



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y CENTRO DE
QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS

Posgrado en Ciencias Químicas

T E S I S

Análisis del comportamiento del enlace de hidrógeno intramolecular en lactamas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina

Presenta:

Sandra MEJÍA CABILDO

Para obtener el grado de
Maestría en Ciencias Químicas
(Fisicoquímica)

Director de Tesis:

Dr. Julio Manuel HERNÁNDEZ PÉREZ

Asesor de Tesis:

Dr. Fernando SARTILLO PISCIL

Puebla, Pue. Noviembre de 2017

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de Maestría otorgada con número (CVU/Becario): 697439/581648.

Al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la Red de Laboratorios Nacionales CONACyT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica.

Se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del Programa II. Investigación y Posgrado. Aseguramiento de la calidad en el Posgrado. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2013-2017.



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Henoc Flores Segura, Dra. Rosa Luisa Meza León, Dr. Juan Manuel Solano Altamirano y Dr. Jacinto Sandoval Lira, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Análisis del comportamiento del enlace de hidrogeno intramolecular en lactamas derivadas del auxiliar quirral α -metilbencilamina”**, que presenta la alumna **Sandra Mejía Cabildo** para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los ocho días del mes de noviembre del año dos mil diecisiete.

ATENTAMENTE

Dr. Henoc Flores Segura

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. Juan Manuel Solano Altamirano

Dr. Jacinto Sandoval Lira

80  **AÑOS**

Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas
Instituto de Ciencias (ICUAP)

Ciudad Universitaria
Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570
01 (222) 229 55 00 Ext. 7397
posgrado.quimica@correo.buap.mx

Dedicado a todas aquellas personas que han contribuido a mi formación tanto profesional como personal.

A los profesores que se convirtieron en amigos, a los amigos que se convirtieron en familia, a mi familia que nunca se ha cansado de apoyarme. Cada uno de ustedes está reflejado en los pasos que doy en una vereda a veces pedregosa, a veces llana y en calma.

Todas sus enseñanzas, regaños, vivencias y carantoñas no se irán al viento, por el contrario, sabré cuidarlas y reunir las gota a gota hasta formar un inmenso océano.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron expuestos en:

- Cuarto Encuentro Interno con la Calorimetría, bajo el nombre “Estudio de la energía del enlace de hidrógeno intramolecular en lactamas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina”, llevado a cabo en la Facultad de Ciencias Químicas, BUAP.
- XV Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, bajo el nombre de “Estudio de la energía del enlace de hidrógeno intramolecular en lactamas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina”, llevado a cabo en la ciudad de Mérida, Yucatán.
- XVI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, bajo el nombre de “Estudio del enlace de hidrógeno intramolecular C – H \cdots O en lactamas derivadas de la α -metilbencilamina”, llevado a cabo en la ciudad de Puebla, Puebla.

y publicados en:

- Mejía S., Hernández-Pérez J. M., Sandoval-Lira J., y Sartillo-Piscil F., *Molecules* 22, 361 (2017).

*... Lost in thought and lost in time
While the seeds of life and the seeds of change were planted
Outside the rain fell dark and slow
While I pondered on this dangerous but irresistible pastime
I took a heavenly ride through our silence
I knew the moment had arrived
For killing the past and coming back to life...*

Coming Back To Life. Pink Floyd

Resumen

El enlace de hidrógeno intramolecular (EHI) es una interacción débil importante, que puede contribuir en la estabilidad molecular e influir en las reacciones químicas. Para estudiar la naturaleza de la interacción de EHI, se analizaron una serie de lactamas derivadas del auxiliar quirral α -metilbencilamina (con anillos de tres hasta ocho miembros). Para ello, se utilizaron los métodos MP2/cc-pVDZ y DFT/aug-cc-pVDZ (DFT=B3LYP, ω B97XD, B97D). Los análisis teóricos incluyen el método Abierto-Cerrado (OCM), el uso de parámetros geométricos (PG), el índice de interacciones no covalentes (NCI), la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) y el método de orbitales naturales de enlace (NBO). La energía obtenida a partir de los métodos OCM y PG, muestra que el tamaño del anillo de la lactama determina si el EHI se forma o no (solamente las lactamas con 5-8 miembros en el anillo presentan EHI). Se descartó la presencia de un EHI en la α -lactama y β -lactama con el uso de NCI y QTAIM. Por el contrario, a través de NCI, se encontró una interacción muy débil de carácter atractivo en la γ -lactama, la cual puede indicar la presencia de un EHI. El análisis NBO revela que el efecto dominante en esta interacción es la rehibridación del átomo de C y la polarización del enlace C-H, las cuales acortan la distancia del enlace C-H y provocan un corrimiento en el IR, conocido como *Blue-shifting*.

Abstract

The intramolecular hydrogen bond (IHB) is an important weak interaction, as it can contribute to the molecular stability and to drive the outcome of chemical reactions. In order to study the nature of the IHB interaction, we analyzed a series of lactams derived from the chiral auxiliary α -methylbenzylamine (from three to eight-membered rings). For this, we used a combination of several methods (MP2, B3LYP, ω B97XD, B97D) and basis (cc-pVDZ, aug-cc-pVDZ). Our theoretical analyses include the Open-Closed Method (OCM), Geometric Parameters (GP), Non-covalent interactions (NCI), Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) and Natural Bond Orbitals (NBO). From the energies, as given by the OCM and GP methods, we observed that the ring size of the lactam determine whether or not the IHB is formed (only the lactams with 5-8 ring members show an IHB). Using NCI and QTAIM, we discarded the presence of the IHB in the α -lactam and the β -lactam. On the other hand, through NCI, we found a weak attractive interaction, which might indicate the presence of an IHB in the γ -lactam. The NBO analysis revealed that the dominant effect in this interaction is the rehybridation of a C atom and the polarization in the C-H bond, which shortens the C-H bond distance and causes an IR blue-shifting.

Contenido

| | |
|--|--------------|
| Índice de Figuras | xviii |
| Índice de Tablas | xxi |
| 1 Introducción | 1 |
| 2 Marco Teórico | 7 |
| 2.1 Antecedentes | 7 |
| 2.1.1 Evidencia cristalográfica de la existencia del enlace de hidrógeno . . . | 11 |
| 2.1.2 Fuerza del enlace de hidrógeno | 13 |
| 2.1.3 Propiedades espectroscópicas del enlace de hidrógeno | 16 |
| 2.2 El enlace de hidrógeno intramolecular | 19 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.2.1 | Métodos conformacionales | 20 |
| 2.2.2 | Uso de parámetros geométricos y experimentales | 23 |
| 2.2.3 | Teoría cuántica de átomos en moléculas | 24 |
| 2.2.4 | Índice de interacciones no covalentes | 27 |
| 2.2.5 | Orbitales naturales de enlace | 31 |
| 2.3 | Hiperconjugación e hibridación del enlace de hidrógeno | 37 |
| 2.3.1 | Hiperconjugación | 37 |
| 2.3.2 | Hibridación | 39 |
| 2.4 | Corrimiento de la señal del enlace de hidrógeno | 40 |
| 2.5 | Métodos de estructura electrónica | 42 |
| 2.5.1 | Teoría de los funcionales de la densidad | 42 |
| 2.5.2 | Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset | 45 |
| 2.5.3 | Conjuntos base | 47 |
| 2.6 | Cargas de Mulliken | 51 |
| 3 | Objetivos | 53 |
| 3.1 | Objetivo general | 53 |
| 3.1.1 | Objetivos particulares | 54 |
| 4 | Metodología | 55 |
| 5 | Resultados | 57 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 5.1 | Análisis conformacional | 58 |
| 5.2 | Energía del enlace de hidrógeno intramolecular | 63 |
| 5.2.1 | OCM | 63 |
| 5.2.2 | Parámetros geométricos | 64 |
| 5.3 | Desplazamientos de señal | 66 |
| 5.3.1 | Frecuencias del EHI | 66 |
| 5.3.2 | Desplazamiento RMN | 68 |
| 5.4 | Teoría cuántica de átomos en moléculas | 70 |
| 5.5 | Índice de interacciones no covalentes | 74 |
| 5.6 | Orbitales naturales de enlace | 80 |
| 5.7 | Análisis de cargas | 85 |
| 6 | Conclusiones | 89 |
| A | Resultados Numéricos | 91 |
| B | Resultados Gráficos | 103 |
| | Bibliografía | 135 |

Índice de Figuras

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Estereoselectividad en la reacción Diels-Alder propuesta por Corey. | 3 |
| 1.2 | Equilibrio conformacional de 2 en una reacción de radicales libres. | 3 |
| 1.3 | Control estereoquímico de la reacción de ciclación 5-exo-trig mediada por un enlace de hidrógeno. | 4 |
| 1.4 | Sistemas de estudio derivados de la α -metilbencilamina. | 4 |
| 1.5 | (a) Estructura cerrada. (b) Estructura abierta. | 5 |
| 2.1 | Ejemplos de grupos donadores/aceptores. | 10 |
| 2.2 | Dímero de agua. d es la distancia $H \cdots O$, D es la distancia $O \cdots O$ y θ es el ángulo $O - H \cdots O$ | 10 |
| 2.3 | Enlace de hidrógeno propio entre la guanina (G) y la citosina (C), dos de los pares de bases del ADN. | 12 |

| | | |
|------|---|----|
| 2.4 | Enlace de hidrógeno impropio intramolecular. | 12 |
| 2.5 | Clasificación del puente de hidrógeno bajo la perspectiva de Desiraju. | 16 |
| 2.6 | Representación esquemática del potencial de un enlace de hidrógeno. | 17 |
| 2.7 | Formas abiertas obtenidas por la rotación del grupo <i>hidrógeno-aceptor</i> (A) o del <i>hidrógeno-donador</i> (D) de la forma cerrada del sistema. | 20 |
| 2.8 | Ejemplo de confórmeros usados para el método GCM. A : estructura cerrada. B-C : confórmeros construidos con parámetros geométricos similares a la estructura cerrada | 21 |
| 2.9 | Ejemplo de cuatro confórmeros usados en el método de rotámeros relativos | 22 |
| 2.10 | Parámetros geométricos del enlace de hidrógeno. | 23 |
| 2.11 | Mapa de contorno de la densidad electrónica de la molécula de agua por el método de Bader. | 25 |
| 2.12 | (a) Gráfico del gradiente reducido de la densidad <i>vs</i> la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano, (b) Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. | 29 |
| 2.13 | (a) Gráfico del gradiente reducido de la densidad <i>vs</i> la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano, (b) Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. | 30 |
| 2.14 | Diagrama de orbitales moleculares. | 35 |
| 2.15 | Disminución de la energía debido a la interacción hiperconjugativa entre los orbitales σ_{C-H} y σ_{C-H}^* | 38 |
| 2.16 | Corrimientos al azul y rojo, explicado por Mo et al. | 40 |
| 5.1 | Distancia $O \cdots H$ en los confórmeros cerrados. | 59 |

| | | |
|------|---|----|
| 5.2 | Esquema general de la resonancia de las lactamas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina. | 59 |
| 5.3 | Distancia C ₂ – H en los conformeros cerrados. | 60 |
| 5.4 | El átomo de nitrógeno con hibridación sp ³ se aproxima a la geometría sp ² a medida que crece el anillo de la lactama. | 61 |
| 5.5 | Ángulo C – H ··· O. | 61 |
| 5.6 | Correlación del %RIS para el enlace C ₂ – H y la distancia C – H ··· O. | 67 |
| 5.7 | Desplazamiento en la señal C – H en RMN (B3LYP/6 – 31G(d)). | 69 |
| 5.8 | Gráfico molecular donde se observa la ausencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes de la interacción en la lactama 1 | 70 |
| 5.9 | Gráfico molecular donde se observa la ausencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes de la interacción en la lactama 2 | 71 |
| 5.10 | Gráfico molecular donde se observa la ausencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes de la interacción en la lactama 3 | 71 |
| 5.11 | Gráfico molecular donde se observa la presencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes en el enlace de hidrógeno en la lactama 4 | 72 |
| 5.12 | Gráfico molecular donde se observa la presencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes en el enlace de hidrógeno en la lactama 5 | 73 |
| 5.13 | Gráfico molecular donde se observa la presencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes en el enlace de hidrógeno en la lactama 6 | 73 |
| 5.14 | Gráfico del gradiente reducido de la densidad <i>vs</i> la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 1 | 74 |

| | | |
|------|--|----|
| 5.15 | Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 2 . | 75 |
| 5.16 | Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 3 . | 75 |
| 5.17 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 3 . | 76 |
| 5.18 | Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 4 . | 76 |
| 5.19 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 4 . | 77 |
| 5.20 | Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 5 . | 77 |
| 5.21 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 5 . | 78 |
| 5.22 | Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 6 . | 78 |
| 5.23 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 6 . | 79 |
| 5.24 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama 3 . | 80 |
| 5.25 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama 4 . | 81 |
| 5.26 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama 5 . | 82 |
| 5.27 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama 6 . | 83 |
| 5.28 | Relación entre la distancia $H \cdots O$ y porcentaje del carácter s del C. | 84 |

| | | |
|------|---|-----|
| 5.29 | Relación entre la distancia $H \cdots O$ y la energía de estabilización $E(2)$ | 84 |
| 5.30 | Relación entre la distancia $H \cdots O$ y la carga en los átomos de carbono e hidrógeno. | 87 |
| 1 | Parámetros geométricos: a) Distancia $O \cdots H$, b) Distancia $C - H$, c) Ángulo $C_2 - H \cdots O$ | 104 |
| 2 | Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno. | 105 |
| 3 | Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno. | 106 |
| 4 | Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno. | 107 |
| 5 | Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno. | 108 |
| 6 | Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 2 | 109 |
| 7 | Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 2 | 110 |
| 8 | Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 3 | 111 |
| 9 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 3 | 112 |
| 10 | Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 4 | 113 |

| | | |
|----|---|-----|
| 11 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 4 | 114 |
| 12 | Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 5 | 115 |
| 13 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 5 | 116 |
| 14 | Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 6 | 117 |
| 15 | Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 6 | 118 |
| 16 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ | 119 |
| 17 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ | 120 |
| 18 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ | 121 |
| 19 | Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ | 122 |
| 20 | Relación entre la distancia $H \cdots O$ y porcentaje del carácter s del C. | 123 |
| 21 | Relación entre la distancia $H \cdots O$ y la energía de estabilización $E(2)$ | 124 |
| 22 | Relación entre la distancia $H \cdots O$ y la carga en los átomos de carbono e hidrógeno. | 125 |

Índice de Tablas

| | | |
|-----|---|----|
| 2.1 | Tipos de enlace de hidrógeno bajo los criterios de Kaplan. | 13 |
| 2.2 | Clasificación de enlaces de hidrógeno bajo los criterios de Jeffrey. | 14 |
| 2.3 | Clasificación de los enlaces NBO. | 33 |
| 2.4 | Tipos de orbitales atómicos. | 48 |
| 5.1 | Valores del ángulo diedro ϕ entre $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$ | 62 |
| 5.2 | Valores de las energías relativas del método OCM expresadas en kJ/mol. . . . | 63 |
| 5.3 | Valores de las energías relativas del método de parámetros geométricos expresadas en kJ/mol. | 64 |
| 5.4 | Frecuencias calculadas de la vibración del enlace $C_2 - H$ y sus desplazamientos del infrarrojo (<i>%RIS</i>). | 67 |

| | | |
|------|---|----|
| 5.5 | Desplazamiento en la señal C – H en RMN (B3LYP/6 – 31G(d)). | 68 |
| 5.6 | Valores de $\rho(r)$ y $\nabla^2\rho(r)$ en el BCP del enlace C – H \cdots O. | 72 |
| 5.7 | Distancia C ₂ – H y resultados del cálculo NBO. | 81 |
| 5.8 | Carga en el átomo de N ₃ | 85 |
| 5.9 | Carga en el átomo de C ₄ | 86 |
| 5.10 | Carga en el átomo de O ₅ | 86 |
| 5.11 | Distancias C ₂ – H, H \cdots O y carga NBO del enlace C ₂ – H. | 87 |
| A.1 | Distancia O \cdots H (Å). | 92 |
| A.2 | Distancia O = C ₄ (Å). | 92 |
| A.3 | Distancia N – C ₂ (Å). | 93 |
| A.4 | Distancia C ₂ – H (Å). | 93 |
| A.5 | Distancia <i>donador-aceptor</i> C \cdots O (Å). | 94 |
| A.6 | Ángulo C ₂ – H \cdots O. | 94 |
| A.7 | Ángulo diedro ϕ entre H ₁ – C ₂ – N ₃ – C ₄ usando B3LYP/aug-cc-pVDZ. . . . | 95 |
| A.8 | Ángulo diedro ϕ entre H ₁ – C ₂ – N ₃ – C ₄ usando MP2/cc-pVDZ. | 95 |
| A.9 | Ángulo diedro ϕ entre H ₁ – C ₂ – N ₃ – C ₄ usando ω B97XD/aug-cc-pVDZ. . . | 96 |
| A.10 | Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para B3LYP/aug-cc-pVDZ. 96 | |
| A.11 | Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para MP2/cc-pVDZ. . . | 97 |
| A.12 | Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para ω B97XD/aug-cc- pVDZ. | 97 |

| | |
|---|-----|
| A.13 Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para B97D/aug-cc-pVDZ. | 98 |
| A.14 Distancias C – H y sus frecuencias usando B3LYP/aug-cc-pVDZ. | 99 |
| A.15 Distancias C – H y sus frecuencias usando MP2/cc-pVDZ. | 99 |
| A.16 Distancias C – H y sus frecuencias usando ω B97XD/aug-cc-pVDZ. | 100 |
| A.17 Distancia C ₂ – H y resultados del cálculo NBO para B3LYP/aug-cc-pVDZ. . | 101 |
| A.18 Distancia C ₂ – H y resultados del cálculo NBO para MP2/cc-pVDZ. | 101 |
| A.19 Distancia C ₂ – H y resultados del cálculo NBO para ω B97XD/aug-cc-pVDZ. | 102 |
| A.20 Distancia C ₂ – H y resultados del cálculo NBO para B97D/aug-cc-pVDZ. . . | 102 |

Introducción

La ciencia está hecha de datos, como una casa de piedras. Pero un montón de datos no es ciencia más de lo que un montón de piedras una casa.

Henri Poincaré

Existe un gran número de publicaciones resultado de aportaciones tanto experimentales como teóricas, las cuales buscan analizar el comportamiento y el origen del enlace de hidrógeno. Hasta el día de hoy, la importancia del enlace de hidrógeno en la química es fundamental para la interpretación y el entendimiento de ciertos comportamientos moleculares, sea en estado sólido o en reacciones químicas en solución.

Alrededor de 1900 se intentó explicar el comportamiento anómalo que presentaban algunas sustancias, por ejemplo: puntos de ebullición elevados en relación con su baja masa molecular. Con este fin, Latimer y Rodebush propusieron en 1920 la existencia del puente de hidrógeno en el agua [1]. Sin embargo, Pauling atribuye la primera mención del concepto puente de

hidrógeno a T. S. Moore y T. F. Winmill, quienes en 1912 justificaron así la basicidad de los hidróxidos de trimetilamonio y tetrametilamonio [2].

El estudio de los puentes de hidrógeno llevó a la descripción de ellos en diversos medios de publicación escrita, donde se detallaba que estaban conformados en su mayoría por átomos de nitrógeno, oxígeno o flúor enlazados covalentemente al hidrógeno, y éste interaccionando con otro átomo de nitrógeno, oxígeno o flúor. En años posteriores, diversos trabajos demostraron la existencia de puentes de hidrógeno ligeramente distintos, puesto que se presentaba un átomo de electronegatividad similar a la del hidrógeno, unido covalentemente a éste, cambiando la perspectiva que se tenía hasta ese momento.

Los enlaces de hidrógeno, sean intermoleculares o intramoleculares, pueden influir en la dirección en la que suceden las reacciones químicas. En 1996, Corey propuso que la estereoselectividad de las reacciones Diels-Alder catalizadas por un complejo quiral de boro están controladas por la formación de un estado de transición (**ET**) que contiene una interacción $C - H \cdots O$ [3,4] entre **1** con 2-bromoacroleína y ciclopentadieno (*Figura 1.1*). En dicho **ET**, el hidrógeno del formilo se encuentra cerca del átomo de oxígeno, quien a su vez se encuentra unido al átomo de boro por un enlace del tipo $C - H \cdots O$, debido al par de electrones libres del oxígeno.

Uno de los papeles importantes que funge el enlace de hidrógeno intramolecular es en la estabilización de una molécula. En años recientes, los miembros del laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP, propusieron que el equilibrio conformacional de la acetamida quiral **2** (derivada de la (*S*)- α -metilbencilamina) presenta un puente de hidrógeno intramolecular que estabiliza el rotámero **Z-2** (*Figura 1.2*) [5]. En publicaciones posteriores, plantearon que la interacción $C - H \cdots O$ debe ser la responsable de la estereoselectividad en la reacción del radical α -amídico **6a** para la formación de pirrolidinas quirales **7**, empleadas en la síntesis enantiopura de pregabalina **8** (*Figura 1.3*) [6].

Llevando a cabo una colaboración con el grupo de investigación del laboratorio de Fisiocoquímica Teórica, también perteneciente a la Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP, se realizó una serie de estudios teóricos en amidas alílicas [7] y en una serie de aminas cíclicas

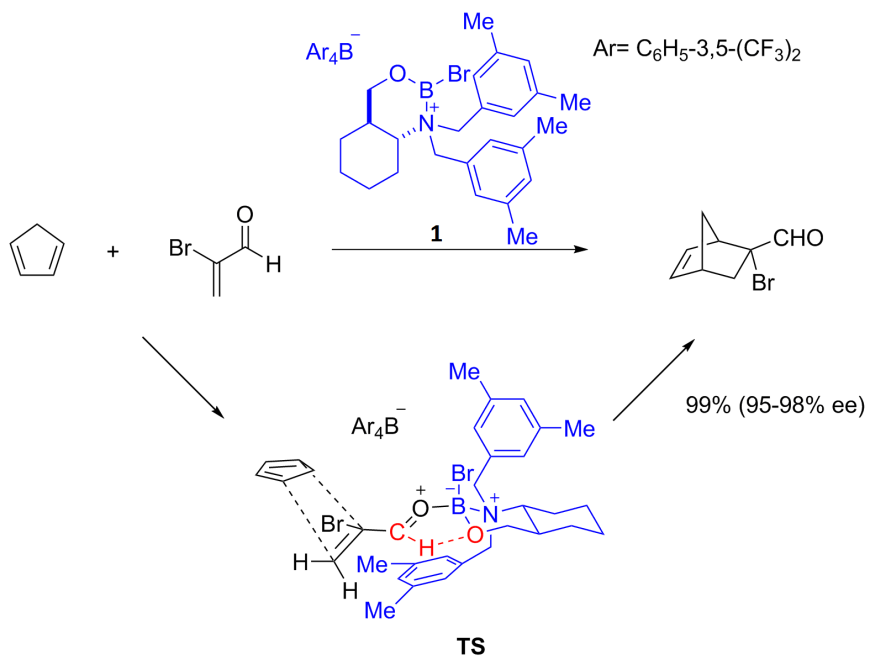


Figura 1.1: Estereoselectividad en la reacción Diels-Alder propuesta por Corey.

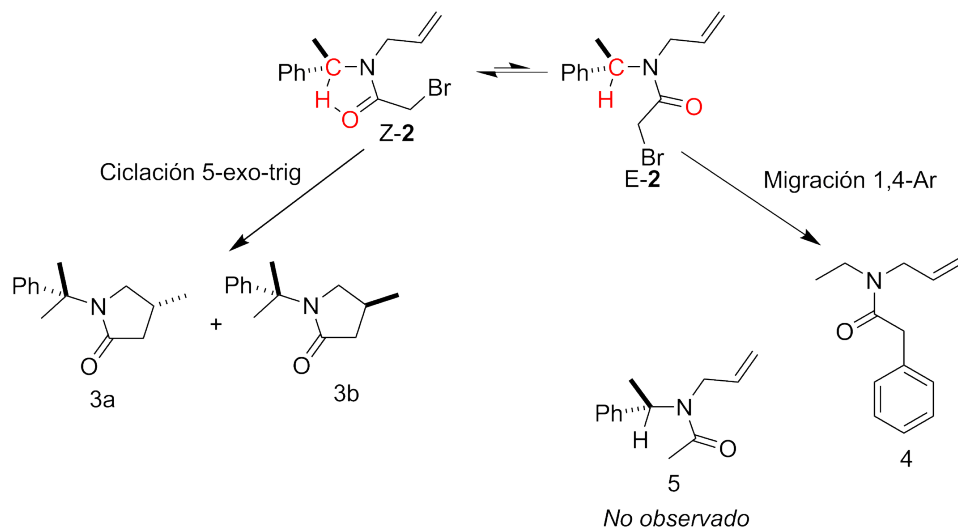


Figura 1.2: Equilibrio conformacional de **2** en una reacción de radicales libres.

representativas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina [8]. Estos estudios mostraron que la interacción intramolecular del tipo C – H \cdots O influía en la conformación molecular en solución y en estado sólido en lactamas derivadas de la α -metilbencilamina.

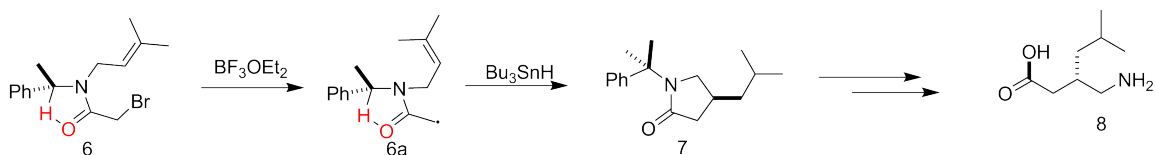


Figura 1.3: Control estereoquímico de la reacción de ciclación 5-exo-trig mediada por un enlace de hidrógeno.

Estos dos últimos estudios se llevaron a cabo en compuestos con gran variedad de sustituyentes, dicha característica impidió la determinación de una relación directa entre la interacción $\text{C} - \text{H} \cdots \text{O}$ y el tamaño del bicyclo formado. Aún cuando se probó la existencia del enlace de hidrógeno, no se explicó la relación entre el tamaño del anillo y los sustituyentes en la formación del enlace de hidrógeno.

Una vez evidenciado, de forma teórica y experimental, la existencia del enlace de hidrógeno intramolecular en derivados de la α -metilbencilamina, se hace necesario un estudio de carácter intensivo sobre la serie que comprende a la α -lactama (**1**) hasta la ε -lactama (**6**) (*Figura 1.4*). De existir un enlace de hidrógeno intramolecular en la lactama, éste generaría un anillo de cinco miembros adyacente al anillo propio de la lactama, formando una estructura bicíclica del tipo $[\text{n}.3.0]$, donde n indica el miembro extra en la lactama. Cuando n es igual a 1 se hace referencia a la α -lactama **1**, ya que el tamaño del anillo de la lactama es igual $n + 2$. Si n es igual a 2 entonces se trata de la β -lactama **2**, etc.

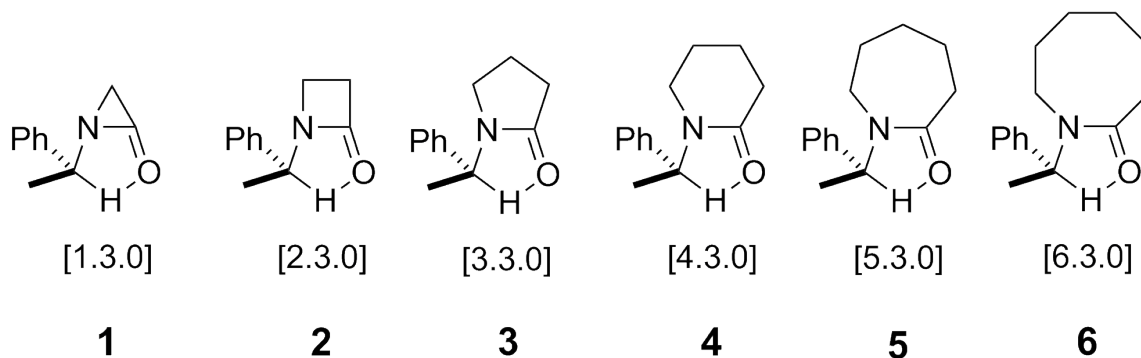


Figura 1.4: Sistemas de estudio derivados de la α -metilbencilamina.

En el perfil energético de la rotación obtenido en el estudio previo de Sandoval-Lira *et al.* [8], los dos mínimos corresponden a las estructuras abierta y cerrada (*Figura 1.5*), caracterizadas por el ángulo diedro Φ determinado por el fragmento $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$, el cual permite la rotación del enlace $C_2 - N$, posibilitando que el conformero cerrado tenga un ángulo $\Phi \approx 0^\circ$, mientras que en el conformero abierto $\Phi \approx 180^\circ$. En los sistemas propuestos, dichos conformeros se muestran en la *Figura 1.5*.

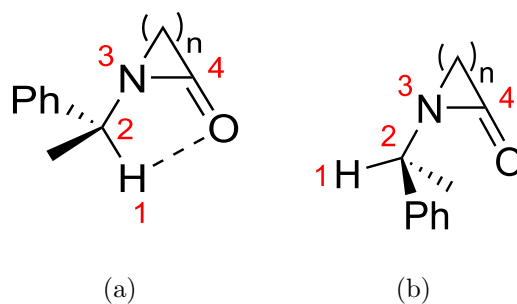


Figura 1.5: (a) Estructura cerrada. (b) Estructura abierta.

Con base en lo anteriormente expuesto, el objetivo de este estudio es un análisis teórico del comportamiento del enlace de hidrógeno intramolecular a través de metodologías diferentes, y con las cuales se puede caracterizar a la interacción. Además, se busca determinar la naturaleza de la interacción $C - H \cdots O$ y, de manera indirecta, la energía asociada a esta.

Marco Teórico

Los sabios de mayor renombre caminaron en las tinieblas de la ignorancia; y fueron, sin embargo, las lumbreras de su tiempo.
Omar Khayyam

2.1 Antecedentes

En 1912 Moore y Winmill plantean al puente de hidrógeno como una hipótesis para justificar el comportamiento de ciertas sustancias en las cuales se sugiere que el átomo de hidrógeno actúa como un puente de unión, observándose que no es exclusivo de un sistema particular [2].

