	155.02	155.16	157.08	3.25	3.39	5.32
C7	227.63	227.14	227.28	16.46	15.97	16.10
RMC				8.70	9.09	8.56

^a Valores de desplazamientos químicos obtenidos mediante cálculo computacional en ppm ^b Diferencia absoluta entre valores obtenidos por cálculo computacional y valores experimentales RMC = Residuo de Mínimos Cuadrados

Tabla 23. Diferencias entre desplazamientos químicos (RMN ¹³C en ppm) teóricos y experimentales entre confórmero B y los tres confórmeros más estables de 3.

Tipo de Carbono	Confórmero <i>silla – silla F</i>	Confórmero <i>silla – bote F</i>	Confórmero <i>silla F – bote</i>	Δ <i>silla – silla F</i>	Δ <i>silla – bote F</i>	Δ <i>silla F – bote</i>
C1, C2	28.25	26.34	29.81	5.60	3.69	7.15
C3, C4	40.49	41.29	35.86	3.74	4.55	-0.88
C5, C6	55.44	57.92	58.40	3.53	6.02	6.49
C8, C9	131.34	130.00	130.92	3.82	2.48	3.40
C18, C19	132.24	133.19	133.09	3.32	4.27	4.16
C14, C15	136.21	138.12	134.13	4.03	5.94	1.95
C10, C11	145.68	146.43	145.71	8.09	8.84	8.12
C16, C17	149.02	149.64	149.86	10.86	11.49	11.71
C12, C13	155.02	155.16	157.08	3.25	3.39	5.32
C7	227.63	227.14	227.28	16.46	15.97	16.10
RMC				7.92	8.21	8.28

^a Valores de desplazamientos químicos obtenidos mediante cálculo computacional en ppm ^b Diferencia absoluta entre valores obtenidos por cálculo computacional y valores experimentales RMC = Residuo de Mínimos Cuadrados

El conformero B, que es el que se encuentra en mayor proporción en solución, presenta la menor diferencia con uno de los cuatro arreglos estudiados del compuesto **3**; la disposición *silla* – *silla*_F, con un valor RMC de 7.92 ppm. Retomando el apartado de resultados teóricos; de los cuatro conformeros evaluados para este compuesto, el mínimo en la superficie de energía potencial mediante el método MP2 correspondió al arreglo *silla* – *silla*_F, por lo que es de esperarse sea el que se encuentre en mayor proporción en relación con los otros tres posibles. Además, la posición del anillo aromático perfluorado en *silla* – *silla*_F, es posible que ejerza un efecto anisotrópico en los protones aromáticos del anillo vecino en la misma molécula, desplazando sus señales a campo alto; como es el caso de este conformero, donde las señales de los protones aromáticos se localizan a 6.75 ppm, mientras que en la otra disposición se encuentran en 7.00 ppm.

El conformero A, tiene la menor diferencia con el arreglo *silla*_F – *bote* con un valor RMC de 8.56 ppm. Previamente, los cálculos teóricos sugieren que este conformero es ligeramente menos estable en energía que el *silla* – *bote*_F, ΔE de 0.50 a 0.55 kcal/mol para los métodos B3LYP y MP2, respectivamente. Además, el arreglo *silla* – *bote*_F es el que se encuentra presente en la estructura cristalina del compuesto **3**. Estos últimos dos factores respaldan la hipótesis de que la segunda disposición del compuesto **3** que se encuentra en el espectro de RMN ¹H es el *silla* – *bote*_F.

La pequeña señal localizada a campo bajo, con un desplazamiento químico de 6.96 ppm y que se desdobra en un multiplete, presenta las mismas constantes de acoplamiento que las otras señales de protones aromáticos pertenecientes a los conformeros de **3** *silla* – *silla*_F y *silla* – *bote*_F, 3.5 y 5.5 Hz. Esta señal, no se encuentra totalmente separada de la señal a 7.00 ppm. Debido a que aparece ligeramente a campo alto en comparación con la señal de aromáticos del arreglo *silla* – *bote*_F, la intensidad que presentan, los valores de las J y las diferencias energéticas entre conformeros en los cálculos teóricos; puede sugerirse que esta señal pertenece a un tercer arreglo de **3**, *silla*_F – *bote*. En general, en todos los cálculos realizados, existe la tendencia de que los

protones aromáticos de los anillos que están en disposición bote aparezcan a campo alto seguidos por los protones de anillos en disposición silla.

Se realizó el estudio de la cinética de la interconversión entre conformeros empleando los espectros obtenidos en acetona-d₆ como disolvente en un margen de temperaturas de 0 a -60 °C (Apéndice C). No fue posible utilizar las señales obtenidas en los espectros a diversas temperaturas en tolueno-d₈, debido a que una de las condiciones necesarias para este estudio es el registro de señales lo suficientemente resueltas para ambos conformeros, condición que no se cumple de forma satisfactoria. Sin embargo, en la región de aromáticos de los espectros obtenidos en acetona-d₆, es posible distinguir dos señales a baja temperatura, que convergen conforme se aumenta la temperatura en el sistema. Estas señales se localizan a 7.08 y 7.36 ppm como multipletes que representan los protones *orto* y *meta* de los conformeros del biciclo **3**. Se infiere entonces, que los protones desplazados a campo alto corresponden al conformero *silla* – *silla*_F, debido a la protección que brinda el anillo aromático perfluorado a éstos, mientras que la señal a campo bajo corresponde a los protones de los conformeros *silla* – *bote*_F y *silla*_F – *bote*, los cuales se cree que no pueden diferenciarse en las condiciones bajo las cuales se realiza el experimento, además de que la proporción en la cual se encuentra el conformero *silla*_F – *bote* es probable que sea muy baja; por lo tanto, se consideró el despreciar el posible equilibrio que involucre a esta especie.

Es así como se siguió el mismo método y las mismas ecuaciones que se emplearon para el compuesto **1**; los resultados de las constantes de rapidez, *k*, para la interconversión de *silla* – *silla*_F a *silla* – *bote*_F; así como los valores de ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger se resumen en la Tabla 24 y 25, respectivamente.

Tabla 24. Valores de k a diferentes temperaturas obtenidos en gNMR

Temperatura / °C	k
25	165.28
0	34.96
-10	28.29
-20	17.36
-30	6.23
-40	2.33
-50	1.01
-60	0.64

Tabla 25. Valores termodinámicos de equilibrio conformacional de **3** a 25 °C (298 K)

$\log_{10} k$	ΔG^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger
2.22	11.05 kcal/mol	8.58 kcal/mol	-8.30 cal/mol

En comparación con el compuesto **1**, la cinética de interconversión de **3** es más lenta a temperatura ambiente, lo cual se explica por el valor del ΔH^\ddagger de **3** que es alrededor de 1 kcal/mol menor que el ΔH^\ddagger de **1**; es decir, se requiere menos energía en el sistema para pasar de un conformero a otro.

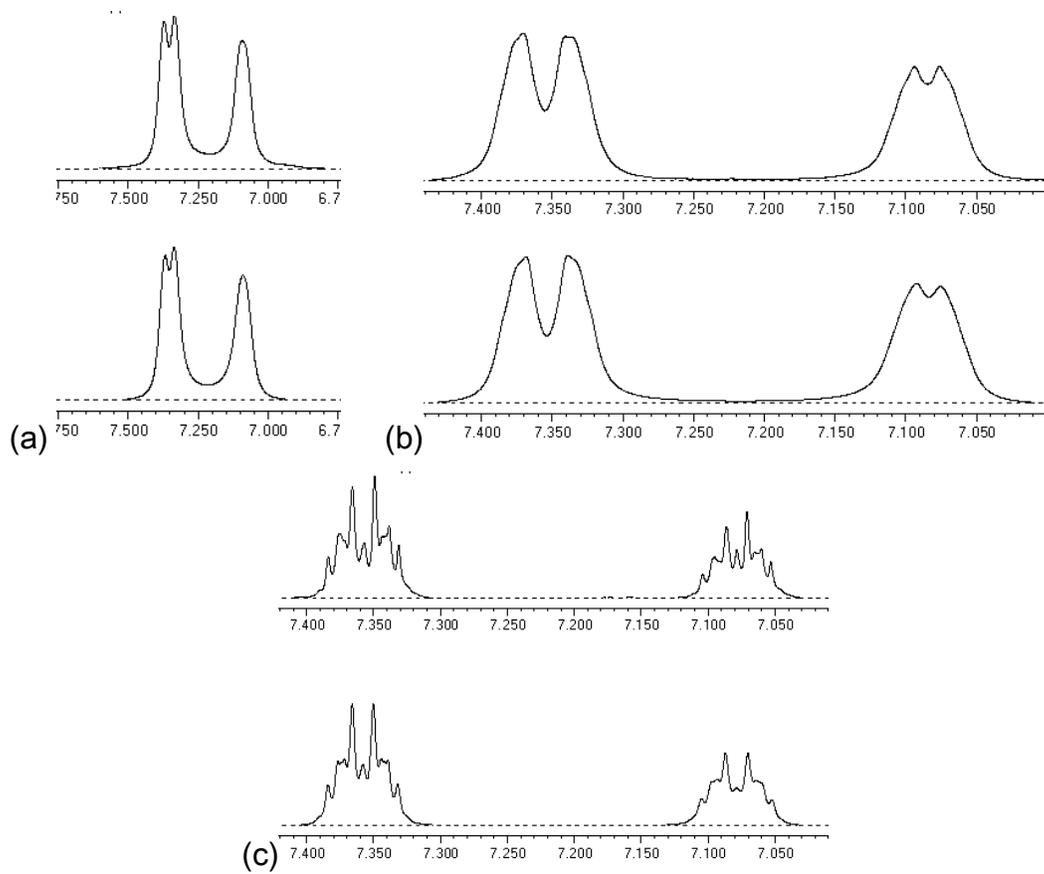


Figura 42. Espectros de RMN ^1H de **3** a (a) $-30\text{ }^\circ\text{C}$, (b) $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y (c) $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Arriba espectro experimental, abajo espectro simulado en programa gNMR

El hecho de que el compuesto **3** exista en disposición *silla – silla_F* respalda la presencia y contribución de las interacciones $\pi-\pi$ entre los anillos de benceno y perfluorobenceno en el equilibrio conformacional. En el biciclo **1** las interacciones entre los anillos de benceno no son lo suficientemente atractivas en la orientación *silla – silla* debido a que están restringidos a posicionarse de frente con solo un ligero desplazamiento entre ellos por la rigidez del biciclo al cual se encuentran unidos. En cambio en **3**, la orientación cara a cara de los aromáticos (similar al complejo benceno – hexafluorobenceno) permite que la interacción sea lo suficientemente atractiva como para estabilizar el confórmero *silla – silla_F*.

5. CONCLUSIONES

En la descripción del equilibrio conformacional para los compuestos **1** y **3** se observó:

1. El compuesto **1** se encuentra en conformación *silla – bote*, en el cual existe una interconversión del anillo en disposición silla a un arreglo bote y viceversa; es decir, se interconvierte en sí mismo.
2. Para el compuesto **3** se identificaron dos conformeros que corresponden a los arreglos *silla – silla_F* y *silla – bote_F*, siendo el primero el que se encuentra en mayor proporción. La estabilidad del conformero *silla – silla_F* y la rapidez de su interconversión muestra el efecto de la interacción $\pi-\pi$ intramoleculares en la disposición tridimensional de la molécula.

Gracias a la obtención de los monocristales de los compuestos **1** a **5**, se pudo elucidar la conformación que adquieren en estado sólido.

1. Los compuestos **1** y **5** adquieren una disposición en el espacio *silla – bote* y *silla_F – bote_F* respectivamente. En ninguna de estas especies se observan la presencia de interacciones aromáticas como factor en el empaquetamiento cristalino.
2. Para el compuesto **3**, la molécula se acomoda de manera *silla – bote_F*. En el acomodo de las moléculas en el cristal, se sugiere la presencia de interacciones $\pi-\pi$.
3. El compuesto **4**, mantiene en el estado sólido una distancia intercentroide de 3.19 Å, con anillos aromáticos paralelos pero desplazados. Esta distancia es menor a la distancia reportada para el compuesto **2**, lo cual comprueba la presencia de interacciones $\pi-\pi$ entre los anillos de benceno y perfluorobenceno.

De la optimización de la geometría de los sistemas biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-onas y derivados etilencetales (**1-6**) a dos niveles de teoría, se concluye que:

1. El arreglo *silla – bote* en el compuesto **1** es el que se encuentra energéticamente favorecido.

2. Empleando el método MP2, la disposición de mínima energía para **3** es la *silla* – *silla*_F. El método B3LYP posiciona como mínimo de energía el arreglo *silla* – *bote*_F. Lo anterior es consistente con el hecho de que los métodos basados en la Teoría de Funcionales de la Densidad Electrónica son deficientes en la inclusión de interacciones por términos de dispersión e inclusión. Por otra parte; el método post *ab initio* MP2 puede sobreestimar este tipo de interacciones.
3. Para el compuesto **5**, el conformero más estable energéticamente es el *silla*_F – *bote*_F en el método B3LYP. En el método MP2, el conformero *silla*_F – *silla*_F es el más estable.

6. METODOLOGÍA

6.1 Metodología Computacional

Se realizó la optimización de geometría y obtención de frecuencias de vibración para las moléculas que se muestran en la Figura 43 a dos niveles de teoría; B3LYP/6-31G** y MP2/6-31G**.

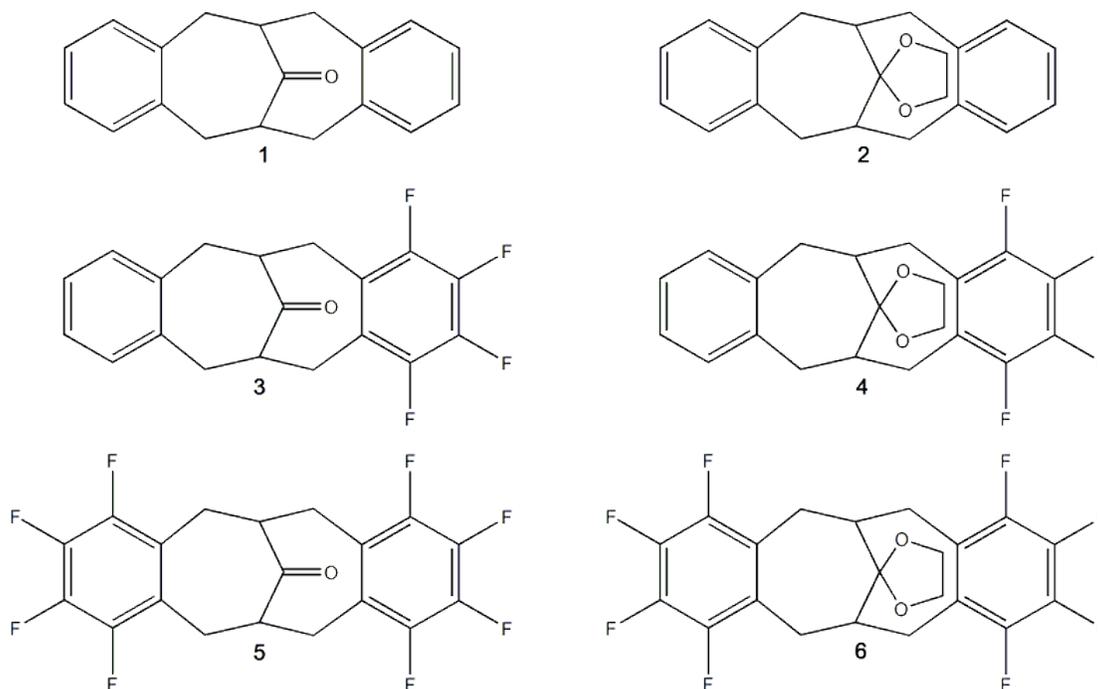


Figura 43. Moléculas estudiadas por métodos computacionales

La base empleada en ambos niveles de teoría, 6-31G**, contiene seis funciones primitivas gaussianas por cada función de *core* de los átomos, y tres funciones primitivas gaussianas en una de las dos funciones contraídas que describen los orbitales de valencia; así mismo, incluyen funciones de polarización *d* y *p* para los átomos pesados y ligeros.

El funcional B3LYP es un funcional híbrido que consta de la mezcla del funcional de intercambio Becke con un funcional de correlación Lee-Yang-Parr que incluye la energía de intercambio de Hartree Fock; donde tres coeficientes empíricos definen el tipo de

combinación de términos [86]. Este funcional de la densidad electrónica es ampliamente referido en la literatura debido a que ofrece buenos resultados en la optimización de geometrías y frecuencias de vibración con bajos costos computacionales en comparación con otros métodos; sin embargo, realizan una decadente representación de las interacciones de largo alcance como lo es el término de dispersión, [70], [71].

La notación MP2 se refiere al empleo de un método perturbativo en el cual se involucra al operador de Fock (H_0) para obtener la energía y la función de onda HF, además de una serie de potencias de un operador λV truncada a segundo orden que es la perturbación. Los métodos perturbativos son muy utilizados debido a que la perturbación incluida se refiere al potencial de interacción electrón-electrón; sin embargo, MP2 sobreestima el efecto de la correlación electrónica, aunque es el método más económico para incluir la correlación electrónica [87].

Todos los cálculos anteriormente mencionados se llevaron a cabo con el programa Gaussian 03 (G03) [88]

Durante el avance del proyecto de investigación, fue necesario realizar el cálculo de los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los núcleos ^1H y ^{13}C de los distintos conformeros de los compuestos **1**, **3** y **5**. Para ello se empleó un nivel de teoría B3LYP/6-311G+(2d,2p), que ha mostrado presentar buena correlación con resultados experimentales. Los cálculos pertinentes se llevaron a cabo en el programa Gaussian 09.

6.2 Metodología Experimental

La parte experimental del trabajo de investigación consistió en la síntesis y caracterización de diversos biciclo[3.3]ortociclofanos. Los compuestos estudiados presentan anillos aromáticos enlazados a un biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-11-ona, cuyos anillos de siete átomos de carbonos pueden adquirir conformaciones de silla o bote. Lo cual es importante para el estudio que se realizó, puesto que se evaluó el conformero más estable y la posible influencia de interacciones π - π en el equilibrio conformacional.

La identificación y caracterización de las estructuras de los compuestos se realizó mediante los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , obtenidos por la Dra. Beatriz Quiroz García y la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, utilizando equipos Bruker-Avance 300 MHz, Varian 300 MHz y Bruker-Avance 400 MHz; los espectros de masas fueron realizados por el I.Q. Luis Ibarra Velazco y el M.C. Francisco Pérez Flores con un equipo Jeol AX505HA; mientras que la determinación de la estructura mediante la técnica de difracción de rayos X en un difractómetro Bruker Smart Apex con detector bidimensional CCD, fue realizada por el Dr. Rubén Alfredo Toscano y el M. en C. Simón Hernández Ortega; todo ello en los laboratorios de RMN, de Espectrometría de Masas y de Difracción de rayos X, del Instituto de Química de la UNAM.

Asimismo, se realizaron estudios de Resonancia Magnética Nuclear a diversas temperaturas, para poder obtener la temperatura de coalescencia de los sistemas estudiados, así como información que nos permitiera identificar el equilibrio conformacional que se presenta en cada uno. La espectroscopia a temperatura variable la realizó la Dra. Beatriz Quiroz García en el equipo Varian-Inova 500 MHz en el laboratorio 2 de RMN del Instituto de Química de la UNAM.

El material de vidrio utilizado para llevar a cabo la síntesis de los compuestos de interés se usó perfectamente limpio y seco, por ello se mantuvo durante 24 horas dentro de una estufa a 110°C previo a su uso.

Dentro de las síntesis realizadas, los disolventes empleados fueron CH_2Cl_2 , THF, CH_3OCH_3 y $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Los primeros dos de ellos se requirieron anhidros, por lo cual se procedió de la siguiente manera:

- CH_2Cl_2 : En un matraz bola seco, se vierte el disolvente con un 10% en peso de CaCl_2 y se deja en reflujo durante 24 horas para asegurar su total desecación. El refrigerante debe encontrarse provisto de una trampa de cloruro de calcio para evitar la entrada de humedad al disolvente. Al término del reflujo se procede a destilar el disolvente.
- THF y Dietil Éter: En un matraz bola seco, se vacía el disolvente con Na^0 y benzofenona como indicador. Si el disolvente se encuentra húmedo, la mezcla adquiere coloración amarilla; una vez seco el disolvente, la mezcla se torna azul. Se mantiene en reflujo el disolvente hasta observar la mezcla en color azul, después de ello se procede a destilar el disolvente.