A petición de Linus Pauling en 1960 [9], la División de Química Física y Biofísica de la IUPAC (por sus siglas en inglés, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) define al enlace de hidrógeno como [10]:

La forma de asociación entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo. Se considera como una interacción electrostática, potenciada por el tamaño del hidrógeno que permite la proximidad de los dipolos o cargas interactuantes. Ambos átomos electronegativos son habitualmente, mas no necesariamente, de la primera fila de la Tabla Periódica (es decir N, O ó F). Los enlaces de hidrógeno pueden ser de carácter intermolecular o intramolecular, con energías asociadas menores de 20-25 kJ/mol.

Sin embargo, el comportamiento de ciertas sustancias indicaban la existencia de una interacción de puente de hidrógeno pero que no se adecuaban a la definición propuesta inicialmente, que en ese momento era considerado como una atracción puramente electrostática entre dipolos o cargas sobre un hidrógeno y otro átomo electronegativo. Debido a ello, Arunan et al., basados en una lista de criterios experimentales y teóricos como evidencia de la existencia del puente de hidrógeno, como la resonancia magnética nuclear donde se podía observar que se comparte parte de la densidad electrónica entre las especies involucradas en el enlace de hidrógeno y los resultados obtenidos en investigaciones sobre flúor, oxígeno y nitrógeno, se replanteó la definición inicial de la IUPAC [11]:

El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o de un fragmento molecular $X - H$ en el que X es más electronegativo que H , y un átomo o un grupo de átomos en la misma o diferente molécula, en la que hay pruebas de la formación de un enlace.

Por otro lado, Pimentel y McClellan [12] toman en cuenta dos puntos para considerar un enlace de hidrógeno como tal:

Una interacción $X - H \cdots A$ es llamada “enlace de hidrógeno” si a) constituye un enlace local

y si b) $X - H$ actúa como un donador de protón hacia A .

Así, el segundo punto se refiere a las propiedades ácido-base de $X - H$ y A , pues toma en cuenta la implicación química de que el enlace de hidrógeno puede actuar de manera débil en una reacción de transferencia de protones, cuando el donador y el aceptor no pueden distinguirse debido al enlace simétrico $X - H - X$.

Otras definiciones del enlace de hidrógeno (EH) están basadas en una serie de propiedades que pueden estudiarse con ciertas técnicas. En las estructuras cristalinas, los EH son definidos por medio las geometrías de interacción, tales como distancias cortas, ángulos lineales σ , ciertos efectos en el espectro de absorción IR (desplazamiento en el espectro y su efecto en la frecuencia de vibración ν_{X-H}), RMN, además de algunas propiedades de la distribución de la densidad electrónica.

La distancia $H \cdots A$ se toma como un criterio de la presencia de un EH. La definición “van der Waals cut-off” [13] para identificar enlaces de hidrógeno con base en su estructura requiere que la distancia $H \cdots A$ sea mucho más corta que la suma de los radios de van der Waals de H y A [14].

$$\sum r = r_H^{vdW} + r_A^{vdW},$$

donde r_H^{vdW} es el radio de van der Waals para el átomo de hidrógeno y r_A^{vdW} para el átomo aceptor. Si la distancia es de 3.0 a 3.2 Å, se pueden considerar como enlaces de hidrógeno. Además de que el ángulo debe ser mayor de 90°, favoreciendo la linealidad en el ángulo $X - H \cdots A$.

A pesar de que el enlace de hidrógeno fue descubierto hace casi 100 años, existe una discrepancia en la literatura con respecto a la nomenclatura de sus componentes. La mayoría de los autores coinciden en que en un enlace de hidrógeno $X - H \cdots A$, el átomo X es el *donador* y A es el *aceptor* [15]. Algunos ejemplos de EH se muestran en la Figura 2.1, donde un enlace *donador* interactúa con un átomo *aceptor*, el cual puede encontrarse en una segunda molécula (*intermolecular*) o dentro de la misma (*intramolecular*).

Uno de los enlaces de hidrógeno más comunes se encuentra en el dímero de agua, en el cual el

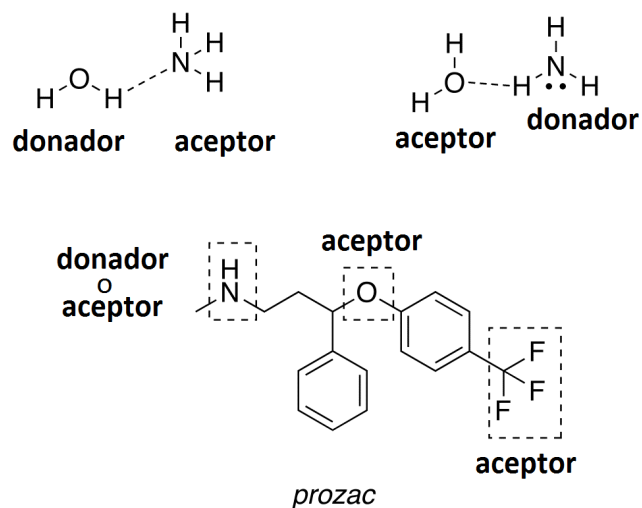


Figura 2.1: Ejemplos de grupos donadores/aceptores.

grupo O – H de la primera molécula es el enlace *donador* y el O de otra molécula es el átomo *aceptor* (Figura 2.2). Como puede notarse, tanto el átomo *donador* como el átomo *aceptor* son oxígenos y tienen la misma electronegatividad, siendo la energía del puente de 19.66-20.92 kJ/mol [16] y coinciden con la definición dada por la IUPAC [10] y la actualización de Arunan [11].

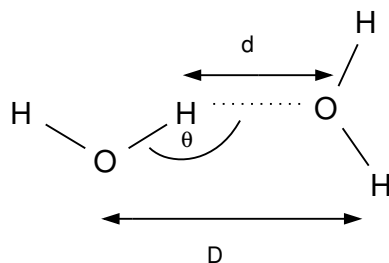


Figura 2.2: Dímero de agua. d es la distancia $H \cdots O$, D es la distancia $O \cdots O$ y θ es el ángulo $O - H \cdots O$.

2.1.1 Evidencia cristalográfica de la existencia del enlace de hidrógeno

La característica geométrica más importante del enlace de hidrógeno es que la distancia entre el hidrógeno y el átomo aceptor es más corta que la suma de sus radios de van der Waals [17]. El “contacto con el vecino más cercano” medido a través de d en $X - H \cdots A$, está definido como la **interacción** formada por el fragmento $X - H$, relativa a la suma de los radios van der Waals correspondientes [14]. El contacto para el cual el valor de d es un máximo puede calcularse por medio de la Ecuación 2.1.

$$d = v_H^{vdW} + r_A^{vdW} - r_{H \cdots A}, \quad (2.1)$$

donde, similarmente a la Ecuación del “cut-off”, v_H^{vdW} es el radio de van der Waals para $(X - H)$, v_A^{vdW} es el radio de van der Waals de A , y $r_{H \cdots A}$ representa la distancia interatómica de la interacción $H \cdots A$. Solamente los contactos intermoleculares pueden considerarse en este punto, puesto que en las interacciones intramoleculares existen otros tipos de restricciones geométricas dentro de la molécula.

A través del estudio de una serie de estructuras cristalinas, Taylor y Kennard encontraron la existencia de una tendencia mayor a formar contactos intermoleculares cortos del grupo $X - H$ (para $X=C$) hacia los átomos de oxígeno. Este fenómeno no es un efecto estérico, es probable que se deba a la estabilización electrostática del contacto $X - H \cdots A$, siendo $A=O$, además de poseer una $d > 0.3 \text{ \AA}$ y el ángulo de contacto $X - H \cdots A$ se encuentra dentro de los 30° del plano que contiene al par libre de electrones del átomo de oxígeno [14].

Cuando el átomo *donador* es un N, O ó F, a la interacción se le conoce como enlace de hidrógeno **propio** o **convencional** (*Figura 2.3*), el cual existe en una gran variedad de estructuras como los pares de bases en el ADN, en las proteínas que conforman las sedas, queratinas, fibroínas, polisacáridos estructurales como la celulosa o la quitina, por nombrar algunos.

En una recopilación de datos teóricos [18] y experimentales [19,20] se demostró la existencia de otros casos en los cuales el fragmento *donador* está compuesto por un átomo de electrone-

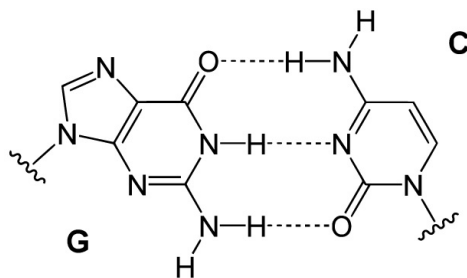


Figura 2.3: Enlace de hidrógeno propio entre la guanina (G) y la citosina (C), dos de los pares de bases del ADN.

gatividad similar al hidrógeno, como en los fragmentos C – H, Si – H [21], P – H [21] y algunos enlaces N – H [21,22]. A este tipo de enlace de hidrógeno se le conoce como **impropio** o **no convencional**. Un ejemplo de enlace impropio intramolecular se puede observar en la Figura 2.4.

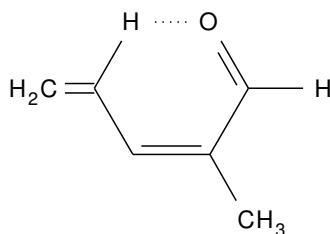


Figura 2.4: Enlace de hidrógeno impropio intramolecular.

La probabilidad de que un enlace de hidrógeno C – H ··· O ocurra en una estructura cristalina se encuentra sujeto a tres factores:

1. La habilidad adecuada de los donadores para ceder átomos de hidrógeno.
2. La habilidad adecuada de los aceptores para albergar protones.
3. La estequiometría de la estructura cristalina.

Cuando en el enlace de hidrógeno C – H ··· O existe un átomo de nitrógeno adyacente a él, el efecto inductivo de éste decrementa la densidad electrónica en las proximidades del fragmento

C – H, aumentando la capacidad de los átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno para formar el enlace de hidrógeno [23].

2.1.2 Fuerza del enlace de hidrógeno

La mayoría de los autores coinciden en denominar a los EH dependiendo de la fuerza del enlace $X - H \cdots A$ como *débil*, *moderado* y *fuerte* [24]. Por ejemplo, la clasificación de Kaplan [25] se resume en la Tabla 2.1.

| Tipo de enlace H | Ejemplos | Energía del enlace H (kcal/mol) |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Fuerte | O – H \cdots O | 15-60 |
| | [O – H \cdots O] ⁻ | |
| | [O – H \cdots O] ⁺ | |
| | [F – H \cdots F] ⁻ | |
| Moderado | O – H \cdots O | 4-15 |
| | N – H \cdots O | |
| | F – H \cdots O | |
| Débil | C – H \cdots O | 0.5-4 |
| | C – H \cdots N | |
| | C – H \cdots S | |
| | O – H \cdots C | |
| | N – H \cdots C | |
| | O – H \cdots π | |
| | N – H \cdots π | |
| | C – H \cdots π | |
| C – H \cdots C | | |

Tabla 2.1: Tipos de enlace de hidrógeno bajo los criterios de Kaplan.

Siguiendo la línea de Kaplan, Alkorta et al. [26] establecieron una clasificación del EH usando las energías de interacción. Los enlaces débiles se encuentran por debajo de las 5 kcal/mol, los moderados comprenden energías de 5-10 kcal/mol y los fuertes deben de estar por encima de las 10 kcal/mol.

De la misma forma, Jeffrey [27] caracteriza a las interacciones fuertes con un carácter altamente covalente, las moderadas como predominantemente electrostáticas y a las débiles con un carácter electrostático o de dispersión, mostradas en la Tabla 2.2.

| | Fuerte | Moderado | Débil |
|---|-----------------------|---------------------------|----------------------------|
| Tipo de Interacción | Fuertemente covalente | Mayormente electrostática | Electrostática/ Dispersión |
| Longitudes de enlace [Å] | | | |
| H...A | 1.2-1.5 | 1.5-2.2 | > 2.2 |
| Alargamiento de X-H [Å] | 0.08-0.25 | 0.02-0.08 | < 0.02 |
| X-H vs H...A | X-H \approx H...A | X-H < H...A | X-H \ll H...A |
| X...A [Å] | 2.2-2.5 | 2.5-3.2 | > 3.2 |
| Ángulos de enlace [°] | 170-180 | > 130 | > 90 |
| Energía de enlace (kcal/mol) | 15-40 | 4-15 | < 4 |
| Desplazamiento relativo en IR [cm^{-1}] | 25% | 10 – 25% | < 10% |

Tabla 2.2: Clasificación de enlaces de hidrógeno bajo los criterios de Jeffrey.

La clasificación realizada por Jeffrey con base en el tipo de interacción presente en la formación del EH concuerda con las conclusiones de Puranik et al. [28,29], quienes proponen que el enlace por puente de hidrógeno tiene un carácter parcialmente covalente.

La identificación del EH se basa en el carácter estabilizante, es decir, en la contribución negativa a la energía molecular [30], debido a la presencia de cargas parciales cuando el EH se forma.

En general, los EH son interacciones electrostáticas, pero la proporción del carácter elec-

trostático puede variar dependiendo el tipo de EH formado, así como la transferencia de carga en el enlace $H \cdots A$, haciéndolo de esta forma parcialmente covalente [31].

Además, la geometría del enlace de hidrógeno $X - H \cdots A$ puede estar definida a partir de cuatro cantidades escalares [27]:

- Distancia del enlace covalente $X - H$
- Distancia del enlace de hidrógeno $H \cdots A$
- Distancia *donador-acceptor* $X \cdots A$
- Ángulo del enlace de hidrógeno $X - H \cdots A$

Desiraju propone una escala de energía [31], la cual es sólo cualitativa, donde relaciona a diferentes enlaces de hidrógeno dependiendo de la naturaleza de la interacción (pudiendo ser de carácter electrostático, van der Waals o covalente) con la fuerza, como se observa en la Figura 2.5 tomada del artículo de su autoría “*Hydrogen Bridges in Crystal Engineering: Interaction without Borders*”.

En ella se intenta ejemplificar la fuerza del enlace con el tipo de interacción presente en los sistemas. En la parte superior se encuentran las interacciones covalentes, las cuales tienen un EH muy fuerte. Si se desciende en línea recta se observan los EH fuertes cuyo carácter es electrostático. Avanzando a la derecha de la figura se encuentran los EH débiles, caracterizados por tener la presencia dominante en un carácter electrostático y de manera más débil, fuerzas de van der Waals. En el extremo inferior derecho se presentan las interacciones más débiles debido a las fuerzas de van der Waals predominantes en los sistemas.

También aclara que en las interacciones débiles, el carácter covalente es muy pequeño y puede interpretarse como una transferencia de carga. En una interacción de van der Waals se consideran componentes repulsivos y de dispersión.

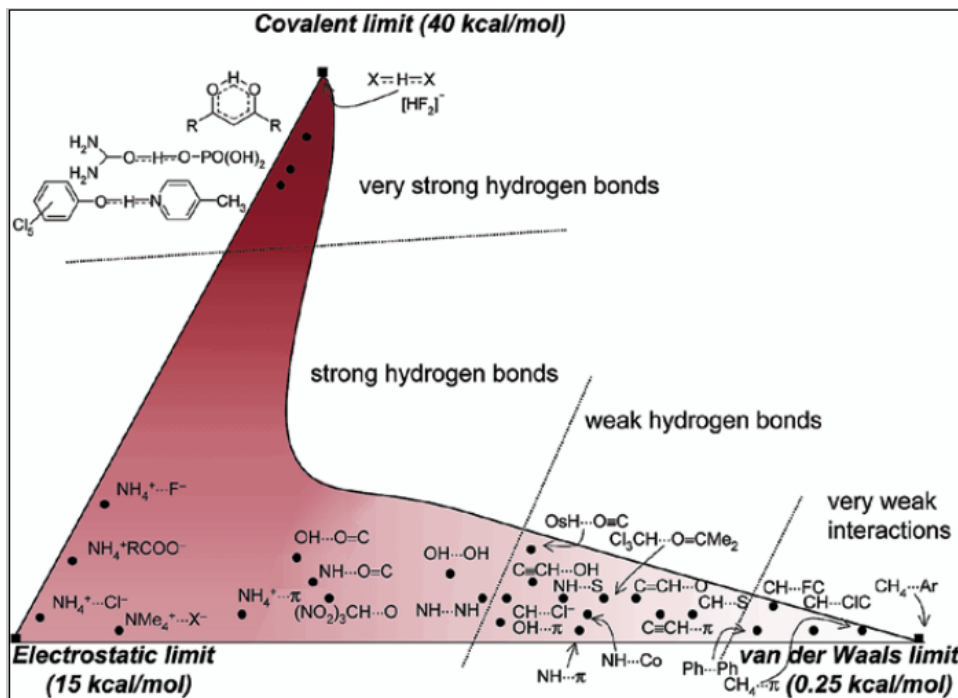


Figura 2.5: Clasificación del puente de hidrógeno bajo la perspectiva de Desiraju.

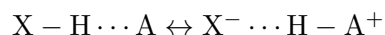
2.1.3 Propiedades espectroscópicas del enlace de hidrógeno

Se sabe que la formación del enlace de hidrógeno $X-H\cdots A$ está relacionada con el alargamiento del enlace *donador-aceptor*. Cuando éste se forma, la electronegatividad del átomo X y A se incrementa [9]. Así, el carácter covalente en los enlaces más fuertes puede llegar a un intervalo energético de 20-40 kcal/mol; debido a ello, la distancia $H\cdots A$ se acorta de 2.2-2.5 Å (para una distancia $O\cdots O$ en un enlace $O-H\cdots O$) y el ángulo $X-H\cdots A$ es cercano a 180° [31]. Cuando el acortamiento en el contacto $H\cdots A$ es considerable, mayor es el alargamiento del enlace $X-H$, así como la cercanía del ángulo $X-H\cdots A$ a la linealidad y la fuerza del enlace de hidrógeno [24].

La formación del EH afecta los modos normales de vibración de los grupos adyacentes a él [32]. Para sistemas simples, estos efectos pueden estudiarse cuantitativamente mediante espectroscopía IR en estado sólido. La frecuencia de vibración $\tilde{\nu}_{X-H}$ del enlace $X-H$ es fácil de identificar en el espectro de absorción debido a la polaridad del grupo $X-H$, por lo que

la formación del EH se ve reflejada en la anchura de la banda y la intensidad $I_{\tilde{\nu}_{X-H}}$ de la misma, las cuales se incrementan fuertemente al formarse el enlace. Además, la frecuencia de vibración para $H \cdots A$ es el principal indicador espectroscópico de un EH, sin embargo, para algunos tipos de enlaces débiles de hidrógeno, esta banda se encuentra en el infrarrojo lejano por lo que rara vez se estudia [15].

Existe un equilibrio en el enlace de hidrógeno entre el “normal” $X - H \cdots A$ y las especies de “transferencia de protones” las cuales, en el estado fundamental, pueden describirse mediante la resonancia:



y ambas estructuras de resonancia tienen contribuciones de la misma magnitud. La curva de energía potencial del movimiento del protón a lo largo del EH se caracteriza por un sólo mínimo y su posición depende de las propiedades del *donador* y el *aceptor* [33], como se muestra en la Figura 2.6.

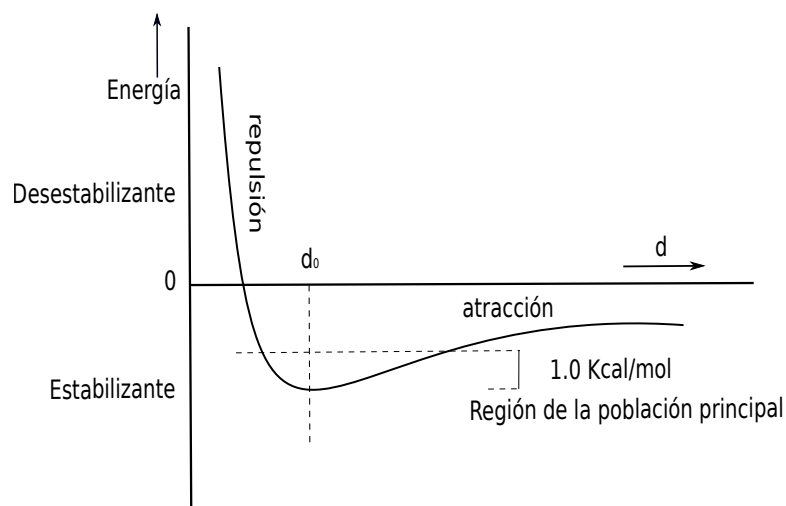


Figura 2.6: Representación esquemática del potencial de un enlace de hidrógeno.

En una interacción de carácter covalente, la posición promedio del átomo de hidrógeno se

desplaza ligeramente hacia el átomo más electronegativo al existir “atracción” si $d > d_0$, sin embargo, el carácter “repulsivo” se presenta si $d < d_0$.

El cambio en la intensidad de la vibración del enlace X – H en la interacción X – H ··· A en el espectro IR puede usarse para estimar su energía [34]. La energía del enlace de hidrógeno, E_{HB} y el desplazamiento en la frecuencia vibracional debido a la formación del enlace X – H ··· A se calculan a partir de la Ecuación 2.2 [35].

$$E_{HB}(\Delta\nu_{X-H}) = 0.33\sqrt{\Delta\nu_{X-H} - 40}, \quad (2.2)$$

donde $\Delta\nu_{X-H}$ es la frecuencia de vibración del enlace X – H.

Se ha establecido, además, que el desplazamiento químico en resonancia magnética nuclear es un indicador bastante sensible de la fuerza del enlace, debido a que el átomo *acceptor* atrae densidad electrónica de la interacción H ··· A, causando una desprotección del protón y desplazándolo a campos más bajos.

La dependencia de la energía del enlace de hidrógeno en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) a campo bajo de la señal del protón en el EH tiene una forma simple [36].

$$E_{HB}(\Delta\delta) = \Delta\delta + (0.4 \pm 0.2). \quad (2.3)$$

La Ecuación 2.3 solamente es válida para enlaces de hidrógeno débiles y moderados.

2.2 El enlace de hidrógeno intramolecular

En el caso más general, para calcular la energía de un enlace de hidrógeno intermolecular (ΔE_{dim}), se deben restar las energías del dímero formado y el monómero, tal como se muestra en la Ecuación 2.4.

$$\Delta E_{EH} = E_{\text{dim}} - 2(E_{\text{mon}}), \quad (2.4)$$

donde E_{dim} es la energía del dímero y E_{mon} la energía del monómero, esto es válido sólo si las especies son iguales. Para especies diferentes, ΔE_{EH} resulta de la resta de E_{dim} menos la suma de los dos monómeros diferentes entre sí, como se muestra en la Ecuación 2.5.

$$\Delta E_{EH} = E_{\text{dim}} - (E_{\text{mon1}} + E_{\text{mon2}}), \quad (2.5)$$

En los sistemas donde se encuentran presentes enlaces de hidrógeno intermoleculares, no sólo existen las interacciones entre monómeros y dímeros, sino también estructuras triméricas, tetraméricas, pentaméricas, etc., pero las fórmulas para determinar la energía de la interacción son difíciles de deducir, debido a la presencia de efectos cooperativos [37].

El cálculo usual de la energía del enlace de hidrógeno no está del todo extendido ni estandarizado para los enlaces intramoleculares (EHI), puesto que no existe una forma única de determinarla debido a que existe una contribución adicional, sea conformacional, estérica o electrónica, que cambia al pasar del estado de referencia al estado enlazado [38]. Por ello, la Ecuación 2.4 resulta inaplicable a sistemas donde exista un enlace de hidrógeno intramolecular.

Existen una serie de propuestas para caracterizar a un EHI de manera teórica, por ejemplo: los métodos conformacionales [32, 39], la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) [40, 41], el índice de interacciones no covalentes (NCI) [42] y la teoría de orbitales naturales de enlace (NBO) [43]. Además, algunas propuestas usan características extraídas de datos experimentales como frecuencias vibracionales (*Ecuación 2.2*), desplazamientos químicos (*Ecuación 2.3*) y parámetros geométricos [44].

2.2.1 Métodos conformacionales

En este tipo de métodos se usan las energías totales de dos o más conformeros para estimar la energía de la interacción intramolecular $X - H \cdots A$ [30]. Uno de los esquemas de estimación más usado [24] es el método *Abierto-Cerrado*, (*Open-Closed Method*, *OCM* por sus siglas en inglés [32, 39]). Está basado en la comparación de la energía total del enlace de hidrógeno a partir de la rotación de un enlace a ó a_1 , donde se forma la interacción del puente de hidrógeno (*estructura cerrada*) y donde tal interacción no está presente (*estructura abierta*) como puede observarse en la Figura 2.7.

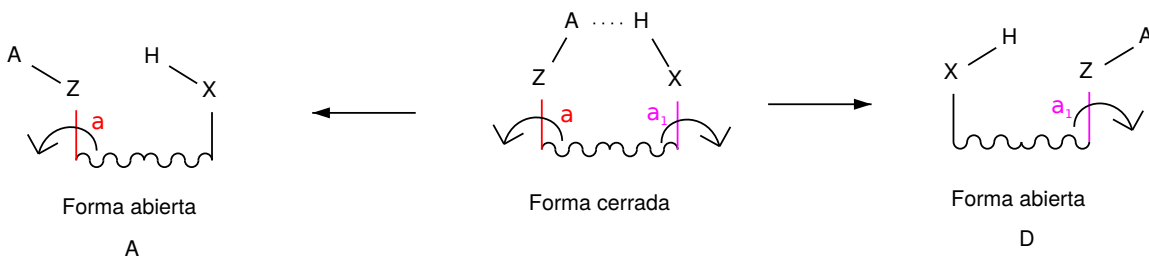


Figura 2.7: Formas abiertas obtenidas por la rotación del grupo *hidrógeno-aceptor* (A) o del *hidrógeno-donador* (D) de la forma cerrada del sistema.

El cálculo de la energía de la interacción $X - H \cdots A$ para una energía molecular dada por la suma de las contribuciones de enlace que no dependen de la conformación, es el resultado de la diferencia energética entre el conformero cerrado y la estructura de referencia (el conformero abierto), descritos en la Ecuación 2.6.

$$E^{OCM} = E_{cerrada} - E_{abierto}. \quad (2.6)$$

Sin embargo, este método puede tener dos resultados diferentes, puesto que al usarse las energías de sólo dos conformeros el resultado dependerá de las estructuras de partida usadas [35, 45, 46]. Las estimaciones basadas en la forma abierta obtenidas en el primero o en el último caso conducen, en general, a diferentes valores de la energía del EHI, ya que se utilizan referencias diferentes en ambas variantes [47].

Método de la geometría corregida

Este método comúnmente abreviado como GCM (*Geometry Corrected Method*) [30], es muy similar al OCM. Aquí se deben tener en cuenta las correcciones de los cambios de geometría que tienen lugar si se consideran transiciones a otros conformeros, los cuales se construyen exactamente con los mismos valores de parámetros geométricos que el conformero cerrado (*Figura 2.8*), en lugar de seleccionar la energía total de cualquiera de estos dos conformadores, GCM considera su valor promedio como una referencia.

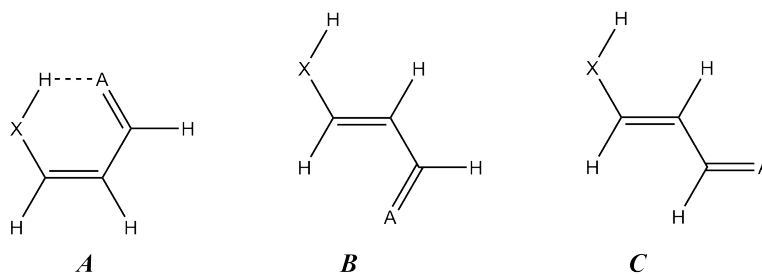


Figura 2.8: Ejemplo de conformeros usados para el método GCM. **A:** estructura cerrada. **B-C:** conformeros construidos con parámetros geométricos similares a la estructura cerrada

Método de los rotámeros relativos

El método de los rotámeros relativos, RRM por sus siglas en inglés, usa las energías totales de cuatro conformeros (*Figura 2.9*) y define la energía de la interacción intramolecular en las estructuras cerradas [48, 49] en la Ecuación 2.7.

$$E^{RRM} = [E_A - E_C] - [E_B - E_D], \quad (2.7)$$

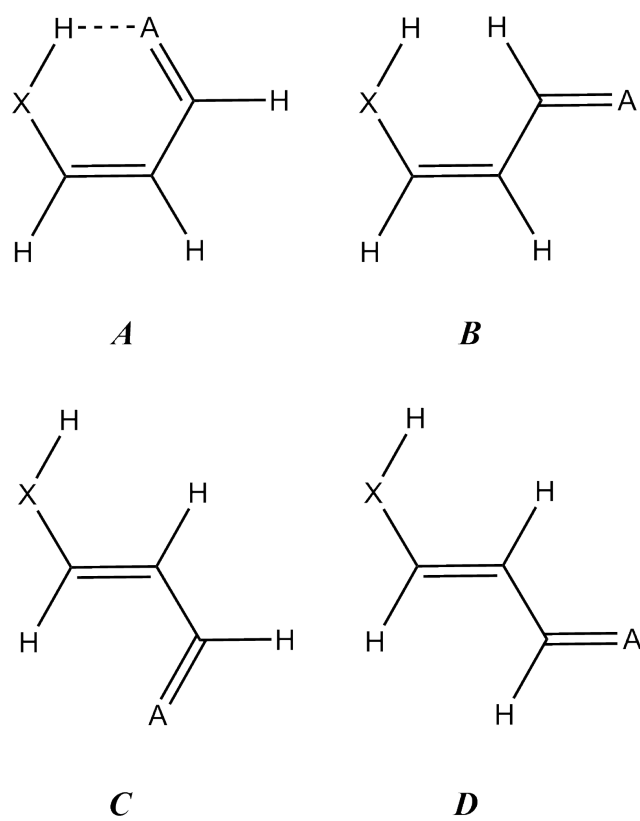


Figura 2.9: Ejemplo de cuatro conformeros usados en el método de rotámeros relativos

2.2.2 Uso de parámetros geométricos y experimentales

Las interacciones intra e intermoleculares del tipo $X - H \cdots A$ utilizan la misma evidencia cristalográfica y espectroscópica para caracterizar el EH, tales como el desplazamiento en el infrarrojo o el desplazamiento químico en H^1 RMN. Por esta razón, los métodos geométricos pueden usarse para estimar el enlace de hidrógeno $X - H \cdots A$ mediante los componentes geométricos de la molécula [44], como la distancia hidrógeno-*acceptor* $H \cdots A$ (d , Ecuación 2.8), distancia *donador-acceptor* (D , Ecuación 2.9) y el ángulo ϕ de la interacción $X - H \cdots A$ (Ecuación 2.10), como se muestra en la Figura 2.10.

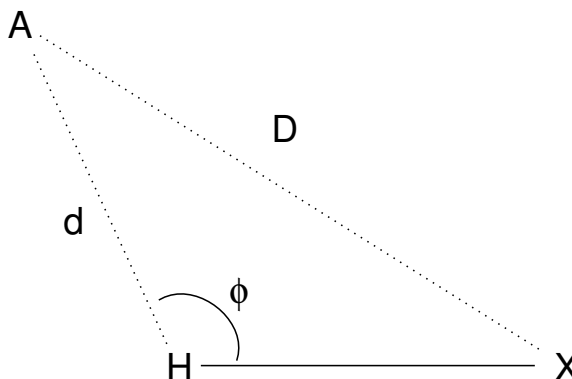


Figura 2.10: Parámetros geométricos del enlace de hidrógeno.

$$E_{HB}(\phi, D) = (-43.8 + 0.38\phi)Exp[-5.1(D - 2.4)]. \quad (2.8)$$

$$E_{HB}(d) = (6.111 \times 10^3)Exp[-3.6d]. \quad (2.9)$$

$$E_{HB}(D) = (-5.554 \times 10^5)Exp[-4.12D]. \quad (2.10)$$

La energía en la Ecuación 2.8 para los EH propios puede variar de 1 a 11 kcal/mol, dependiendo de los factores estructurales del sistema; mientras que para los EH impropios, la variación puede ser de 1 a 3 kcal/mol.

2.2.3 Teoría cuántica de átomos en moléculas

Esta teoría es conocida generalmente como QTAIM (*Quantum Theory of Atoms In Molecules*), fue propuesta por Richard Bader [40,41] y se basa en el análisis de la topología de la densidad electrónica, tales como zonas espaciales asignables a cada átomo en una molécula, las líneas de enlace y la posición nuclear de cada átomo.

La densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$) es un observable y matemáticamente es un campo escalar, que puede ser caracterizado por medio de los puntos críticos. Un punto crítico en la densidad electrónica es un punto en el espacio donde las primeras derivadas de la densidad son iguales a cero, tal como muestra la Ecuación 2.11.

$$\vec{\nabla}\rho(\vec{r}_{cp}) = i\frac{\partial\rho}{\partial x} + j\frac{\partial\rho}{\partial y} + k\frac{\partial\rho}{\partial z} = 0, \quad (2.11)$$

donde \vec{r}_{cp} es el vector de posición del punto crítico y el vector resultante significa que cada componente de $\vec{\nabla}\rho(\vec{r}_{cp})$ es igual a cero.

Los máximos de la densidad electrónica en las posiciones de los núcleos dan lugar a una determinada topología, la cual genera una división física en el espacio molecular en regiones mononucleares aisladas (Ω), en cuencas perfectamente definidas, identificadas como átomos en moléculas. Un ejemplo de estas es en el mapa de contorno de la densidad electrónica del agua, que se ilustra en la Figura 2.11. En las superficies donde $\vec{\nabla}\rho(\mathbf{r}) = 0$ las líneas de corte pasan por los puntos críticos de enlace y dividen a la molécula en cuencas.

Las propiedades topológicas de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace (BCP, *bond critical point*) pueden usarse para obtener información acerca de la naturaleza de la interacción [50]. De acuerdo a la teoría de Bader, la identificación de un BCP y la existencia de una ruta de enlace (BP, *bond path*), la cual une a dos átomos cualesquiera interactuantes entre sí, en la geometría de equilibrio son necesarias entre dos átomos interactuantes [51,52], así las propiedades electrónicas del BCP son ampliamente usadas para caracterizar a las interacciones interatómicas a partir de la distribución de la densidad electrónica [53].

La densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y el laplaciano de la densidad electrónica $\vec{\nabla}^2\rho(\mathbf{r})$ en el BCP han sido usados como criterios para cuantificar la interacción del enlace de hidrógeno [50]. Se ha

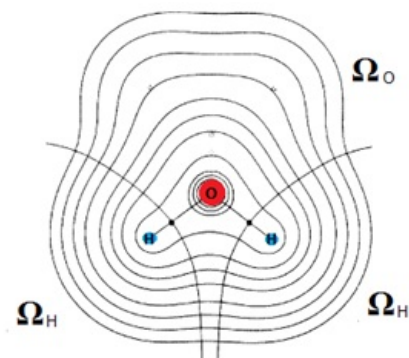


Figura 2.11: Mapa de contorno de la densidad electrónica de la molécula de agua por el método de Bader.

descubierto que ambos parámetros topológicos están linealmente relacionados con la energía de estabilización del EH [54]. Las interacciones de *capa cerrada* (interacciones débiles) tienen la característica de presentar valores de $\rho(r_c) < 0.1$ y de $\nabla\rho(r_c) > 0$. Para las interacciones *compartidas* (covalentes) son de $\rho(r_c) > 0.2$ y de $\nabla\rho(r_c) < 0$.

Koch y Popelier [55], basándose en la teoría de Bader, propusieron ocho criterios para caracterizar un EHI, específicamente aquellos que tenían un enlace $C - H \cdots O$:

1. **Topología.** La primera condición necesaria para confirmar la presencia de un enlace de hidrógeno es que la topología del gradiente de campo vectorial sea la correcta.
2. **La densidad de carga en el BCP.** La segunda condición involucra una propiedad local, la cual se evalúa en el punto crítico de enlace. Tang et al. proponen valores de $\rho(r)$ en el intervalo 0.002-0.034 u.a. para sistemas con enlaces tipo π [56].
3. **El laplaciano de la densidad de carga en el BCP.** Este es evaluado en el punto crítico de enlace, cuyos valores están en un intervalo de 0.024-0.139 u.a.
4. **Compenetración mutua del hidrógeno y el átomo aceptor.** Para estimar esta compenetración el radio de no-enlace, el cual está definido como la distancia de un núcleo a un contorno de densidad de carga dado en el monómero, de ambos átomos tiene que compararse con el radio de enlace. La distancia se mide en la dirección de la formación del enlace de hidrógeno. Usualmente se toma un valor de 0.001 u.a. de

contorno debido a los tamaños de los campos moleculares y los diámetros atómicos [57–59].

5. **Pérdida de carga del átomo de hidrógeno.** Popelier y Koch proponen que existe una pérdida de carga en el átomo de hidrógeno, lo cual se comprueba al sustraer la población electrónica del hidrógeno en el monómero libre y comparándolo con la población electrónica del correspondiente hidrógeno en el compuesto.
6. **Desestabilización energética del átomo de hidrógeno.** Este efecto se mide mediante la ΔE_H , la cual está definida como la diferencia en la energía atómica total entre los compuestos y el monómero.
7. **Decremento de la polarización del dipolo del átomo de hidrógeno.** Este criterio afirma que existe una reducción en la polarización, la cual es resultado de una pérdida en la densidad de no-enlace en el átomo de hidrógeno.
8. **Decremento en el volumen del átomo de hidrógeno.** Aunque se esta característica, el decremento es tan pequeño que, generalmente, se obvia.

En resumen, Koch y Popelier definen los valores de la densidad electrónica para los EH para $\rho(r) = 0.002 - 0.004$ u.a y para el laplaciano $\nabla^2\rho(r) = 0.024 - 0.139$ u.a.

Cargas de Bader

En la teoría de Átomos en Moléculas (AIM, *Atoms in Molecules*) [41], se exploran las propiedades topológicas de la densidad de carga electrónica para dividir el espacio en varias regiones.

El límite de cada volumen de Bader se define como la superficie a través de la cual el gradiente de densidad de carga tiene un flujo cero. En sistemas moleculares, la densidad de carga alcanza un mínimo entre átomos y éste es un lugar natural para separar átomos entre sí.

La carga AIM sobre el átomo A de la molécula se define en la Ecuación 2.12

$$Q_A = Z_A - \int_{\Omega_a} \rho dV, \quad (2.12)$$

donde Ω_A es la región tridimensional perteneciente al átomo A de la molécula estudiada.

2.2.4 Índice de interacciones no covalentes

El uso de QTAIM se ha aplicado y aceptado por la mayor parte de la comunidad científica; sin embargo, existe un número considerable de críticos que no consideran apropiado emplearlo para describir enlaces débiles de largo alcance, puesto que la existencia o ausencia de un BCP no es, necesariamente, prueba de una interacción enlazante [60–62]. Debido a que al ocurrir una reacción química se lleva a cabo una redistribución de $\rho(r)$, los métodos que analizan dichas redistribuciones pueden ser de ayuda para entender la estructura electrónica de las moléculas y su reactividad química [63].

Algunos autores han propuesto índices diferentes que utilizan el gradiente de la densidad electrónica $\vec{\nabla}\rho(r)$ para el análisis de las interacciones de enlaces químicos [64–67], entre ellos se encuentran Johnson et al., quienes han desarrollado un programa 3D para el análisis de interacciones no covalentes (NCI) como el enlace de hidrógeno.

Para entender el enlace con una mayor profundidad conviene explicar brevemente las características del índice de interacciones no covalentes (NCI, *Noncovalent Interactions*). El laplaciano de la densidad $\nabla^2\rho(r)$ se debe descomponer en la suma de sus contribuciones de los tres eigenvalores λ_i de la matriz hessiana de la densidad electrónica en un punto dado, tal que $\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$, siendo $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$.

De acuerdo con el teorema del virial local (*Ecuación 2.13*), las contribuciones principales a la energía potencial $V(r)$ (atractiva) y a la energía cinética $G(r)$ (repulsiva) del sistema están relacionadas con los eigenvalores del hessiano en todos los puntos del espacio [68].

$$(\hbar^2/4m)\nabla^2\rho(r) = 2G(r) + V(r), \quad (2.13)$$

donde $\nabla^2\rho(r)$ es el laplaciano de la densidad de carga, $G(r)$ es la densidad de la energía cinética electrónica y $V(r)$ es la densidad de energía potencial electrónica [69]. Sustituyendo los eigenvalores λ_i en la Ecuación 2.13, se obtiene la Ecuación 2.14. El signo de λ_2 se utiliza para distinguir a las interacciones enlazantes ($\lambda_2(\vec{r}) < 0$) y no enlazantes ($\lambda_2(\vec{r}) > 0$); mientras que la densidad en el punto crítico provee información acerca de la fuerza del enlace.

$$\frac{1}{4}(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) = 2G(r) + V(r). \quad (2.14)$$

Cada uno de los eigenvalores tiene asignada una función específica al describir moléculas. λ_1 y λ_2 simbolizan la variación en el plano normal al eigenvalor λ_3 , mientras que λ_3 representa la variación a lo largo de la dirección internuclear y es la contribución dominante en el laplaciano [42].

El análisis de los tres componentes puede aplicarse a los enlaces químicos [40,52,70], obteniéndose:

- En los núcleos, la densidad alcanza un máximo local y los tres eigenvalores son negativos.
- Las regiones interatómicas entre átomos entrelazados presentan un eigenvalor positivo y dos negativos ($\lambda_1 \leq 0$, $\lambda_2 \leq 0$, $\lambda_3 \geq 0$).
- Las interacciones covalentes tienen contribuciones negativas, por lo que $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ es negativo.
- Para interacciones no covalentes débiles, el $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ en la región interatómica está dominado por contribuciones positivas [70], independientemente de si existe o no el enlace.
- Las interacciones enlazantes pueden identificarse a través del signo negativo de λ_2 .
- Para átomos con un contacto no enlazante $\lambda_2 > 0$ en la región interatómica, $\lambda_3 > 0$, mientras que λ_1 puede ser positiva o negativa. En los casos en donde átomos interactúan pero no están enlazados, la señal corresponde al impedimento estérico.

El índice NCI [65] está basado en el gradiente reducido de la densidad (s) (Ecuación 2.15), la cual es una cantidad adimensional en DFT usada para describir la desviación con respecto a una distribución electrónica homogénea [71–73].

$$s = \frac{1}{[2(3\pi^2)^{1/3}] \rho^{4/3}} |\nabla\rho| \quad (2.15)$$

Las regiones donde la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y s tienen valores bajos corresponden a regiones donde las interacciones no covalentes ocurren. Si se grafica s contra $\text{sign}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$, se

puede entonces visualizar la posición y la naturaleza de las interacciones no covalentes en un espacio bidimensional [63].

NCI puede coincidir con QTAIM, de esta manera, los enlaces covalentes tienen la característica de aparecer en los puntos silla del mapa de densidad electrónica, puesto que corresponden a $s = 0$. Para interpretar los valores de s es útil hacer un gráfico bidimensional de s vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$. La función $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$ corresponde al signo del segundo valor propio del hessiano evaluado en un punto dado multiplicado por $\rho(r)$ en ese mismo punto. Las regiones cercanas a los núcleos tienen valores grandes de densidad y aparecen más allá del límite derecho del gráfico 2D. Como ejemplo, en la Figura 2.12-(a) se muestra el gráfico del gradiente reducido de la densidad (GRD) para el dímero de ácido fórmico, donde se aprecian las interacciones covalentes y no covalentes juntas, las cuales son representadas en la Figura 2.12-(b).

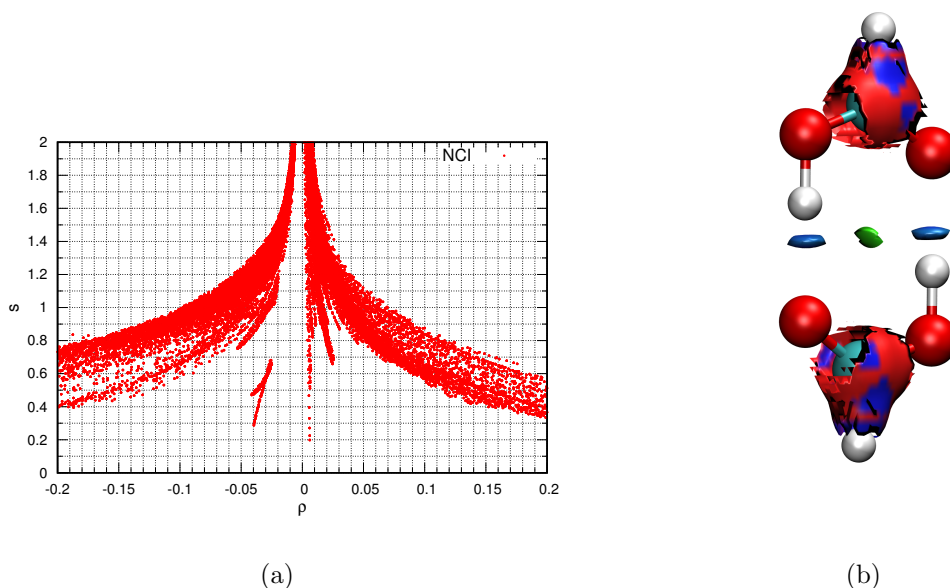


Figura 2.12: (a) Gráfico del gradiente reducido de la densidad *vs* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hessiano, (b) Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a.

En las regiones donde las interacciones no covalentes tienen lugar, s será aproximadamente igual a cero y corresponderá al BCP, esto se ejemplifica en la Figura 2.13-(a), en la cual se

elige un nuevo intervalo en s y $\rho(r)$.

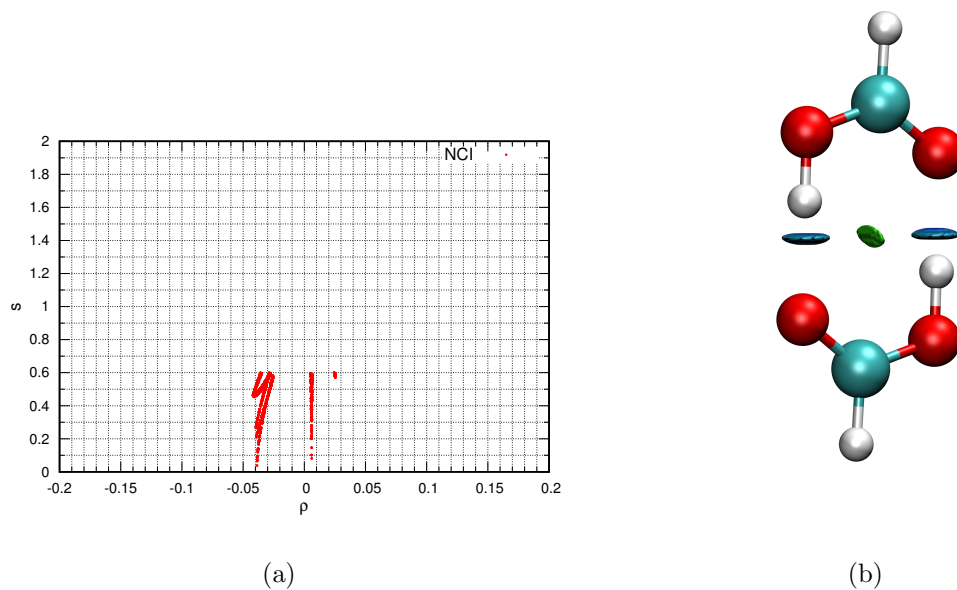


Figura 2.13: (a) Gráfico del gradiente reducido de la densidad *vs* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano, (b) Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a.

A partir de la información obtenida del gráfico de GRD *vs* $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$, se selecciona el conjunto de datos en los intervalos de $[-0.05,0.05]$ para $\rho(r)$ y $[0.0,0.6]$ para s , y se grafican isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a, obteniéndose “platillos” que representan a las interacciones no covalentes. En el caso del ejemplo mostrado, se aprecia en la Figura 2.13-(b) el enlace de hidrógeno intermolecular de carácter atractivo (platillo azul) y una repulsión entre núcleos (platillo verde).

Los valores de s y $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$ cercanos a cero pueden ser un indicador de la fuerza de la interacción, por lo que es importante distinguir entre los tipos de interacciones que pueden ocurrir las mismas regiones en el espacio de s , como lo son el enlace de hidrógeno, el impedimento estérico, interacciones de van der Waals, por mencionar los más comunes.

2.2.5 Orbitales naturales de enlace

La función que representa a un orbital molecular es una función matemática que describe el comportamiento ondulatorio de un electrón en una molécula cuando éste no interactúa con ningún otro electrón. Es decir, el orbital molecular sería la función adecuada si se desprecian completamente los efectos de la correlación electrónica.

Matemáticamente la función de onda molecular que describe una sola configuración electrónica se escribe como un producto antisimetrizado de orbitales moleculares, esto es, el determinante de Slater. Generalmente, estos orbitales moleculares se escriben como una combinación de orbitales atómicos. Uno de los resultados de un cálculo HF o DFT es el conjunto de coeficientes que indican cómo se combinan los orbitales atómicos para formar los diferentes orbitales moleculares (orbitales canónicos).

Los orbitales canónicos se encuentran deslocalizados sobre toda la molécula. Esto dificulta la interpretación de los mismos a partir de las ideas de pares electrónicos localizados ampliamente usados por los químicos.

La función de onda contiene toda la información sobre la molécula; sin embargo, en el caso de la descripción del orbital, la cual involucra a un sólo electrón, es más conveniente usar la matriz densidad de orden uno Γ^1 (Ecuación 2.16).

$$\Gamma^{(1)} = N \int \psi(r_1, r_2, \dots, r_N) \psi^*(r'_1, r'_2, \dots, r'_N) d\tau_1 d\tau_2 \dots d\tau_N. \quad (2.16)$$

La matriz de orden uno satisface la ecuación característica 2.17.

$$\Gamma^1 \theta_i = n_i \theta_i, \quad i = 1, 2, 3, \dots \quad (2.17)$$

donde n_i representa a la población de cada orbital θ_i^A , estos últimos son conocidos como orbitales naturales (NOs). Los NOs corresponden al conjunto de orbitales que proporciona la descripción más compacta de todas las propiedades de un electrón. Los valores propios n_i pueden tomar el valor de $0 \leq n_i \leq 2$ (para sistemas de capa cerrada). De forma alternativa es posible caracterizar a los NOs como los orbitales de mayor ocupación posible.

La ocupación electrónica de un orbital de prueba ϕ_i se puede evaluar como el valor esperado

de la matriz densidad (*Ecuación 2.18*).

$$n_i = \langle \phi_i | \Gamma | \phi_i \rangle. \quad (2.18)$$

Entonces, es posible usar el criterio de máxima ocupación para buscar regiones de alta ocupación electrónica. Siguiendo con el criterio de localización de orbitales y usando el concepto de las estructuras de Lewis, estas regiones deben estar localizadas en los pares de electrones libres o en enlaces covalentes.

Así, los conceptos de matriz densidad y orbital natural pueden ser generalizados para identificar las regiones de mayor población electrónica de acuerdo con las estructuras de Lewis. Esta generalización corresponde a los orbitales naturales de enlace (NBO).

Debida a que las formas de los NBO son más restrictivas que las de los NOs, las ocupaciones de los NBO son generalmente menores que las de los NOs. Los NBO generalmente presentan un número de ocupación cercano a 2 y las diferencias respecto a la ocupación máxima reflejan los posibles efectos de resonancia.

Los NBOs (Ω_i) son orbitales localizados con un número de ocupación máxima, lo que permite describir la densidad electrónica y otras propiedades de los sistemas químicos con el menor número posible de orbitales ocupados, esto facilita la convergencia de los cálculos. Los NBOs tienen pocos centros que describen el enlace tipo Lewis, para pares electrónicos o pares libres. En el caso de las estructuras con pares electrónicos, la ocupación máxima se representa con la expresión $N/2$, donde N es el número de electrones.

Los NBOs están compuestos de orbitales naturales híbridos (NHOs) (h_A), los cuales son combinaciones lineales de orbitales naturales atómicos (NAOs), descritos en la Ecuación 2.19.

$$h_A = \sum_k a_k \theta_k^A. \quad (2.19)$$

El conjunto base de NBOs ($\{\Omega_i\}$), la función de onda (Ψ) y la densidad electrónica (ρ), pueden definirse en términos de estructuras naturales de Lewis (NLS, *Natural Lewis Structures*), ya sea en orbitales tipo Lewis (L) o no Lewis (NL) (*Ecuaciones 2.20, 2.21, 2.22*).

$$\Psi = \Psi^L + \Psi^{NL}, \quad (2.20)$$

$$\rho = \rho^L + \rho^{NL}, \quad (2.21)$$

$$\{\Omega_i\} = \{\Omega_i^L\} + \{\Omega_i^{NL}\}, \quad (2.22)$$

por lo tanto, la energía de las especies químicas se define como la suma de las energías de tipo Lewis (E^L) y las tipo no Lewis (E^{NL}), expresadas en la Ecuación 2.23.

$$E = E^L + E^{NL}. \quad (2.23)$$

Los NBOs tipo Lewis son los orbitales que se encuentran ocupados determinando así la estructura de la molécula, mientras que los orbitales tipo NL completan el espacio de la base y representan la perturbación debido a los efectos de la deslocalización electrónica. Los NBO se clasifican en orbitales internos (core), de enlace (bonding), de anti-enlace (anti-bonding) y Rydberg (el resto, generalmente con número cuántico principal mayor al de los orbitales ocupados de mayor energía) (Tabla 2.3).

| Tipo de NBO | Simbología | Centros | Capa | Tipo | Nomenclatura |
|--------------------------|----------------|---------|----------|----------|--------------|
| Core | c_α | 1 | Core | Lewis | CR |
| Par libre (no enlazante) | n_A | 1 | Valencia | Lewis | LP |
| Enlazante | Ω_{AB} | 2 | Valencia | Lewis | BD |
| Antienlazante | Ω_{*AB} | 2 | Valencia | No Lewis | BD* |
| Rydberg | r_A | 1 | Rydberg | No Lewis | RY* |
| No enlazante vacío | n_A^* | 1 | Valencia | No Lewis | LP* |
| Enlace | τ_{ABC} | 3 | Valencia | No Lewis | 3C |
| Antienlace | τ_{ABC}^* | 3 | Valencia | No Lewis | 3C* |

Tabla 2.3: Clasificación de los enlaces NBO.

Los NBOs conservan una descripción única de la Ψ , por lo que pueden describirse a partir del determinante de Hartree-Fock o Kohn-Sham, donde las repulsiones electrón-electrón pueden expresarse con un operador en términos de la energía cinética, la atracción núcleo-electrón y los elementos de la matriz de Fock [43]. Los valores de energía obtenidos en los cálculos de

NBOs no muestran grandes variaciones al modificar el método o la base que se emplea en el cálculo.

Los NBOs del Core (c_α) representan a la región donde se encuentran los electrones de la capa interna y tienen la característica de ser NAOs puros. Los NBOs de tipo no enlazante (n_A) poseen electrones libres en la capa de valencia y se obtienen al normalizar los orbitales híbridos naturales. Los NBOs de enlace (Ω_{AB}) se representan como combinaciones lineales de dos orbitales híbridos correspondientes a los orbitales de enlace de Mulliken y Lennard-Jones (Ecuación 2.24).

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B, \quad (2.24)$$

donde los coeficientes de polarización a_A y a_B satisfacen la expresión $a_A + a_B = 1$. Los valores de los coeficientes determinan el carácter del enlace, siendo el carácter covalente cuando $a_A = a_B$ y el carácter iónico se presenta cuando $a_A \gg a_B$.

Obtención de la energía de estabilización usando NBO

El cálculo de la energía en el método de NBO se lleva a cabo mediante el examen de todas las posibles interacciones entre los NBOs de tipo Lewis “llenos” (donante, L) y los NBOs tipo Lewis “no llenos” (aceptores, NL), estimando su importancia energética mediante la teoría de perturbaciones de segundo orden. Dado que estas interacciones conducen a la pérdida de ocupación de los NBOs localizados hacia los orbitales vacíos de no-Lewis, se les denominan correcciones de “deslocalización” a la estructura de Lewis de orden cero [74].

La mezcla de NBOs donadores y aceptores lleva a una disminución global de la energía. Si se consideran dos orbitales interactuantes, ilustrados en la Figura 2.14 donde el primero (\mathbf{n}) se encuentra doblemente ocupado y el segundo (π^*) es un orbital de antienlace no ocupado, el traslape del par electrónico del orbital \mathbf{n} con el orbital de antienlace π^* provoca un cambio en la energía del orbital \mathbf{X} . Este cambio en la energía entre el orbital π^* con \mathbf{n} y el orbital combinado \mathbf{X} (denominado ΔE) es llamado “energía de estabilización” de la deslocalización electrónica, y se determina por la Ecuación 2.25.

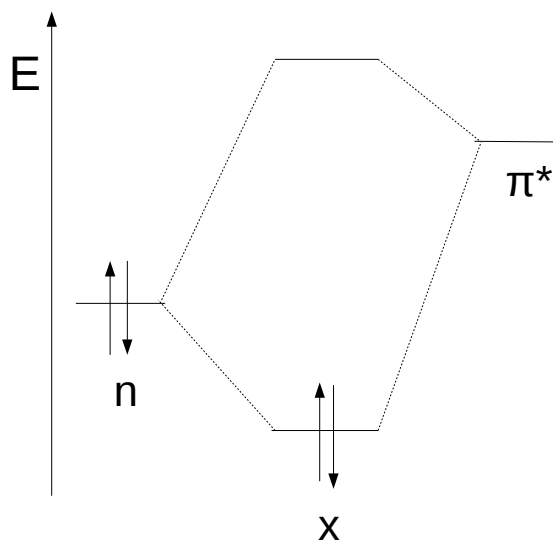


Figura 2.14: Diagrama de orbitales moleculares.

$$\Delta E(2)_{ij} = \frac{-q_i |F_{ij}|^2}{(\varepsilon_j^{NL} - \varepsilon_i^L)}, \quad (2.25)$$

donde ε_j^{NL} es la energía de los NBOs tipo NL (como π^*), ε_i^L es la energía del orbital ocupado \mathbf{n} y q_i es la ocupación del orbital ($q=2$ para la Figura 2.14). Entre mayor sea $\Delta E(2)_{ij}$, mayor es la deslocalización.

Cargas NBO

Los orbitales naturales localizados se obtienen como eigenvectores de “bloques” localizados de la matriz densidad de orden uno, y satisfacen las propiedades de máxima ocupación descritas en la Ecuación 2.19, la cual representa la densidad asociada con dicho bloque.

Es apropiado distinguir los NAOs (ϕ^A) de los “pre-NAOs” asociados (ϕ_1^A), los cuales difieren solamente en la omisión del paso final en la ortogonalización interatómica. La utilidad de los

pre-NAOs consiste en proveer la estimación de los elementos en la matriz de Fock $\langle \phi_i^A | \hat{F} | \phi_j^B \rangle$ en términos de las integrales de traslape de los pre-NAOs $\langle \check{\phi}_i^A | \check{\phi}_j^B \rangle$ a través de las aproximaciones de Mulliken [75] (*Ecuación 2.26*)

$$\langle \phi_i^A | \hat{F} | \phi_j^B \rangle \simeq k \langle \check{\phi}_i^A | \check{\phi}_j^B \rangle. \quad (2.26)$$

Esto permite retener el concepto sobre que la fuerza de la interacción es proporcional al traslape y el uso de las formas de los pre-NAOs para estimar la dependencia radial y angular de los elementos de la matriz de Fock.

Los NAOs ortonormales $\{\phi_i^A\}$ proveen la base para el “análisis natural de población” [76], corrigiendo las deficiencias que existen en el análisis de población de Mulliken. La población natural q_i^A del orbital ϕ_i^A en un átomo A es el elemento diagonal de la matriz densidad de orden uno en la base NAO (*Ecuación 2.27*)

$$\phi_i^A = \langle \phi_i^A | \hat{\Gamma} | \phi_i^A \rangle, \quad (2.27)$$

las cuales satisfacen el principio de Pauli ($0 \leq q_i^A \leq 2$) y proporcionan la población atómica q^A (*Ecuación 2.28*), la cual corresponde a la suma del número total de electrones (*Ecuación 2.29*).

$$q^A = \sum_i q_i^A, \quad (2.28)$$

$$N_{elec} = \sum_A^{atomos} q^A, \quad (2.29)$$

El análisis natural de población tiene una buena estabilidad numérica y una concordancia adecuada con medidas experimentales y teóricas de distribuciones de carga.