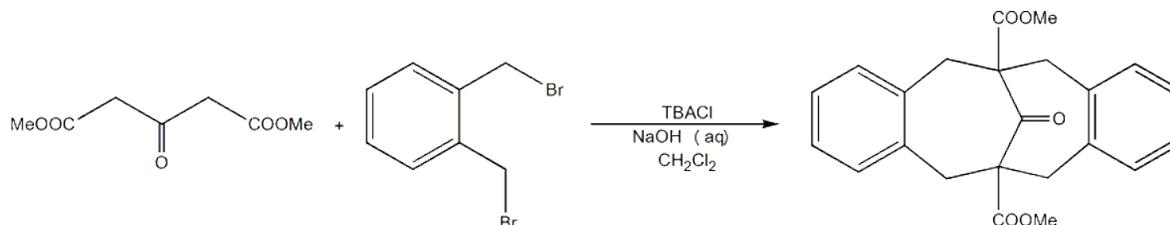
Cuando la reacción a realizar requirió condiciones anhidras e inertes, se montaron sistemas de reacción cerrados, en los cuales el material utilizado fue previamente secado como se describió anteriormente. Una vez montado el sistema, se llevo a vacío por un periodo de 10 minutos para posteriormente suministrar al sistema con gas argón por 10 minutos. Se repitieron las últimas dos acciones dos veces seguidas para asegurar la presencia mínima de oxígeno y agua, dejando el sistema abierto solo a un flujo constante de argón.

En muchas ocasiones fue necesario recurrir a columnas cromatográficas para realizar la separación del compuesto de interés del crudo de reacción. El procedimiento a seguir consiste en fijar una columna de vidrio (cuyo diámetro depende de la cantidad de crudo a separar) en un soporte universal. En el extremo inferior de la columna se coloca una pequeña cantidad de algodón para impedir la salida de la silica que conforma la fase estacionaria; seguido del tapón de algodón se coloca una cama de Na_2SO_4 anhidro uniforme de 1 cm de grosor y posteriormente se procede a vaciar la silica a la columna. La cantidad de silica empleada en la columna cromatográfica debe guardar una proporción en masa silica/mezcla a separar de 30:1; y el grosor de la capa de silica en la columna no

debe superar 20 cm. Después de agregar la silica y asegurarse de que ésta se encuentre repartida de manera uniforme, se coloca sobre la silica otra capa de Na_2SO_4 anhidro y se somete la columna empacada en seco a vacío para compactar las capas. La selección del eluyente a emplear en la columna cromatográfica depende del grado de separación que presenten los componentes de la mezcla en pruebas previas realizadas por Cromatografía de Capa Fina (CCF) en varios disolventes y mezcla de ellos. Una vez seleccionado el eluyente, se vierte lentamente por las paredes de la columna sobre la columna ya empacada sin alterara la uniformidad de las capas, y se disuelve la mezcla a separar en una pequeña cantidad de eluyente para después verterla sobre la columna ya con disolvente. Se inicia entonces la recolección de fracciones de la fase móvil, las cuales se monitorean mediante cromatografía de capa fina, CCF, y se suministra constantemente a la columna de eluyente para impedir que llegue a la sequedad. Cuando el compuesto de interés puro se encuentra en diversas fracciones de la fase móvil, se concentran estas fracciones en el rotavapor y se lleva a sequedad a presión reducida.

6.2.1 Síntesis de 11-oxodibenzo[*c,h*]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-1,6-dicarboxilato de dimetilo (7)

Reacción general



Procedimiento

En un matraz de bola seco provisto de un embudo de adición y una barra de agitación magnética, se preparo una solución de 3.9 g (14.8 mmol) de α,α' -dibromo-*o*-xileno en 40 mL de CH_2Cl_2 . Se vertió a la solución inicial 20 mL de solución acuosa de NaOH al 25% y se agregan 2.4 g (17.5 mmol) de TBACl y se dejo en agitación vigorosa el contenido del matraz por 45 minutos. Por separado, se preparo una solución de 4.5 mL (25.8 mmol) del 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo en 20 mL de CH_2Cl_2 y se vertió en el embudo de adición. Se dejo gotear la solución del 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo en la mezcla de reacción del matraz bola por un periodo de media hora para posteriormente dejar en agitación la mezcla de reacción por una hora.

Una vez transcurrido el tiempo indicado de agitación, se vació la mezcla de reacción a un embudo de separación, y se separaron las fases, mientras se realizaron 3 lavados a la fase acuosa con 15 mL de CH_2Cl_2 cada vez. Posteriormente se juntaron los extractos orgánicos con la fase orgánica del principio. Se seco la fase orgánica agregando sulfato de sodio anhidro, se filtro la fase orgánica y posteriormente se evaporo en un rotavapor. El crudo de reacción obtenido, un líquido altamente viscoso de color ámbar transparente, se disolvió en etanol caliente para posteriormente llevarlo a enfriar y obtener cristales incoloros que se separaron mediante filtración al vacio. El rendimiento de la reacción fue de 53%.

Caracterización

RMN ^1H . (300 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (m, 8H, CH_2), 3.74 (s, 6H, CH_3), 7.25 (s, 8H, aromáticos) ppm.

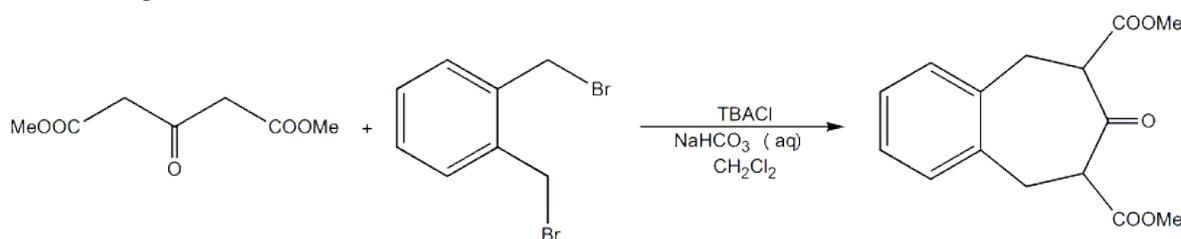
RMN ^{13}C . (CDCl_3) δ 35.6, 40.0, 52.3, 63.9, 127.5, 131.2, 136.8, 172.9, 206.2 ppm.

Espectro de Masas. M^+ =378 (27), 360 (60), 269 (72), 104 (100).

Punto de Fusión: 176-178°C (EtOH)

6.2.2 Síntesis de 3-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]ciclohepten-2,4-dicarboxilato de dimetilo (9)

Reacción general



Procedimiento

En un matraz balón provisto de un embudo de adición y una barra de agitación magnética, se vertieron 100 mL de solución acuosa de NaHCO_3 al 5%, 2.3 g (7 mmol) de TBACl y 10 mL de CH_2Cl_2 ; se dejó en agitación el contenido del matraz por 20 minutos. Por separado se preparó una mezcla de 3.8 g (22 mmol) de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo y 3.1 g (12 mmol) de α,α' -dibromo-*o*-xileno en 30 mL de CH_2Cl_2 ; posteriormente se vertió esta mezcla al embudo de adición para después adicionar gota a gota al contenido del matraz balón. Se mantuvo en agitación la mezcla de reacción por 24 horas.

Después de dejar en agitación la mezcla de reacción por el tiempo especificado, se extrajo la fase orgánica y se realizaron 3 lavados de la fase acuosa con 20 mL de CH_2Cl_2 cada uno. Se colectaron los lavados con la fase orgánica y se secaron en presencia de 3 a 5 g de sulfato de sodio anhidro; el cual se separó por filtración. Se removió el disolvente de la fase orgánica y el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica empleando una mezcla 95 hexanos : 5 acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo un sólido amorfo blanco. El rendimiento de la reacción fue de 39%.

Caracterización

RMN ^1H . (300 MHz, CDCl_3) δ 3.11 (m, 1H, CH), 3.16 (m, 2H, CH_2), 3.22 (m, 2H, CH_2), 3.26 (m, 1H, CH), 3.57 (m, 1H, CH), 3.68 (s, 3H, CH_3), 3.69 (m, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.83 (m, 1H, CH), 3.92 (m, 2H, CH_2), 7.23 (d, 4H, aromáticos) ppm.

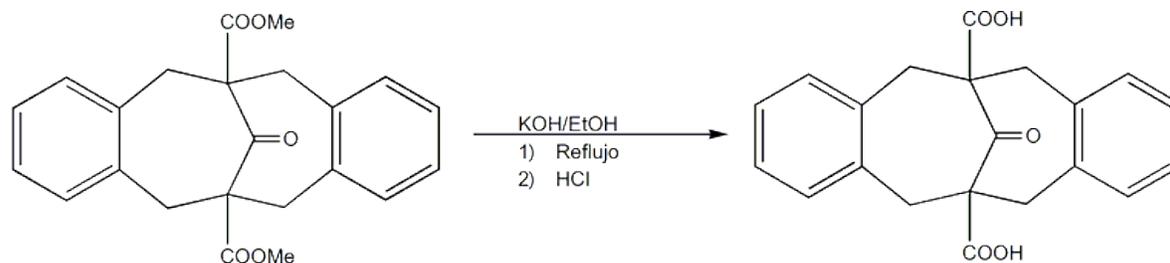
RMN ^{13}C . (CDCl_3) δ 33.2, 33.4, 52.2, 52.3, 57.9, 59.2, 127.7, 127.8, 129.6, 129.9, 136.8, 137.7, 169.4, 201.3 ppm

Espectro de Masas. M^+ = 276 (7), 244 (100), 184 (50), 129 (68), 117 (56).

Punto de Fusión: 85-87°C

6.2.3 Síntesis de ácido 11-oxodibenzo[c,h]bicyclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-1,6-dicarboxílico (8)

Reacción general



Procedimiento

En un matraz balón equipado con un refrigerante y una barra de agitación magnética, se vertió 1 g (2.6 mmol) de materia prima. En el mismo matraz se adicionaron 3.5 g (62.5 mmol) de KOH y se disuelven en 30 mL de etanol al 96%. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por dos horas.

Después del tiempo indicado, se detuvo el reflujo y se dejó enfriar la mezcla de reacción para posteriormente diluirla en agua destilada. Se acidificó la mezcla de reacción adicionando HCl concentrado hasta obtener un precipitado blanco el cual se filtra a vacío. El rendimiento de esta reacción fue de 98%.

Caracterización

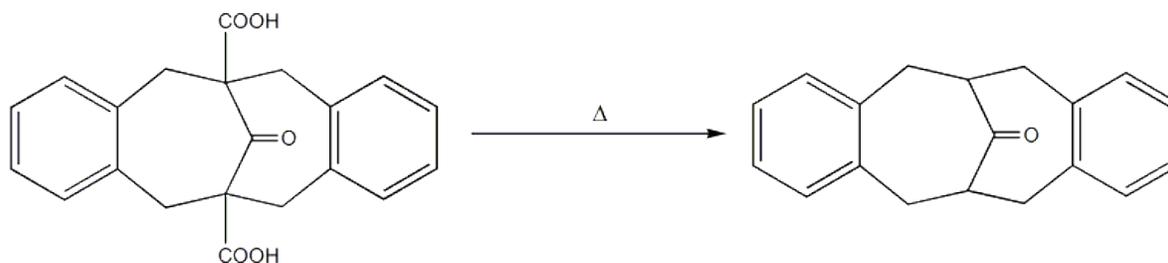
RMN ^1H . (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 3.10 (m, 8H, CH_2), 7.24 (s, 8H, aromáticos), 12.59 (s, 2H, COOH) ppm

RMN ^{13}C . ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 34.6, 62.7, 126.4, 129.8, 136.3, 173.3, 205.9 ppm

Espectro de Masas. M^+ = 350 (28), 288 (28), 104 (100).

Punto de Fusión: mayor a 300°C

6.2.4 Síntesis de dibenzo[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (1)

Reacción general*Procedimiento*

Se vaciaron en un matraz redondo 0.8 g (2.3 mmol) del ácido 11-oxobenzocyclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-1,6-dicarboxílico. Se llevo el matraz redondo a un baño de arena caliente y se elevó la temperatura a 330°C por media hora, o bien hasta que dejo de burbujear CO₂. Se dejo enfriar el crudo de reacción y se separo el producto por columna cromatografica con una mezcla 90 hexanos : 10 acetato de etilo como eluyente. El producto fue un sólido cristalino incoloro. Rendimiento de reacción: 54%

Caracterización

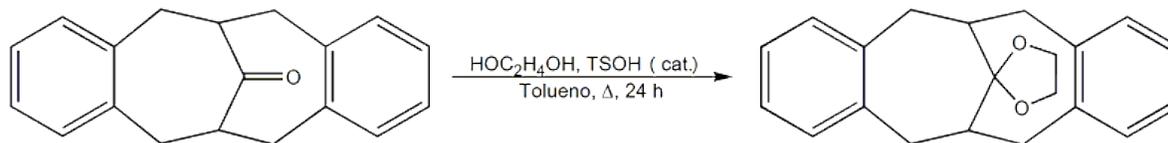
RMN ¹H. (300 MHz, CDCl₃) δ 2.84 (s, 8H, CH₂), 3.05 (m, 2H, CH), 7.19 (d, 8H, aromáticos) ppm.

RMN ¹³C. (CDCl₃) δ 35.1, 53.4, 127.3, 130.4, 138.1, 215.3 ppm.

Espectro de Masas. M⁺ = 262 (2), 192 (100), 191 (87), 174 (58), 163 (40), 145 (37).

Punto de Fusión: 128 - 130°C

6.2.5 Síntesis de dibenzo[3,8]bicyclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etilén cetal (2)

Reacción general*Procedimiento*

En un matraz redondo limpio, seco y bajo atmósfera inerte, se mezclaron 0.25 g de materia prima (0.95 mmol) con 10 mg de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y 0.26 g de etilenglicol (4.29 mmol) en 20 mL de tolueno. Se previó el matraz redondo de un refrigerante y se llevo a reflujo la mezcla de reacción por 24 horas. Se concentro el crudo de reacción empleando un rotavapor y vacío y se recristalizo el producto deseado (cristales incoloros) en etanol con un rendimiento del 79 %.

Caracterización

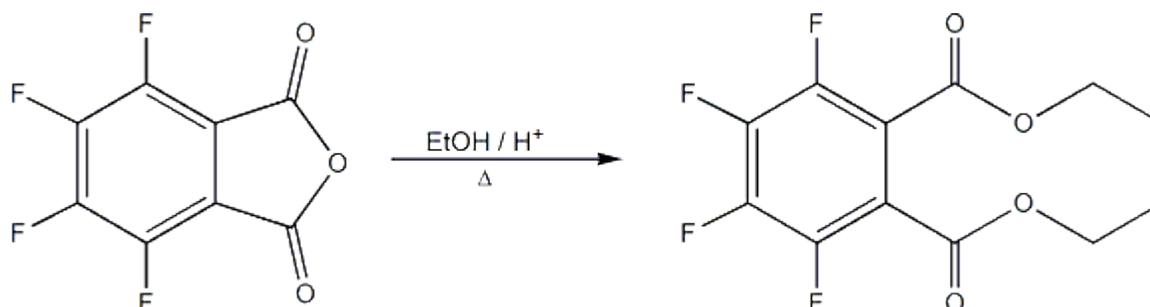
RMN ¹H. (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (m, 2H, CH), 2.68 (m, 4H, CH₂), 3.40 (m, 4H, CH₂), 4.012 (s, 4H, CH₂), 6.69 (m, 8H, aromáticos) ppm.

RMN ¹³C. (CDCl₃) δ 36.4, 42.3, 64.4, 113.5, 125.7, 130.2, 139.4 ppm

Espectro de Masas. M^+ =306 (80), 262 (16), 201 (100), 157 (25), 129 (18), 28 (40)

Punto de Fusión: 205°C (EtOH)

6.2.6 Síntesis de tetrafluorofталato de dietilo (10)

Reacción general*Procedimiento*

En un matraz redondo se colocó 1 g de anhídrido tetrafluorofталico (4.54 mmol), 0.5 mL de ácido sulfúrico concentrado y 20 mL de etanol. Se llevó la mezcla de reacción a reflujo hasta asegurar por CCF que toda la materia prima fue agotada. Una vez agotada la materia prima, se dejó enfriar el sistema y se agregaron a la mezcla de reacción 20 mL de agua destilada. Se realizaron 3 extracciones del producto empleando 15 mL de CH_2Cl_2 en cada extracción. Las fases orgánicas combinadas se secaron en presencia de sulfato de sodio anhidro y se llevaron a sequedad mediante el empleo del rotavapor. El producto obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica utilizando una mezcla de disolventes 50 hexanos : 50 acetato de etilo como eluyente. Se siguió el mismo procedimiento en caso de que la materia prima sea ácido tetrafluorofталico. El producto obtenido fue un sólido amorfo blanco. Rendimiento de reacción: 89 %

Caracterización

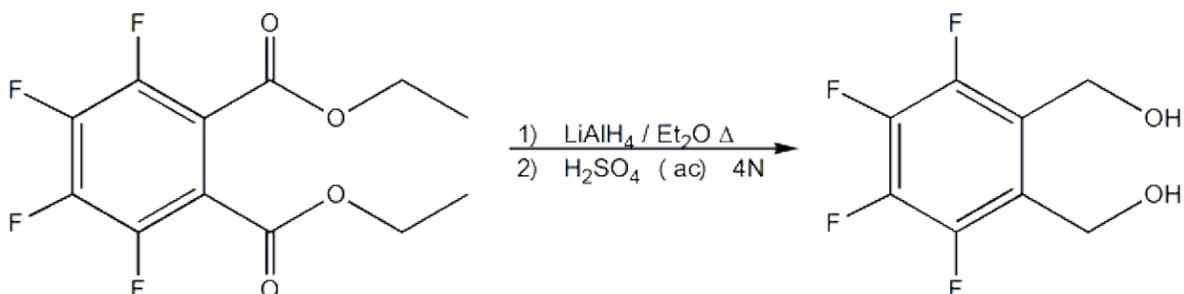
RMN ^1H . (300 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (t, 6H, CH_3), 4.43 (m, 4H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C . (CDCl_3) δ 13.7, 63.3, 140.9, 144.4, 147.8, 166.2 ppm.

Espectro de Masas. $M^+ + 1 = 295$ (1), 221 (100), 194 (59), 177 (95), 148 (49).

Punto de Fusión: 77 - 80°C

6.2.7 Síntesis de 1,2-bis(hidroximetil)-3,4,5,6-tetrafluorobenceno

Reacción general*Procedimiento*

Se procedió a montar un aparato de reacción que consta de un matraz balón 3 bocas provisto de un refrigerante, un embudo de adición y una barra de agitación magnética; todo el aparato de reacción debió encontrarse perfectamente en condiciones anhidras y con suministro constante de gas argón. Se vaciaron al matraz balón 0.650 g de LiAlH_4 (17 mmol) y se transfirieron vía cánula 30 mL de dietiléter seco al mismo matraz. Se dejó en agitación la suspensión por 30 minutos. Por otra parte se disolvió 1 g (3.40 mmol) de tetrafluoroftalato de dietilo en 50 mL de dietiléter seco y se adiciono esta solución vía cánula al embudo de adición. Se dejó gotear la solución de tetrafluoroftalato de dietilo en la suspensión de LiAlH_4 lentamente por un periodo de 30 minutos. Después de adicionar toda la solución de tetrafluoroftalato de dietilo al matraz balón, se llevó la mezcla de reacción a reflujo por alrededor de una hora.

Una vez completado el tiempo de reflujo, se enfrió la mezcla de reacción mediante un baño de hielo y sal, y se interrumpió el suministro de gas argón al sistema de reacción. Posteriormente se adicionaron lentamente 20 mL de agua destilada fría y 10 mL de solución acuosa de H_2SO_4 4N; se mantuvo en agitación la mezcla de reacción hasta que haya cesado el burbujeo. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa en un embudo de separación y se realizaron 3 extracciones con 20 mL de dietiléter cada una, a la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron con 3 a 5 g de sulfato de sodio anhidro y se llevaron a sequedad en el rotavapor y al vacío. Del crudo de reacción obtenido se recristalizó el producto con CH_2Cl_2 . Se filtraron los cristales incoloros

obtenidos a presión reducida y se lavaron con CH_2Cl_2 frío. El producto se obtuvo con un rendimiento de 97%.

Caracterización

RMN ^1H . (300 MHz, Acetona- d_6) δ 4.66 (s, 2H, OH), 4.79 (m, 4H, CH_2) ppm.

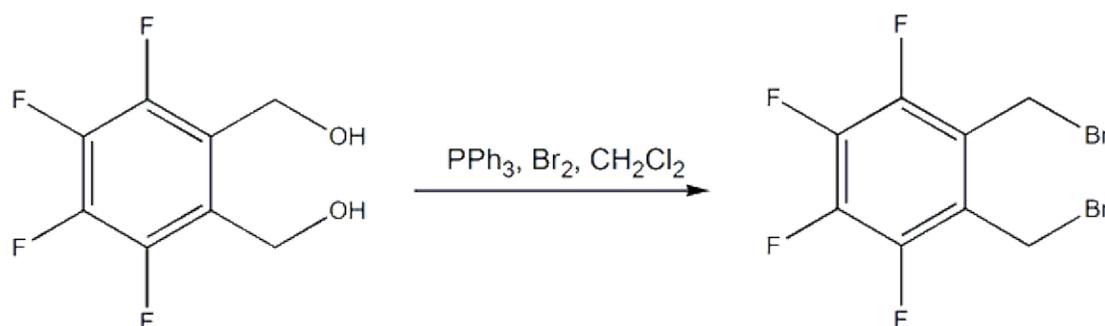
RMN ^{13}C . (Acetona- d_6) δ 54.4, 105.3, 111.7, 125.7, 138.7, 142.1, 144.8, 148.0 ppm

Espectro de Masas. M^+ =210 (3), 192 (100), 174 (90), 145 (55), 28 (40)

Punto de Fusión: 100 – 105 °C

6.2.8 Síntesis de 1,2-bis(bromometil)-3,4,5,6-tetrafluorobenceno (12)

Reacción general



Procedimiento

En un matraz dos bocas, provisto de un refrigerante, un termómetro y una barra de agitación magnética, en condiciones anhidras y bajo el suministro constante de argón, se colocaron 3.123 g (11.9 mmol) de trifenilfosfina y se disolvieron en 20 mL de CH_2Cl_2 seco. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo con sal y se adicionaron gota a gota 0.61 mL de Br_2 (11.9 mmol), sin permitir que la temperatura de la mezcla de reacción sea superior a los 5 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos. Posteriormente se agregó 1.041g de 1,2-bis(hidroximetil)-3,4,5,6-tetrafluorobenceno (5 mmol) y se dejó la mezcla de reacción en agitación constante a temperatura ambiente por 12 horas.