2.3 Hiperconjugación e hibridación del enlace de hidrógeno

Los efectos estabilizantes con mayor peso en un enlace de hidrógeno son [21]:

- La hiperconjugación $n(A) \rightarrow \sigma_{C-H}^*$, denominada “componente covalente” o “componente de transferencia de carga”, debido a que está asociado con la transferencia electrónica parcial desde un par electrónico libre de un átomo A , $n(A)$ a un orbital de antienlace $X-H$.
- La interacción electrostática entre especies interactuantes, la cual incluye efectos desestabilizantes como la repulsión estérica de Pauli entre orbitales llenos y la deformación de las nubes electrónicas de los átomos *donador* y *aceptor*.

2.3.1 Hiperconjugación

Alabugin et al. [77] definen a la hiperconjugación como:

La interacción entre orbitales electrónicos, uno de los cuales corresponde a un enlace σ . Normalmente, la hiperconjugación tiene un carácter estabilizante, debido a que el orbital de mayor energía debe estar parcialmente o completamente vacío y el orbital de menor energía debe estar parcial o totalmente lleno.

Esta interacción sucede generalmente entre un orbital σ -enlazante y un orbital vacante, pudiendo ser p (átomos) ó π (moléculas) [78]. La forma más sencilla de ilustrar esta explicación se halla en la Figura 2.15, la cual corresponde a una interacción de dos orbitales donde el orbital de menor energía σ_{C-H} alberga a dos electrones, mientras que el orbital de antienlace σ_{C-H}^* con una energía mayor se encuentra vacío (similar al diagrama esquematizado en la Figura 2.14).

Aunque la promoción de los electrones de un orbital σ_{C-H} a un orbital σ_{C-H}^* es energicamente desfavorable, ya que conduce a un estado excitado, el costo de la formación del estado excitado

se compensa con la formación subsiguiente de enlaces químicos más fuertes, posibilitados por la forma y direccionalidad de un conjunto recién disponible de orbitales híbridos [79]. Además, la transferencia de carga del el par electrónico de un átomo *aceptor* al orbital $\sigma_{\text{C-H}}^*$ del *donador* incrementa la población del orbital de antienlace X-H, por lo que la distancia del mismo se alarga [80] y con ello se debilita. Este debilitamiento del enlace hiperconjugativo C – H es contrarrestado por un efecto diferente, el cual deviene en un fortalecimiento de enlace C – H y un aumento en el carácter s del orbital híbrido del carbono en el enlace que se produce al disminuir la distancia $\text{H} \cdots \text{A}$ [21].

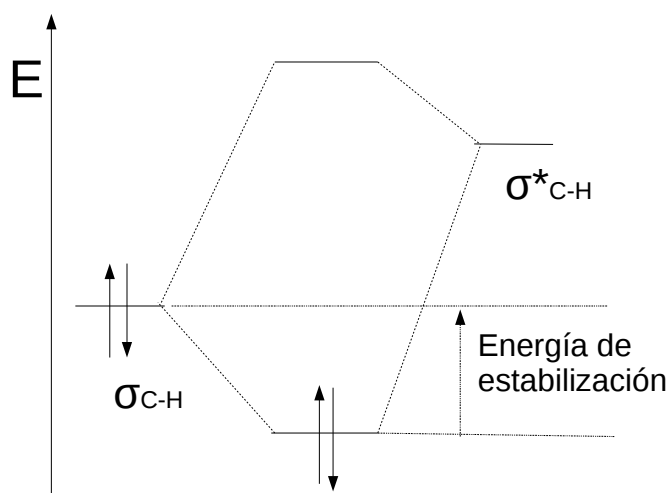


Figura 2.15: Disminución de la energía debido a la interacción hiperconjugativa entre los orbitales $\sigma_{\text{C-H}}$ y $\sigma_{\text{C-H}}^*$.

2.3.2 Hibridación

El incremento en el carácter s del orbital híbrido del carbono es una consecuencia de la regla de Bent [81], la cual se enuncia como:

El carácter s se concentra en orbitales dirigidos hacia sustituyentes electropositivos, mientras que los átomos dirigen orbitales híbridos con mayor carácter p hacia elementos más electronegativos.

Una consecuencia directa de la regla de Bent es el decremento en la electronegatividad directa del hidrógeno en el enlace C – H, lo que lleva a un incremento en el carácter s del orbital híbrido del carbono, que a su vez incrementa la polarización del mismo cuando la distancia entre el hidrógeno y una fuente de densidad electrónica, p.ej. un par libre de electrones de un átomo *acceptor*, se aproximan.

Existe una relación íntima entre ambos fenómenos; cuando la hiperconjugación es dominante, el enlace C – H se alarga, mientras que si la hibridación impera, la estructura permite un cambio significativo en la hibridación del enlace C – H, acortando la distancia del mismo. Esto provoca un proceso en la formación del enlace de hidrógeno “propio”, el cual se identifica por una frecuencia de vibración de menor energía denominado “*Red Shifting*” (Corrimiento al Rojo), o del enlace de hidrógeno “impropio”, cuya frecuencia de vibración es energéticamente mayor conocido como “*Blue Shifting*” (Corrimiento al Azul) [82].

2.4 Corrimiento de la señal del enlace de hidrógeno

Existen diversas teorías acerca del comportamiento espectroscópico del enlace de hidrógeno, sin embargo, hasta la fecha no se ha llegado a una explicación unificada de los factores que provocan el corrimiento en cualquiera de las dos direcciones del espectro vibracional, p.ej. Scheiner [16] y Dannenberg et al. observaron que los enlaces que tienden hacia la parte azul del infrarrojo no tienen una naturaleza diferente de aquellos que se desplazan al rojo, dado que sobre ellos actúan las mismas fuerzas: electrostática, polarización, transferencia de carga y dispersión.

Hobza y Havlas [83] estudiaron una serie de compuestos con enlaces de hidrógeno propios e impropios, determinando así que en el caso de los propios, la elongación del enlace $X - H$ incrementa la atracción dipolo-dipolo entre el átomo *donador* y el átomo *ceptor*. En este tipo de enlace, la interacción electrostática tiene una contribución energética mayor; para el caso de los enlaces impropios en compuestos de coordinación con benceno, las fuerzas de dispersión de London contribuyen mayormente a la estabilización del compuesto, la cual es proporcional a la distancia entre los centros de masa de los subsistemas. Además, observaron que el enlace $C - H$ se contraía.

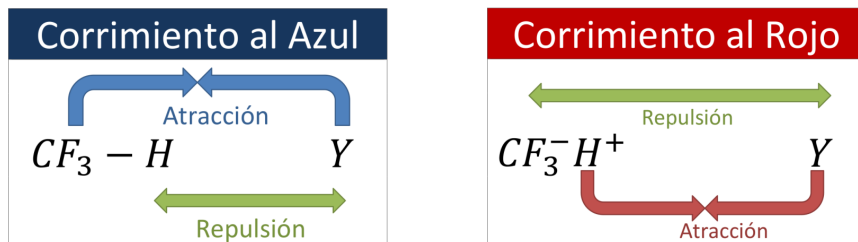


Figura 2.16: Corrimientos al azul y rojo, explicado por Mo et al.

Li et al. propusieron que la competencia entre la repulsión de corto alcance de Pauli y la atracción electrostática de largo alcance entre el átomo *donador* y el átomo *ceptor* son el origen de los desplazamientos al azul o al rojo [22].

Por el contrario, Alabugin et al. consideraron a la hiperconjugación, la rehibridación y la polarización como fuerzas que se oponían entre sí y que eran las responsables del corrimiento

hacia el azul o al rojo [21].

Sin embargo, Mo et al. demostraron que en muchos casos, la interacción electrostática conduce a la construcción del enlace donador y a su corrimiento al azul, mientras que la hiperconjugación resulta en el alargamiento del enlace donador y al corrimiento hacia el rojo (*Figura 2.16*) [84].

Aún cuando no existe un consenso claro de cuál es la teoría que explica totalmente el comportamiento de un sistema que se desplaza al azul o al rojo, los fenómenos que juegan un papel dominante son la rehibridación del átomo *donador* y la hiperconjugación de los orbitales participantes en el enlace de hidrógeno.

2.5 Métodos de estructura electrónica

De acuerdo con la mecánica cuántica, la función de onda electrónica contiene toda la información posible que se puede obtener de una molécula, si ésta es poliatómica, entonces depende de parámetros como distancias interatómicas, ángulos de enlace y diedros de rotación. El tratamiento teórico completo de una molécula poliatómica incluye el cálculo de la función de onda electrónica para un intervalo de cada uno de los parámetros moleculares. Las distancias y ángulos de enlace de equilibrio se obtienen como aquellos valores que minimizan la energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear [85].

Sin embargo, obtener una expresión analítica de la función de onda multielectrónica es una tarea imposible por lo que se han propuesto algunas aproximaciones. Las cuatro más importantes para el cálculo de las propiedades moleculares son los **funcionales de la densidad**, **métodos Ab initio**, **métodos semiempíricos** y **mecánica molecular**.

En las siguientes secciones se describirá *grosso modo* los primeros dos métodos, siendo estos los empleados en este trabajo de tesis.

2.5.1 Teoría de los funcionales de la densidad

Conocida mayormente como DFT por sus siglas en inglés (*Density Functional Theory*), la teoría de los funcionales de la densidad es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica se minimiza con respecto a la densidad electrónica. Así, la energía total del estado fundamental para moléculas con un estado no degenerado y las propiedades electrónicas se determinan únicamente mediante la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$. En esta teoría se obtiene la energía y la distribución electrónica del estado fundamental a través del funcional de la densidad electrónica en vez de la función de onda.

La aplicación química de DFT parte de los teoremas de Hohenberg y Kohn [71]:

Teorema 1

Para cualquier sistema de partículas interactuantes en un potencial externo, el potencial externo está determinado únicamente por la densidad electrónica del estado base.

Teorema 2

Para cualquier potencial externo particular, la energía del estado base del sistema que es un funcional de la densidad, es el valor mínimo absoluto de este funcional, y la densidad que minimiza el funcional es la densidad exacta del estado base.

Del T.1, se sigue que la energía es un funcional de la densidad electrónica, y debido a ello sus componentes también lo son (*Ecuación 2.30*).

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{en}[\rho] + V_{nn}, \quad (2.30)$$

donde T es la energía cinética electrónica, E_{ee} y E_{en} representan las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo, respectivamente y V_{nn} es la repulsión internuclear.

La Ecuación 2.30 se puede dividir en la parte dependiente del sistema (atracción electrón-núcleo, E_{en}) y la parte independiente, denominada funcional Hohenberg-Kohn, F_{HK} (*Ecuación 2.31*).

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho], \quad (2.31)$$

Si se conociera el valor del funcional se podría obtener la energía de una manera exacta en la Ecuación 2.31, pero no es así. En el funcional F_{HK} , se puede dividir la interacción electrón-electrón E_{ee} en un término que corresponde a la interacción clásica coulombica de la densidad electrónica consigo misma, $J[\rho]$, y el otro término describe las interacciones no clásicas (intercambio electrónico, correlación electrónica, etc), E_{xc} , obteniéndose la Ecuación 2.32.

$$E_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (2.32)$$

por lo que la expresión de la energía se puede escribir como se muestra en la Ecuación 2.33.

$$E_0[\rho] = E_{en}[\rho] + V_{nn} + J[\rho] + (T[\rho] + E_{xc}[\rho]). \quad (2.33)$$

La energía cinética y el término de intercambio-correlación no tienen una forma conocida, por lo que se evalúan usando distintos métodos.

Aproximación de la densidad local (LDA)

Se empleó originalmente para calcular el valor de la energía de intercambio y correlación E_{xc} en una posición \vec{r} . E_{xc} puede obtenerse a partir del valor local de la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ y debe de tener un valor único en cada punto. Así, los funcionales de esta aproximación se derivan del análisis del gas electrónico uniforme, donde la densidad electrónica tiene el mismo valor en cada posición, expresada en la Ecuación 2.34.

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{unif}(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (2.34)$$

donde $\rho(\vec{r})$ es la densidad electrónica y ϵ_{xc}^{unif} es la energía de intercambio y correlación originada por una partícula de un gas electrónico uniforme.

En un sistema molecular, la densidad electrónica no es espacialmente uniforme, por lo que la aproximación LDA tiene limitaciones al aplicarse sobre este tipo de sistemas. Para mejorar el funcional se debe crear una dependencia no sólo del valor local de la densidad electrónica, sino de la variación local que ésta experimenta, la cual se calcula usando el gradiente de la densidad electrónica.

Aproximación de gradiente generalizado (GGA y meta-GGA)

La densidad electrónica en sistemas químicos no varía de una manera lenta, por lo que el funcional E_{xc} debe ser capaz de anular la homegeneidad de la densidad, esto se logra al expresar E_{xc} como una función de la densidad y de su gradiente (*Ecuación 2.35*).

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})) d\vec{r}. \quad (2.35)$$

Un funcional de este tipo es el **B97D** desarrollado por Stefan Grimme [86], el cual se basa en el funcional de Becke [87] de 1997 para describir la correlación electrónica a grandes distancias y está explícitamente parametrizado, de forma que incluye las correcciones amortiguadas de

la dispersión de pares de átomos de la forma $C_6 \cdot R^{-6}$, denominados parámetros atómicos consistentes.

Métodos híbridos

Estos funcionales combinan las partes del funcional de intercambio con el de correlación, partiendo de la Ecuación 2.36.

$$E_{xc} = E_x + E_c. \quad (2.36)$$

El funcional híbrido más conocido es el B3LYP [85], el cual mezcla el funcional de intercambio de gradiente corregido de Becke en 1988, denominado B88 (en referencia al año de su desarrollo) con el funcional de correlación de gradiente corregido de Lee, Yang y Parr (LYP). El número 3 indica la cantidad de parámetros empíricos y E_{xc} está dado por la Ecuación 2.37.

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP}, \quad (2.37)$$

donde $a_0 = 0.20$, $a_x = 0.72$ y $a_c = 0.81$ son los parámetros empíricos que se ajustan mejor a los datos experimentales. El término E_x^{LSDA} se refiere a la energía de intercambio de la aproximación de la densidad local de spin, E_x^{HF} es la energía de intercambio de Hartree-Fock, E_x^{B88} corresponde a la energía de intercambio B88, E_c^{VWN} compete a la energía de correlación de Vosko-Wilk-Nusair [88] y E_c^{LYP} pertenece a la energía de correlación de Lee-Yang-Parr.

Otro funcional híbrido que incluye dispersión empírica es el desarrollado por Head-Gordon y colaboradores, denominado ω B97XD [89], el cual incluye una corrección para describir las interacciones electrón-electrón a distancias grandes (LC, *long-range correction*).

2.5.2 Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset

Los métodos **Ab initio** (también conocidos como *de primeros principios*), usan el hamiltoniano correcto y no emplean datos experimentales salvo constantes físicas fundamentales.

El método de perturbaciones de Møller-Plesset, abreviado comúnmente como MP [90], es el método *Ab initio* postHartree-Fock más conocido. Mejora la solución Hartree-Fock considerando los efectos de la energía de correlación por medio de la teoría perturbativa de Rayleigh-Schrödinger.

La suma de los operadores de Fock es igual a dos veces el promedio de la repulsión electrón-electrón (Ecuación 2.38) y la perturbación se convierte en el operador \mathbf{V}_{ee} exacto menos el operador $\langle \mathbf{V}_{ee} \rangle$. El operador asociado con esta diferencia se denomina *potencial de fluctuación* [91].

$$E = \sum_i^{N_{elec}} \epsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{ij}^{N_{elec}} (J_{ij} - K_{ij}) + V_{nn}, \quad (2.38)$$

siendo $\epsilon_i = \langle \Phi_i | \mathbf{F}_i | \Phi_i \rangle = h_i + \sum_j^{N_{elec}} (J_{ij} - K_{ij})$, \mathbf{J} y \mathbf{K} son operadores que describen la repulsión de todos los otros electrones.

La corrección a primer orden de la energía es el promedio del operador de perturbación sobre la función de onda de orden cero (Ecuación 2.39).

$$W_1 = \langle \Phi_i | \mathbf{H}' | \Phi_i \rangle = \langle \mathbf{V}_{ee} \rangle - 2\langle \mathbf{V}_{ee} \rangle = -\langle \mathbf{V}_{ee} \rangle, \quad (2.39)$$

donde

$$\mathbf{H}' = \mathbf{H} - \mathbf{H}_0 = \sum_{i=1}^{N_{elec}} \sum_{j>1}^{N_{elec}} \mathbf{g}_{ij} - \sum_{i=1}^{N_{elec}} \sum_{j=1}^{N_{elec}} \langle \mathbf{g}_{ij} \rangle = \mathbf{V}_{ee} - 2\langle \mathbf{V}_{ee} \rangle.$$

Esto produce una corrección a la repulsión electrón-electrón de orden cero. Comparando la Ecuación 2.39 con la Ecuación 2.38 para la energía total, puede notarse que la energía de primer orden (la suma de W_0 y W_1) es exactamente la energía de Hartree-Fock. Usando la notación $E(MPn)$ para indicar la corrección a orden n y MPn para denotar el aumento en la energía total de orden n , se pueden escribir las Ecuaciones 2.40 y 2.41.

$$MP0 = E(MP0) = \sum_{i=1}^{N_{elec}} \epsilon_i, \quad (2.40)$$

y

$$MP1 = E(MP0) + E(MP1) = E(HF). \quad (2.41)$$

La energía de correlación electrónica se calcula a partir del orden dos con la elección del \mathbf{H}_0 . En el desarrollo de la Teoría de Perturbaciones se asume que las soluciones al problema

sin perturbar forman un conjunto completo, esto significa que existe un número infinito de soluciones, lo cual es imposible de utilizar en cálculos reales. Las soluciones energéticas más bajas son los determinantes de Slater.

La expresión para la corrección de la energía a segundo orden (*Ecuación 2.42*) involucra elementos de matriz del operador de perturbación entre la referencia HF y todos los posibles estados excitados.

$$W_2 = \sum_i c_i \langle \Phi_0 | \mathbf{H}' | \Phi_i \rangle = \sum_{i \neq 0} \frac{\langle \Phi_0 | \mathbf{H}' | \Phi_i \rangle \langle \Phi_i | \mathbf{H}' | \Phi_0 \rangle}{E_0 - E_i}. \quad (2.42)$$

Cuando se hace uso de los orbitales canónicos HF, los elementos de la matriz asociados con los estados excitados individuales son iguales a cero. Así, la corrección a segundo orden a la energía, la cual es la primera contribución a la energía de correlación, sólo implica una suma sobre los determinantes doblemente excitados. Esto puede generarse promoviendo dos electrones desde los orbitales ocupados i y j a orbitales virtuales a y b (*Ecuación 2.43*).

$$W_2 = \sum_{i < j}^{occ} \sum_{a < b}^{virt} \frac{\langle \Phi_0 | \mathbf{H}' | \Phi_{ij}^{ab} \rangle \langle \Phi_0 | \mathbf{H}' | \Phi_{ij}^{ab} \rangle}{E_0 - E_{ij}^{ab}}. \quad (2.43)$$

Los elementos de matriz entre HF y un estado doblemente excitado están dados por las dos integrales electrónicas sobre los orbitales moleculares (*Ecuación 2.44*).

$$\langle \Phi_0 | \mathbf{H}' | \Phi_{ij}^{ab} \rangle = \langle \phi_i \phi_j | \phi_a \phi_b \rangle - \langle \phi_i \phi_j | \phi_b \phi_a \rangle. \quad (2.44)$$

La diferencia en la energía total entre dos determinantes de Slater se convierte en una diferencia entre las energías de los orbitales moleculares y la forma explícita para la corrección a segundo orden Møller-Plesset, está dada por la *Ecuación 2.45*.

$$E(MP2) = \sum_{i < j}^{occ} \sum_{a < b}^{virt} \frac{\langle \phi_i \phi_j | \phi_a \phi_b \rangle - \langle \phi_i \phi_j | \phi_b \phi_a \rangle}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b}. \quad (2.45)$$

El método MP2 cuenta con el 80-90% de la energía de correlación, siendo uno de los métodos más económicos, computacionalmente hablando, que incluyen dicha propiedad.

2.5.3 Conjuntos base

La función de onda contiene toda la información del sistema, sin embargo no es posible obtenerla de una manera completamente analítica dentro de un cálculo computacional, por

lo que se escribe como un producto antisimétrico de orbitales, los cuales a su vez se escriben como combinaciones de funciones base.

Las combinaciones lineales más usadas son las funciones orbitales tipo gaussiano (GTO, *Gaussian-type orbitals*), las cuales se escriben en coordenadas esféricas como se muestra en la Ecuación 2.46 o en coordenadas cartesianas en la Ecuación 2.47.

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{(2n-2-l)}e^{-\zeta r^2}, \quad (2.46)$$

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r^2}, \quad (2.47)$$

donde N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son los armónicos esféricos l_x , l_y y l_z son tres números relacionados con el tipo de orbital atómico, indicado en la Tabla 2.4.

| $l_x + l_y + l_z$ | Tipo de Orbital |
|-------------------|-----------------|
| 0 | s |
| 1 | p |
| 2 | d |
| 3 | f |
| 4 | g |

Tabla 2.4: Tipos de orbitales atómicos.

Las funciones orbitales tipo Slater (STO, *Slater-type orbitals*) se aproximan como una combinación lineal de funciones orbitales gaussianos, representados en la Ecuación 2.48.

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{(2-l)}e^{-\zeta r}, \quad (2.48)$$

y, de la misma forma que en los orbitales gaussianos N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son los armónicos esféricos. Las funciones STO dependen de la distancia r entre el núcleo y los electrones, a su vez que depende del exponencial, el cual es menor en las funciones GTO que en las STO, esto quiere decir que las funciones STO decaen más lentamente.

Existen diversos tipos de funciones base, entre las que destacan las de Pople que se describen mediante una secuencia de números y letras de la forma $k-nlmG$, donde k se refiere al número

de funciones de los electrones del *core* y *nml* es el número de funciones utilizadas para describir a los electrones de valencia, compuestas por combinaciones lineales de gaussianas primitivas (*G*).

Bases polarizadas

Con estas bases cada átomo se describe con funciones de momento angular alto, es decir, a los elementos del primer periodo de la tabla periódica se les añaden orbitales *p* y a los del segundo periodo, desde el litio hasta el neón, orbitales *d*. Esta distribución electrónica en el enlace es diferente, lo que genera una descripción mejor de los sistemas químicos.

Bases difusas

Se aumenta el tamaño de la función respetando la forma del orbital y se incrementa la distancia entre el núcleo y los electrones, describiendo mejor a los electrones que se encuentran más alejados del núcleo. Estas bases proporcionan mejores resultados al describir aniones, estados excitados y pares de electrones libres.

Bases consistentes con la correlación

Desarrolladas por Dunning, este conjunto incluye funciones con alto momento angular (*d*, *f*, *g*, ...), las cuales reducen el error en la energía de correlación en ± 1 kcal/mol. Su principio está basado en que las funciones base pueden agruparse en conjuntos de funciones cuya eficiencia es máxima en la agrupación establecida, esto quiere decir que la primera función *d* proporciona una cantidad importante de energía de correlación, la contribución de la segunda función *d* es equivalente a la primera función *f* y una tercera función *d* tiene una aportación similar a la segunda función *f* y la primera función *g*.

La base consistente con la correlación de valencia polarizada doble-zeta abreviada como cc-pVDZ, contiene la función primitiva $9s4p1d/4s,1p$ contraída en la función $3s2p1d/2s,1p$, la V

indica un esquema de contracción para los orbitales de valencia. Una extensión de la notación consiste en usar la abreviatura *aug*, la cual denota una base aumentada, es decir, se incluyen funciones difusas.

2.6 Cargas de Mulliken

El análisis poblacional permite conocer de manera aproximada la distribución de carga sobre los átomos en una molécula, esto quiere decir, indica cuantitativamente las regiones de una molécula donde se acumula la carga electrónica y por ende son susceptibles a ataques electrofílicos, o el decremento de carga que posibilita los ataques nucleofílicos. Se debe tener en cuenta que las técnicas desarrolladas para estimar la distribución de carga son a su vez cualitativas, puesto que los electrones se encuentran deslocalizados en toda la molécula y el asociar un electrón a un átomo específico se hace de forma arbitraria.

Mulliken propuso un método [85] que divide a los electrones de una molécula de n electrones en poblaciones netas n_r para las funciones base χ_r ; y en poblaciones de solapamiento n_{r-s} para todos los posibles pares de funciones base.

Para una serie de funciones base $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_b$, cada orbital molecular ϕ_i tiene la forma $\phi_i = \sum_s C_{si}\chi_s = c_{1i}\chi_1 + c_{2i}\chi_2 + \dots + c_{bi}\chi_b$. Si se supone que c_{si} y χ_s son reales, entonces la densidad de probabilidad asociada a cada electrón en ϕ_i queda expresada en la Ecuación 2.49.

$$|\phi_i|^2 = c_{1i}^2\chi_1^2 + c_{2i}^2\chi_2^2 + \dots + 2c_{1i}c_{2i}\chi_1\chi_2 + 2c_{1i}c_{3i}\chi_1\chi_3 + 2c_{2i}c_{3i}\chi_2\chi_3 + \dots, \quad (2.49)$$

e integrando 2.49 en todo el espacio, además del hecho de que ϕ_i y χ_s están normalizadas, se obtiene la Ecuación 2.50.

$$1 = c_{1i}^2 + c_{2i}^2 + \dots + 2c_{1i}c_{2i}S_{12} + 2c_{1i}c_{3i}S_{13} + 2c_{2i}c_{3i}S_{23} + \dots, \quad (2.50)$$

donde S son las integrales de traslape con forma $S_{12} = \int \chi_1\chi_2 dv_1 dv_2$, etc. De los términos en la Ecuación 2.50, Mulliken propuso que un electrón del orbital molecular ϕ_i contribuye con c_{1i}^2 a la población neta de χ_1 , con c_{2i}^2 a la población neta de χ_2 , etc y contribuye con $2c_{1i}c_{2i}S_{12}$ a la población de solapamiento entre χ_1 y χ_2 , etc.

Sea n_i los electrones del orbital molecular ϕ_i ($n = 0, 1, 2$), además $n_{r,i}$ y n_{r-s} las contribuciones de los electrones de ϕ_i a las poblaciones netas en χ_r y las de solapamiento entre χ_r y χ_s , respectivamente, se tiene las Ecuaciones 2.51 y 2.52.

$$n_{r,i} = n_i c_{ri}^2, \quad (2.51)$$

$$n_{r-s,i} = n_i(2c_{ri}c_{si}S_{rs}). \quad (2.52)$$

Sumando para todos los orbitales moleculares ocupados, se obtiene la **población neta de Mulliken** (n_r) en χ_r (Ecuación 2.53) y la **población de solapamiento** ($n_{r-s,i}$) para el par χ_r y χ_s (Ecuación 2.54).

$$n_r = \sum_i n_{r,i}, \quad (2.53)$$

$$n_{r-s} = \sum_i n_{r-s,i}. \quad (2.54)$$

La suma de las poblaciones neta y de traslape es igual al número total de electrones de la molécula (Ecuación 2.55).

$$n = \sum_r n_r + \sum_{r>s} \sum_s n_{r-s}. \quad (2.55)$$

Sin embargo, el análisis de la población de Mulliken proporciona cargas atómicas que varían erráticamente conforme se mejora la base.

Objetivos

Cada palabra que Usted escriba es un soplo que hiere al Diablo.

Sn. Bernardo de Clairvaux

3.1 Objetivo general

Caracterizar la interacción del enlace de puente de hidrógeno en un conjunto de lactamas que van desde la α -lactama a la ε -lactama (*Figura 1.4*).

3.1.1 Objetivos particulares

1. Determinar las estructuras de mínima energía en lactamas que contienen el auxiliar quiral α -metilbencilamina y caracterizar éstas a partir del cálculo de sus frecuencias.
2. Estudiar la naturaleza de la interacción C – H \cdots O a partir de datos espectroscópicos y de metodologías teóricas en lactamas que contienen el auxiliar quiral α -metilbencilamina.
3. Determinar de manera indirecta la energía de la interacción C – H \cdots O.

Metodología

Ninguna ciencia ha hecho un progreso más rápido en un tiempo tan corto salvo la Química.

Martin Heinrich Kloppoth

Una vez definidos los sistemas a estudiar (*Figura 1.4*) se procedió como se indica a continuación:

1. Se construyeron y optimizaron las estructuras usando B3LYP/aug-cc-pVDZ, a partir de las geometrías resultantes de este cálculo se optimizaron una vez más con los métodos MP2/cc-pVDZ, ω B97XD/aug-cc-pVDZ y B97D/aug-cc-pVDZ. Estos métodos incluyen la dispersión electrónica, la cual es útil en el estudio de interacciones débiles.
2. Mediante el programa Gaussian 09 [92], se realizó el cálculo de las frecuencias, con las cuales se puede caracterizar a las estructuras de mínima energía, la creación del archivo

wfx que contiene la función de onda y el cálculo de NBO en todos los métodos.

3. Una vez obtenidos los archivos wfx, se utilizó el programa DensToolKit (DTK) [93] para el cálculo de los BCP y BP de las lactamas para todos los niveles.
4. De los archivos de salida de Gaussian 09, se recabaron las energías con la corrección de punto cero, las cargas de Mulliken, los parámetros de polarización, población, $E(2)$, porcentaje de carácter s y cargas NBO.
5. Usando el programa Chemcraft [94] se recopilaron los datos de distancias de enlaces $C_2 - H$, $C_4 = O$, $H \cdots O$, los ángulos $C_2 - H \cdots O$ y $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$ y las frecuencias del enlace $C_2 - H$ para el cálculo del %RIS.
6. Se obtuvieron los gráficos 2D de s vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ usando una vez más el programa DTK para encontrar las regiones donde $\rho(r)$ y s tienen valores cercanos a cero.
7. Se recalcularon los gráficos NCI para obtener solamente las regiones de interacciones no covalentes con el programa DTK.
8. Usando el programa AIMAll [95] y los archivos wfx, se calcularon las cargas de Bader para los conformeros cerrados.
9. Para el cálculo de los desplazamientos químicos, se construyeron y optimizaron los sistemas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).
10. A través de un método propuesto por Lodewyk et al. [96], Paul R. Rablen [97] desarrolló un script con el que se calcularon los desplazamientos químicos usando WP04/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d,p) con cloroformo como disolvente.

Resultados

La mayoría de la gente dicen que el intelecto es lo que hace a un gran científico.

Están equivocados: es el carácter.

Albert Einstein

Se obtuvieron las geometrías optimizadas de los confórmeros abiertos y cerrados a partir del método B3LYP/aug-cc-pVDZ, las cuales a su vez, sirvieron como punto de partida para una segunda optimización usando los métodos MP2/cc-pVDZ, ω B97XD/aug-cc-pVDZ y B97D/aug-cc-pVDZ. Todos los cálculos se realizaron usando el programa Gaussian 09 [92].

Todos los resultados obtenidos con los diferentes métodos presentan la misma tendencia. Para facilitar la discusión de los resultados se mostrarán principalmente los obtenidos a nivel MP2/cc-pVDZ. Los valores numéricos para los demás métodos se encuentran en el Apéndice B. De igual manera, las imágenes mostradas en la discusión de resultados serán aquellas elaboradas con MP2/cc-pVDZ, las imágenes complementarias correspondientes a DFT se

presentan en el Apéndice C.

5.1 Análisis conformacional

El primer acercamiento al estudio de la interacción del enlace de hidrógeno consiste en analizar la geometría de la molécula. Haciendo uso de ángulos, diedros y distancias de enlace, es posible observar si existe una relación entre el tamaño de anillo y la formación del EHI.

Se obtuvieron las distancias $O \cdots H$, $C_2 - H$, *donador-aceptor* ($X - A$), $O = C_4$, $N - C_2$, así como el ángulo $C_2 - H \cdots O$ para todas las estructuras cerradas y el diedro $H - C_2 - N - C_4$ para los conformeros abiertos y cerrados. En la Figura 5.1 se grafica la distancia de la interacción $O \cdots H$ como función del número de miembros en el anillo de la lactama. Se puede notar una clara reducción en la distancia del enlace de hidrógeno a medida que el tamaño del anillo aumenta para los cuatro métodos usados en el cálculo de la geometría de equilibrio. Esta reducción en la distancia indica que el puente de hidrógeno se fortalece debido a la cercanía con el átomo de hidrógeno al átomo de oxígeno, lo cual se ve favorecido por el aumento en la cantidad de miembros del anillo.

Además, se presenta un incremento en la distancia del enlace carbonilo con valores de 1.203-1.234 Å para B3LYP, 1.206-1.235 Å para MP2, 1.198-1.229 Å para ω B97XD y 1.211-1.241 Å para B97D; lo cual es consistente con el concepto químico del debilitamiento del enlace carbonilo debido a la interacción del oxígeno hacia el átomo de hidrógeno para la formación del puente. También se puede pensar en el elongamiento debido a la deslocalización de la densidad electrónica si el par electrónico del nitrógeno participa en un proceso de resonancia (*Figura 5.2*).

Las distancias $N - C_2$ van desde 1.476-1.485 Å en B3LYP, 1.470-1.476 Å en MP2, 1.464-1.473 Å en ω B97XD y 1.484-1.490 Å en B97D y para $N - C_4$ se obtienen valores de 1.352-1.375 Å en B3LYP, 1.372-1.379 Å en MP2, 1.349-1.368 Å en ω B97XD y 1.358-1.380 Å en B97D. En ambos casos, se observa un incremento en la distancia de ambos carbonos con respecto al átomo de nitrógeno, lo cual apoya la existencia de una estructura de resonancia.

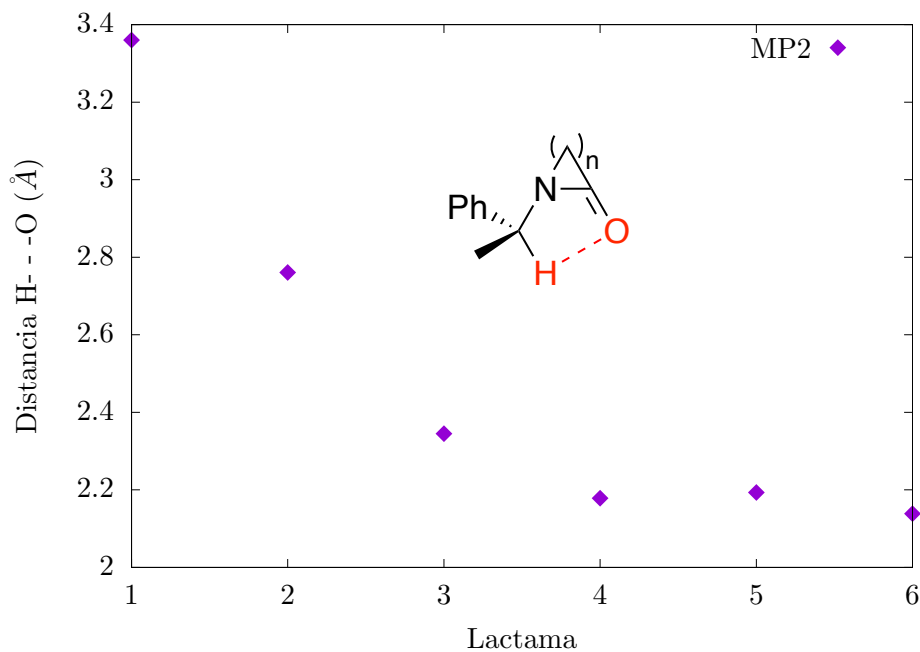


Figura 5.1: Distancia O...H en los conformeros cerrados.

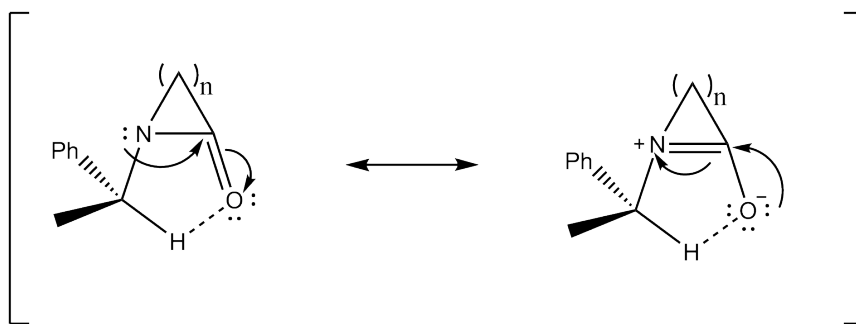


Figura 5.2: Esquema general de la resonancia de las lactamas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina.

Cuando se forma un EH, se puede notar generalmente el debilitamiento del enlace del átomo de hidrógeno con el átomo de carbono, lo que produce un incremento en la distancia del mismo. Los pares libres del oxígeno atraen al hidrógeno, haciendo que la distancia entre ellos disminuya (*Figura 5.1*), mientras que la distancia *carbono-hidrógeno* aumenta. Esto no ocurre en los sistemas propuestos, como puede verse en la *Figura 5.3*, puesto que la distancia C – H

se reduce de la misma forma que la interacción $H \cdots O$, contrariamente a la explicación dada anteriormente. Esto indica el fortalecimiento del enlace $C_2 - H$ y puede ser un factor que favorezca la geometría plana del nitrógeno y la participación del par electrónico del mismo en las estructuras de resonancia que provocan la deslocalización de la densidad electrónica.

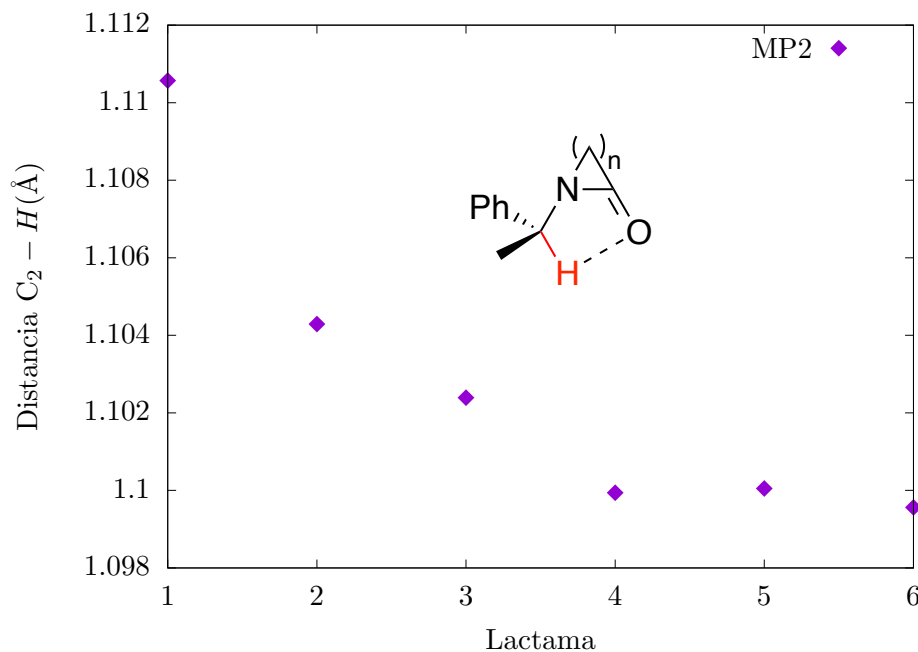


Figura 5.3: Distancia $C_2 - H$ en los conformeros cerrados.

El fortalecimiento del enlace $C_2 - H$ puede ser un factor que contribuye a la planaridad del nitrógeno debido a la formación de un doble enlace entre éste y el carbono perteneciente al carbonilo, puesto que la hibridación pasa de ser una sp^3 a una sp^2 . Cuando el par libre de electrones del nitrógeno entra en resonancia provoca la deslocalización de la densidad electrónica y el valor del ángulo, mostrado en la Figura 5.4, va desde 140.43° para la lactama **1** a 97.32° para la lactama **6**.

Otra evidencia del fortalecimiento del enlace $C_2 - H$ es la disminución en la distancia *donador-aceptor*, concordando con la propuesta de Mo et al. [84], quienes explican que la interacción electrostática conduce a un acortamiento en la distancia X-A como una consecuencia del incremento en la energía del enlace $C_2 - H$, lo cual se observa en el corrimiento al azul en la frecuencia de vibración del mismo. Este acortamiento de la distancia X-Y tiene valores de

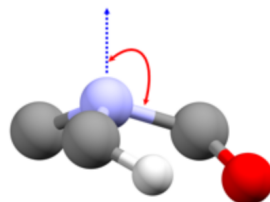


Figura 5.4: El átomo de nitrógeno con hibridación sp^3 se aproxima a la geometría sp^2 a medida que crece el anillo de la lactama.

3.35 Å para **1** y decrece hasta un valor de 2.73 Å en la estructura **6** en MP2.

La Figura 5.5 muestra la relación entre el crecimiento del tamaño del anillo y el aumento en el ángulo $C-H\cdots O$. Un criterio de la fuerza del EH, anteriormente expuesto, es que el ángulo formado entre $C-H\cdots O$, al acercarse cada vez más a 180° , la interacción se vuelve más eficiente. En este caso, el ángulo $C-H\cdots O$ puede acercarse demasiado a un valor de 180° debido a la geometría propia del sistema y a la posible formación de un anillo de cinco miembros fusionado a la lactama. Sin embargo, el ángulo $C-H\cdots O$ para la lactama **6** es en promedio de 110° en los distintos métodos, siendo el ángulo interno de un ciclopentano aproximadamente 108° , cumpliéndose a partir de $n > 4$.

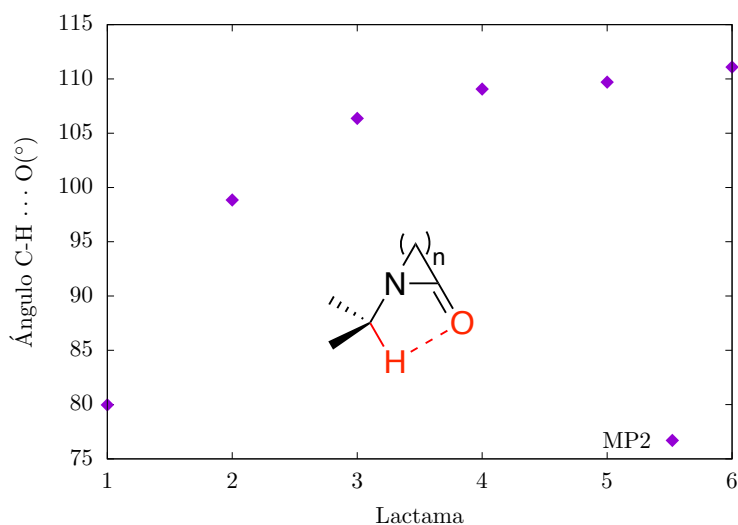


Figura 5.5: Ángulo $C-H\cdots O$.

El análisis del ángulo diedro Φ dado por $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$ arrojó que en ambas estructuras los valores del ángulo se reducen, sin embargo, en los conformeros abiertos la interacción no puede formarse debido a la lejanía de los átomos involucrados (163.09° - 157.02°); por el contrario, para las estructuras cerradas, Φ decrece de manera sustancial (33.41° - 3.84°), lo cual indica que la fuerza de la interacción del **EHI** permite un “anclaje” en la geometría del sistema y la formación de una estructura tipo bicicleta (*Tabla 5.1*).

| Lactama | ϕ ($^\circ$), abierta | ϕ ($^\circ$), cerrada |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| 1 | -166.710 | 33.415 |
| 2 | 163.099 | 28.003 |
| 3 | 156.238 | 20.410 |
| 4 | 166.561 | 9.837 |
| 5 | 156.393 | 8.575 |
| 6 | 157.022 | 3.847 |

Tabla 5.1: Valores del ángulo diedro ϕ entre $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$.

5.2 Energía del enlace de hidrógeno intramolecular

Debe recordarse que no existe un método único para determinar la energía del **EHI**, así que los valores aquí presentados no pueden considerarse como absolutos. Sin embargo, los resultados numéricos son de gran ayuda en el análisis de la estabilidad de los sistemas, puesto que al presentarse una tendencia similar con métodos diferentes se puede llegar a una mejor comprensión de los fenómenos ocurridos en el sistema.

5.2.1 OCM

El método *abierto-cerrado* obtiene la energía relativa ΔE a partir de dos conformeros (*Ecuación 2.6*), los cuales se presentan en la Tabla 5.2 e incluyen la corrección a la energía del punto cero.

| Lactama | B3LYP | MP2 | ω B97XD | B97D |
|---------|---------|---------|----------------|---------|
| 1 | 1.832 | 5.030 | 5.910 | 7.453 |
| 2 | -0.992 | -1.436 | -0.829 | -1.291 |
| 3 | -8.698 | -9.160 | -10.294 | -10.221 |
| 4 | -11.397 | -8.845 | -13.416 | -14.744 |
| 5 | -11.615 | -16.923 | -19.032 | -20.531 |
| 6 | -8.1390 | -12.148 | -15.587 | -13.970 |

Tabla 5.2: Valores de las energías relativas del método OCM expresadas en kJ/mol.

Era de esperarse que la lactama **1** no pueda adquirir una conformación cerrada debido a la tensión anular propia de la estructura. El valor positivo de las energías de **1** indica que la geometría abierta es la conformación más estable, por lo tanto se omite a la estructura **1** de los análisis posteriores con base en los resultados obtenidos.

Se observa en la lactama **2** una diferencia de energías entre la estructura abierta y la estructura

cerrada, la cual va desde 1.0-1.3 kJ/mol, es decir, es muy pequeña, y esto sugiere que la molécula adopta una conformación abierta. En el caso de las lactamas **3-6** se observa un incremento en la estabilidad del conformero cerrado debido a que los valores de ΔE son más negativos a medida que el tamaño de la lactama aumenta.

5.2.2 Parámetros geométricos

Haciendo uso de las Ecuaciones 2.8, 2.9 y 2.10 se muestran los resultados en la Tabla 5.3, donde se puede observar el aumento en las energías relativas a medida que el tamaño de la lactama crece, esto podría indicar el incremento en la estabilidad del anillo debido a la formación de la interacción C – H \cdots O.

| Lactama | $E_{\text{HB}}(\phi, D)$ | $E_{\text{HB}}(d)$ | $E_{\text{HB}}(D)$ |
|---------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | -0.43 | 0.14 | -2.35 |
| 2 | -0.64 | 1.23 | -5.92 |
| 3 | -1.36 | 5.53 | -4.27 |
| 4 | -1.71 | 10.0 | -28.8 |
| 5 | -1.37 | 9.52 | -26.23 |
| 6 | -1.20 | 11.61 | -29.80 |

Tabla 5.3: Valores de las energías relativas del método de parámetros geométricos expresadas en kJ/mol.

De una manera similar, la cantidad $E_{\text{HB}}(\phi, R)$ nos indica la relación existente entre el ángulo ϕ y la distancia *donador-aceptor*, puesto que la energía relativa crece a medida que el ángulo aumenta y la distancia R se acorta.

Para $E_{\text{HB}}(r)$, el acortamiento de la distancia H \cdots O en el enlace de hidrógeno provoca una energía relativa mayor, que puede ser un indicativo del aumento en la fuerza de la interacción a medida que el átomo de hidrógeno y oxígeno se acercan. Se debe recordar que la forma de

la Ecuación 2.9 hace que los valores sean positivos; en este caso, entre más positivo sea el resultado mayor es la energía.

En el caso de $E_{\text{HB}}(\text{R})$, el comportamiento se asemeja a lo sucedido con $E_{\text{HB}}(\phi, \text{R})$, puesto que la energía relativa crece cuando los miembros de la lactama aumentan y la distancia del *donador-acceptor* disminuye.

Hasta la fecha, no existe un método único para el cálculo de la energía del enlace de hidrógeno intramolecular; sin embargo, con el uso de la metodología elegida para este trabajo, se presenta un patrón bastante interesante en los resultados: la energía asociada al EHI $\text{C} - \text{H} \cdots \text{O}$ se incrementa al aumentar el tamaño del ciclo en la lactama.

5.3 Desplazamientos en la señal del EHI

5.3.1 Frecuencias del EHI

La primera idea que surgió a partir de los resultados obtenidos y expuestos anteriormente en este capítulo, era la particularidad con que se presentaba el acortamiento del enlace C₂ – H, puesto que la concepción previa de la presencia de una interacción atractiva entre un átomo electronegativo como el oxígeno y el hidrógeno para la formación de un EH derivaba en el debilitamiento y elongación del enlace entre el carbono y el hidrógeno, pero esto fue distinto en los sistemas estudiados.

Al obtenerse los valores de la distancia en el enlace C₂ – H, descritos en la sección anterior, se observó que los enlaces en realidad se acortaban. El %RIS (*Relative Infrared Shift*) descrito en la Ecuación 5.1 indica el porcentaje del desplazamiento relativo en el infrarrojo.

$$\%RIS = \left(\frac{M_0 - M_{180}}{M_{180}} \right) \times 100\%, \quad (5.1)$$

donde M₀ es la frecuencia de vibración del enlace C₂ – H de la estructura cerrada y M₁₈₀ es la frecuencia de vibración del enlace C₂ – H de la estructura abierta. El análisis de las frecuencias de vibración, se presentan en la Tabla 5.4, para todas las estructuras cerradas presentan un desplazamiento al azul.

De acuerdo con los valores del RIS (0.99%-2.37%) (*Ecuación 5.1*), el enlace C₂ – H y la interacción de C – H ··· O se vuelven más fuertes a medida que el tamaño de la lactama aumenta. Sin embargo, permanece dentro del intervalo de enlaces de hidrógeno débiles, el cual es de < 10% [15, 98, 99]. El %RIS para las lactamas **2** y **3** es solamente del 0.99% y 1.59%, respectivamente, por lo que se podría considerar como evidencia para descartar la formación de la interacción C – H ··· O en ambas estructuras.

La correlación entre la distancia *donador-aceptor* y el desplazamiento relativo en el infrarrojo para las lactamas **3-6** se entiende de una mejor manera al graficarse, como se muestra en

| Lactama | Confórmero cerrado $\nu(\text{cm}_{-1})$ | Confórmero abierto $\nu(\text{cm}_{-1})$ | %RIS |
|---------|---|---|------|
| 2 | 3105.26 | 3074.69 | 0.99 |
| 3 | 3123.34 | 3074.32 | 1.59 |
| 4 | 3145.58 | 3078.07 | 2.19 |
| 5 | 3145.02 | 3078.41 | 2.16 |
| 6 | 3147.56 | 3074.81 | 2.37 |

Tabla 5.4: Frecuencias calculadas de la vibración del enlace $\text{C}_2 - \text{H}$ y sus desplazamientos del infrarrojo (%RIS).

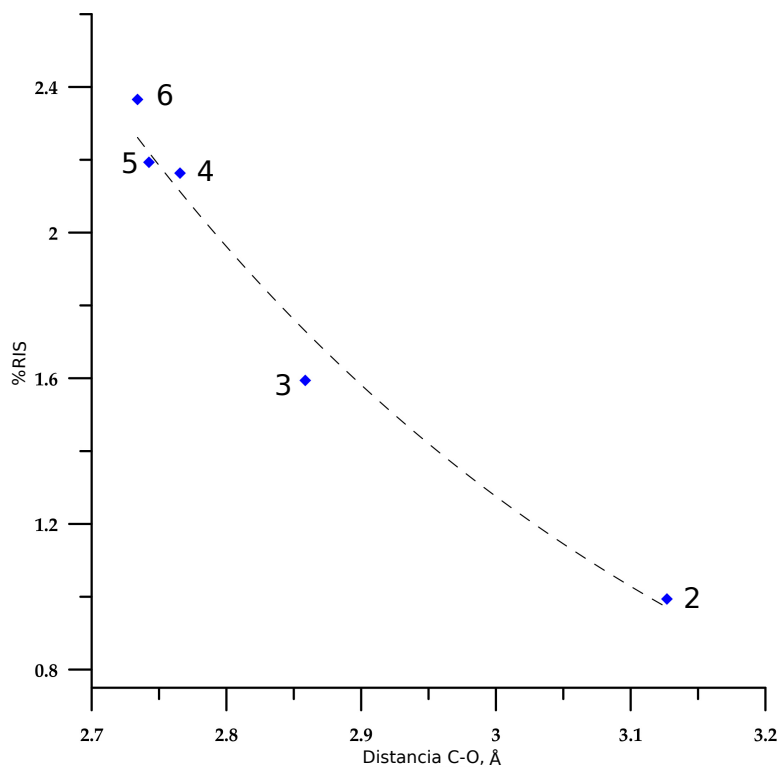


Figura 5.6: Correlación del %RIS para el enlace $\text{C}_2 - \text{H}$ y la distancia $\text{C} - \text{H} \cdots \text{O}$.

la Figura 5.6. La ecuación que describe el %RIS es igual a $813.64\text{Exp}[-2.153*\text{distancia}]$, mientras que la correlación es $R^2 = 0.98$ [100], lo cual indica la existencia de una relación

inversamente proporcional entre la distancia *donador-aceptor* y el acortamiento del enlace C₂ – H. A medida que el tamaño del anillo crece, la distancia *donador-aceptor* y el enlace C₂ – H disminuyen, provocando que la frecuencia del enlace C₂ – H se incremente.

5.3.2 Desplazamiento RMN

Otra evidencia espectroscópica de la existencia del enlace de hidrógeno es el desplazamiento de la señal usando Resonancia Magnética Nuclear. Para ello se construyeron y optimizaron nuevamente las estructuras de estudio a un nivel B3LYP/631G(d), con el fin de utilizar un script para Gaussian 09 [92] que calcula el desplazamiento bajo la metodología de Lodewyk et al. [96], obteniéndose los resultados mostrados en la Tabla 5.5.

| Lactama | Desplazamiento químico (<i>ppm</i>) |
|---------|--|
| 1 | 3.6065 |
| 2 | 4.9674 |
| 3 | 5.4072 |
| 4 | 6.1175 |
| 5 | 5.9382 |
| 6 | 6.1714 |

Tabla 5.5: Desplazamiento en la señal C – H en RMN (B3LYP/6 – 31G(d)).

Cuando el EH se forma, la señal en H¹ se ve desplazada hacia valores cercanos a 6 ppm, esto ocurre en las lactamas **4**, **5** y **6** como se muestra claramente en la Figura 5.7, mientras que para la lactama **3** el valor del desplazamiento calculado no supera las 5.5 ppm, por lo que se asume que la existencia de la interacción C – H ··· O no se favorece. Sin embargo, para descartar la existencia del EH en este sistema, se deben analizar los resultados obtenidos con QTAIM, NCI, NBO, etc.

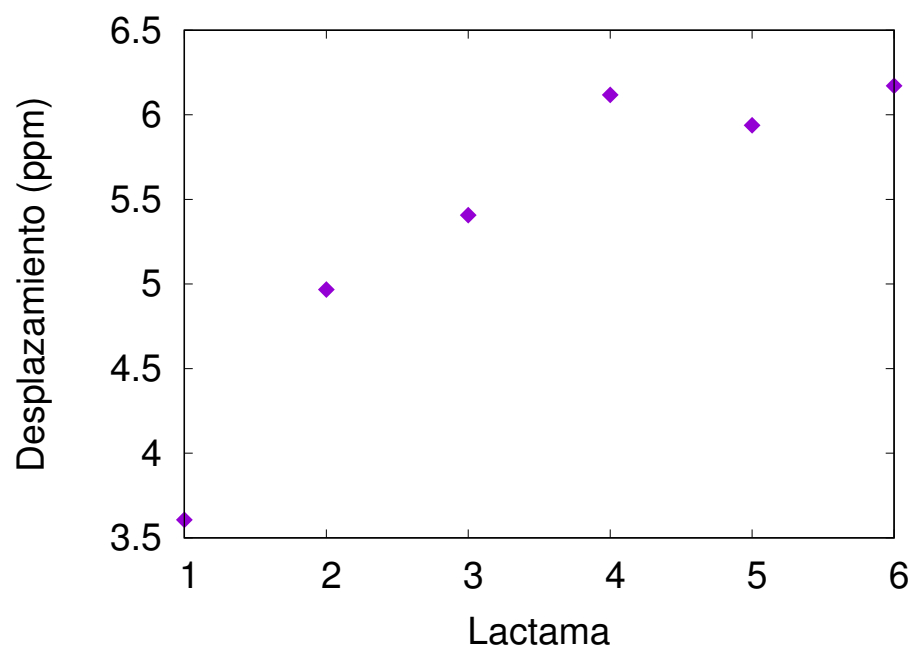


Figura 5.7: Desplazamiento en la señal C – H en RMN (B3LYP/6 – 31G(d)).

En el caso de las lactamas **1** y **2**, los desplazamientos tienen un valor demasiado bajo, indicando que el enlace de hidrógeno no está presente en ellas. Es importante destacar que los valores experimentales del desplazamiento químico para las lactamas **2**, **3** y **4** son de 4.94, 5.50 y 5.97 ppm, respectivamente. Los resultados teóricos obtenidos son muy cercanos a los experimentales reportados por [101–103], confirmando la metodología de Lodewyk et al. [96] y Rablen [97] en el desarrollo de un programa computacional para el cálculo de los desplazamientos químicos.

5.4 Teoría cuántica de átomos en moléculas

QTAIM es conocida por proveer información importante acerca de las interacciones interatómicas a través del análisis de los puntos críticos. Bader los clasificó como **máximos** en $\rho(r)$ para los núcleos, **mínimos** en $\rho(r)$ para los puntos críticos de *jaula* y los puntos silla están relacionados con los anillos o los BCP. Debe recordarse que los valores de la densidad electrónica para los EH son $\rho(r) = 0.002 - 0.004$ u.a. y para el laplaciano $\nabla^2\rho(r) = 0.024 - 0.139$ u.a.

Usando el programa DensToolKit [93] desarrollado por el grupo de investigación del laboratorio de Fisicoquímica Teórica, se calcularon los BCP para cada una de las lactamas con cada uno de los métodos. Para facilitar la visualización, DTK tiene un código de colores dividido en: puntos azul claro para los BCP, líneas azul oscuro para los BP, puntos amarillos para los puntos críticos de anillo, líneas verdes para las trayectorias de anillo y puntos negros para los átomos. En algunos casos se presentan puntos críticos de caja denotados por un punto rojo y las trayectorias de caja por líneas discontinuas de color anaranjado. Las lactamas **1-3** no poseen un BCP en donde se esperaba el EHI, como puede apreciarse en las Figuras 5.8, 5.9 y 5.10, mientras que las lactamas **4-6** sí lo tienen.

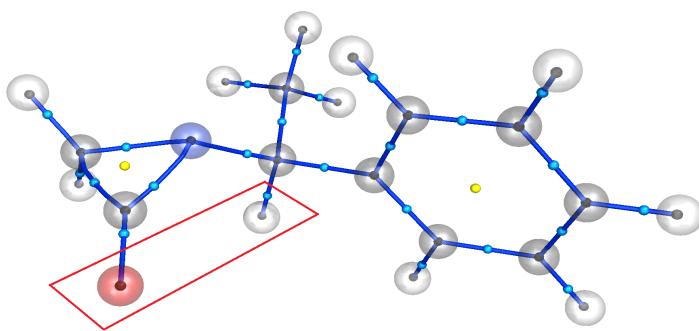


Figura 5.8: Gráfico molecular donde se observa la ausencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes de la interacción en la lactama **1**.

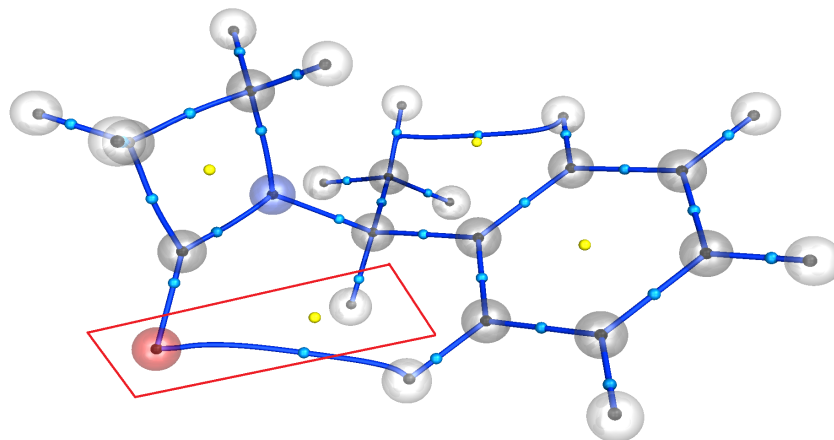


Figura 5.9: Gráfico molecular donde se observa la ausencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes de la interacción en la lactama **2**.