Una vez completado este tiempo de agitación, se concentró el crudo de reacción en el rotavapor y se llevó a sequedad al vacío. Se montó una columna cromatográfica para

separar el producto deseado, empleando como eluyente hexano destilado. El producto fue un líquido viscoso amarillo lacrimógeno. Rendimiento de reacción: 81 %

Caracterización

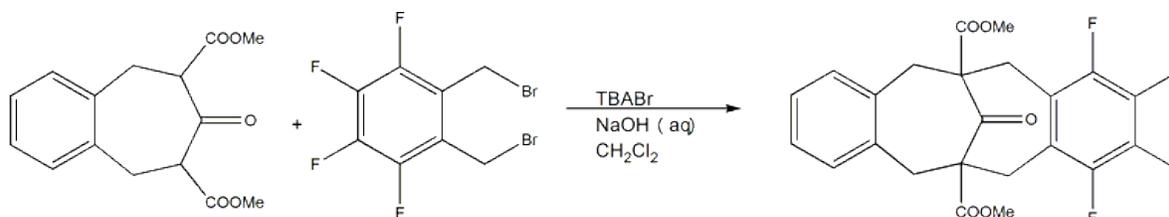
RMN ¹H. (300 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (m, 4H, CH₂) ppm.

RMN ¹³C. (CDCl₃) δ 19.0, 106.0, 114.5, 119.9, 120.8, 121.1, 122.1, 127.3, 133.0, 133.5, 138.2, 138.9 ppm

Espectro de Masas. M^+ = 336 (10), 255 (83), 176 (100), 158 (79).

6.2.9 Síntesis de 11-oxobenzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-1,6-dicarboxilato de dimetilo (13)

Reacción general



Procedimiento

En un matraz balón se agitaron vigorosamente 40 mL de solución de NaOH al 23 % con 1.2 g de TBABr (3.7 mmol), 1.7 g de 3-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]ciclohepteno-2,4-dicarboxilato de dimetilo (6.2 mmol) y 10 mL de CH₂Cl₂ por alrededor de 30 minutos. Después de dicho tiempo se vertió gota a gota a la suspensión una solución de 1,2-bisbromometil-3,4,5,6-tetrafluorobenceno (6.2 mmol) en CH₂Cl₂ y se dejó en agitación por 24 horas.

Se detuvo la agitación y se separaron las fases acuosa y orgánica. De la fase acuosa se realizaron 3 extracciones con 20 mL cada una de CH₂Cl₂ y se combinaron con la fase orgánica; la cual se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró la fase orgánica y se llevó a sequedad; el crudo de reacción obtenido se disolvió en la mínima cantidad posible de metanol y se dejó en refrigeración por 24 horas. Se filtró y secó el precipitado obtenido el cual fue el producto deseado con un rendimiento de 68%.

Caracterización

RMN ^1H . (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 1H, CH_2), 2.55 (d, 1H, CH_2), 3.23 (m, 4H, CH_2), 3.46 (d, 2H, CH_2), 3.76 (s, 6H, CH_3), 7.31 (s, 4H, aromáticos) ppm.

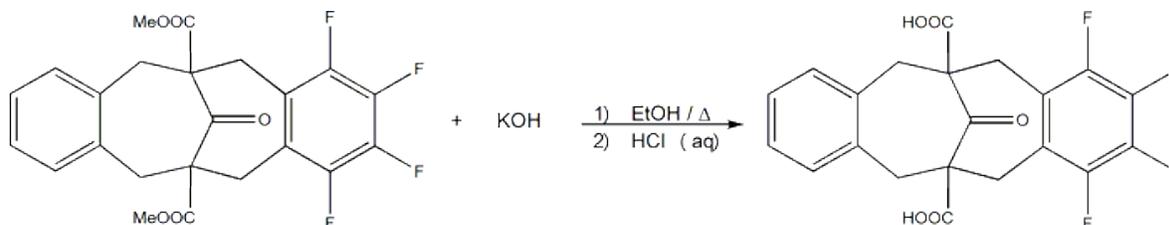
RMN ^{13}C . (CDCl_3) δ 26.9, 29.7, 52.7, 63.3, 121.2, 128.6, 132.4, 135.9, 137.8, 141.1, 143.7, 147.0, 171.8, 205.6 ppm

Espectro de Masas. M^+ =450 (14), 432 (61), 341 (60), 303 (73), 241 (60), 215 (88), 183 (62), 104 (100)

Punto de Fusión: 200 – 202 °C

6.2.10 Síntesis de ácido 11-oxobenzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dieno-1,6-dicarboxílico (14)

Reacción general



Procedimiento

En un matraz redondo se disuelve 1.9 g de materia prima (4.2 mmol) en 50 mL de etanol al 96% junto con 5.7 g (101.8 mmol) de KOH; la mezcla de reacción se lleva a reflujo por 4 horas. Una vez que la mezcla de reacción adquiera la temperatura ambiente se diluye con 100 mL de agua destilada y se acidifica con solución acuosa de HCl 5N a pH de 1. Se observa la formación de un precipitado incoloro, el cual se filtra y lava con agua destilada fría y posteriormente con hexanos. Rendimiento: 65 %

Caracterización

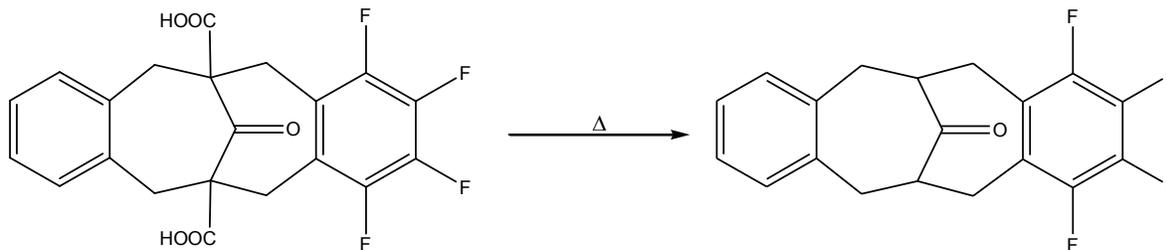
RMN ¹H. (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (m, 8H, CH₂), 7.32 (d, 4H, aromáticos), 12.76 (s, 2H, COOH) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 15.1, 26.8, 62.5, 122.4, 127.8, 132.0, 136.5, 146.1, 172.4, 206.2 ppm

Espectro de Masas. M^+ = 422 (14), 360 (33), 227 (26), 201 (35), 183 (36), 176 (41), 115 (38), 104 (100)

Punto de Fusión: 285 – 287 °C

6.2.11 Síntesis de venzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (3)

Reacción general*Procedimiento*

En un matraz seco se vació 0.5 g de materia prima (1.2 mmol); se llevó a un baño de arena y se elevó la temperatura del baño a 300°C por 10 minutos. Una vez a temperatura ambiente el crudo de reacción, se purificó el producto deseado con una columna cromatográfica que inició con hexanos y finaliza con una mezcla de 80 hexanos : 20 acetato de etilo como eluyente. Se recrystalizó el producto empleando éter etílico. Rendimiento: 13%.

Caracterización

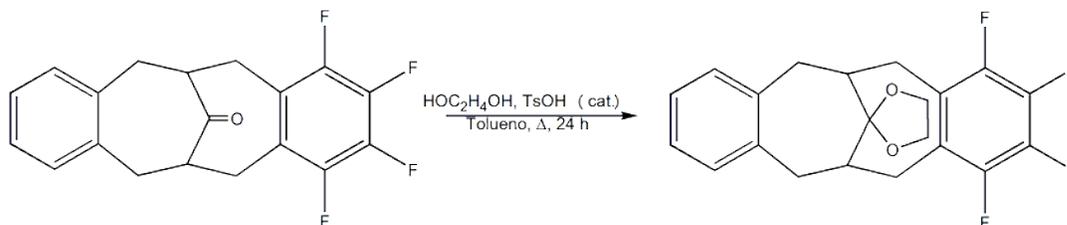
RMN ¹H. (300 MHz, CDCl₃) δ 2.96 (s, 8H, CH₂), 3.11 (m, 2H, CH), 7.23 (d, 4H, aromáticos) ppm.

RMN ¹³C. (CDCl₃) δ 24.2, 29.7, 36.2, 52.0, 52.2, 121.8, 127.6, 127.7, 131.3, 137.3, 137.5, 213.1 ppm.

Espectro de Masas. M^+ = 334 (100), 316 (11), 229 (16), 145 (26), 117 (22), 104 (19).

6.2.12 Síntesis de benzo[c]tetrafluorobenzo[h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona etiléncetal (4)

Reacción general



Procedimiento

Se procedió a montar un matraz redondo de dos bocas limpio y seco, provisto de un refrigerante y una barra de agitación, sobre una manta de calentamiento y una placa de agitación magnética. Se llevó el sistema a condiciones anhidras suministrando continuamente gas argón. Se vertió al matraz redondo 0.6 g de materia prima (1.78 mmol) con 5 mg de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y 0.5 mL de etilénglicol (8.03 mmol) disueltos en tolueno. Se llevó a reflujo mezcla de reacción por 24 horas, monitoreando el curso de la reacción por cromatografía de capa fina. Una vez finalizado el tiempo especificado de reflujo, se concentró el crudo de reacción y se disolvió en la mínima cantidad posible de etanol caliente. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se colocó en refrigeración por 24 horas. Se filtró el precipitado blanco, el cual fue el producto deseado, con un rendimiento de 67 %.

Caracterización

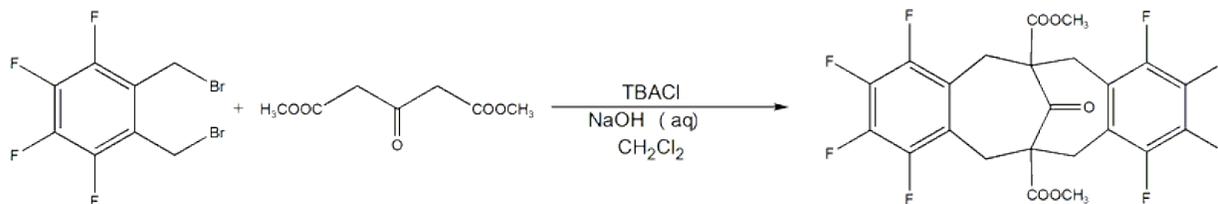
RMN ¹H. (400 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (m, 2H, CH), 2.67 (m, 2H, CH₂), 2.94 (d, 2H, CH₂), 3.17 (m, 2H, CH₂), 3.44 (d, 2H, CH₂), 4.09 (s, 4H, CH₂), 6.83 (m, 4H, aromáticos) ppm.

RMN ¹³C. (CDCl₃) δ 24.5, 35.8, 41.4, 64.7, 64.8, 112.9, 123.2, 126.1, 129.5, 136.2, 138.7, 138.9, 143.1, 145.5 ppm.

Espectrometría de Masas. M^+ = 378 (70), 273 (38), 201 (100), 129 (23), 28 (50)

6.2.13 Síntesis de 11-oxo-bis(tetrafluorobenzo)[c.h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dienil-1,6-dicarboxilato de dimetilo (15)

Reacción general



Procedimiento

En un matraz balón, se mezcló 2.25 g de TBACl (14.6 mmol), 2.9 g de 2,3-bis(bromometil)tetrafluorobenceno (8.8 mmol) y 25 mL de solución acuosa de NaOH al 25% con 30 mL de diclorometano. La emulsión se dejó en agitación constante por media hora. Transcurrido ese tiempo, se adicionaron gota a gota a la mezcla de reacción, 4.4 mL de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (24.8 mmol) disueltos en 10 mL de CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 24 horas. Se separó la fase acuosa de la fase orgánica y se realizaron 3 extracciones de 20 mL de CH₂Cl₂ cada una a la fase acuosa; la fase orgánica se combinó con las tres extracciones realizadas y el combinado se secó en presencia de Na₂SO₄ anhidro. Se concentró el crudo de reacción empleando rotavapor y presión reducida, y se disolvió en etanol caliente. Se refrigeró la solución del crudo de reacción en etanol por 24 horas para obtener cristales blancos transparentes que fueron nuestro producto deseado. Rendimiento de reacción: 38%.

Caracterización

RMN ¹H. (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (m, 8H, CH₂), 3.77 (s, 6H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C. (CDCl₃) δ 26.9, 29.7, 52.9, 53.0, 62.5, 120.3, 140.0, 145.6, 170.9, 203.9 ppm.

Espectro de Masas. M⁺_•=522 (5), 504 (30), 482 (15), 432 (100), 413 (24), 359 (58), 317 (25), 176 (44), 94 (49)

Punto de Fusión: 225-230 °C

6.2.14 Síntesis de ácido 11-oxo-bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dien-1,6-dicarboxílico (16)

Reacción general



Procedimiento

En 20 mL de etanol al 96% se disolvieron 0.8 g (1.53 mmol) de materia prima junto con 1.36 g de KOH (24.28 mmol). Se dejó en reflujo la mezcla de reacción por 2 horas. Una vez que la mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente, se agregaron 50 mL de agua destilada; y se adicionó HCl concentrado hasta obtener un pH=1. Se dejó reposar la mezcla de reacción hasta la formación de un precipitado blanco. Se filtró el precipitado blanco y se llevó a sequedad. Rendimiento: 92%.

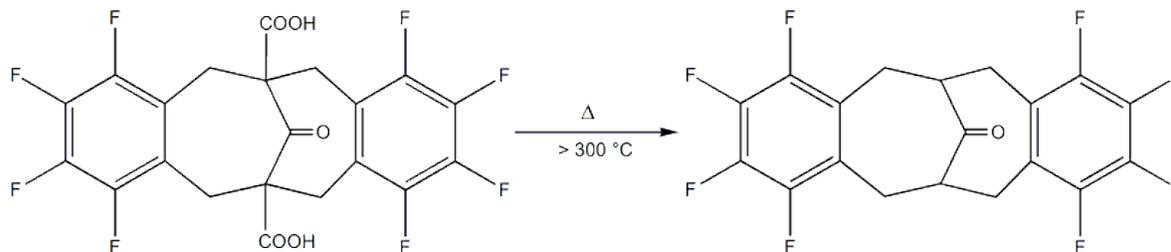
Caracterización

RMN ^1H . (300 MHz, Acetona- d_6) δ 3.37 (m, 8H, CH_2), 11.50 (s, 2H, COOH) ppm.

RMN ^{13}C . (Acetona- d_6) δ 41.5, 63.1, 123.8, 139.1, 146.6, 172.2, 174.8, 206.2 ppm.

Punto de Fusión: > 300 °C

6.2.15 Síntesis de bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3.8-dien-11-ona (5)

Reacción general*Procedimiento*

A un matraz de vidrio se vertió el ácido 11-oxo-bis(tetrafluorobenzo)[c,h]biciclo[4.4.1]undeca-3,8-dieno-1,6-dicarboxílico y se sumergió a un baño de arena. Se elevó la temperatura del baño a 300 °C por 5 minutos, tiempo en el cual se observó el desprendimiento de un gas blanco. Cuando el crudo de reacción disminuyó su temperatura hasta la temperatura ambiente, se separó el producto deseado mediante una columna cromatográfica, con una mezcla 95 hexanos : 5 acetato de etilo como eluyente. El producto fue un cristal transparente amarillo claro. Rendimiento de reacción: 23 %.

Caracterización

RMN ^1H . (300 MHz, CDCl_3) δ 2.92 (s, 8H, CH_2), 3.22 (m, 2H, CH) ppm.

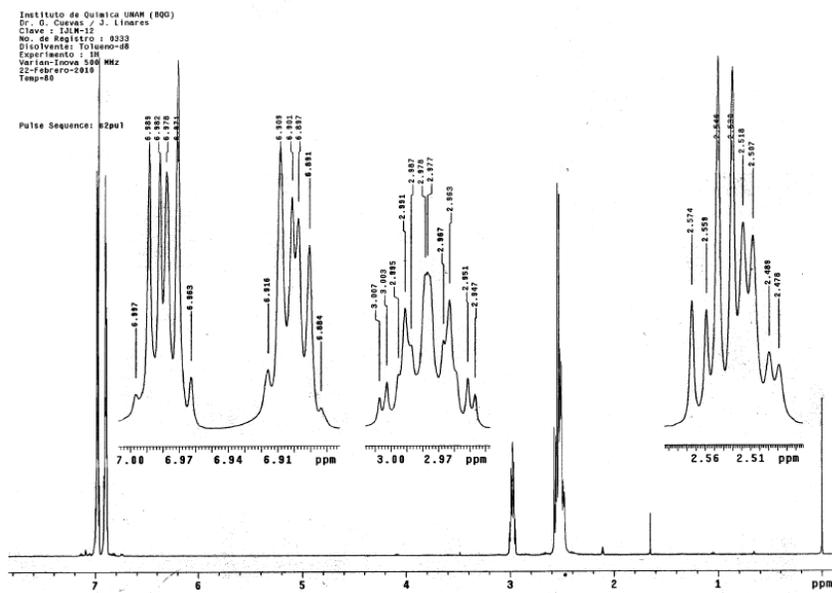
RMN ^{13}C . (CDCl_3) δ 24.7, 50.9, 51.6, 103.9, 114.2, 121.3, 137.8, 141.1, 144.1, 147.5, 211.0, 211.5 ppm.

Espectro de Masas. M^+ =406 (51), 388 (100), 370 (47), 217 (72), 199 (60), 151 (52), 145 (32)

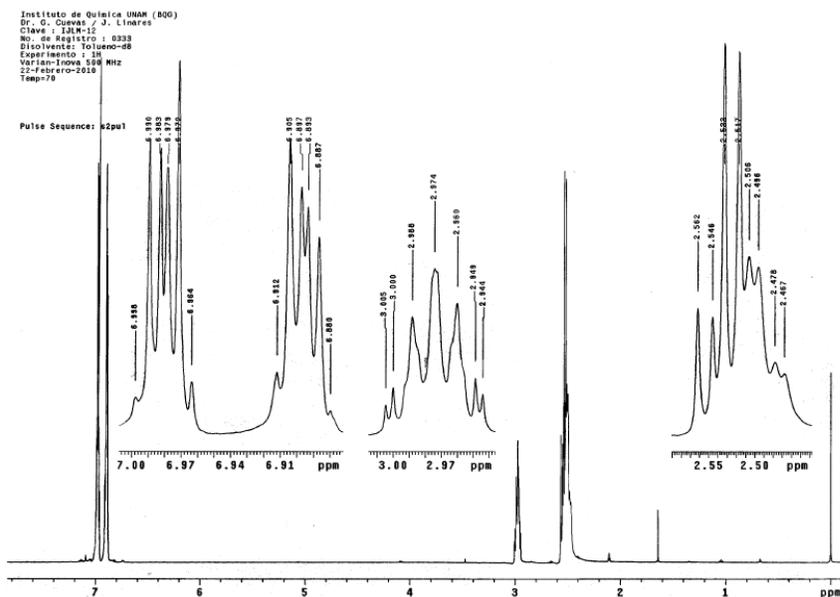
APÉNDICE A

Espectros de RMN ^1H a varias temperaturas en Tolueno-d8 del compuesto 1.