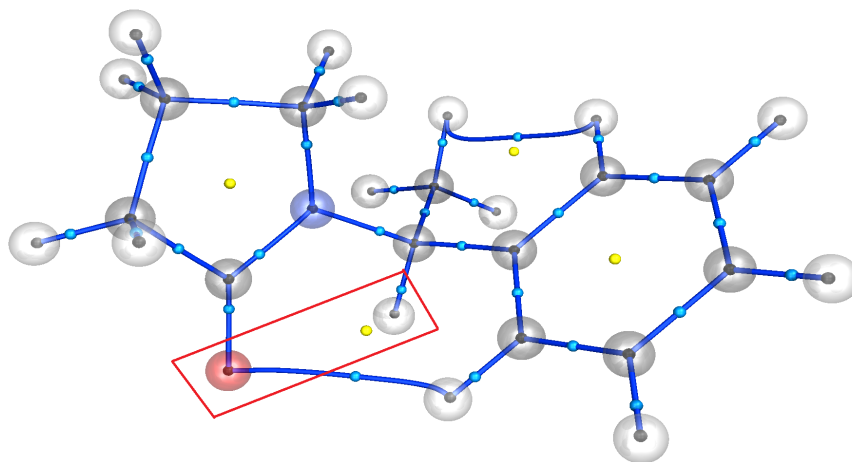


Figura 5.10: Gráfico molecular donde se observa la ausencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes de la interacción en la lactama **3**.

Estos resultados apoyan la decisión de descartar la formación de un EHI en las lactamas **1-3**.

Los valores de $\rho(r)$ y el $\nabla^2\rho(r)$ del método MP2/cc-pVDZ se muestran en la Tabla 5.6. Los valores de $\rho(r)$ y $\nabla^2\rho(r)$ están dentro del intervalo propuesto por Popelier y Koch para los EH.

| Lactama | $\rho(r)$ (BCP) | $\nabla^2\rho(r)$ (BCP) |
|---------|-----------------|-------------------------|
| 4 | 0.0226 | 0.0843 |
| 5 | 0.0219 | 0.0816 |
| 6 | 0.0241 | 0.0870 |

Tabla 5.6: Valores de $\rho(r)$ y $\nabla^2\rho(r)$ en el BCP del enlace C – H \cdots O.

Los gráficos de las lactama **4**, **5** y **6** se muestran en las Figuras 5.11, 5.12 y 5.13.

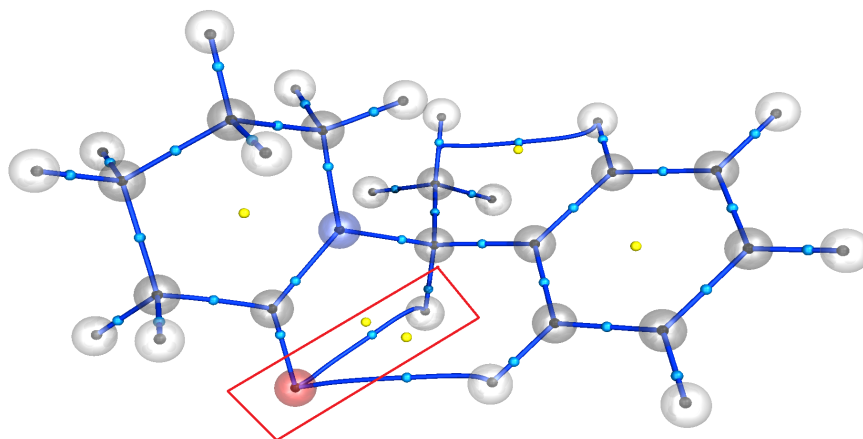


Figura 5.11: Gráfico molecular donde se observa la presencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes en el enlace de hidrógeno en la lactama **4**.

El BCP aparece entre el oxígeno y el hidrógeno que comprenden al enlace de hidrógeno, unidos por un BP. Esto indica, bajo la teoría de Bader, la existencia de una interacción entre

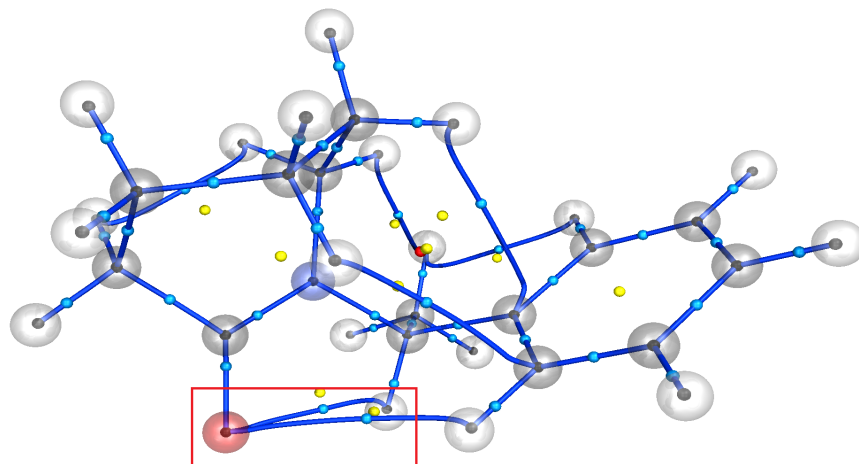


Figura 5.12: Gráfico molecular donde se observa la presencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes en el enlace de hidrógeno en la lactama **5**.

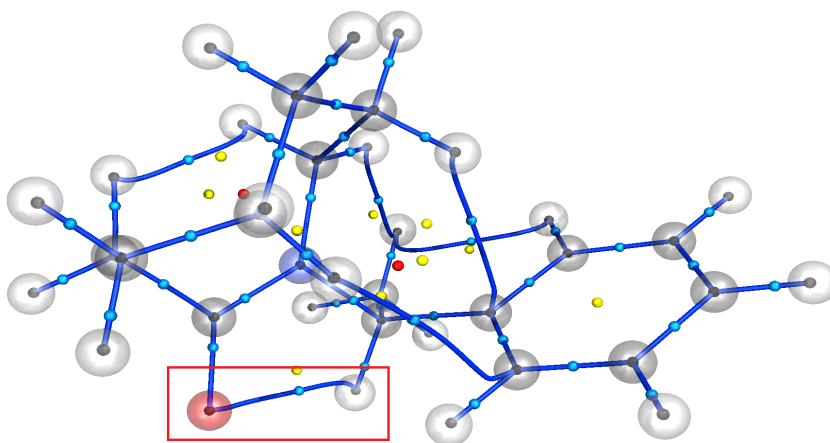


Figura 5.13: Gráfico molecular donde se observa la presencia del BCP entre el hidrógeno y el oxígeno participantes en el enlace de hidrógeno en la lactama **6**.

ellos y que sólo aparece en las lactamas de seis, siete y ocho miembros, y cuyos valores de $\rho(r)$ y $\nabla^2\rho(r)$ se incrementan al aumentar el tamaño del anillo.

5.5 Índice de interacciones no covalentes

NCI arrojó resultados similares a los obtenidos con QTAIM. Al analizar el gráfico 2D para los anillos **1** y **2**, existe una cantidad muy pequeña de puntos en el intervalo 0.0 a 0.6 en s y -0.05 a 0.05 en ρ , como se muestra en las Figuras 5.14 y 5.15, con lo cual se deduce que no existe un EH y aunado a los resultados de QTAIM, se excluyen estos dos sistemas de los análisis posteriores.

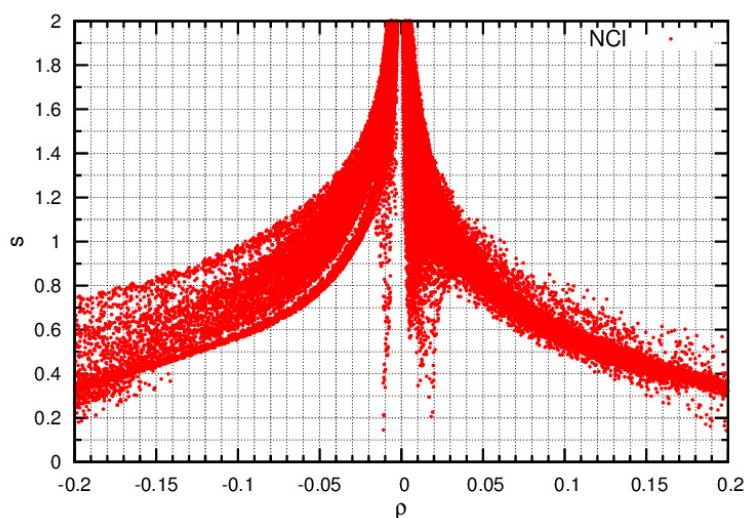


Figura 5.14: Gráfico del gradiente reducido de la densidad *vs* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **1**.

La lactama **3** posee un gráfico 2D en el que se detecta un área con valores que podrían adjudicarse a interacciones ligeramente más fuertes que las estéricas, como se puede observar en la Figura 5.16. La existencia de esta región contradice los resultados de QTAIM, donde no es observable un BCP, lo que se interpreta como un enlace de hidrógeno presumiblemente muy débil y el esquema de colores indica el tipo de interacción, el carácter atractivo se representa en tonalidades azules y una repulsión tiene tonalidades verdes.

Para la lactama **3**, al graficar la isosuperficie del gradiente reducido de la densidad con $s = 0.5$ del gradiente reducido de la densidad, en un intervalo -0.05 a 0.05 para ρ y de 0 a 0.6 para s , se obtiene un pequeño plato entre el hidrógeno y el oxígeno, como se puede apreciar

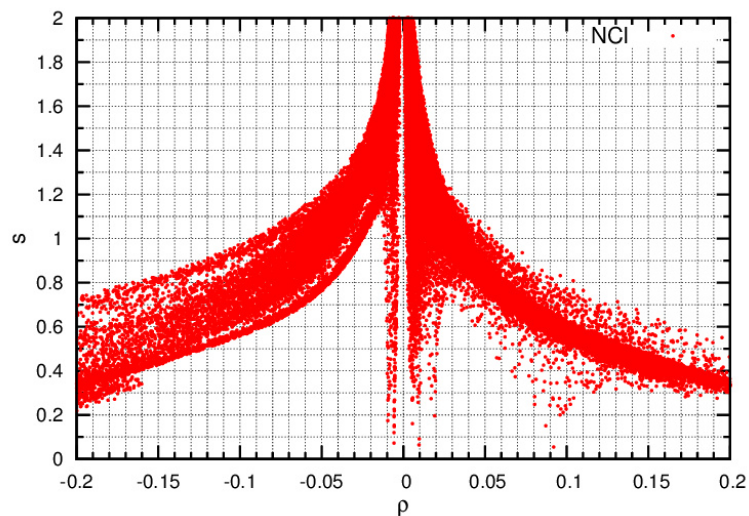


Figura 5.15: Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **2**.

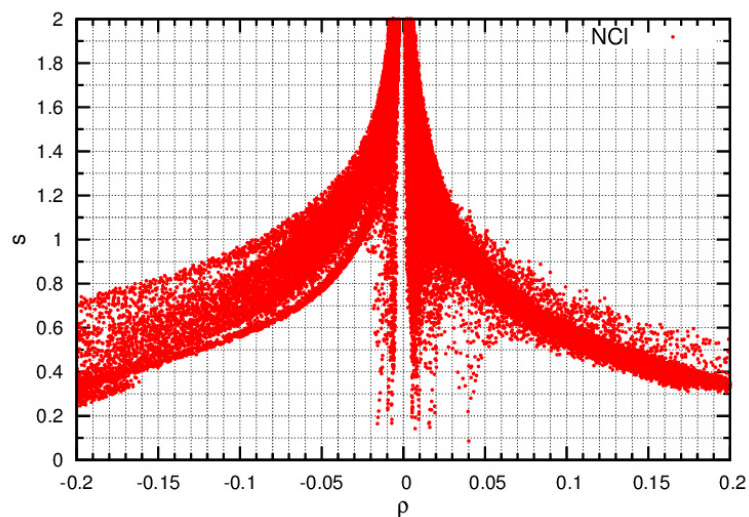


Figura 5.16: Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **3**.

en la Figura 5.17.

En la Figuras 5.18, 5.20 y 5.22 se muestran los gráficos 2D correspondientes a las lactamas

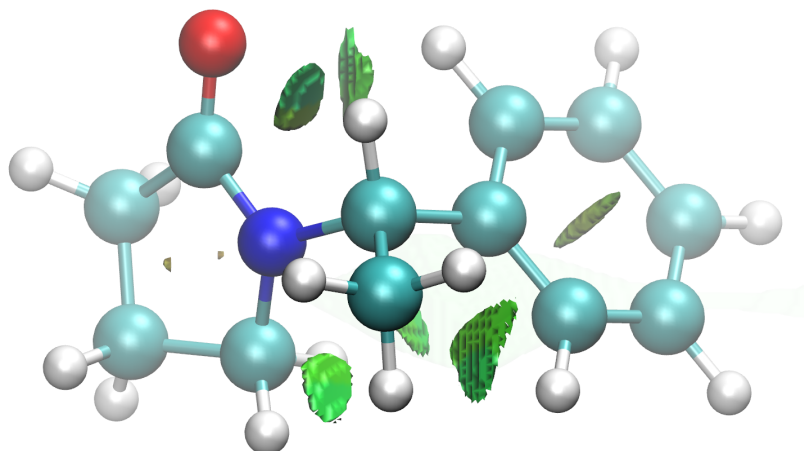


Figura 5.17: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama **3**.

4, **5** y **6**. En los tres gráficos se distinguen unos picos notablemente más definidos que en la lactama **3** en las regiones comprendidas de $-0.05 < \rho(r) < 0.05$ y de $0 < s < 0.6$. Esto indica la presencia de una interacción de carácter probablemente más fuerte que la mostrada anteriormente.

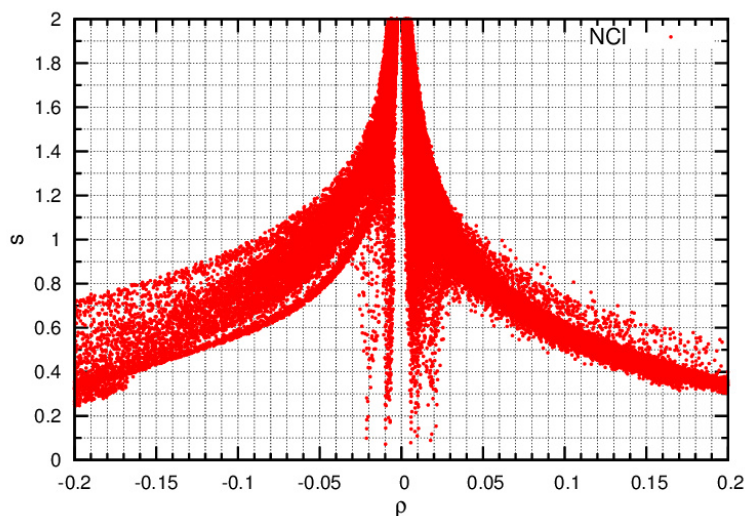


Figura 5.18: Gráfico del gradiente reducido de la densidad *vs* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **4**.

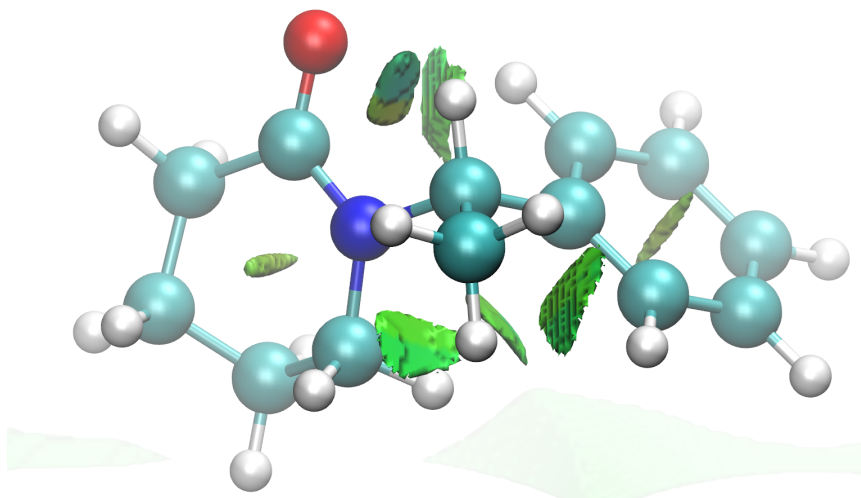


Figura 5.19: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 4.

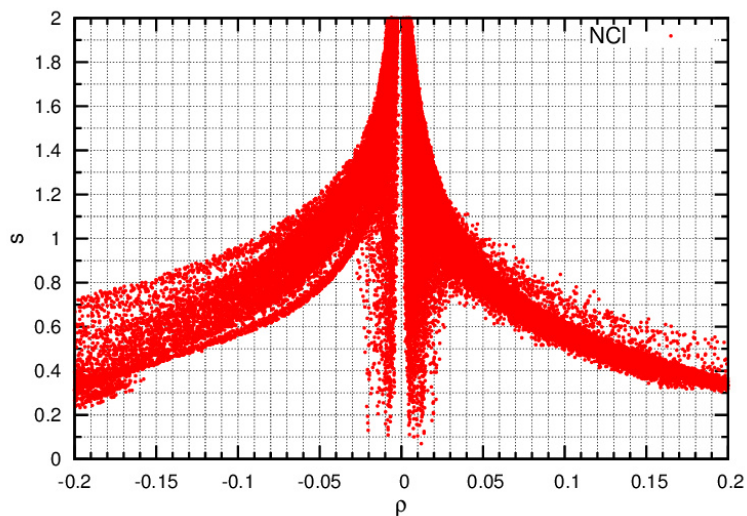


Figura 5.20: Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 5.

Las representaciones de la isosuperficie del gradiente reducido de la densidad con s para las lactamas 4, 5 y 6, se aprecian en las Figuras 5.19, 5.21 y 5.23, donde el platillo que aparece entre los átomos de H y O que forman el EHI, se define mejor a medida que el tamaño de la lactama crece.

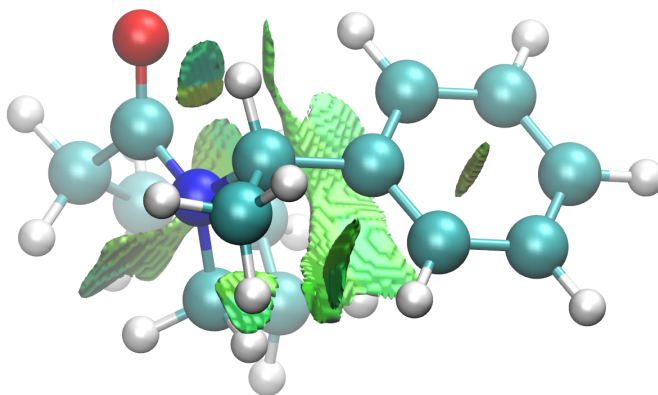


Figura 5.21: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama **5**.

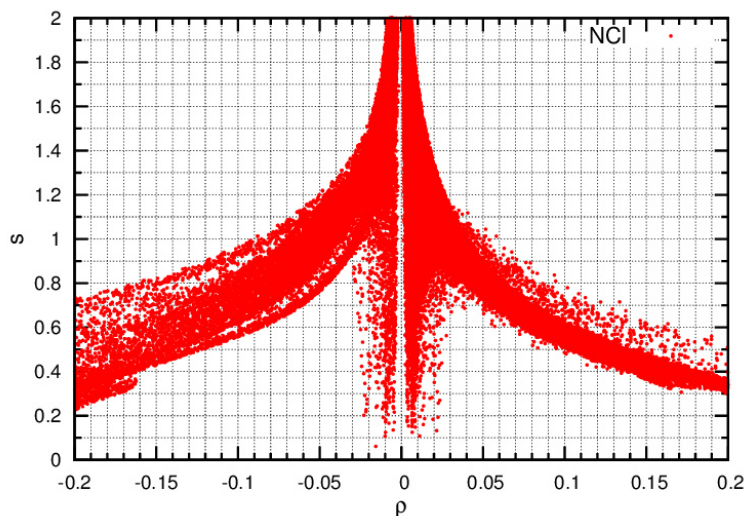


Figura 5.22: Gráfico del gradiente reducido de la densidad *vs* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **6**.

Estos resultados indican que el tamaño de la lactama influye en la formación y la estabilidad del EHI, a medida que aumentan los miembros del anillo de la lactama, el contacto C – H \cdots O se vuelve más eficiente.

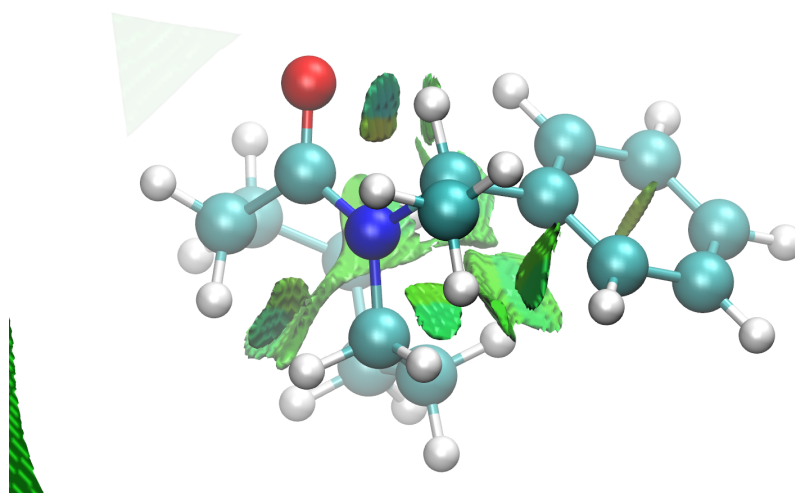


Figura 5.23: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama **6**.

5.6 Orbitales naturales de enlace

Una vez descartada la presencia del EHI en las lactamas **1** y **2**, se procedió al análisis de los resultados de los sistemas **3-6** que se obtienen del cálculo de NBO. Una de las ventajas que ofrece NBO es la posibilidad de observar los orbitales localizados y saber si la interacción está regida por la hiperconjugación o por la hibridación, como lo explica Alabugin [21].

Para la lactama **3**, se puede apreciar un traslape entre el orbital n_o del oxígeno y el orbital de antienlace σ_{C-H}^* del enlace C-H, el cual sería el encargado de formar el EH. La energía asociada es muy baja por lo que el platillo presente en NCI puede deberse en parte a la presencia de repusiones estéricas y/o electrónicas entre átomos vecinos al EHI. En la Tabla 5.7 se muestran los valores obtenidos de la salida de NBO.

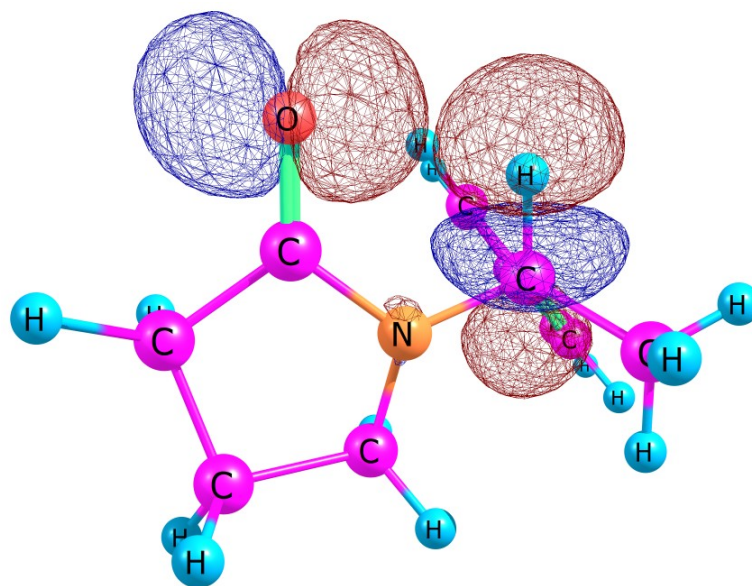


Figura 5.24: Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama **3**.

Como puede observarse, el valor de la energía $E(2)$ de la lactama **3** está debajo de la unidad, lo cual indica que, de existir la interacción en esta estructura, el enlace de hidrógeno es muy débil y puede ser producto de la geometría propia del sistema.

Para el caso de la lactama **4**, el traslape de $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ es claramente mayor (*Figura 5.25*),

| Lactama | $C_2 - H$ (Å) | % Carácter s del C_2 | Polarización | | Población $\sigma_{C_2-H}^*$ | E(2) (kcal/mol) |
|---------|------------------|-----------------------------|------------------------|-------|---------------------------------|--------------------|
| | | | enlace $C_2 - H$ %C | %H | | |
| 3 | 1.102 | 22.49 | 62.75 | 37.35 | 0.01781 | 0.75 |
| 4 | 1.099 | 22.87 | 63.39 | 36.61 | 0.01889 | 1.26 |
| 5 | 1.100 | 22.75 | 63.19 | 36.81 | 0.01826 | 1.29 |
| 6 | 1.099 | 22.76 | 63.44 | 36.56 | 0.01888 | 1.60 |

Tabla 5.7: Distancia $C_2 - H$ y resultados del cálculo NBO.

cuya energía de estabilización E(2) es de 1.26 kcal/mol, esto indica que el enlace de hidrógeno presente en este sistema tiene una mayor fuerza comparada con la lactama anterior, pero sigue estando en la categoría de enlaces débiles. Donde sí aparece un cambio importante es en el carácter s del carbono y el porcentaje de polarización del C, los cuales aumentan de 22.49 a 22.87 y de 62.75 a 63.39, respectivamente.

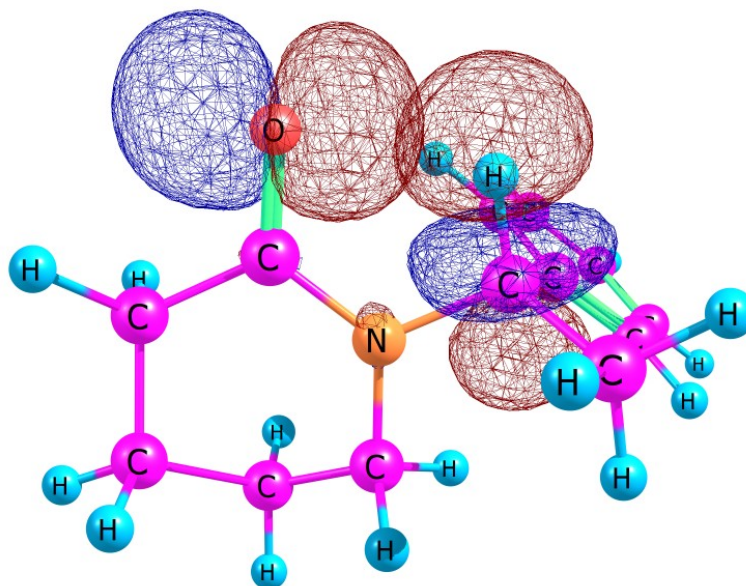


Figura 5.25: Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama 4.

En la lactama de siete miembros, se presenta una hiperconjugación $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ prácticamente igual al observado en la lactama **4** (Figura 5.26), y su energía $E(2)$ no varía de una manera significativa, puesto que sólo aumenta de 1.26 a 1.29 kcal/mol. Asimismo, el carácter s del carbono sólo aumenta en cuatro décimas, mientras que la polarización del carbono disminuye de la misma manera.

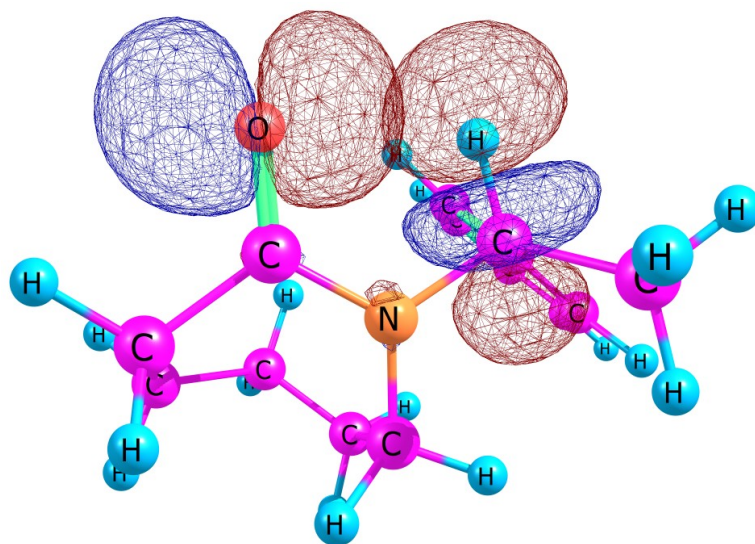


Figura 5.26: Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama **5**.

La lactama **6** tiene una tendencia similar (Figura 5.27). El carácter s del carbono prácticamente no aumenta, mientras que la polarización aumenta en tres décimas. De la misma manera, puede notarse un aumento en la energía de estabilización $E(2)$, cuyo valor es de 1.60 kcal/mol.

La población del orbital $\sigma_{C_2-H}^*$ cambia muy poco de la lactama **3** a la lactama **4**, esto indica que el efecto de la hiperconjugación es deficiente. Por otro lado, los valores de la polarización del enlace $C_2 - H$ y el carácter s cambian de una manera ligeramente más pronunciada, por lo que se muestra que el efecto de mayor peso para la formación del EHI en la serie de sistemas estudiados es la rehibridación del enlace $C_2 - H$.

En la Figura 5.28 se muestra una relación entre la distancia de la interacción entre el oxígeno y el hidrógeno y el carácter s del carbono, la cual aumenta a medida que lo hace la distancia. También al presentarse un aumento en el tamaño del anillo, el carácter s del carbono aumenta

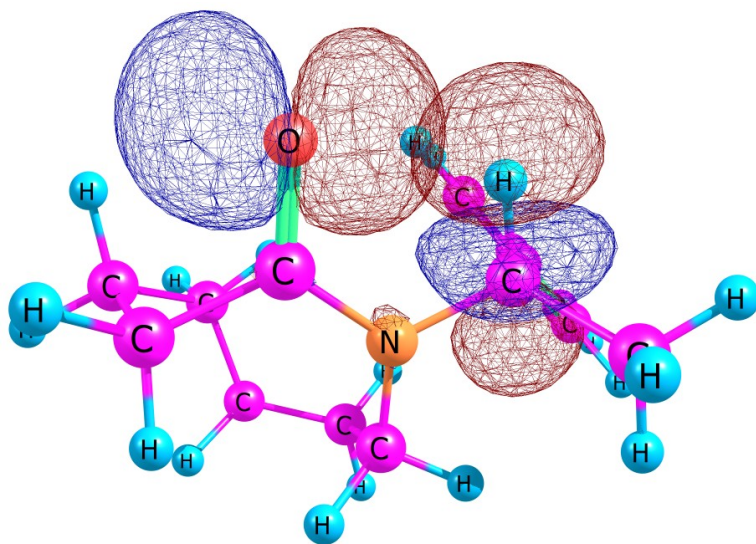


Figura 5.27: Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$ para la lactama **6**.

y disminuye la distancia $H \cdots O$. Es conveniente recordar la regla de Bent, donde se establece que el incremento en el carácter s del orbital híbrido del carbono incrementa la polarización del mismo cuando la distancia disminuye entre el hidrógeno y el par libre de electrones del átomo *acceptor*.

La energía $E(2)$ también presenta una tendencia similar a la anterior, puesto que al aumentar el tamaño del anillo de la lactama la energía $E(2)$ aumenta, viéndolo de otra manera, al disminuir la distancia entre $H \cdots O$ la energía $E(2)$ aumenta (*Figura 5.29*).

Una energía $E(2)$ mayor indica una mayor deslocalización o hiperconjugación. Para las lactamas **4-6**, el valor de $E(2)$ aumenta al incrementarse el tamaño de la lactama, sin embargo el efecto que domina a estos sistemas es la rehibridación del enlace $C_2 - H$.

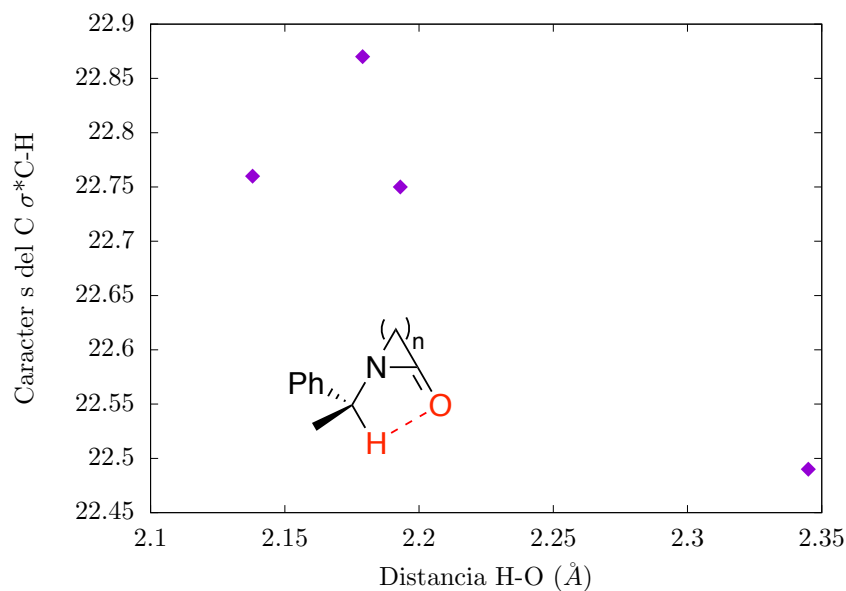


Figura 5.28: Relación entre la distancia H...O y porcentaje del carácter *s* del C.

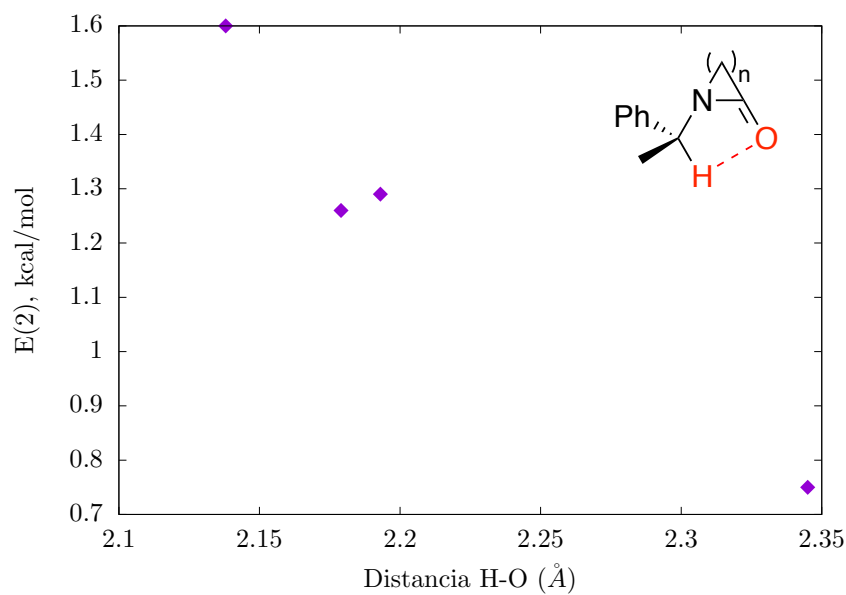


Figura 5.29: Relación entre la distancia H...O y la energía de estabilización $E(2)$.

5.7 Análisis de cargas

Para analizar la deslocalización electrónica cuando se lleva a cabo la formación del enlace de hidrógeno intramolecular, en este trabajo se propuso el análisis de cargas sobre el átomo de nitrógeno y los átomos adyacentes que participan en la resonancia anteriormente expuesta (*Figura 5.2*). Debe recordarse que el análisis de cargas es un método cualitativo y cuantitativo, puesto que la asignación de un electrón determinado a un átomo específico es arbitrario y una forma de entender el fenómeno que se observa.

Las cargas de Mulliken y de NBO (Tabla 5.11) se obtuvieron del archivo de salida de gaussian 09; las cargas de Bader se calcularon con el programa AIMAll [95]. Las cargas de Mulliken y Bader para el átomo de N₃ se muestran en la Tabla 5.8.

| Lactama | Mulliken (e) | Bader (e) |
|---------|--------------|-----------|
| 1 | -0.401 | -1.276 |
| 2 | -0.513 | -1.410 |
| 3 | -0.335 | -1.163 |
| 4 | -0.337 | -1.475 |
| 5 | -0.309 | -1.165 |
| 6 | -0.314 | -1.170 |

Tabla 5.8: Carga en el átomo de N₃.

Las cargas de Mulliken y de Bader tienen una tendencia similar al aumentar en los sistemas con número par y decrecer en los sistemas con número impar. En ambas situaciones son negativas, lo cual podría ser congruente con el aumento en la carga parcial del nitrógeno al formar un doble enlace en una estructura de resonancia.

Para el átomo de carbono C₄, esta tendencia de aumento de la carga cuando el número de miembros de la lactama es par y decremento cuando el número de miembros de la lactama es impar se repite, sin embargo la carga del átomo de carbono se mantiene positiva y eso podría

indicar el rompimiento parcial del enlace carbonilo y la formación de un enlace doble con el nitrógeno, como se observa en la Tabla 5.9

| Lactama | Mulliken (e) | Bader (e) |
|---------|--------------|-----------|
| 1 | 0.309 | 1.714 |
| 2 | 0.394 | 1.713 |
| 3 | 0.180 | 1.442 |
| 4 | 0.198 | 1.668 |
| 5 | 0.156 | 1.420 |
| 6 | 0.183 | 1.418 |

Tabla 5.9: Carga en el átomo de C₄.

La Tabla 5.10 muestra los valores de la carga del átomo de oxígeno O₅. Una vez más presentan la tendencia anterior y tienen un signo negativo, esto podría decir que existe el debilitamiento del doble enlace del carbonilo y la formación del enlace de hidrógeno, por lo que hay una participación del par libre de electrones del oxígeno que atrae al hidrógeno, permitiendo así la formación del EH.

| Lactama | Mulliken (e) | Bader (e) |
|---------|--------------|-----------|
| 1 | -0.314 | -1.292 |
| 2 | -0.398 | -1.358 |
| 3 | -0.272 | -1.185 |
| 4 | -0.294 | -1.355 |
| 5 | -0.274 | -1.175 |
| 6 | -0.287 | -1.179 |

Tabla 5.10: Carga en el átomo de O₅.

El análisis de las cargas NBO se realizó sobre el enlace de hidrógeno, presentando los resultados en la Tabla 5.11.

| Lactama | $C_2 - H$ | $H \cdots O$ | Carga $C_2 - H$ | |
|---------|-----------|--------------|-----------------|---------|
| | (Å) | (Å) | en C | en H |
| 3 | 1.1023 | 2.345 | 0.00868 | 0.25087 |
| 4 | 1.0999 | 2.179 | 0.00508 | 0.26308 |
| 5 | 1.1000 | 2.193 | 0.00568 | 0.25905 |
| 6 | 1.0995 | 2.138 | 0.00277 | 0.26374 |

Tabla 5.11: Distancias $C_2 - H$, $H \cdots O$ y carga NBO del enlace $C_2 - H$.

Como puede notarse en la Tabla 5.11, a medida que las distancias del enlace $C_2 - H$ y de la interacción $H \cdots O$ se acortan, la carga en los átomos de carbono e hidrógeno aumenta en **4** y **6** y disminuye en **3** y **5**, similar al comportamiento presentado por los átomos de nitrógeno, carbono y oxígeno usando las cargas de Mulliken y de Bader. Esto puede entenderse de una manera más clara si se comparan las cargas de H y C con la distancia de la interacción $H \cdots O$ como se muestra en la Figura 5.30, donde se aprecia un patrón interesante, a medida que la carga del carbono disminuye, la carga del hidrógeno aumenta.

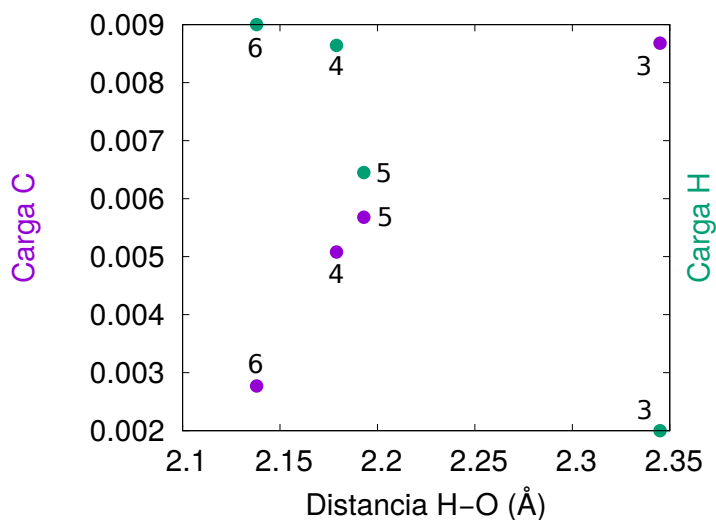


Figura 5.30: Relación entre la distancia $H \cdots O$ y la carga en los átomos de carbono e hidrógeno.

Conclusiones

En este trabajo se caracterizó el enlace de hidrógeno intramolecular tipo $C - H \cdots O$ en una serie de lactamas (desde la α -lactama a la ε -lactama). Se obtuvieron las estructuras optimizadas de las lactamas usando diferentes niveles de teoría. Cada sistema a partir de la γ -lactama (**3**), contiene un enlace de hidrógeno intramolecular impropio del tipo $C - H \cdots O$. Se caracterizó a cada lactama con el cálculo de sus frecuencias. Se observó que existen acortamientos en las distancias $C_2 - H$, $C_2 \cdots O$ correspondiente a la interacción *donador-aceptor*, haciéndose más cortas a medida que el anillo aumenta en miembros.

La disminución en la distancia $C - H$ aumenta la carga del hidrógeno, haciéndolo más susceptible a la atracción ejercida por el par libre de electrones del átomo de oxígeno, el cual se vuelve más negativo debido a la resonancia de los pares electrónicos del nitrógeno, esto se corrobora en los resultados obtenidos del análisis de cargas empleando los métodos de Mulliken y NBO.

A partir del uso de QTAIM, se logró demostrar la existencia de una interacción de un EHI en las lactamas **4-6**, debido a la presencia de un BCP entre el oxígeno y el hidrógeno, el cual coincide con la formación de una isosuperficie explicada por NCI. Los valores de QTAIM y los platillos de NCI, aumentan conforme lo hace el tamaño del anillo y se descarta la presencia del EHI en los sistemas **1** y **2**, debido a la carencia de dicho BCP y de la isosuperficie indicativa del EHI en el análisis NCI.

Sin embargo, la lactama **3** no presenta el BCP esperado, mientras que sí presenta un platillo haciendo uso de NCI. Cuando se analizaron los resultados de NBO, se encontró que existe un traslape $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$, con una energía $E(2)$ de 0.75 kcal/mol, estos dos últimos métodos indican que existe una interacción de puente de hidrógeno muy débil.

El desplazamiento químico indica que el EHI se encuentra presente en los sistemas **4-6**, de una manera más débil en la lactama **3** y las lactamas **1-2** no presentan la interacción. Estos valores apoyan los resultados anteriormente mencionados, además se observa que el desplazamiento aumenta a medida que los miembros de los anillos crece.

Se puede concluir que los efectos dominantes en esta serie de lactamas que presentan el EHI, se ven dominados por la rehibridación del orbital atómico s del carbono y el aumento en el carácter s del carbono [100], provocando los acortamientos descritos con anterioridad. Esto puede comprobarse al analizar los resultados obtenidos por NBO y las frecuencias de vibración de tensión del enlace $C_2 - H$, las cuales aumentan su energía y se ven desplazadas ligeramente hacia la región azul del espectro infrarrojo. Cabe destacar que es la primera vez que este fenómeno se reporta en esta serie particular de lactamas.

Las energías del EHI aumentan a medida que el número de elementos en el anillo lo hace, haciendo a la ε -lactama más estable que la α -lactama, dentro de esta serie particular de sistemas de estudio. Esta tendencia es independiente del nivel de teoría empleado.

Resultados Numéricos

Parámetros Geométricos

| Lactama | B3LYP | MP2 | ω B97XD | B97D |
|---------|-------|-------|----------------|-------|
| 1 | 3.456 | 3.360 | 3.430 | 3.457 |
| 2 | 2.759 | 2.760 | 2.778 | 2.792 |
| 3 | 2.346 | 2.344 | 2.352 | 2.412 |
| 4 | 2.174 | 2.178 | 2.167 | 2.231 |
| 5 | 2.209 | 2.193 | 2.194 | 2.259 |
| 6 | 2.156 | 2.138 | 2.141 | 2.208 |

Tabla A.1: Distancia O \cdots H (Å).

| Lactama | B3LYP | MP2 | ω B97XD | B97D |
|---------|-------|-------|----------------|-------|
| 1 | 1.203 | 1.206 | 1.198 | 1.211 |
| 2 | 1.214 | 1.215 | 1.209 | 1.220 |
| 3 | 1.225 | 1.226 | 1.220 | 1.231 |
| 4 | 1.232 | 1.233 | 1.227 | 1.239 |
| 5 | 1.232 | 1.233 | 1.226 | 1.238 |
| 6 | 1.234 | 1.235 | 1.229 | 1.241 |

Tabla A.2: Distancia $0 = C_4$ (Å).

| Lactama | B3LYP | MP2 | ω B97XD | B97D |
|---------|-------|-------|----------------|-------|
| 1 | 1.352 | 1.372 | 1.349 | 1.358 |
| 2 | 1.375 | 1.386 | 1.369 | 1.382 |
| 3 | 1.372 | 1.383 | 1.367 | 1.380 |
| 4 | 1.373 | 1.377 | 1.366 | 1.379 |
| 5 | 1.375 | 1.382 | 1.369 | 1.382 |
| 6 | 1.375 | 1.379 | 1.368 | 1.380 |

Tabla A.3: Distancia N – C₂ (Å).

| Lactama | B3LYP | MP2 | ω B97XD | B97D |
|---------|-------|-------|----------------|-------|
| 1 | 1.104 | 1.110 | 1.104 | 1.109 |
| 2 | 1.098 | 1.104 | 1.098 | 1.103 |
| 3 | 1.097 | 1.102 | 1.097 | 1.101 |
| 4 | 1.095 | 1.099 | 1.095 | 1.100 |
| 5 | 1.094 | 1.100 | 1.094 | 1.099 |
| 6 | 1.093 | 1.099 | 1.094 | 1.098 |

Tabla A.4: Distancia C₂ – H (Å).

| Lactama | B3LYP | MP2 | ω B97XD | B97D |
|---------|-------|-------|----------------|-------|
| 1 | 3.408 | 3.350 | 3.381 | 3.414 |
| 2 | 3.162 | 3.126 | 3.143 | 3.172 |
| 3 | 2.877 | 2.858 | 2.867 | 2.907 |
| 4 | 2.747 | 2.742 | 2.736 | 2.786 |
| 5 | 2.770 | 2.765 | 2.757 | 2.807 |
| 6 | 2.734 | 2.734 | 2.718 | 2.764 |

Tabla A.5: Distancia *donador-aceptor* C \cdots O (Å).

| Lactama | B3LYP | MP2 | ω B97XD | B97D |
|---------|---------|---------|----------------|---------|
| 1 | 78.294 | 79.969 | 78.136 | 78.499 |
| 2 | 101.228 | 98.845 | 98.977 | 99.803 |
| 3 | 107.731 | 106.367 | 106.696 | 105.500 |
| 4 | 109.926 | 109.068 | 109.567 | 108.730 |
| 5 | 109.280 | 109.708 | 109.305 | 108.347 |
| 6 | 110.236 | 111.087 | 110.078 | 108.707 |

Tabla A.6: Ángulo C₂ – H \cdots O.

| Lactama | ϕ ($^\circ$), abierta | ϕ ($^\circ$), cerrada |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| 1 | -171.454 | 36.017 |
| 2 | 154.120 | 4.803 |
| 3 | 156.673 | 8.706 |
| 4 | 162.735 | 7.505 |
| 5 | 156.201 | 9.390 |
| 6 | 156.711 | 10.484 |

Tabla A.7: Ángulo diedro ϕ entre $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$ usando B3LYP/aug-cc-pVDZ.

| Lactama | ϕ ($^\circ$), abierta | ϕ ($^\circ$), cerrada |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| 3 | -166.710 | 33.415 |
| 4 | 163.099 | 28.003 |
| 5 | 156.238 | 20.410 |
| 6 | 166.561 | 9.837 |
| 7 | 156.393 | 8.575 |
| 8 | 157.022 | 3.847 |

Tabla A.8: Ángulo diedro ϕ entre $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$ usando MP2/cc-pVDZ.

| Lactama | ϕ ($^{\circ}$), abierta | ϕ ($^{\circ}$), cerrada |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | -172.775 | 36.124 |
| 2 | 154.992 | 19.784 |
| 3 | 154.541 | 10.340 |
| 4 | 162.355 | 0.784 |
| 5 | 178.690 | 1.091 |
| 6 | 155.278 | 5.806 |

Tabla A.9: Ángulo diedro ϕ entre $H_1 - C_2 - N_3 - C_4$ usando ω B97XD/aug-cc-pVDZ.

| Lactama | $E_{\text{HB}}(\phi, \text{R})$ | $E_{\text{HB}}(\text{r})$ | $E_{\text{HB}}(\text{R})$ |
|---------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | -0.34 | 0.10 | -1.89 |
| 2 | -0.45 | 1.24 | -5.11 |
| 3 | -1.05 | 5.49 | -16.53 |
| 4 | -1.44 | 10.20 | -28.24 |
| 5 | -1.44 | 8.99 | -25.69 |
| 6 | -1.45 | 10.88 | -29.80 |

Tabla A.10: Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para B3LYP/aug-cc-pVDZ.

| Lactama | $E_{\text{HB}}(\phi, R)$ | $E_{\text{HB}}(r)$ | $E_{\text{HB}}(R)$ |
|---------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | -0.43 | 0.14 | -2.35 |
| 2 | -0.64 | 1.23 | -5.92 |
| 3 | -1.36 | 5.53 | -4.27 |
| 4 | -1.71 | 10.0 | -28.8 |
| 5 | -1.37 | 9.52 | -26.23 |
| 6 | -1.20 | 11.61 | -29.80 |

Tabla A.11: Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para MP2/cc-pVDZ.

| Lactama | $E_{\text{HB}}(\phi, R)$ | $E_{\text{HB}}(r)$ | $E_{\text{HB}}(R)$ |
|---------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | -0.39 | 0.11 | -2.07 |
| 2 | -0.58 | 1.15 | -5.52 |
| 3 | -1.25 | 5.37 | -17.23 |
| 4 | -1.63 | 10.46 | -29.55 |
| 5 | -1.53 | 9.49 | -27.10 |
| 6 | -1.62 | 11.49 | -31.83 |

Tabla A.12: Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para ω B97XD/aug-cc-pVDZ.

| Lactama | $E_{\text{HB}}(\phi, \text{R})$ | $E_{\text{HB}}(\text{r})$ | $E_{\text{HB}}(\text{R})$ |
|---------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | -0.33 | 0.10 | -1.80 |
| 2 | -0.47 | 1.10 | -4.90 |
| 3 | -1.16 | 4.33 | -14.61 |
| 4 | -1.45 | 8.31 | -24.05 |
| 5 | -1.37 | 7.51 | -22.06 |
| 6 | -1.62 | 9.02 | -26.33 |

Tabla A.13: Energías en kJ/mol usando parámetros geométricos para B97D/aug-cc-pVDZ.

Frecuencias de Vibración

| Lactama | Confórmero cerrado | Distancia | Confórmero abierto | Distancia | %RIS |
|---------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-------|
| | $\nu(\text{cm}_{-1})$ | C – H | $\nu(\text{cm}_{-1})$ | C – H | |
| 1 | 2991.1328 | 1.10428 | 3055.3832 | 1.09870 | -2.10 |
| 2 | 3059.9327 | 1.09894 | 3029.6108 | 1.10107 | 1.00 |
| 3 | 3076.89 | 1.09720 | 3039.2767 | 1.09959 | 1.23 |
| 4 | 3094.3053 | 1.09501 | 3040.3514 | 1.09855 | 1.77 |
| 5 | 3093.6101 | 1.09478 | 3040.349 | 1.09823 | 1.75 |
| 6 | 3096.5781 | 1.09390 | 3039.6767 | 1.09820 | 1.87 |

Tabla A.14: Distancias C – H y sus frecuencias usando B3LYP/aug-cc-pVDZ.

| Lactama | Confórmero cerrado | Distancia | Confórmero abierto | Distancia | %RIS |
|---------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-------|
| | $\nu(\text{cm}_{-1})$ | C – H | $\nu(\text{cm}_{-1})$ | C – H | |
| 1 | 3021.0543 | 1.11057 | 3096.5739 | 1.10396 | -2.43 |
| 2 | 3105.2621 | 1.10429 | 3074.6932 | 1.10580 | 0.99 |
| 3 | 3123.3407 | 1.10239 | 3074.3217 | 1.10548 | 1.59 |
| 4 | 3145.5893 | 1.09994 | 3078.0705 | 1.10466 | 2.19 |
| 5 | 3145.0253 | 1.10005 | 3078.4157 | 1.10462 | 2.16 |
| 6 | 3147.5666 | 1.09956 | 3074.8146 | 1.10487 | 2.36 |

Tabla A.15: Distancias C – H y sus frecuencias usando MP2/cc-pVDZ.

| Lactama | Confórmero cerrado | Distancia | Confórmero abierto | Distancia | %RIS |
|---------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-------|
| | $\nu(\text{cm}_{-1})$ | C – H | $\nu(\text{cm}_{-1})$ | C – H | |
| 1 | 3008.227 | 1.10447 | 3081.7256 | 1.09835 | -2.38 |
| 2 | 3083.6025 | 1.09874 | 3052.5622 | 1.10092 | 1.01 |
| 3 | 3098.0283 | 1.09761 | 3058.1903 | 1.10024 | 1.30 |
| 4 | 3116.3776 | 1.09531 | 3063.1739 | 1.09892 | 1.73 |
| 5 | 3122.1067 | 1.09469 | 3060.6215 | 1.09892 | 2.00 |
| 6 | 3125.4951 | 1.09407 | 3068.4601 | 1.09878 | 1.85 |

Tabla A.16: Distancias C – H y sus frecuencias usando ω B97XD/aug-cc-pVDZ.

NBO

| Lactama | C ₂ – H (Å) | % Carácter s del C ₂ | Polarización | | Población $\sigma_{C_2-H}^*$ | E(2) (kcal/mol) |
|---------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------|---------------------------------|--------------------|
| | | | enlace C ₂ – H | | | |
| | | | %C | %H | | |
| 3 | 1.097 | 22.98 | 64.03 | 35.97 | 0.02307 | 1.08 |
| 4 | 1.095 | 23.27 | 64.66 | 35.34 | 0.02493 | 1.87 |
| 5 | 1.094 | 23.23 | 64.45 | 35.55 | 0.02402 | 1.64 |
| 6 | 1.093 | 23.27 | 64.61 | 35.39 | 0.02466 | 1.96 |

Tabla A.17: Distancia C₂ – H y resultados del cálculo NBO para B3LYP/aug-cc-pVDZ.

| Lactama | C ₂ – H (Å) | % Carácter s del C ₂ | Polarización | | Población $\sigma_{C_2-H}^*$ | E(2) (kcal/mol) |
|---------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------|---------------------------------|--------------------|
| | | | enlace C ₂ – H | | | |
| | | | %C | %H | | |
| 3 | 1.102 | 22.49 | 62.75 | 37.35 | 0.01781 | 0.75 |
| 4 | 1.099 | 22.87 | 63.39 | 36.61 | 0.01889 | 1.26 |
| 5 | 1.100 | 22.75 | 63.19 | 36.81 | 0.01826 | 1.29 |
| 6 | 1.099 | 22.76 | 63.44 | 36.56 | 0.01888 | 1.60 |

Tabla A.18: Distancia C₂ – H y resultados del cálculo NBO para MP2/cc-pVDZ.

| Lactama | C ₂ – H (Å) | % Carácter s del C ₂ | Polarización | | Población $\sigma_{\text{C}_2\text{-H}}^*$ | E(2) (kcal/mol) |
|---------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------|---|--------------------|
| | | | enlace C ₂ – H | | | |
| | | | %C | %H | | |
| 3 | 1.097 | 22.98 | 64.25 | 35.75 | 0.02241 | 1.34 |
| 4 | 1.095 | 23.32 | 64.91 | 35.09 | 0.02421 | 2.35 |
| 5 | 1.094 | 23.30 | 64.64 | 35.36 | 0.02302 | 2.14 |
| 6 | 1.094 | 23.30 | 64.83 | 35.17 | 0.02386 | 2.49 |

Tabla A.19: Distancia C₂ – H y resultados del cálculo NBO para ω B97XD/aug-cc-pVDZ.

| Lactama | C ₂ – H (Å) | % Carácter s del C ₂ | Polarización | | Población $\sigma_{\text{C}_2\text{-H}}^*$ | E(2) (kcal/mol) |
|---------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------|---|--------------------|
| | | | enlace C ₂ – H | | | |
| | | | %C | %H | | |
| 3 | 1.101 | 23.11 | 64.03 | 35.97 | 0.02440 | 0.73 |
| 4 | 1.100 | 23.36 | 64.66 | 35.34 | 0.02636 | 1.44 |
| 5 | 1.099 | 23.45 | 64.45 | 35.55 | 0.02531 | 1.28 |
| 6 | 1.098 | 23.40 | 64.58 | 35.42 | 0.02601 | 1.48 |

Tabla A.20: Distancia C₂ – H y resultados del cálculo NBO para B97D/aug-cc-pVDZ.