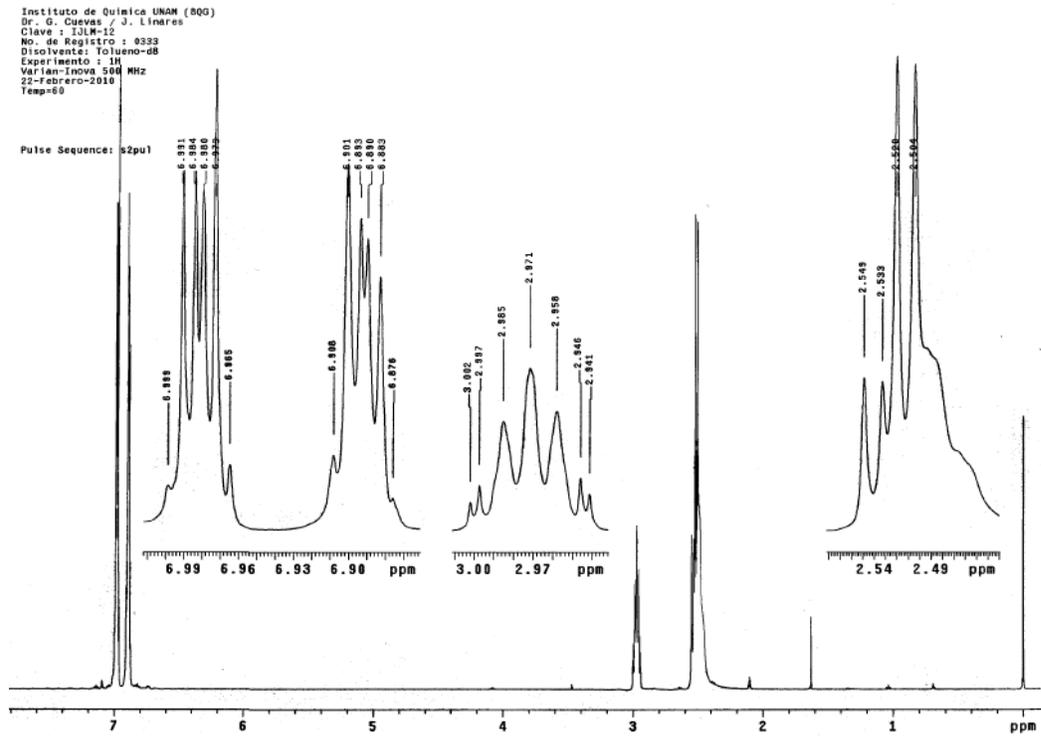
Temperatura: 80 °C



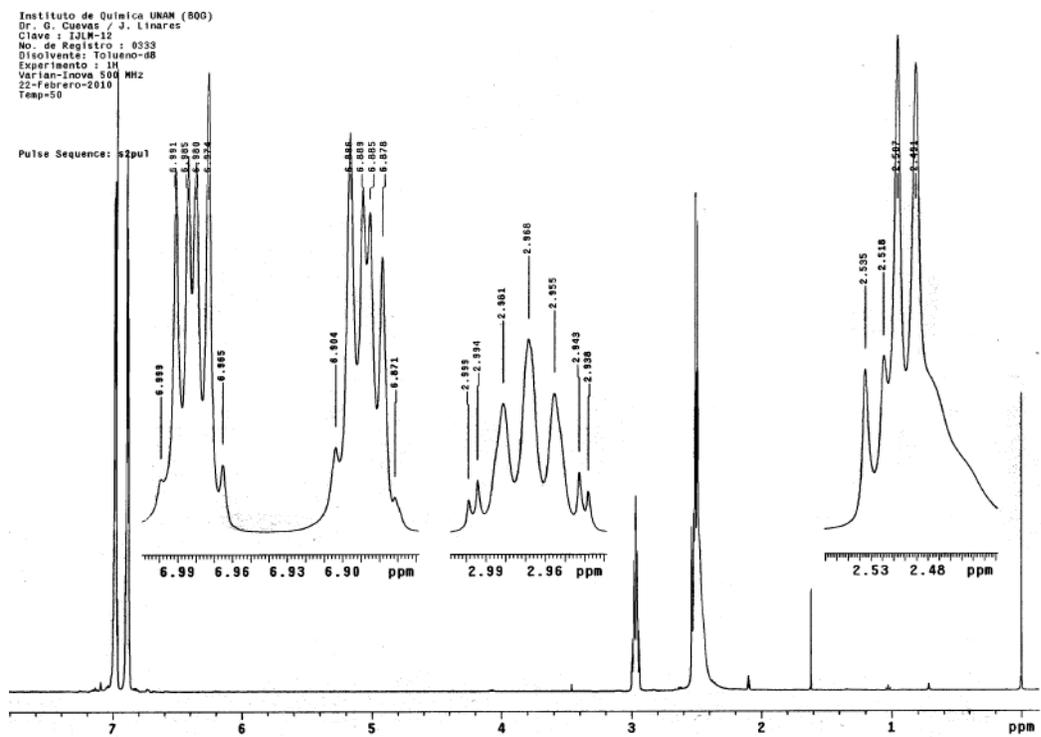
Temperatura: 70 °C



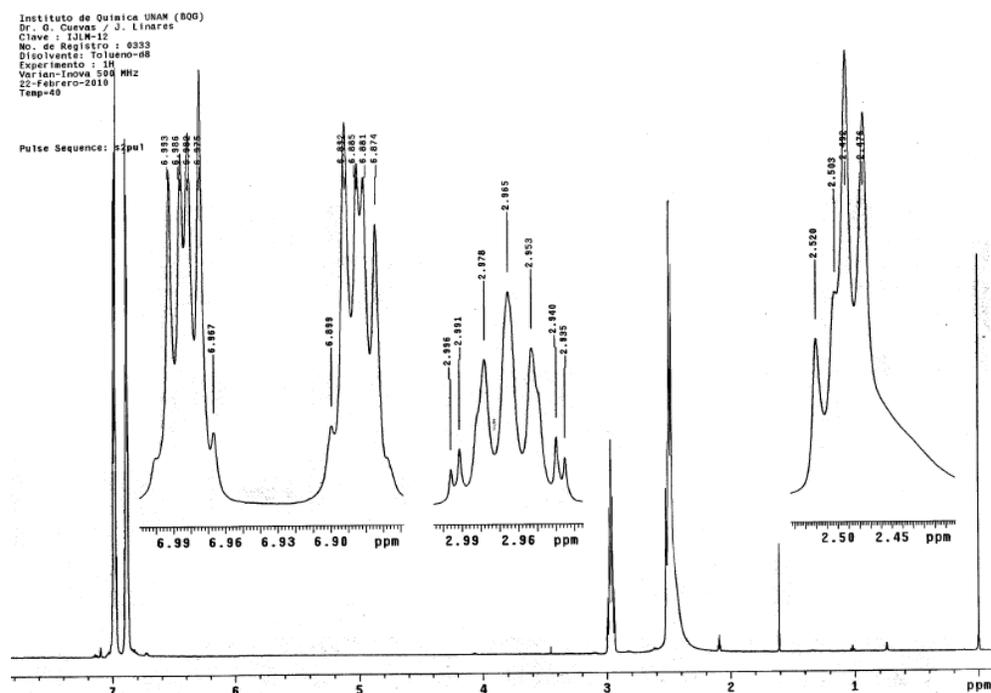
Temperatura: 60 °C



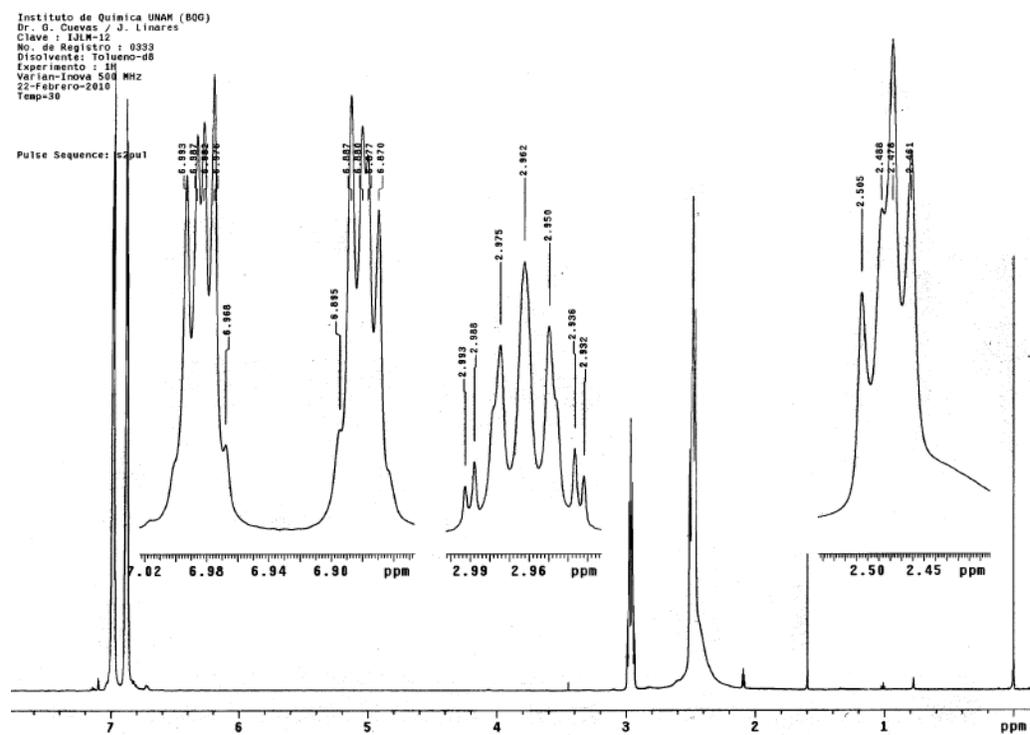
Temperatura: 50 °C



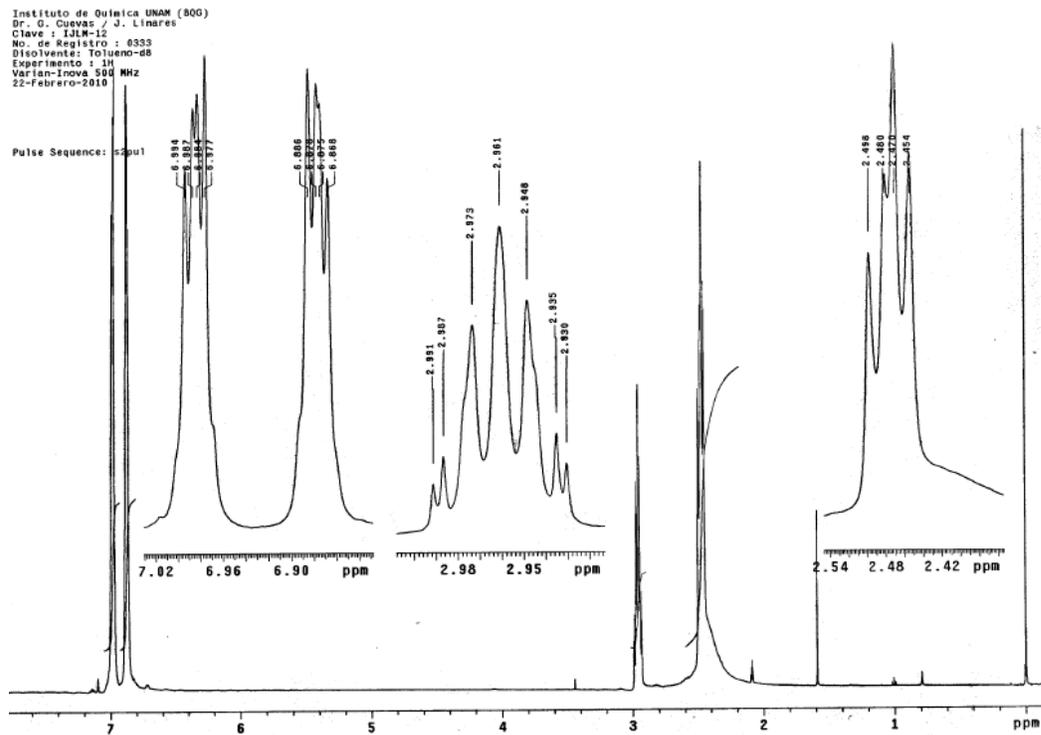
Temperatura: 40 °C



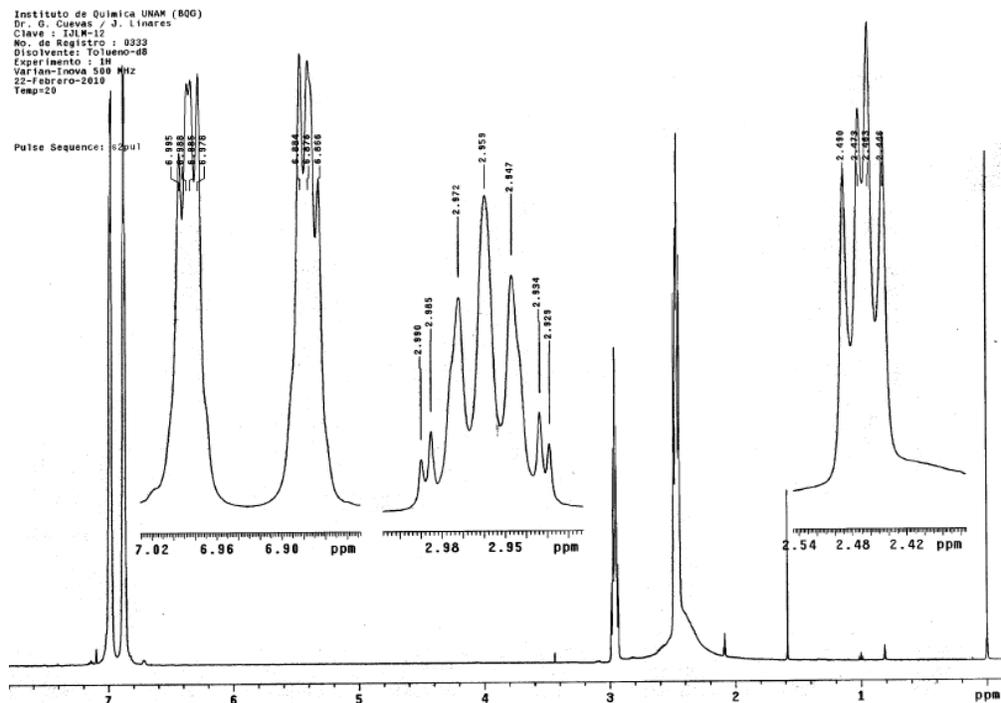
Temperatura: 30 °C



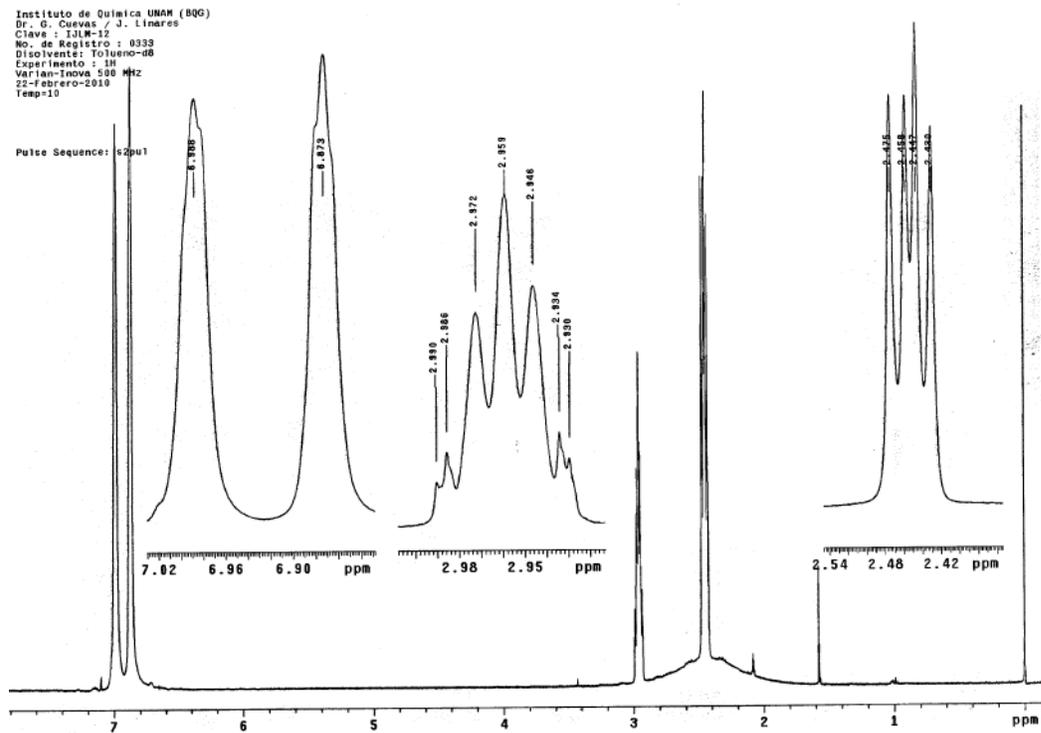
Temperatura: 25 °C



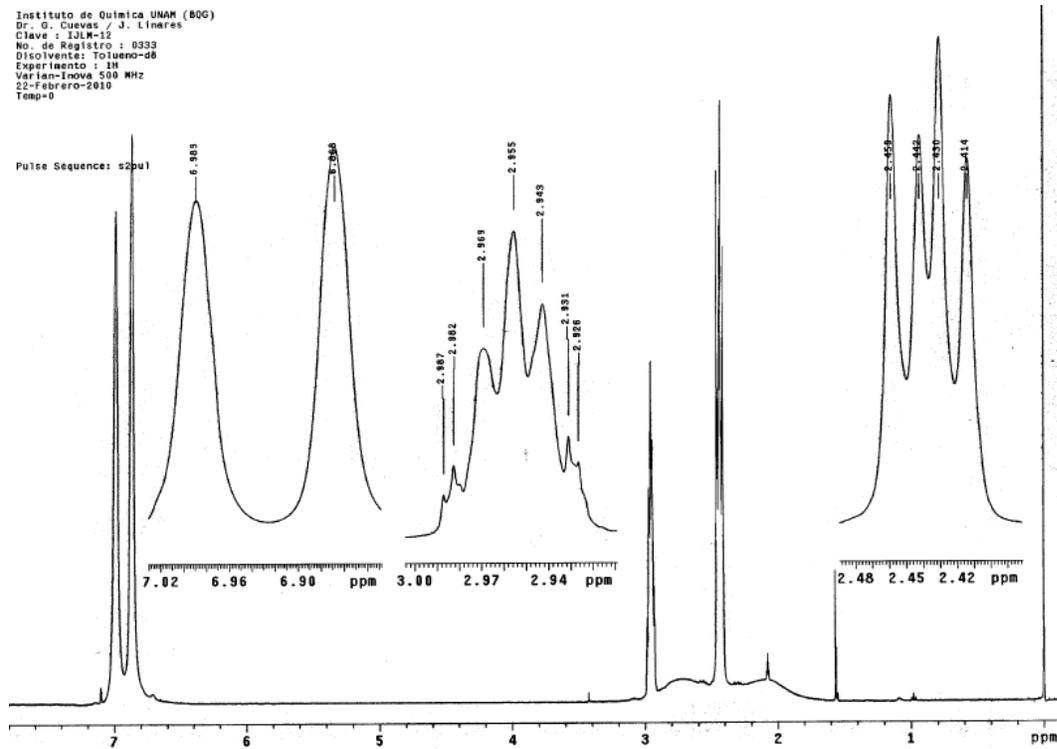
Temperatura: 20 °C



Temperatura: 10 °C



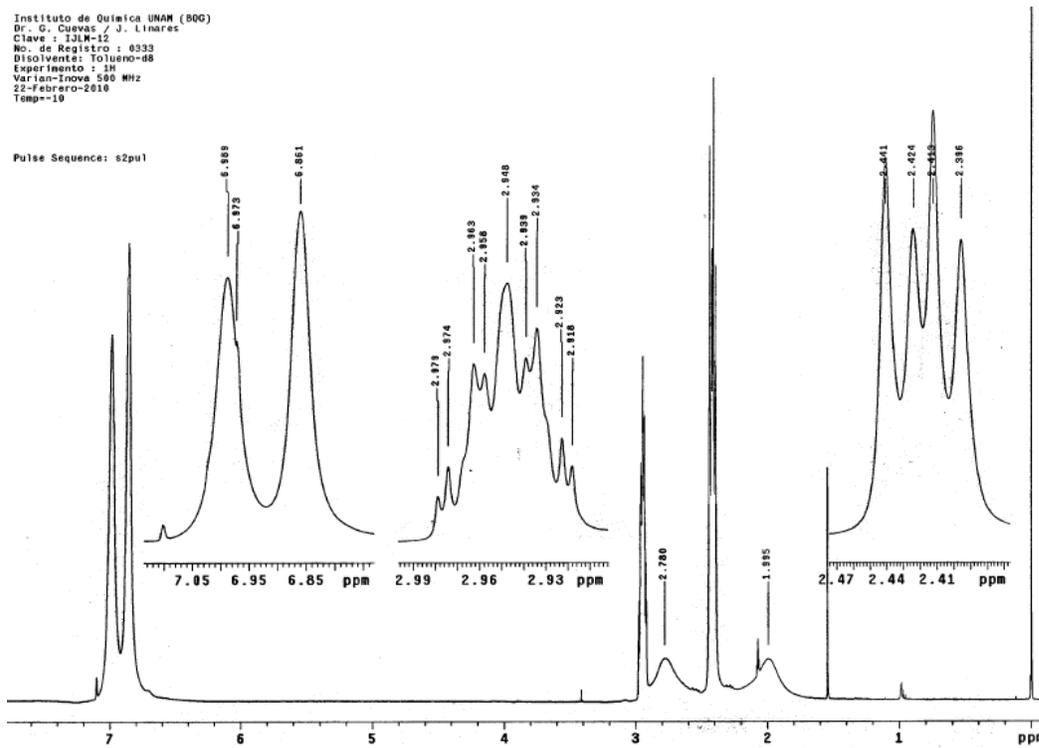
Temperatura: 0 °C



Temperatura: -10 °C

Instituto de Química UNAM (800)
 Dr. G. Cuevas / J. Linares
 Clave : 131M-12
 No. de Registro : 0333
 Disolvente: Tolueno-d8
 Experimento : 1H
 Varian-Inova 500 MHz
 22-Febrero-2010
 Temp=-10

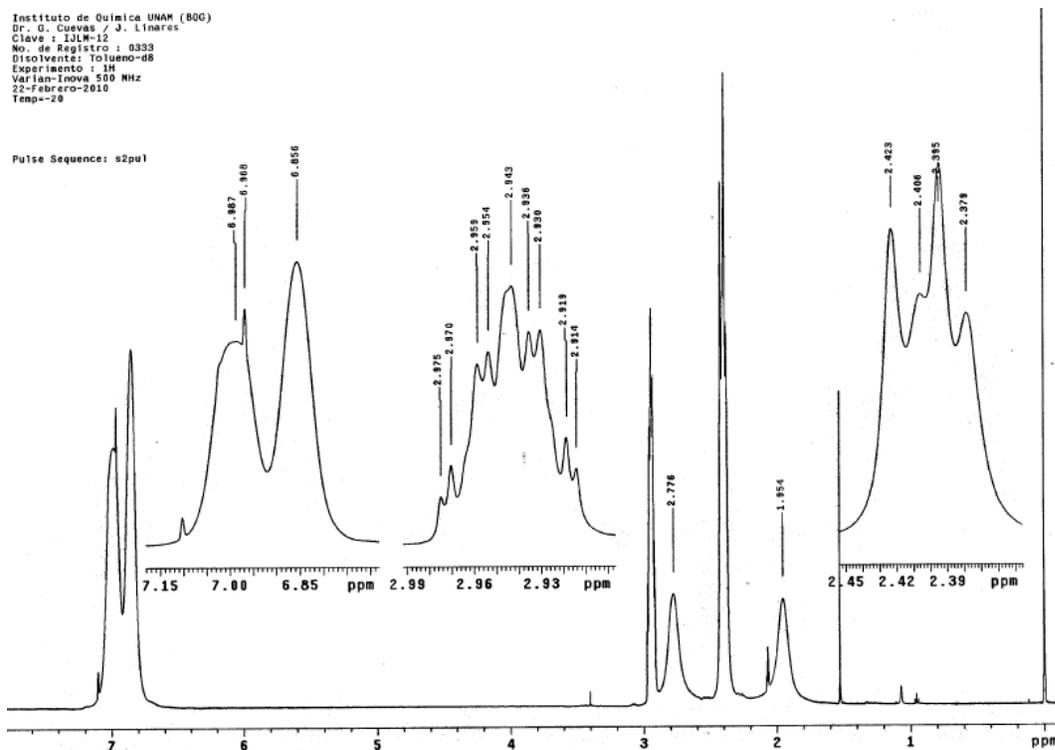
Pulse Sequence: s2pu1



Temperatura: -20 °C

Instituto de Química UNAM (800)
 Dr. G. Cuevas / J. Linares
 Clave : 131M-12
 No. de Registro : 0333
 Disolvente: Tolueno-d8
 Experimento : 1H
 Varian-Inova 500 MHz
 22-Febrero-2010
 Temp=-20

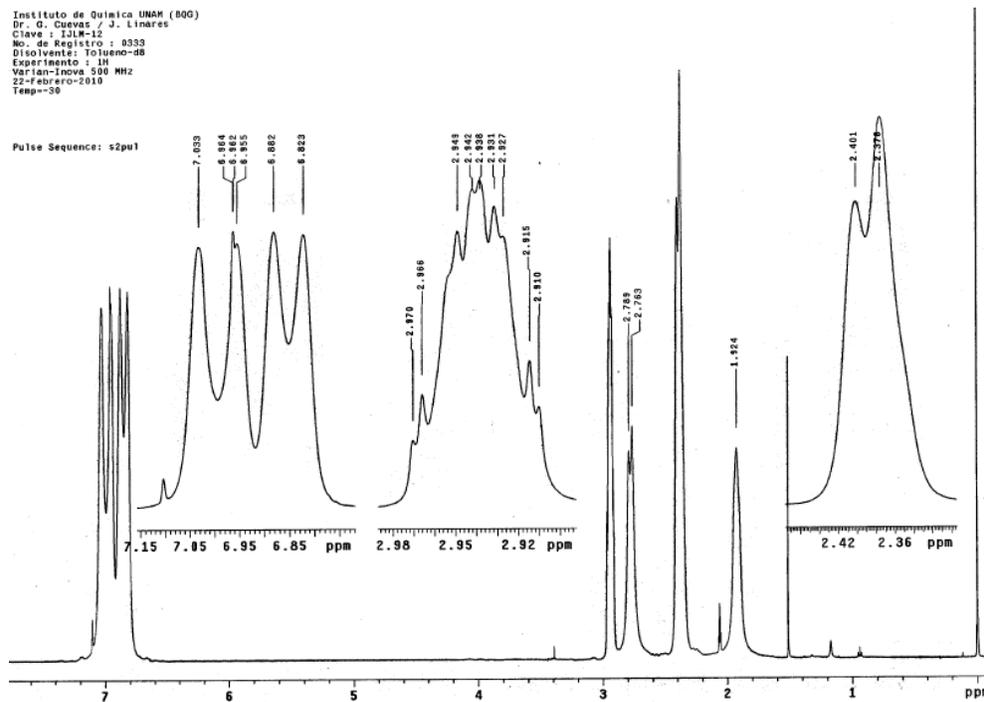
Pulse Sequence: s2pu1



Temperatura: -30 °C

Instituto de Química UNAM (800)
 Dr. G. Cuevas / J. Linares
 Clave : IJLM-12
 No. de Registro : 0333
 Disolvente: Tolueno-d8
 Experimento : 1H
 Varian-Inova 500 MHz
 22-Febrero-2010
 Temp=-30

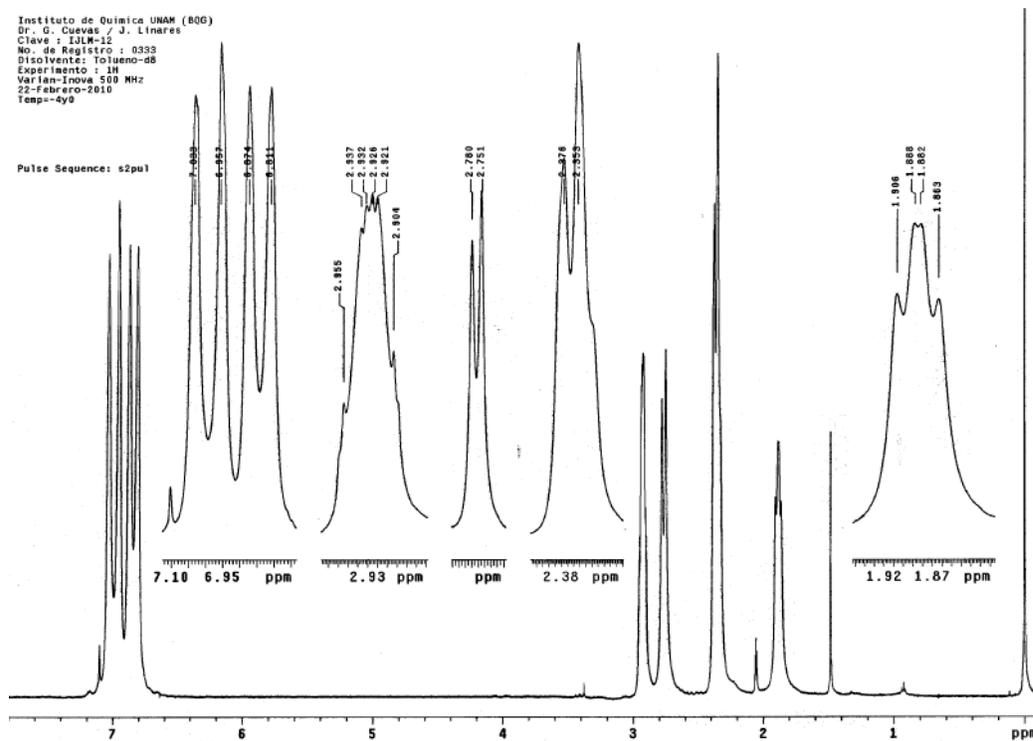
Pulse Sequence: s2pu1



Temperatura: -40 °C

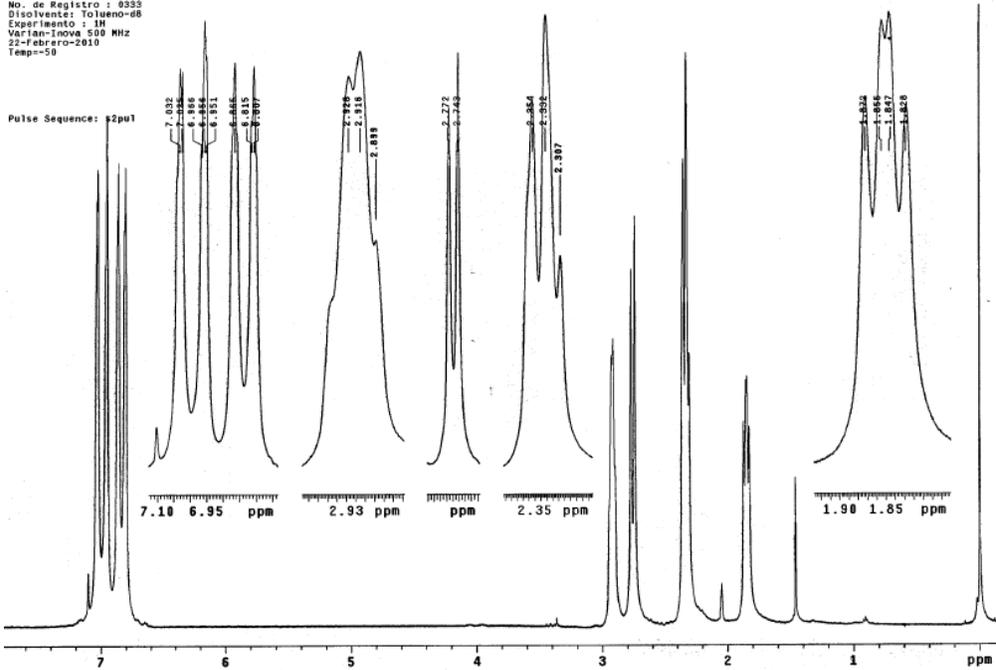
Instituto de Química UNAM (800)
 Dr. G. Cuevas / J. Linares
 Clave : IJLM-12
 No. de Registro : 0333
 Disolvente: Tolueno-d8
 Experimento : 1H
 Varian-Inova 500 MHz
 22-Febrero-2010
 Temp=-40

Pulse Sequence: s2pu1



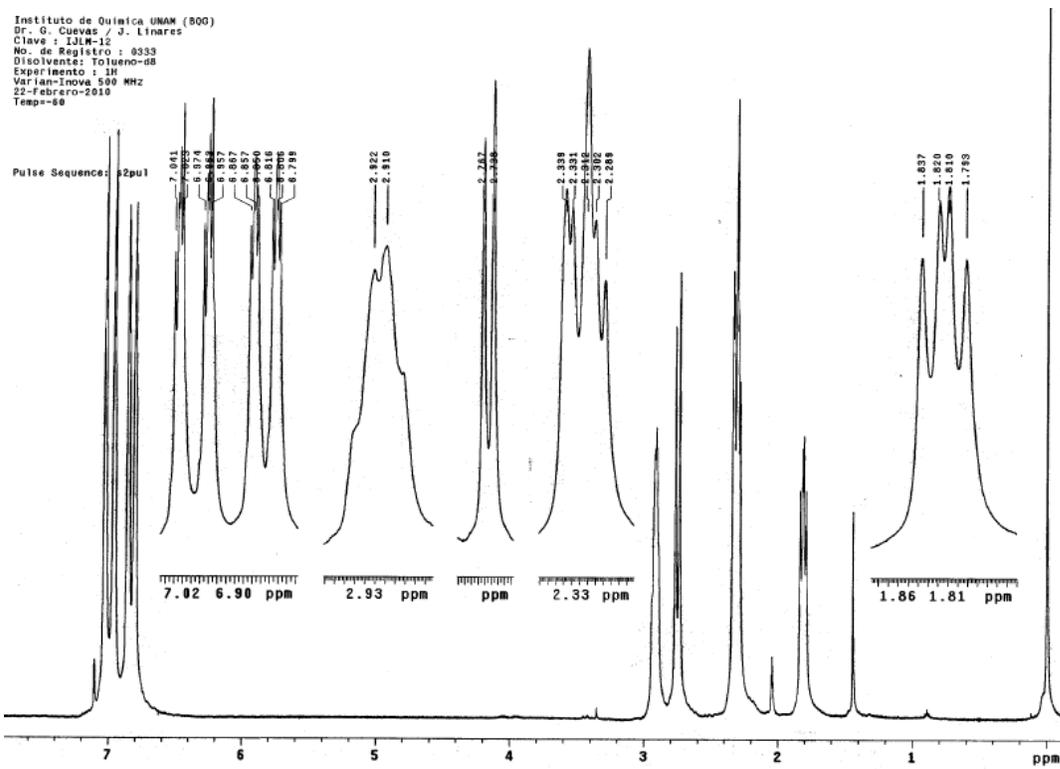
Temperatura: -50 °C

Instituto de Química UNAM (800)
 Dr. G. Cuevas / J. Linares
 Clave : ILM-12
 No. de Registro : 0333
 Disolvente: Tolueno-d8
 Experimento : 1H
 Varian-Inova 500 MHz
 22-Febrero-2010
 Temp=-50

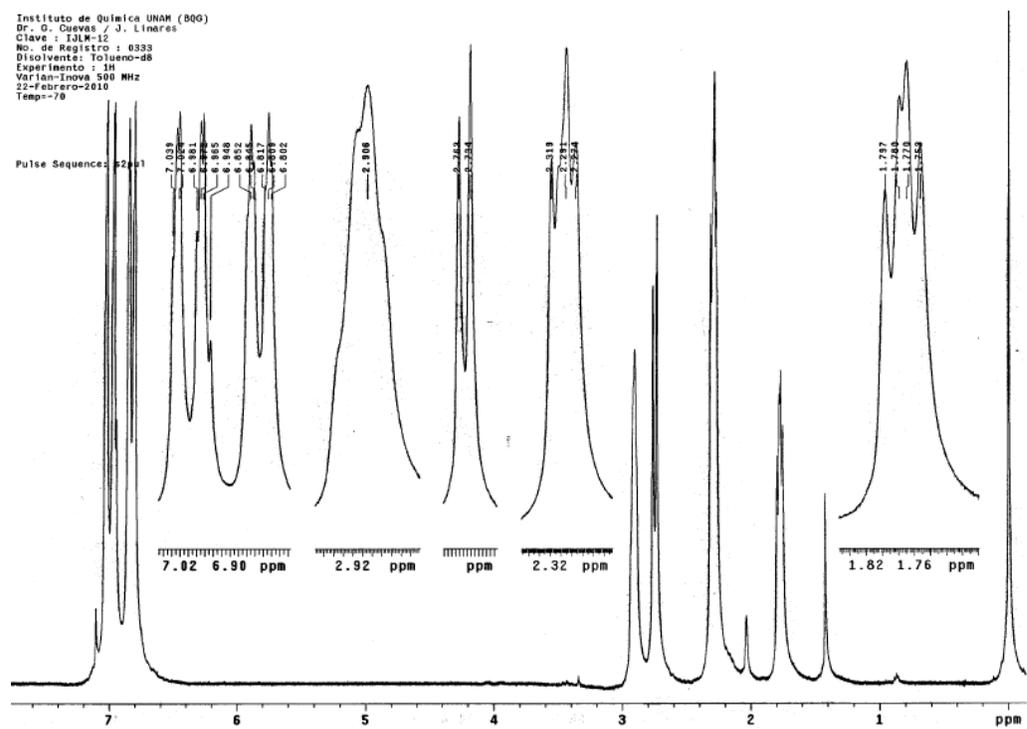


Temperatura: -60 °C

Instituto de Química UNAM (800)
 Dr. G. Cuevas / J. Linares
 Clave : ILM-12
 No. de Registro : 0333
 Disolvente: Tolueno-d8
 Experimento : 1H
 Varian-Inova 500 MHz
 22-Febrero-2010
 Temp=-60



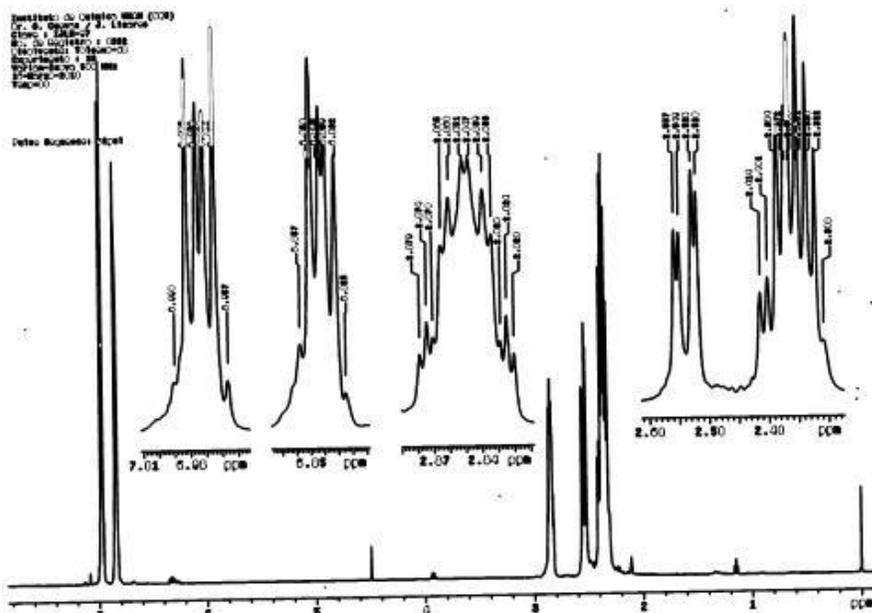
Temperatura: -70 °C



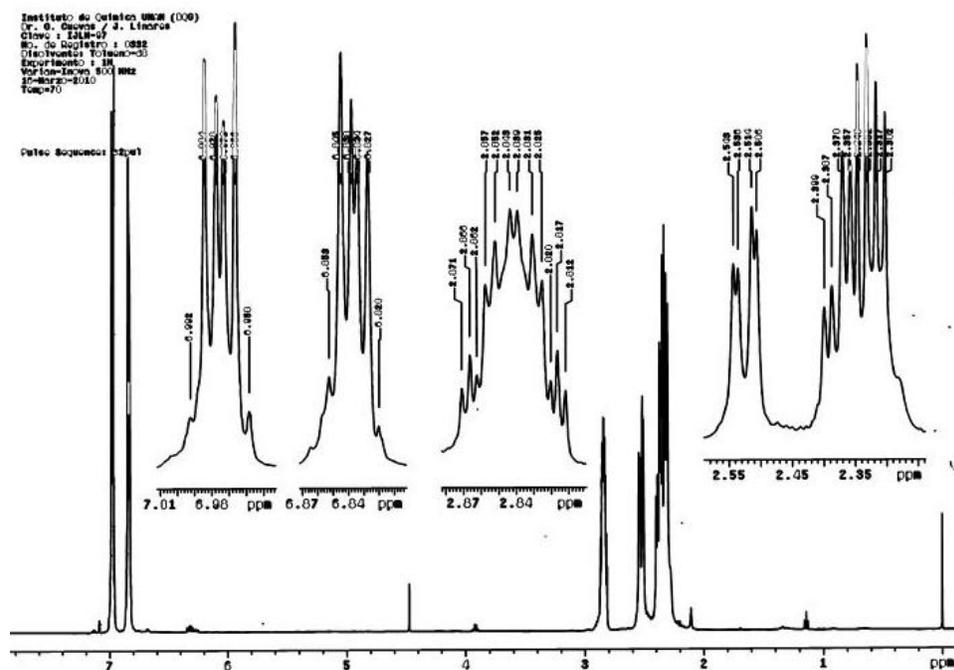
APÉNDICE B

Espectros de RMN 1H a varias temperaturas en Tolueno-d8 del compuesto 3.

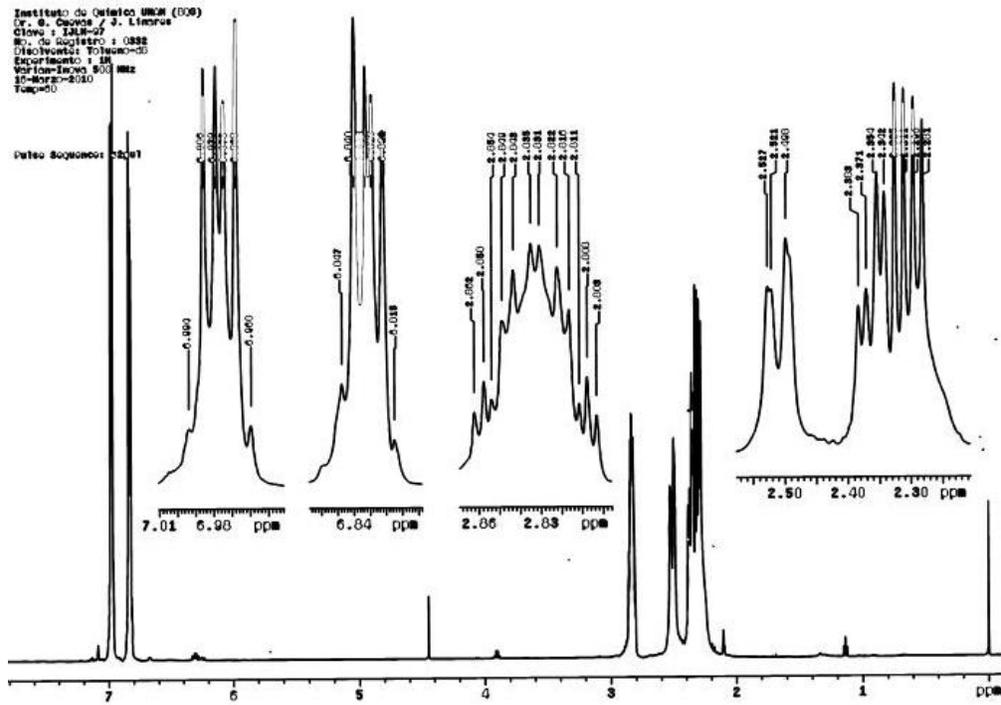
Temperatura: 80 °C



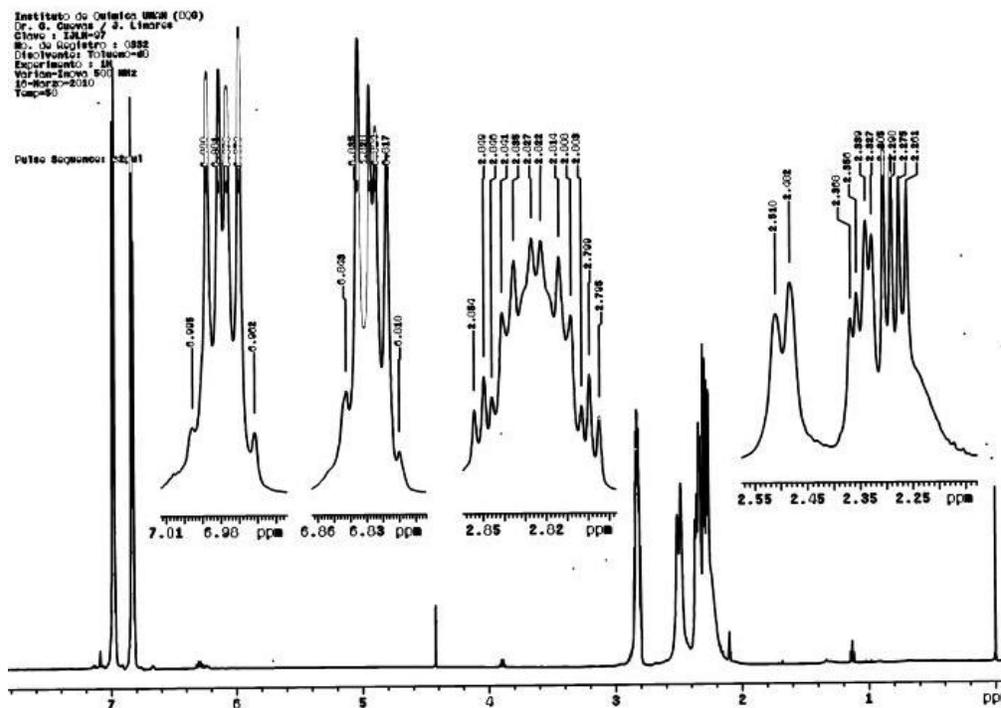
Temperatura: 70 °C



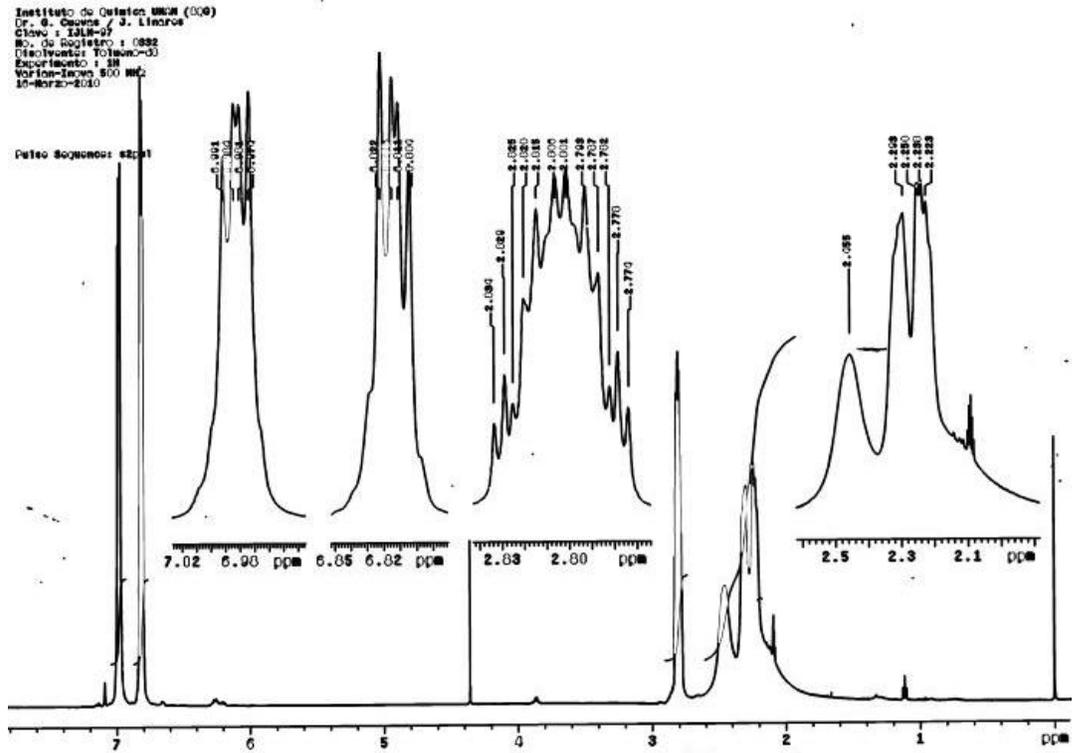
Temperatura: 60 °C



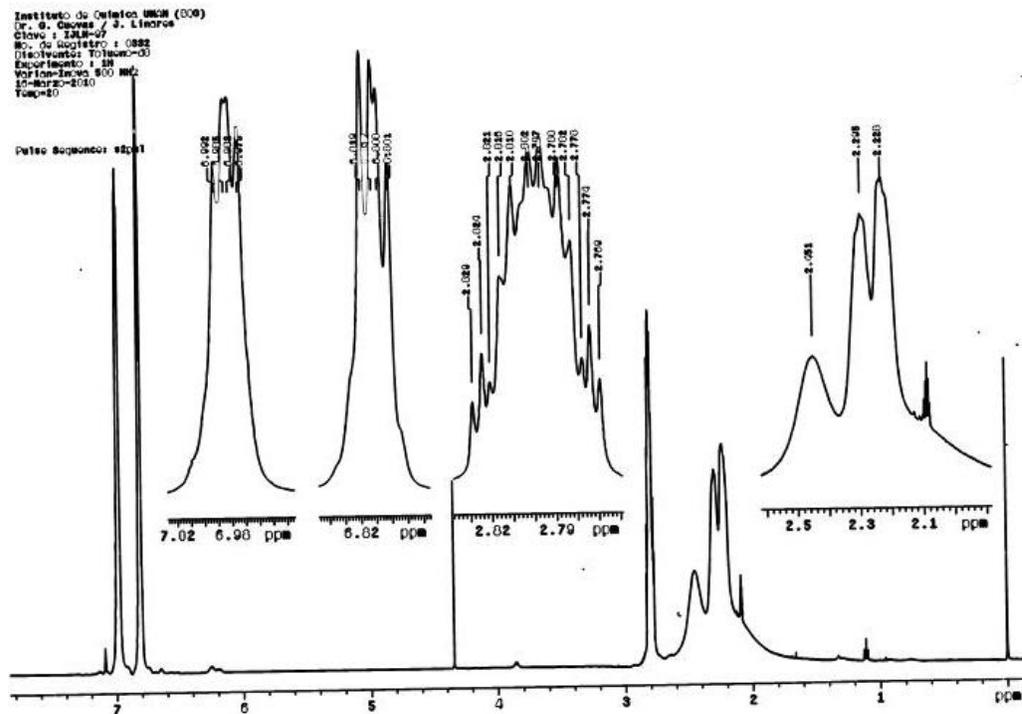
Temperatura: 50 °C



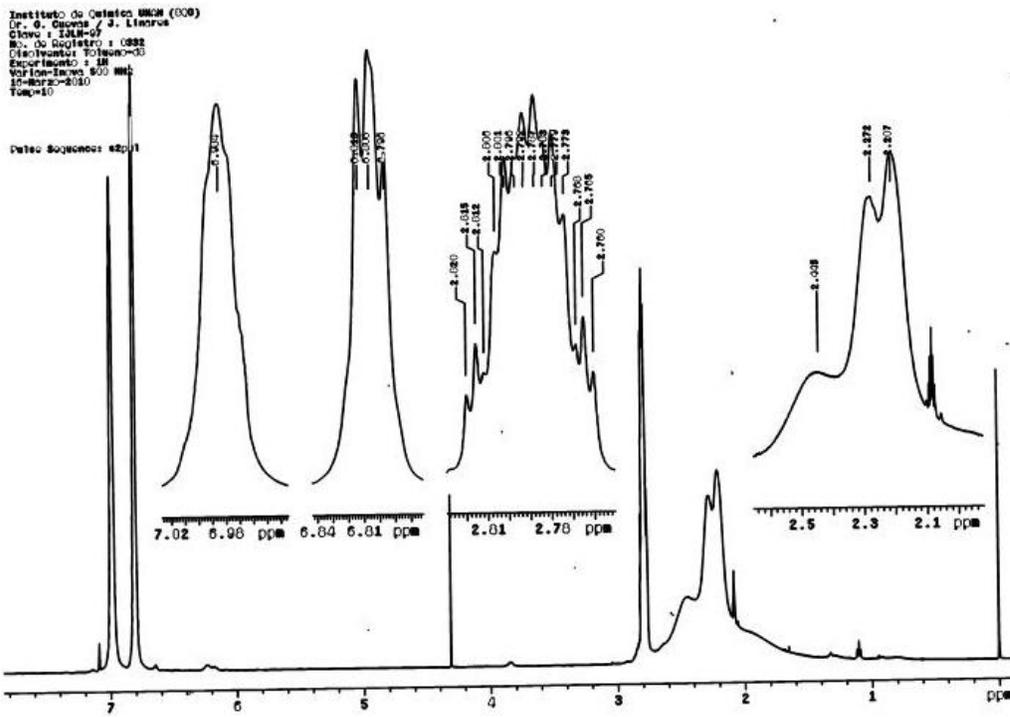
Temperatura: 25 °C



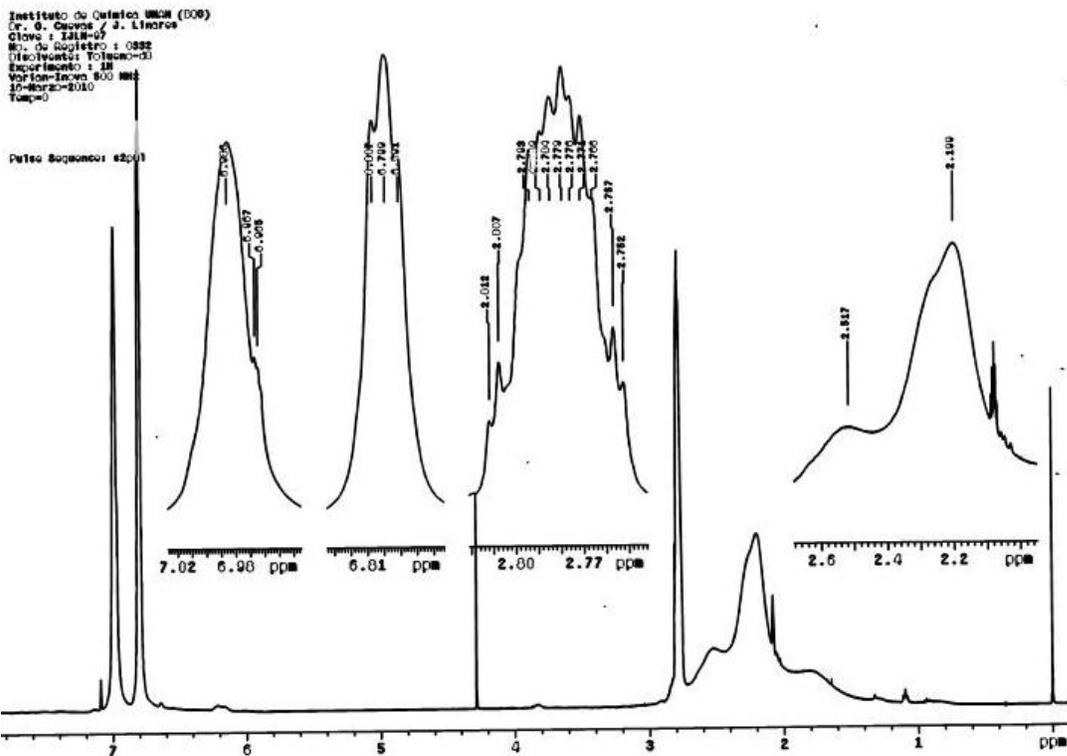
Temperatura: 20 °C



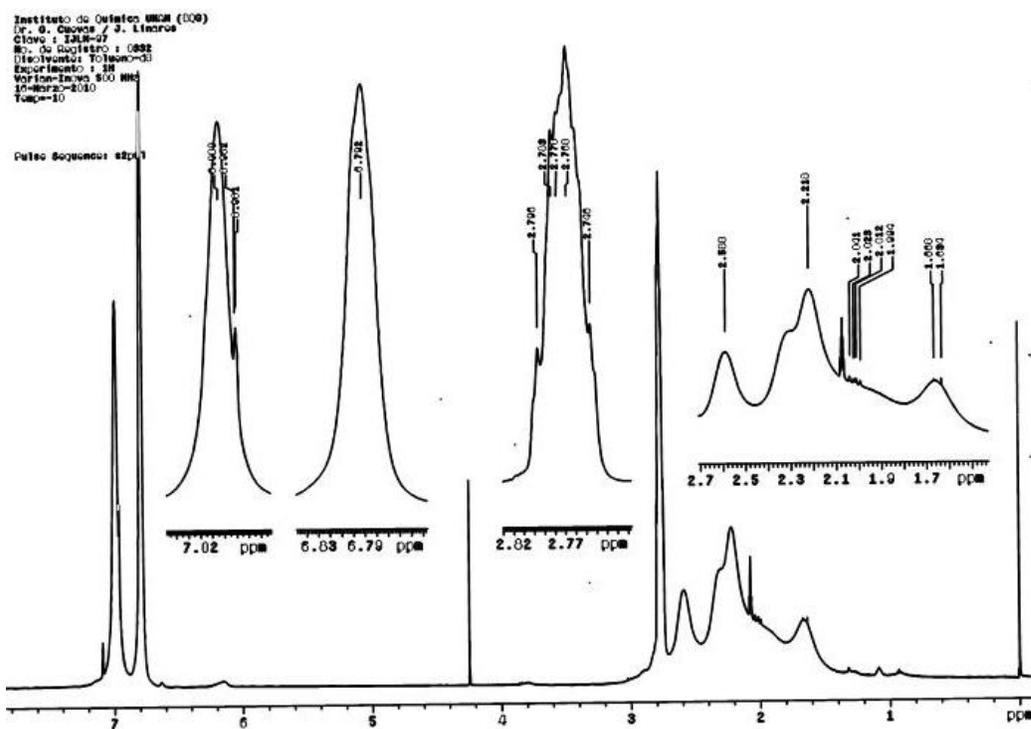
Temperatura: 10 °C



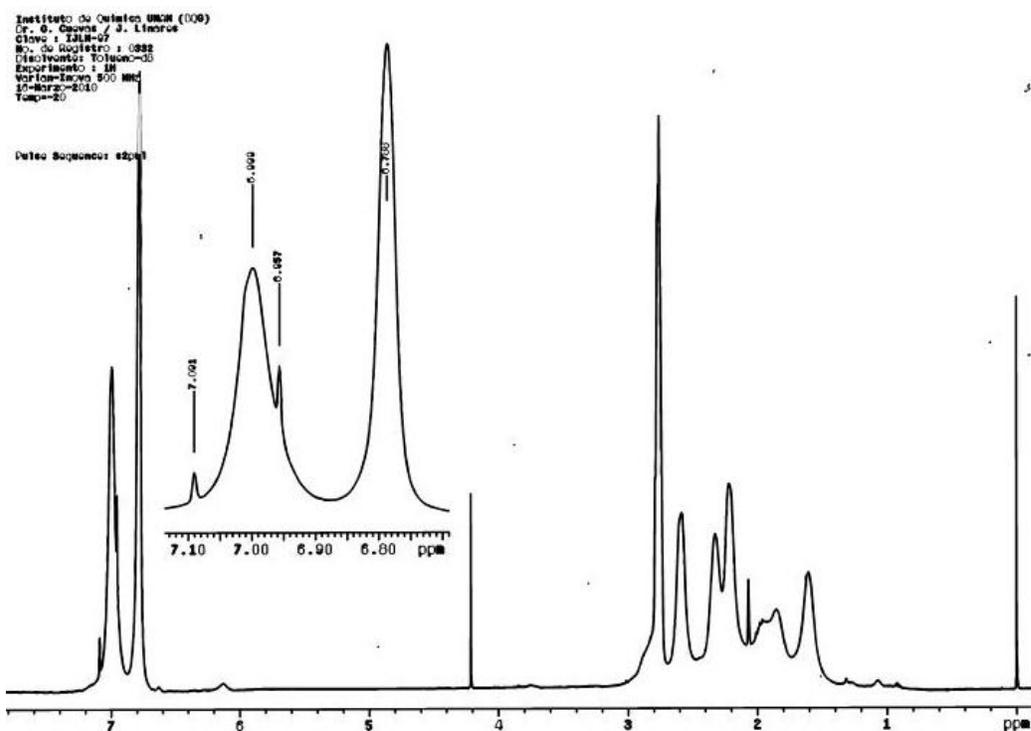
Temperatura: 0 °C



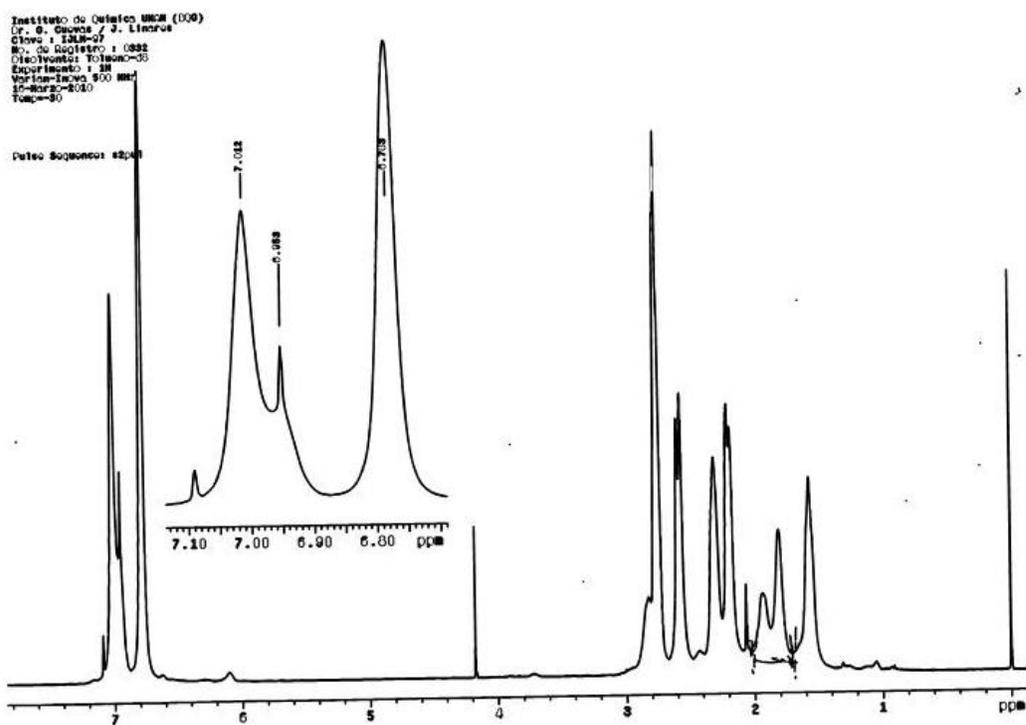
Temperatura: -10 °C



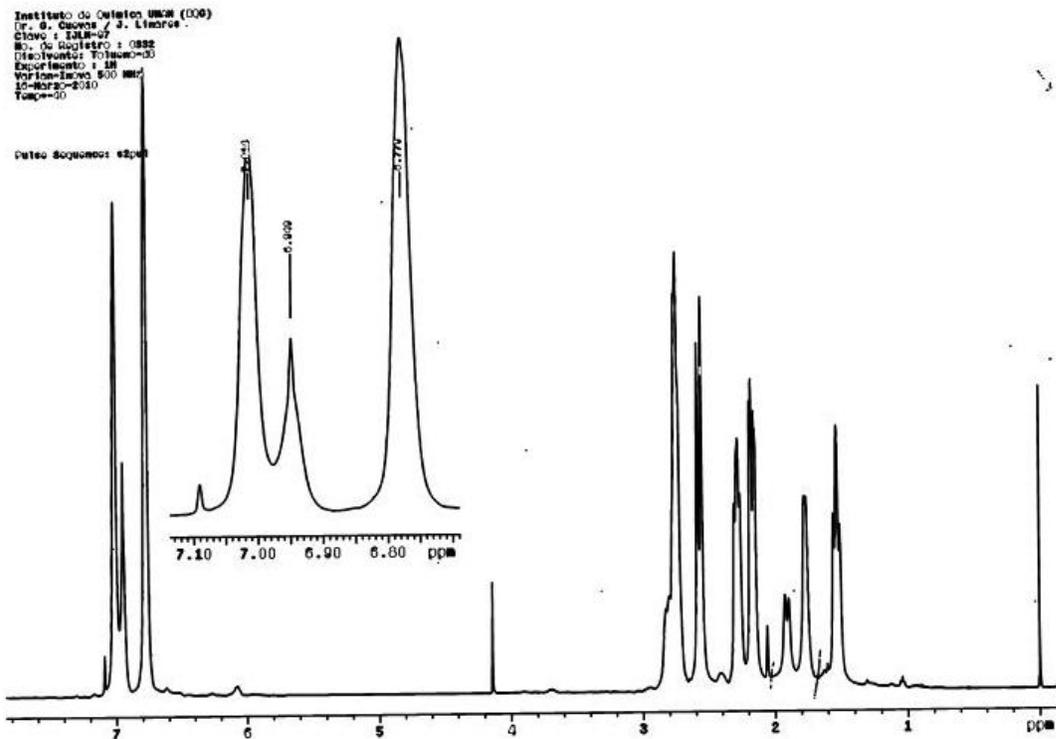
Temperatura: -20 °C



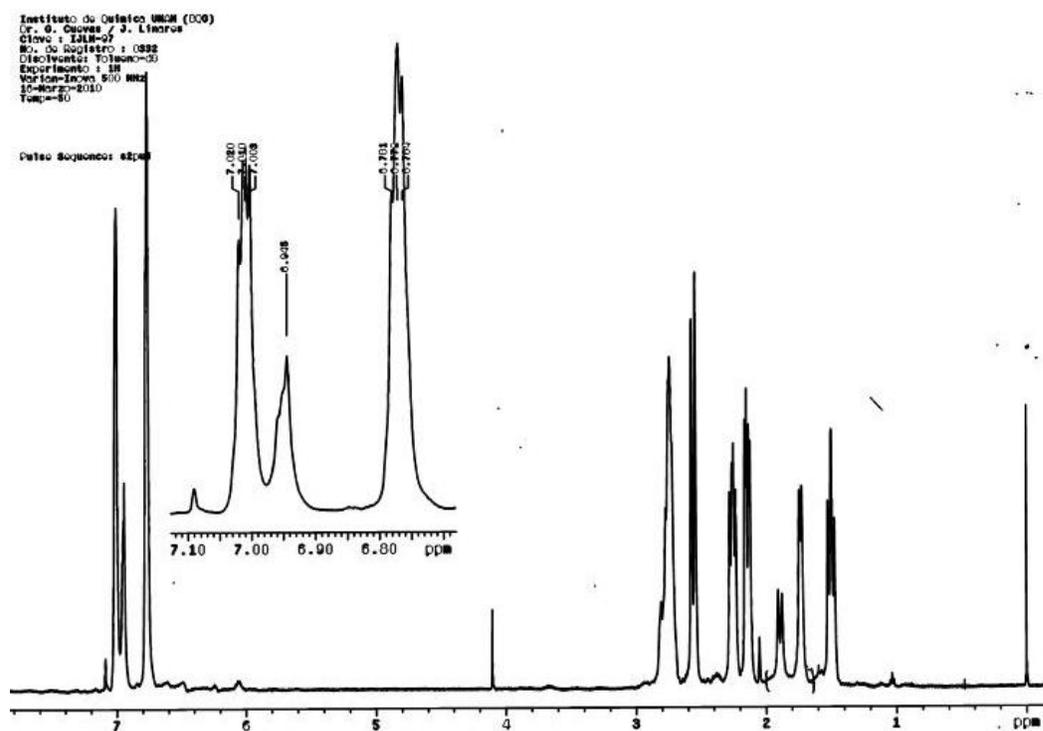
Temperatura: -30 °C



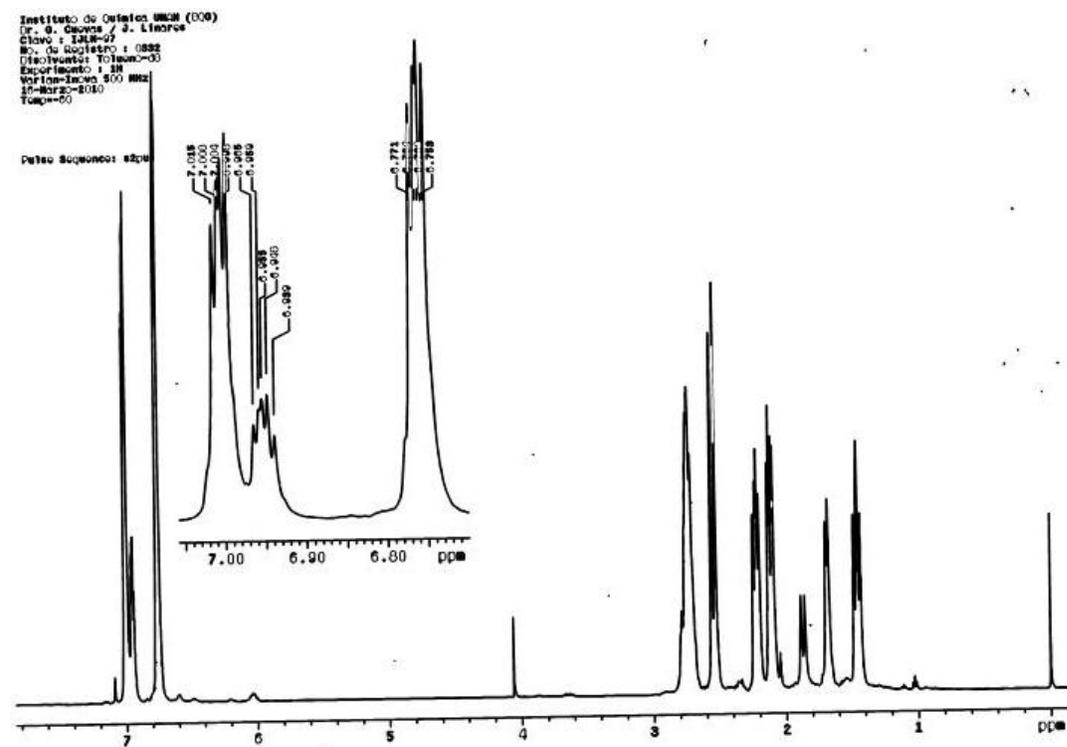
Temperatura: -40 °C



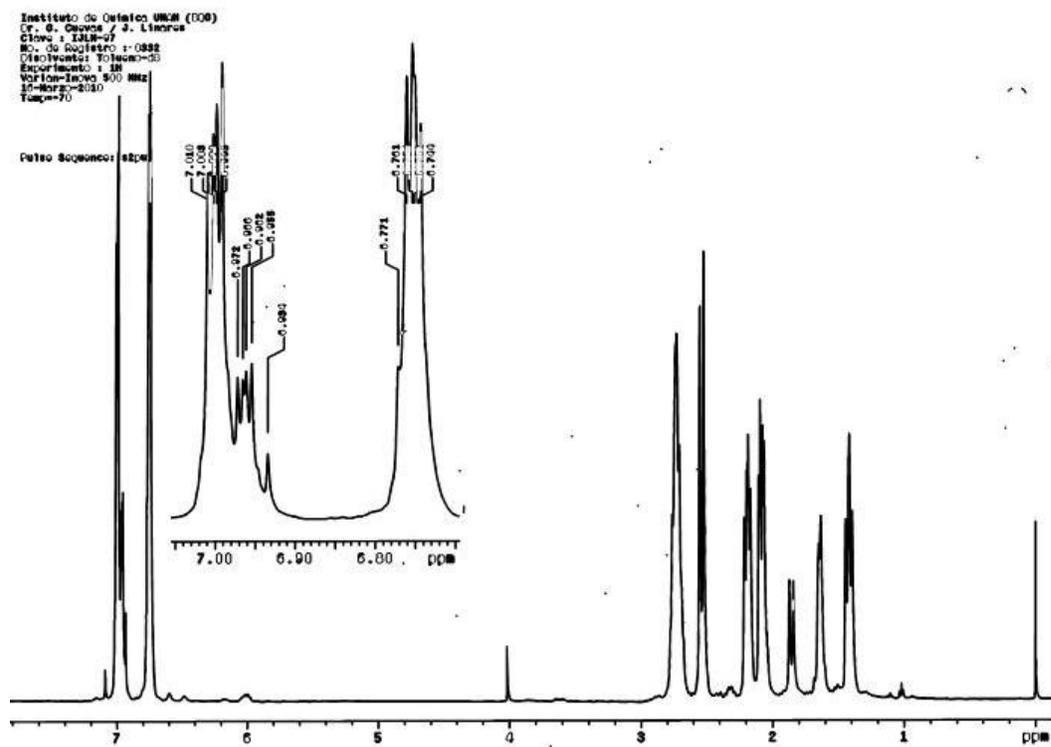
Temperatura: -50 °C



Temperatura: -60 °C



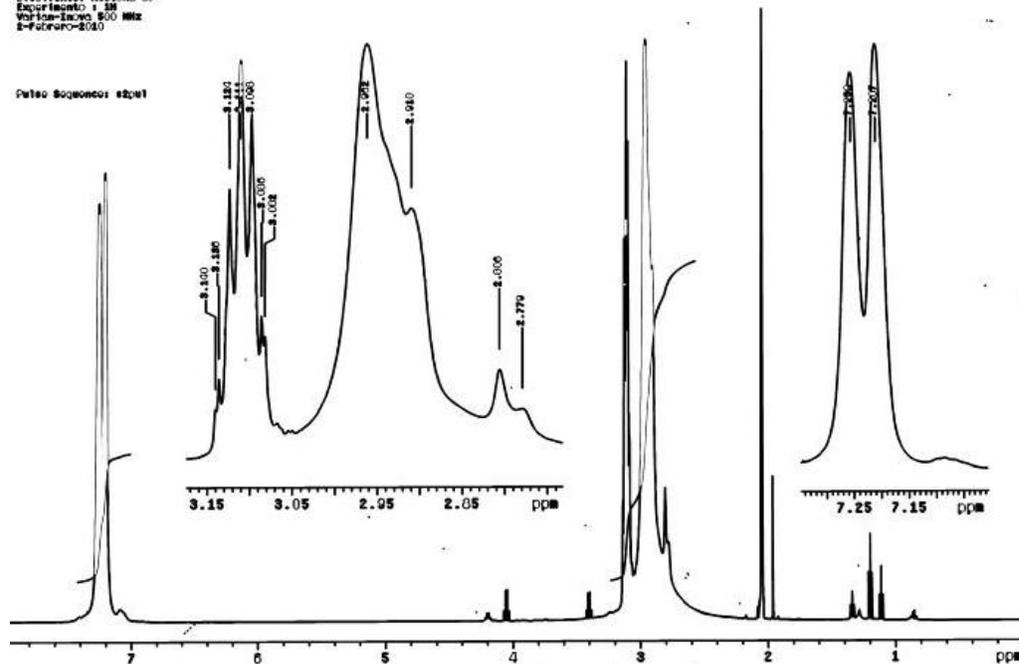
Temperatura: -70 °C



Temperatura: 25 °C

Instituto de Química UNICAMP (000)
 Dr. S. Garcia / S. L. Lima
 Clavo: 1.1418-07
 No. de Registro: 1.0182
 Descrição: Desconhecido
 Experimento: 1.01
 Variação: 1200.00 MHz
 2-Furorol-2.010

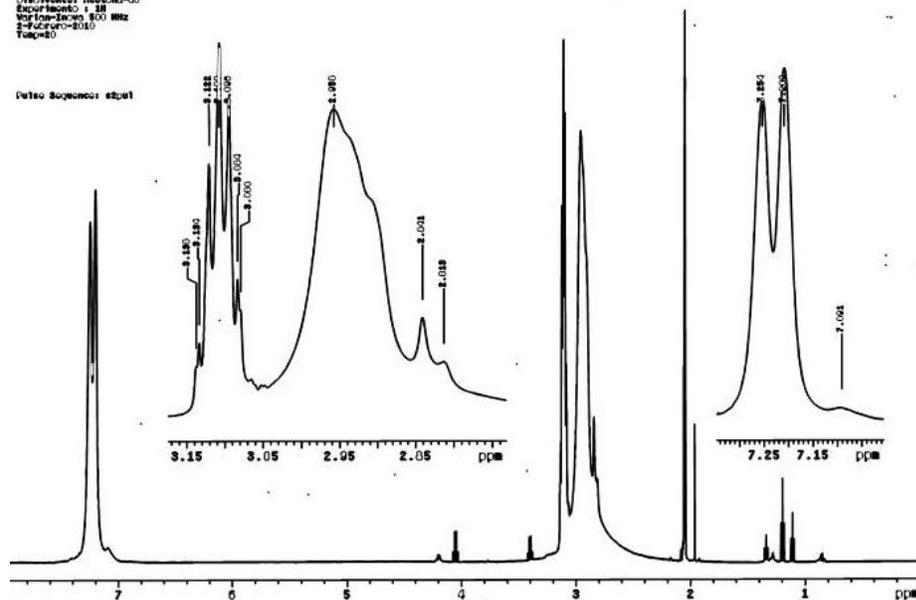
Pulso Sequencia: s2p1



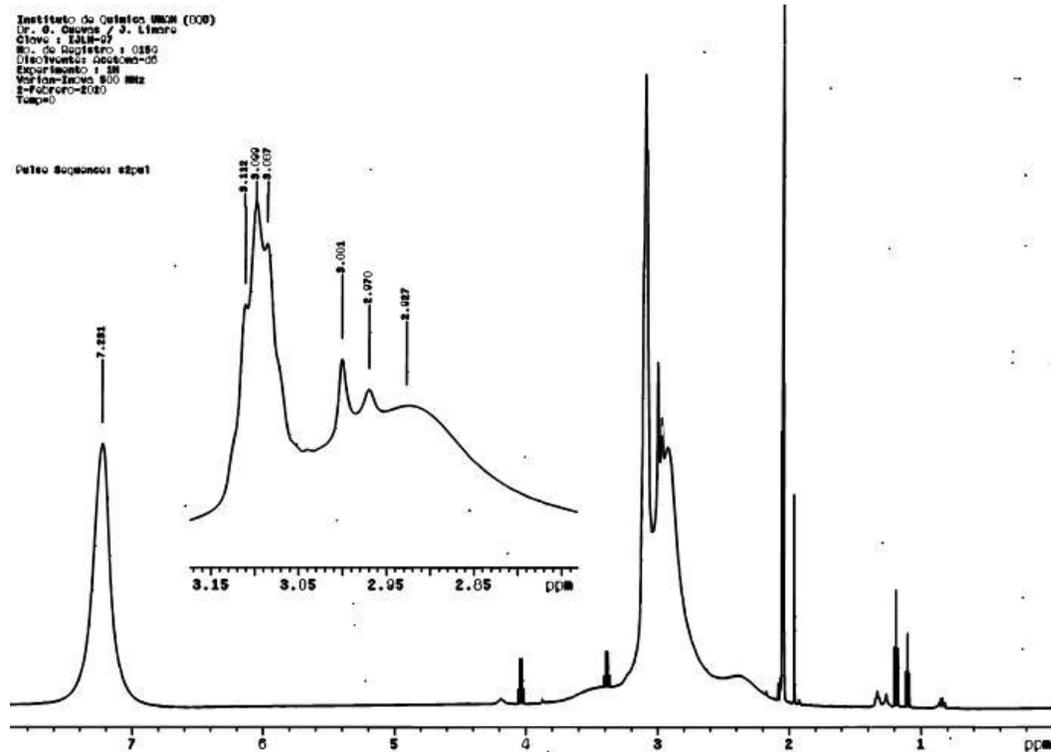
Temperatura: 20 °C

Instituto de Química UNICAMP (000)
 Dr. S. Garcia / S. L. Lima
 Clavo: 1.1418-07
 No. de Registro: 1.0182
 Descrição: Desconhecido
 Experimento: 1.01
 Variação: 1200.00 MHz
 2-Furorol-2.010
 Temp=20

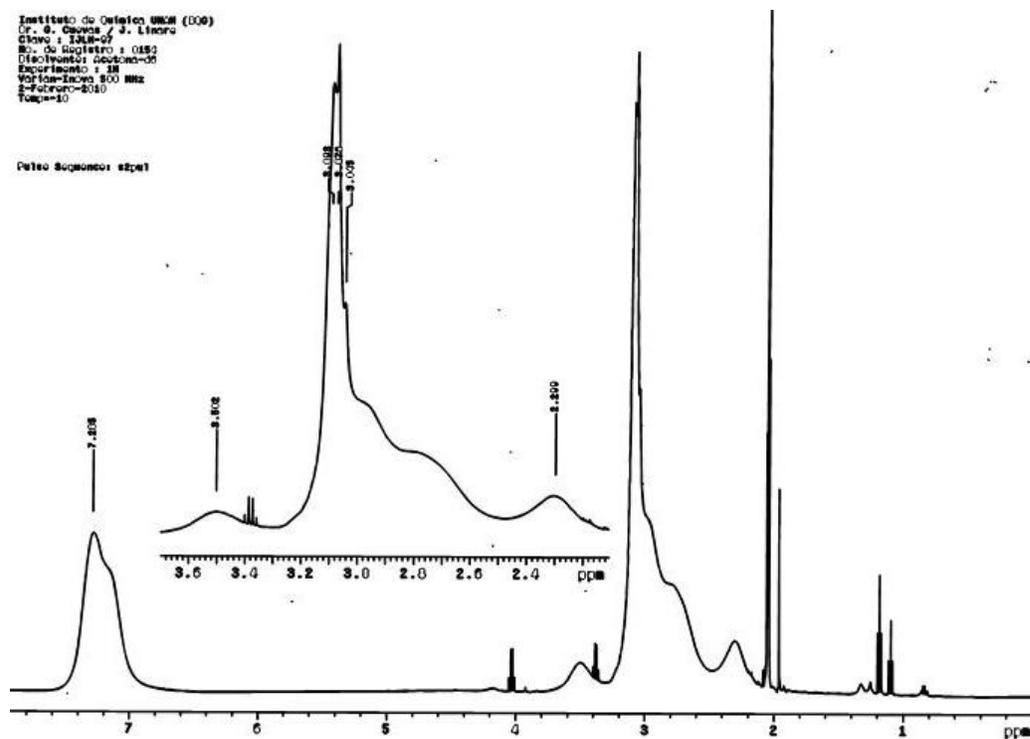
Pulso Sequencia: s2p1



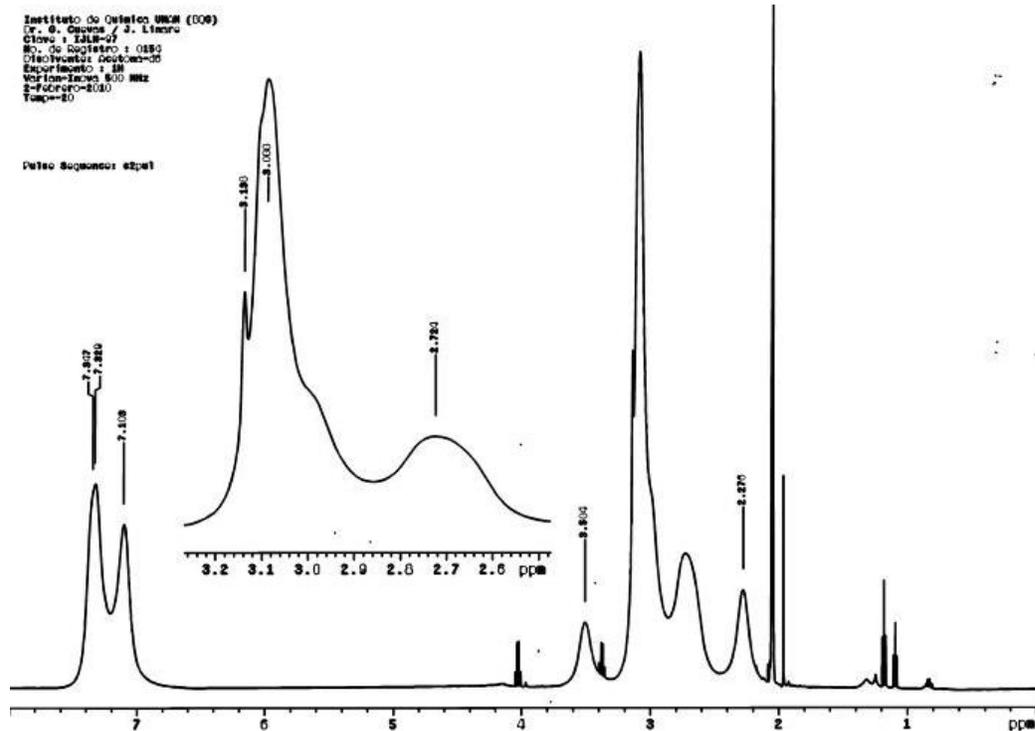
Temperatura: 0 °C



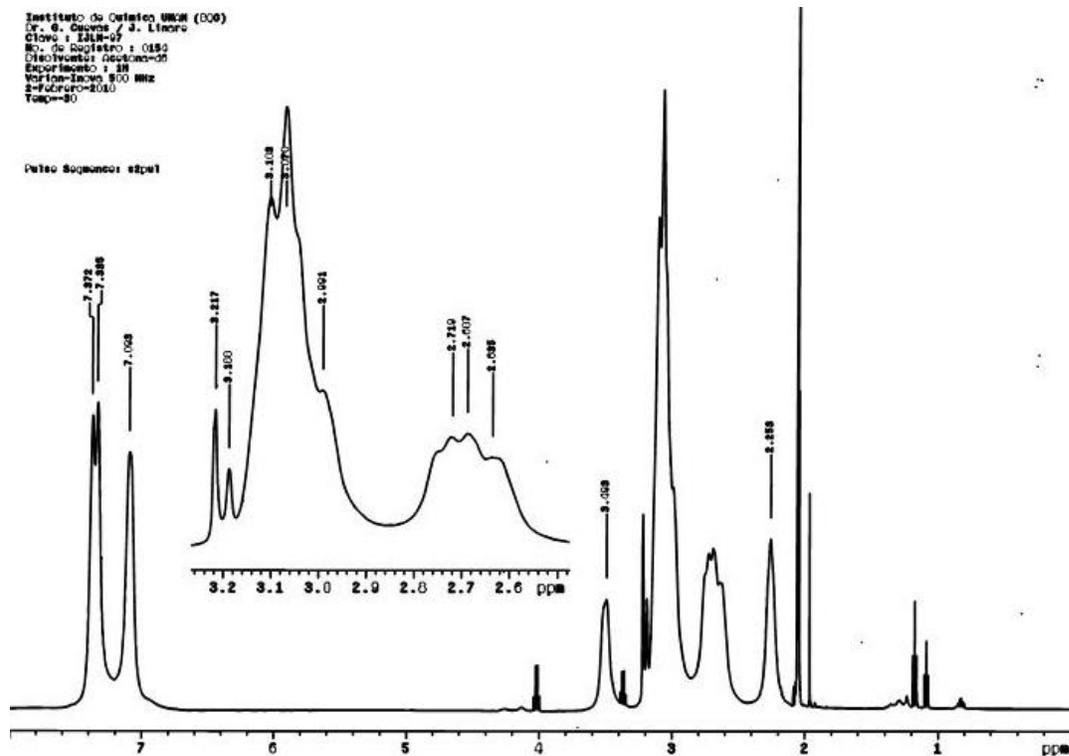
Temperatura: -10 °C



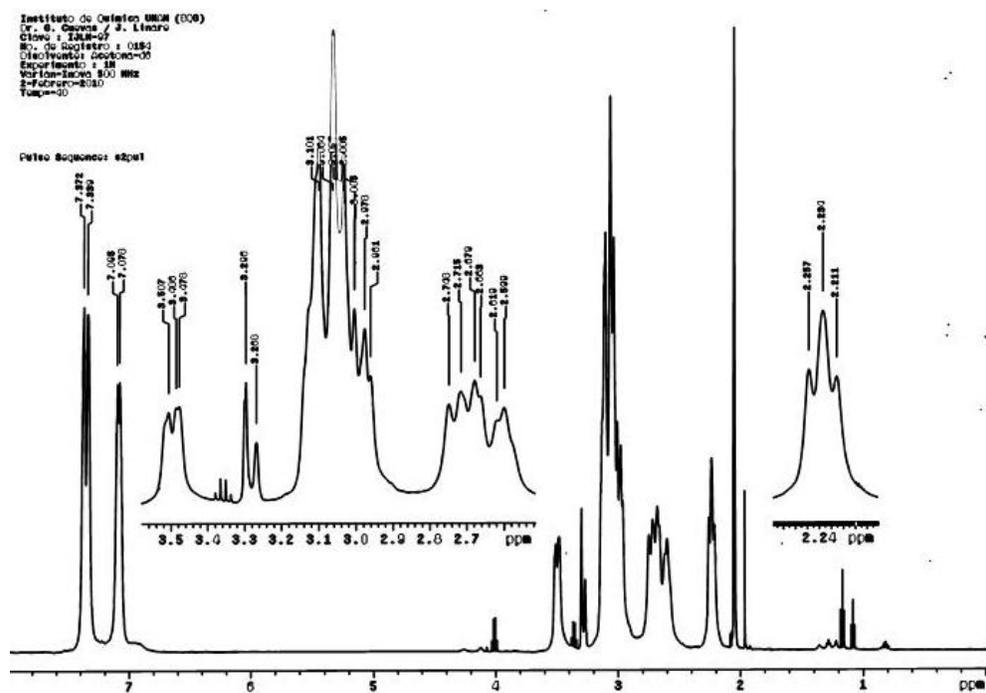
Temperatura: -20 °C



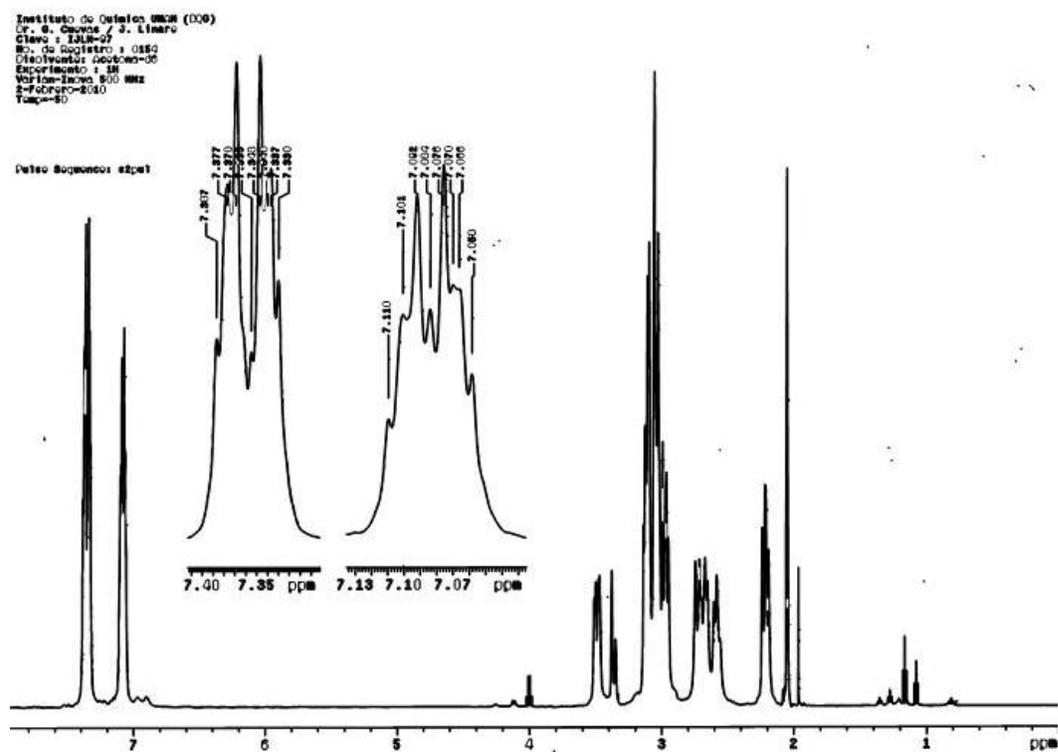
Temperatura: -30 °C



Temperatura: -40 °C



Temperatura: -50 °C



BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525
- [2] Walters M. L.; *Curren Opinion in Chemical Biology*, **2002**, *6*, 736
- [3] Burley, S. K.; Pestko, G. A.; *FEBS*, **1986**, *203*, 139
- [4] Overell, J.S. W.; Pawley, G S.; *Acta Cryst.* B38, **1982**, 1966
- [5] Liu, X; Barrett, S. A.; Kilner, C. A.; Thornton-Pett, M.; Halcrow, M. A.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 603
- [6] Ito, N.; Phillips, S. E. V.; Stevens, C.; Ogel, Z. B.; McPherson, M. J.; Keen, J. N.; Yaden, K. D. S.; Knowles, P. F.; *Nature (London)*, **1991**, *350*, 87
- [7] Stone, A. J., *The Theory of Intermolecular Forces*, **2002**, Oxford University Press
- [8] Bautista, L.; Ramirez, K.; Quiroz, B.; Rojas, A.; Cuevas, G.; *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 849
- [9] Vandebussche, S.; Díaz, D.; Fernández, M. C.; Pan, W.; Vincent, S. P.; Cuevas, G.; Cañada, F. J.; Jimenez, J.; Bartik, K.; *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 7570
- [10] Dougherty, D. A.; Kumpf, R. A.; *Science*, **1993**, *261*, 1708
- [11] Dougherty, D. A.; *Science*, **1996**, *271*, 163
- [12] Griffiths-Jones, S. R.; Searle, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8350
- [13] Sirockin, F.; Sich, C.; Improta, S.; Schaefer, M.; Saudek, V.; Froloff, N.; Karplus, M.; Dejaegere, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11073
- [14] Kumpf, R. A.; Dougherty, D. A.; *Science*, **1993**, *261*, 1708
- [15] Giner, J.; Mohamed, G. G.; Sillanpää, R.; Kivekäs, R.; Teixidor, F.; Viñas, C.; *J. Mol. Struct.*, **2006**, *787*, 121
- [16] Zhou, H. P.; Wang, P.; Hao, F. Y.; Ye, H. P.; Zhao, Q.; Zhang, R. L.; Tian, Y. P.; Wu, J. Y.; Tao, X. T.; Jiang, M. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *892*, 316
- [17] Vallee, R.; Dosiere, M.; Toussaere, E.; Zyss, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6701
- [18] Koo, C. K.; Lam, B.; Leung, S. K.; Lam, M. H. W.; Wong, W. Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16434

- [19] Harada, A.; *Supramolecular Science*, **1996**, *3*, 19
- [20] Jing, B.; Chen, X.; Wang, X.; Yang, C.; Xie, Y.; Qiu, H.; *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 9137
- [21] Roura, G.; Quiroz, B.; Aguilar, M.; Frontana, C.; Solano, A.; Gonzales, I.; Bautista, J. A.; Jimenez, J.; Cuevas, G.; *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1883
- [22] Buckingham, A. D.; Fowler, P. W.; Hutson, J. M.; *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 963
- Yadev, K. D. S.; Knowles, P. F.; *Nature (London)* **1991**, *350*, 87
- [23] Battaglia, M. R.; Buckingham, A. D.; Williams, J. H.; *Chem. Phys. Lett.*, **1981**, *78*, 421
- [24] Schauer, M.; Bernstein, E. R.; *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 3722
- [25] Hobza, P.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W.; *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 3937
- [26] Janda K. C.; Hemminger, J. C.; Winn, J. S.; Novick, S. E.; Harris, S. J.; Klemperer, W.; *J. Chem. Phys.*, **1975**, *63*, 1419
- [27] Steed, J. M.; Dixon, T. A.; Klemperer, W.; *J. Chem. Phys.*, **1979**, *70*, 4940
- [28] Jorgensen W. L.; Severance D. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4768
- [29] Hobza, P.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3500
- [30] Sinnokrot, M. O.; Valeev, E. F.; Sherrill, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10887
- [31] Smith, T.; Slipchenko, L. V.; Gordon, M. S.; *J. Phys. Chem. A*, **2008**, *112*, 5286
- [32] Arnstein, S. A.; Sherrill, C. D.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2646
- [33] Rubes, M.; Bludsky, O.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2611
- [34] Cox, E. G.; *Rev. Modern Phys.*, **1958**, *30*, 159
- [35] Cox, E. G.; Cruickshank, D. W. J.; Smith, J. A. S.; *Nature (London)*, **1955**, *175*, 766
- [36] Laatikainen, R.; Santa, H.; Hitunen, Y.; Lounila, J.; *J. Magnetic Resonance*, **1993**, *104*, 238
- [37] Law, K. S.; Schauer, M.; Bernstein, E. R.; *J. Chem. Phys.*, **1984**, *81*, 4871
- [38] McGaughey, G. B.; Gagnes, M.; Rappe, A. K.; *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 15458
- [39] Griffiths, S. R.; Searle, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8350
- [40] Tatko, C. D.; Waters, M. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9372
- [41] Marsili, S.; Chelli, R.; Schettino, V.; Procacci, P.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2673

- [42] Askew, B.; Ballester, P.; Buhr, C.; Jeong, S. K.; Jones, S.; Parris, K.; Williams, K.; Rebek, J. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1082
- [43] Sponer, J.; Leszczynsky J.; Hobza, P.; *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 5590
- [44] Butterfield, S. M.; Patel, P. R.; Walters, M. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9751
- [45] Hobza, P.; Sponer, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11802
- [46] Rutledge, L. R.; Campbell-Verduyn, L. S.; Wetmore, S. D.; *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, *444*, 167
- [47] Song, Y.; Cushman, M.; *J. Phys. Chem.*, **2008**, *112*, 9484
- [48] Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimar, T.; Mikami, M.; Tanabe, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 104
- [49] Sinnokrot, M. O.; Valeev, E. F.; Sherrill, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10887
- [50] Grover, J. R.; Walters, E. A.; Hui, E. T.; *J. Phys. Chem.*, **1987**, *91*, 3233
- [51] Williams, J. H.; *Acc. Chem. Res.*, **1993**, *26*, 593
- [52] Arunan, E.; Gutowsky, H. S.; *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 4294
- [53] Hobza, P.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W.; *J. Chem. Phys.*, **1990**, *93*, 5893
- [54] Steed, J. W.; Atwood, J. L.; *Supramolecular Chemistry*, John Wiley and Sons, LTD, **2000**
- [55] Lorenzo S.; Lewis, G. R.; Dance, I.; *New J. Chem.*, **2000**, *24*, 295
- [56] Patrick, C. R.; Prosser, G. S.; *Nature*, **1960**, *187*, 1021
- [57] Brennan, J. S.; Brown, N. M. D.; Swinton, F. L.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans 1*, **1974**, *70*, 1965
- [58] Fenby, D. V.; Scott, R. L.; *J. Phys. Chem.*, **1967**, *71*, 4103
- [59] Ripmeester J. A.; Wright, D. A.; Fyfe, C. A.; Boyd, R. K.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1978**, *74*, 1164
- [60] Overell, J. S. W.; Pawley, G. S.; *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1982**, *38*, 1966
- [61] Williams, J. H.; *Mol. Phys.*, **1991**, *73*, 113
- [62] Williams, J. H.; Cockcroft, J. K.; Fitch, A. N.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 1655

- [63] Williams J. H.; *Chem. Phys.*, **1993**, *178*, 171
- [64] Laatikainen, R.; Santa, H.; Hiltunen, Y.; Lounila, J.; *Journal of Magnetic Resonance Series A*, **1993**, *104*, 238
- [65] Hernández-Trujillo, J.; Colmenares, F.; Cuevas, G.; Costas, M.; *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, *265*, 503
- [66] Vanspeybrouck, W.; Herrebout, W. A.; van der Veken, B. J.; Lundell, J.; Perutz, R. N.; *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, 13855
- [67] Gung, B. W.; Amicangelo, J. C.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9261
- [68] Hobza, P.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 18790
- [69] Tzusuki, S.; Uchimar, T.; Mikami, M.; *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 2027
- [70] Meijer, E.J.; Sprik, M.; *J. Chem. Phys.*, **1996**, *105*, 8684
- [71] Ye, X.; Li, Z. H.; Wang, W.; Fan, K.; Xu, W.; Hua, Z.; *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, *397*, 56
- [72] Lorenzo, S.; Lewis, G. R.; Dance, I.; *New J. Chem.*, **2000**, *24*, 295
- [73] Lambert, J. B.; Mazzola, E. P.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications and Experimental Methods*; Pearson Education, New Jersey, **2002**
- [74] Oki, M.; *Application of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, Deerfield Beach, Florida, **1985**

- [75] Field, L. D.; Sternhell, S.; Kalman, J. R.; *Organic Structures from Spectra*, Fourth Edition, John Wiley and Sons, LDT, 2008
- [76] Shanan-Atidi, H.; Bar-Eli, K. H.; *J. Phys. Chem.*, 1970, 74, 961
- [77] Pons, M.; Millet, O.; *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 2001, 38, 267
- [78] Cristol, S. J.; Lewis, D. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 1476
- [79] Mataka, S.; Takahashi, K.; Hirota, T.; Takuma, K.; Kobayashi, H.; Tashiro, M.; *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4618
- [80] Mataka, S.; Mimura, T.; Lee, S. T.; Kobayashi, H.; Takahashi, K.; Tashiro, M.; *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5237
- [81] Mataka, S.; Takahashi, K.; Mimura, T.; Hirota, T.; Tkuma, K.; Kobayashi, H.; Tashiro, M.; *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2653
- [82] Mataka, S.; Mitoma, Y.; Thiemann, T.; Sawada, T.; Taniguchi, M.; Kobuchi, M.; Tashiro, M.; *Tetrahedron*, 1997, 53, 3015
- [83] Mataka, S.; Ma, J.; Thiemann, T.; Rudziński, J. M.; Tsuzuki, H.; Sawada, T.; Tashiro, M.; *Tetrahedron*, 1997, 53, 885
- [84] Coe, P. L.; Croll, B. T.; Patrick, C. R.; *Tetrahedron*, 1967, 23, 505.
- [85] gNMR Version 5.0.6.0 NMR Simulation Program, Budzelaar, P. H. M.; 2006 Ivory Soft

[86] Cuevas, G.; Cortés, F.; *Introducción a la Química Computacional*, 2003, Fondo de Cultura Economica

[87] Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*, 1999, Wiley

[88] Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003:

Wallingford, CT: Gaussian, Inc., [Frisch](#) M., [Trucks](#) G., [Cheeseman](#) J., [Scalmani](#) G., [Clemente](#) F., [Hratchian](#) H., [Caricato](#) M., [Izmaylov](#) A.; *Pittsburgh, PA*, [Fox](#) D., [Hess](#) J., [Carabatta](#) A., [Crusberg](#) A., [Gindel](#) M., [Tanch](#) K., [Tarbell](#) J., [Cei](#) J.; *Atlanta, GA: Emory University*, [Morokuma](#) K., *Jacokowski* I.; *Auburn, AL: Auburn University*, [Vince Ortiz](#), [Zakrzewski](#) S.; *Bloomington, IN: Indiana University*, [Raghavachari](#) K., *Ferguson* G., *Mayhall* N.; *Budapest, Hungary: Eötvös Loránd Tudományegyetem (ELTE)*, [Farkas](#), Ö; *Detroit, MI: Wayne State University*, [Schlegel](#) B., *Birkholz* A.; *Houston, TX: Rice University*, [Scuseria](#) G., *Diaconu* C., *Henderson* T., *Paier* J., *Jiminez-Hoyos* C., *Rusakov* A., *Tsuchimochi* T.; *Kyoto, Japan: Kyoto University*, [Nakatsuji](#) H., [Ehara](#) M.; *London, UK: Imperial College*, [Robb](#) M., *Bearpark* M.; *Middletown, CT: Wesleyan University*, [Petersson](#) G.; *Nancy, France: Université Henri Poincaré*, *Ogliaro* F.; *Naples, Italy: Università degli Studi di Napoli "Federico II"*, [Improta](#) R., *Rega* N.; *Paris, France: École Nationale Supérieure de Chimie de Paris (Chimie ParisTech)*, [Adamo](#) C.; *Parma, Italy: Università degli Studi di Parma*, [Cammi](#) R.; *Pisa, Italy: Università di Pisa*, [Barone](#) V., [Mennucci](#) B., [Tomasi](#) J.; *Seattle, WA: University of Washington*, [Li](#) X.; *Stevenson, MD: Stevenson University*, [Sonnenberg](#) J.; *York, PA: York College*, [Foresman](#) J.