Resultados Gráficos

Parámetros Geométricos

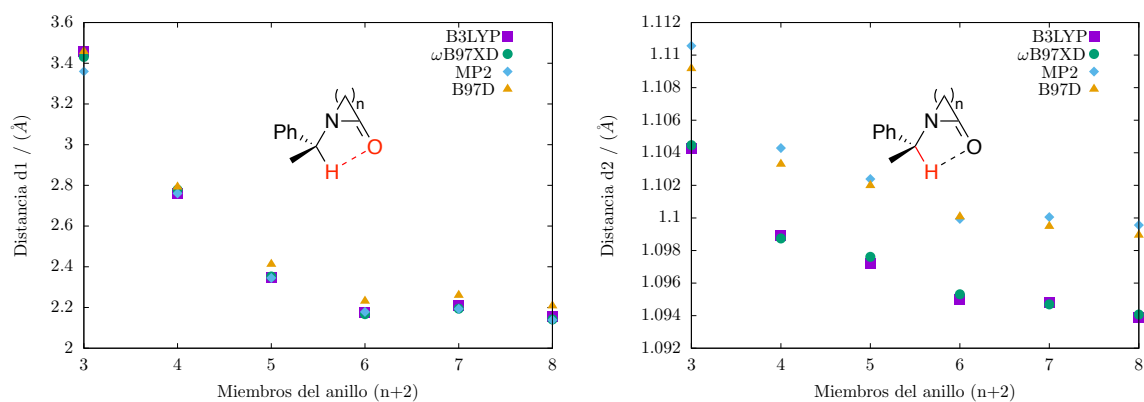
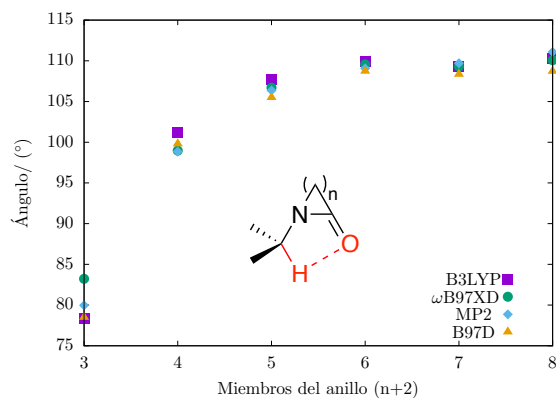
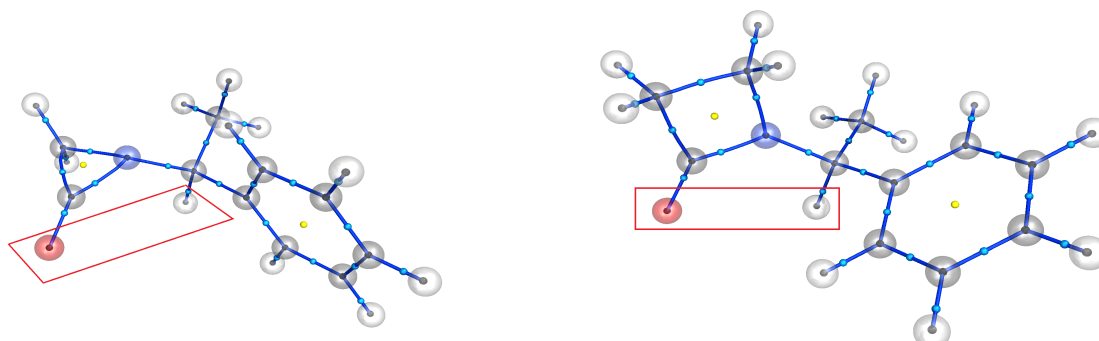
(a) Distancia $H \cdots O$ (b) Distancia $C_2 - H$ (c) Ángulo $C_2 - H \cdots O$

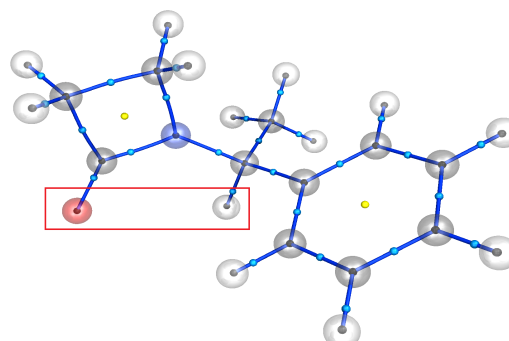
Figura 1: Parámetros geométricos: a) Distancia $O \cdots H$, b) Distancia $C - H$, c) Ángulo $C_2 - H \cdots O$.

QTAIM

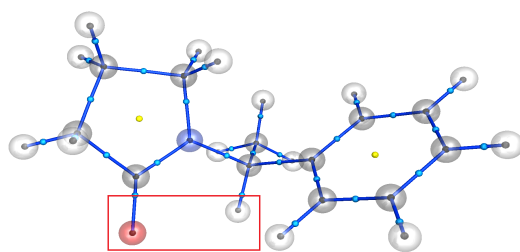
B3LYP/aug-cc-pVDZ



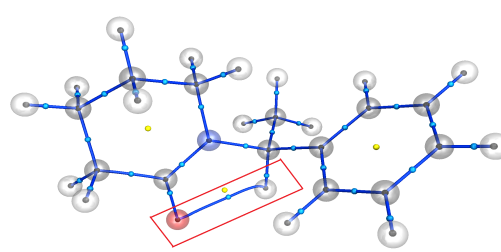
(a) Lactama 1



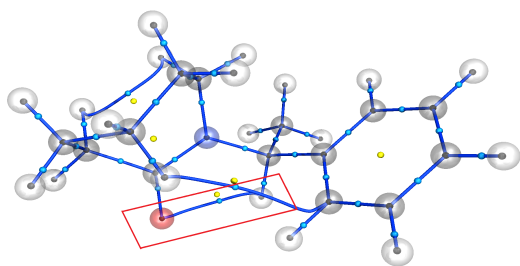
(b) Lactama 2



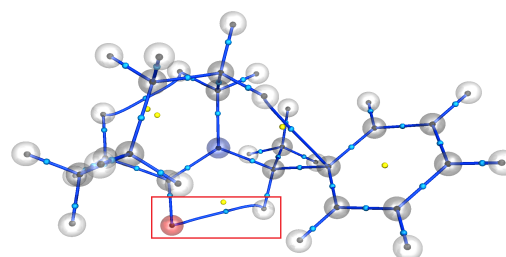
(c) Lactama 3



(d) Lactama 4



(e) Lactama 5



(f) Lactama 6

Figura 2: Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno.

QTAIM

MP2/cc-pVDZ

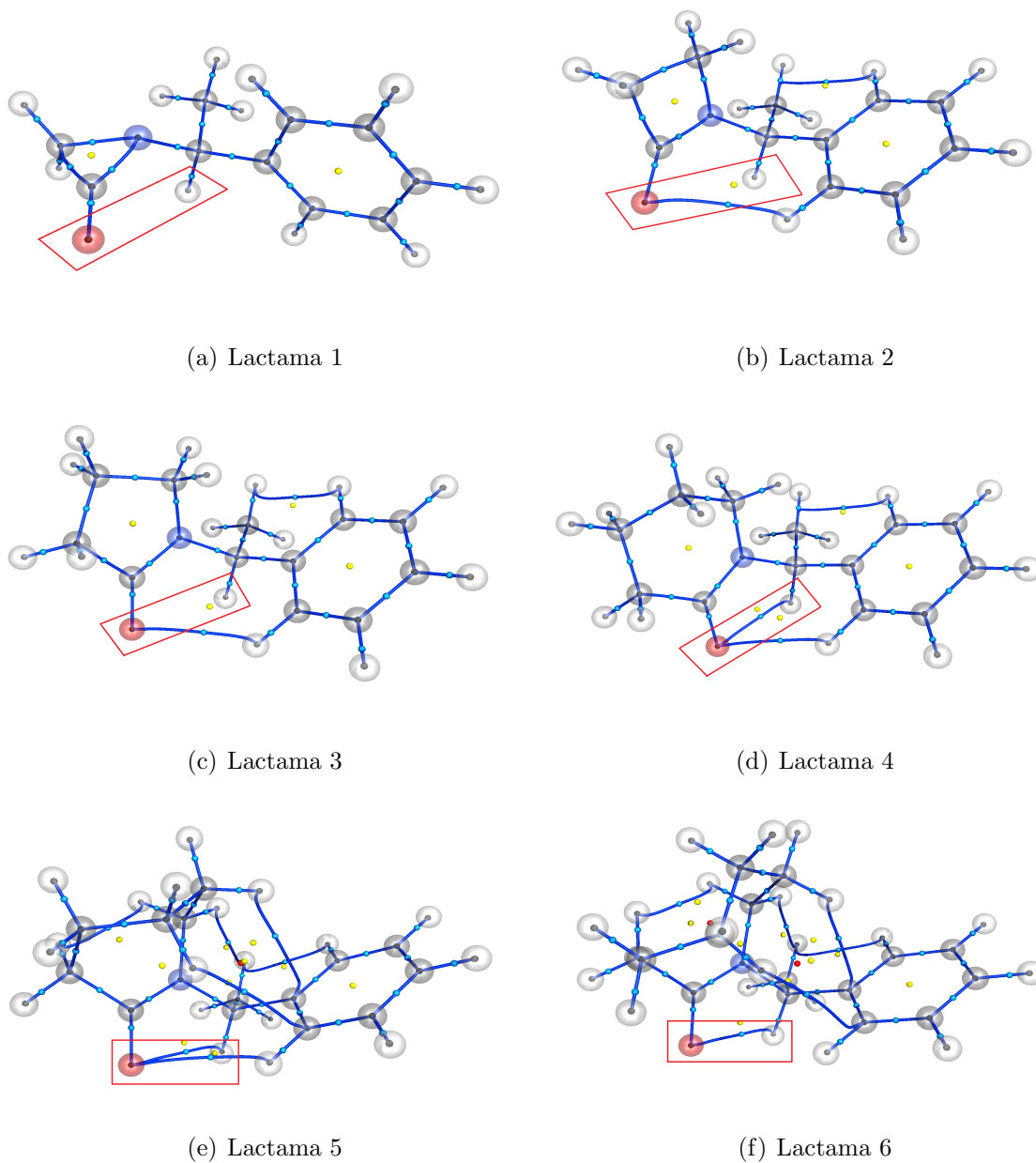
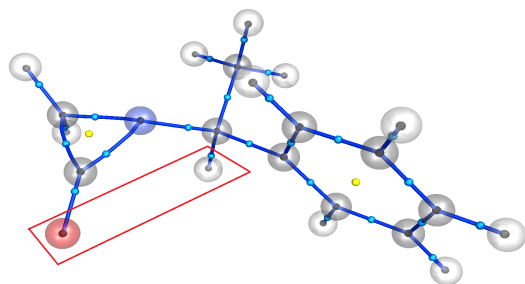


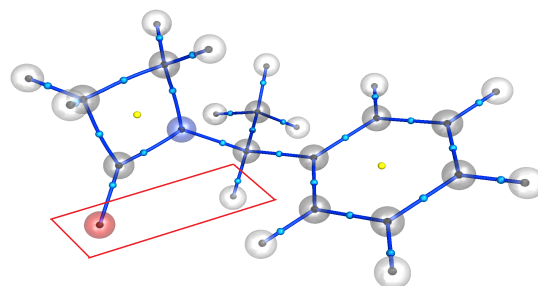
Figura 3: Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno.

QTAIM

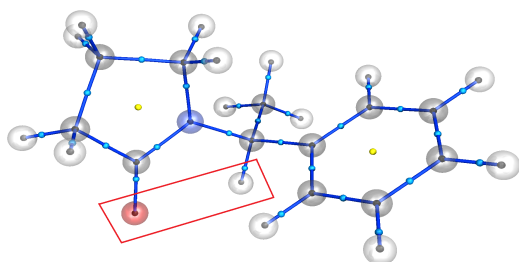
ω B97XD/aug-cc-pVDZ



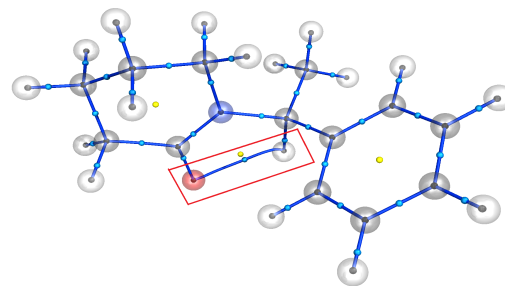
(a) Lactama 1



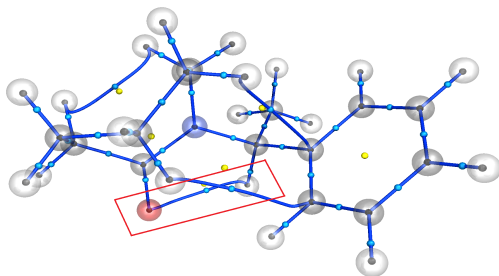
(b) Lactama 2



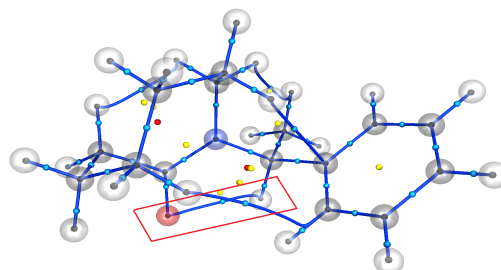
(c) Lactama 3



(d) Lactama 4



(e) Lactama 5

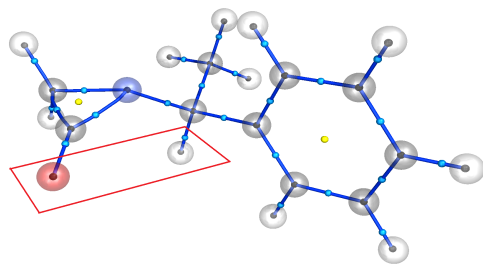


(f) Lactama 6

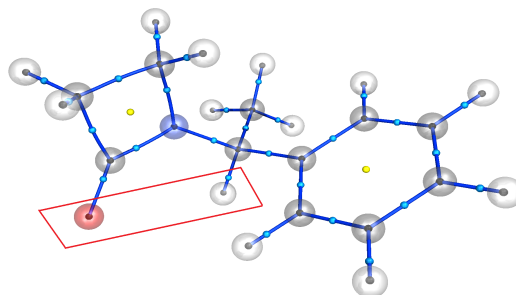
Figura 4: Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno.

QTAIM

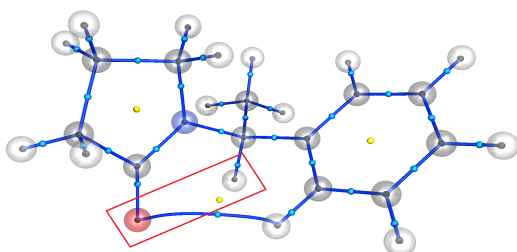
B97D/aug-cc-pVDZ



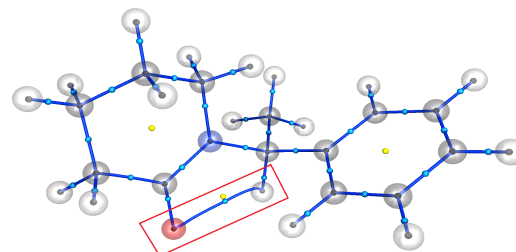
(a) Lactama 1



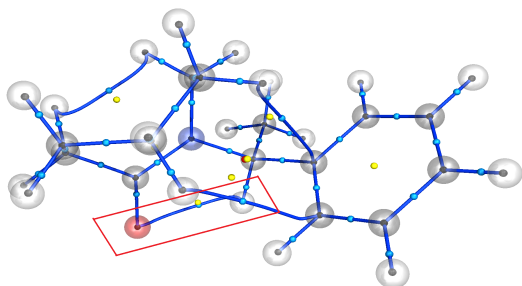
(b) Lactama 2



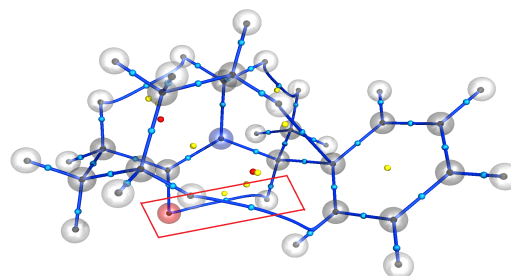
(c) Lactama 3



(d) Lactama 4



(e) Lactama 5



(f) Lactama 6

Figura 5: Gráficos moleculares donde se indica la presencia del punto crítico entre el oxígeno y el hidrógeno.

NCI

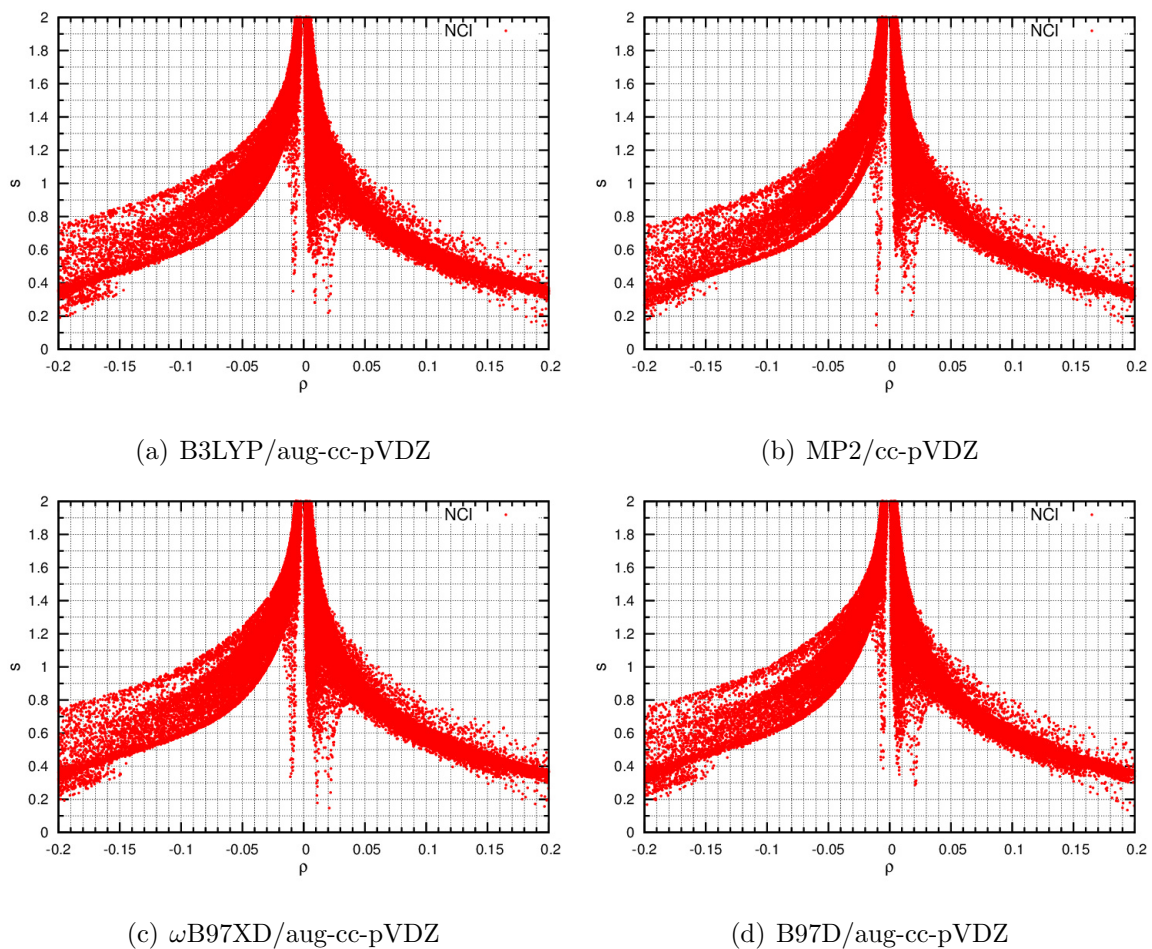
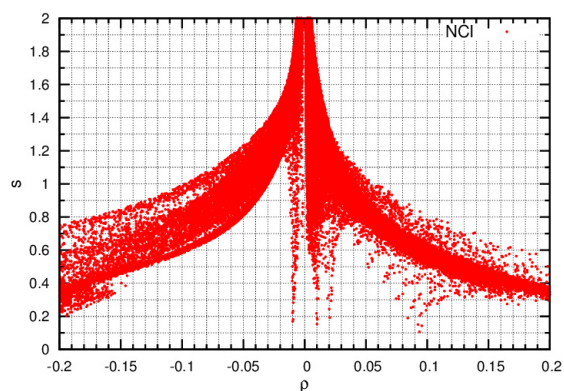
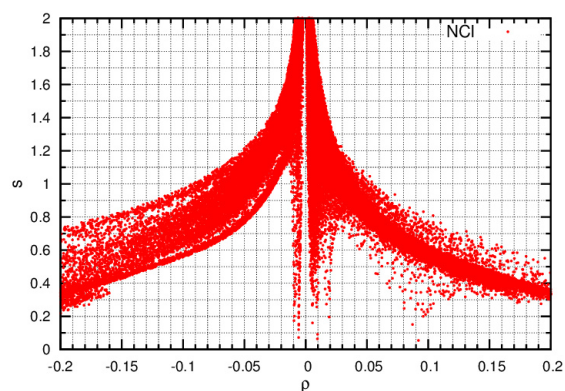


Figura 6: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **2**.

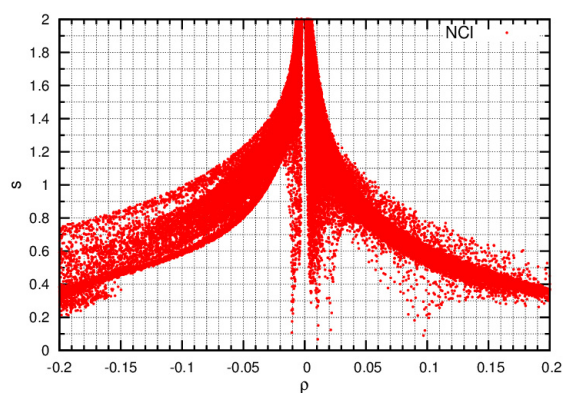
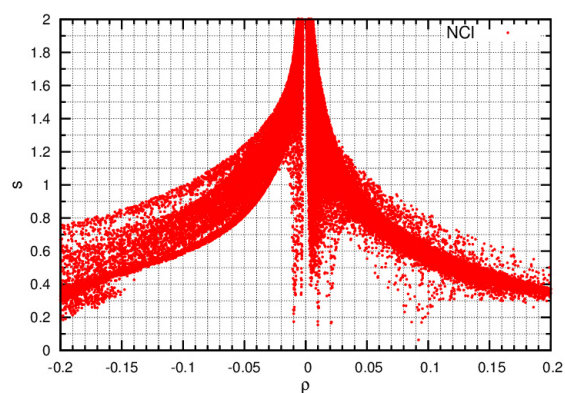
NCI



(a) B3LYP/aug-cc-pVDZ



(b) MP2/cc-pVDZ

(c) ω B97XD/aug-cc-pVDZ

(d) B97D/aug-cc-pVDZ

Figura 7: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **2**.

NCI

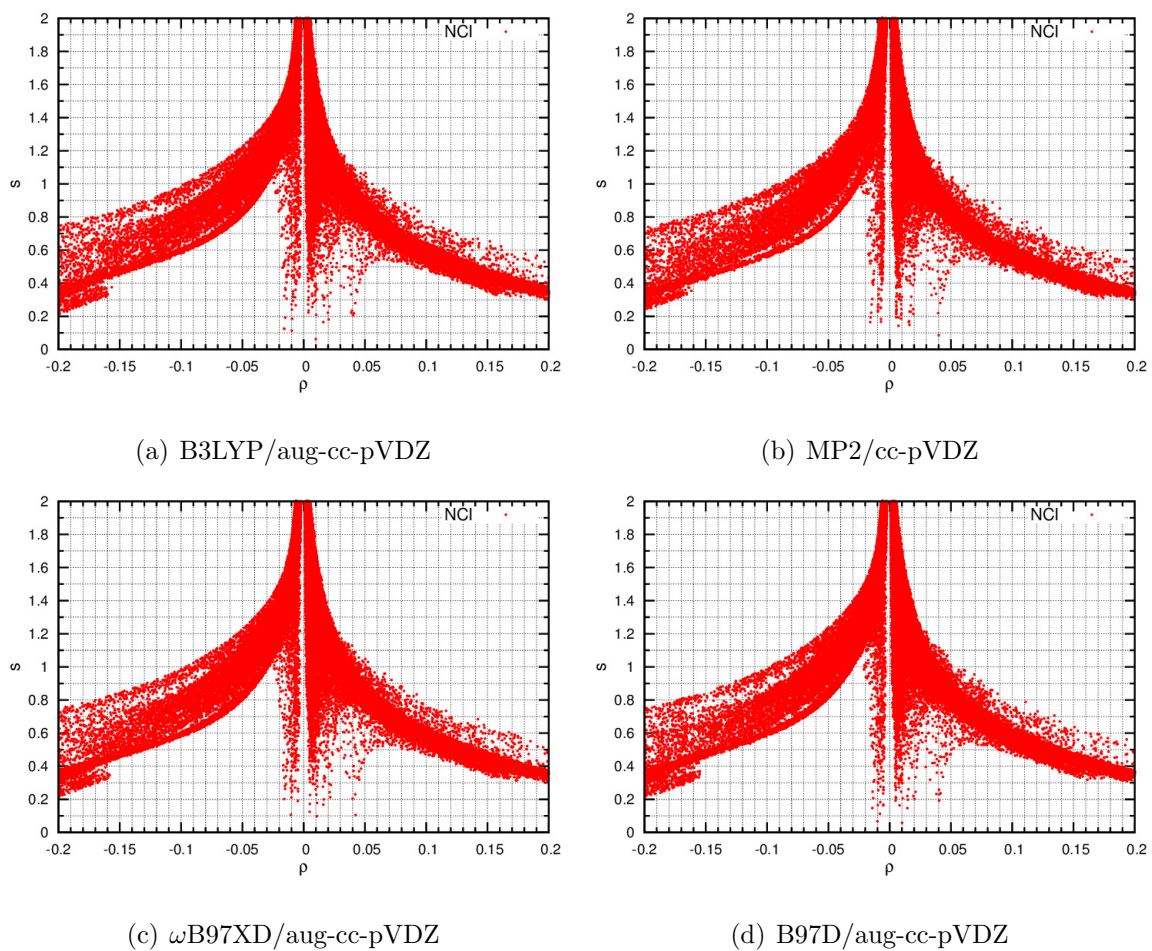
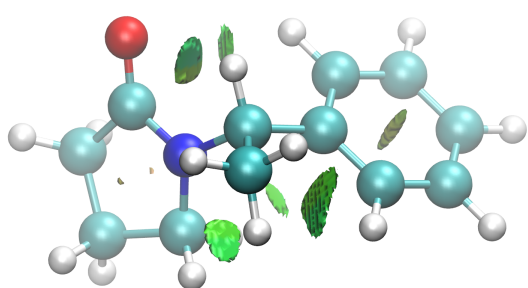
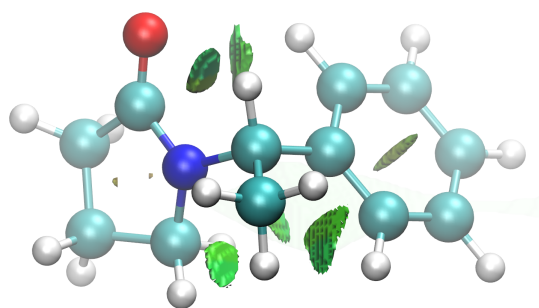


Figura 8: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **3**.

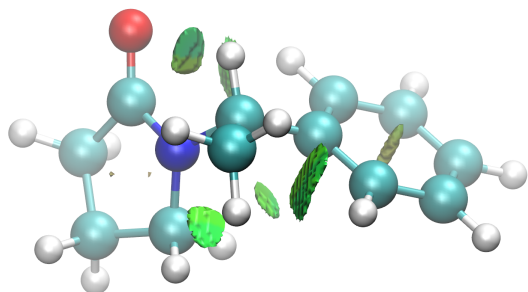
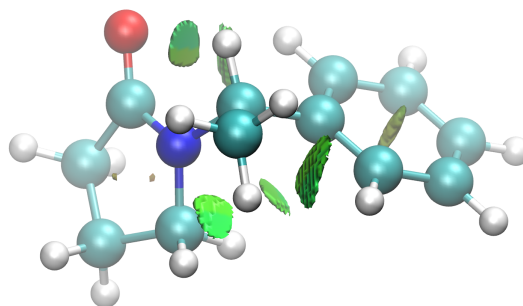
NCI



(a) B3LYP/aug-cc-pVDZ



(b) MP2/cc-pVDZ

(c) ω B97XD/aug-cc-pVDZ

(d) B97D/aug-cc-pVDZ

Figura 9: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama **3**.

NCI

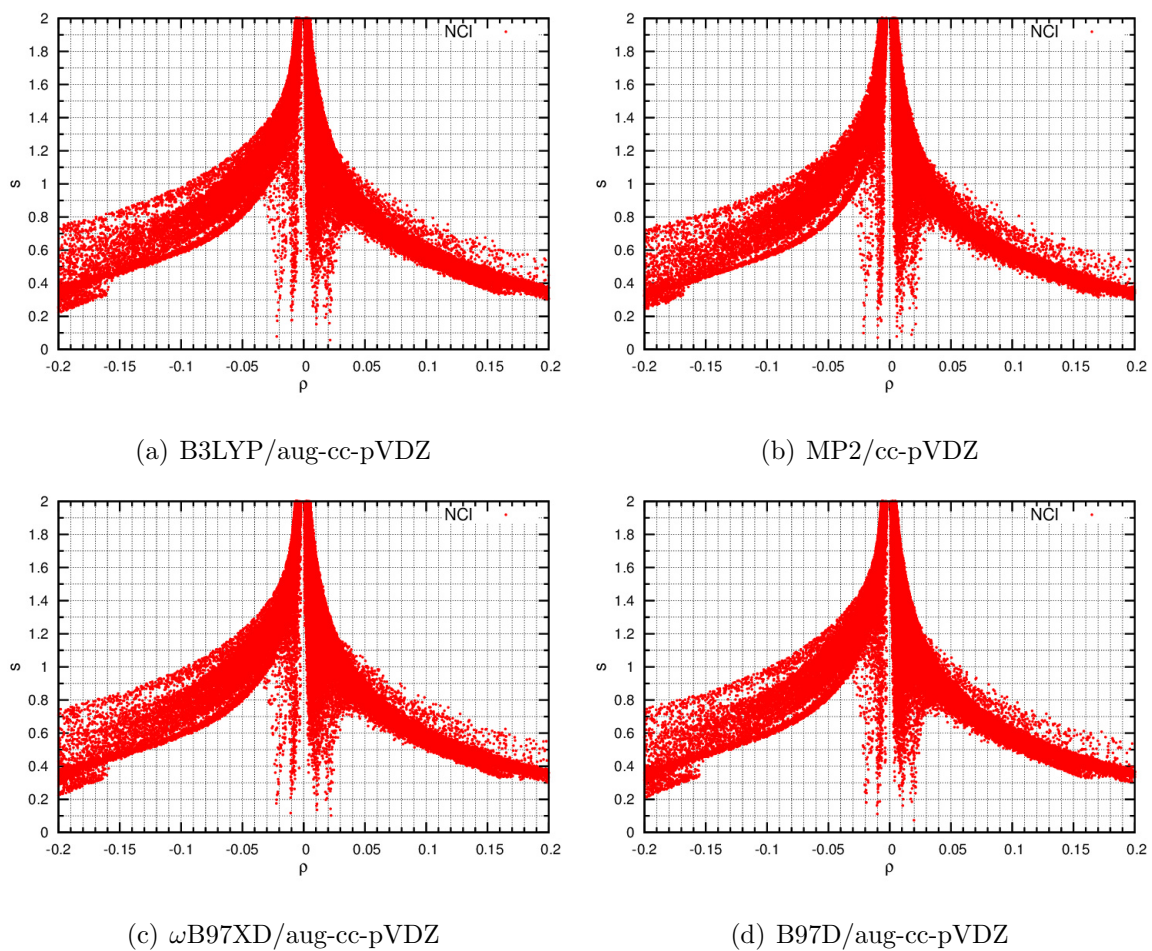


Figura 10: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama 4.

NCI

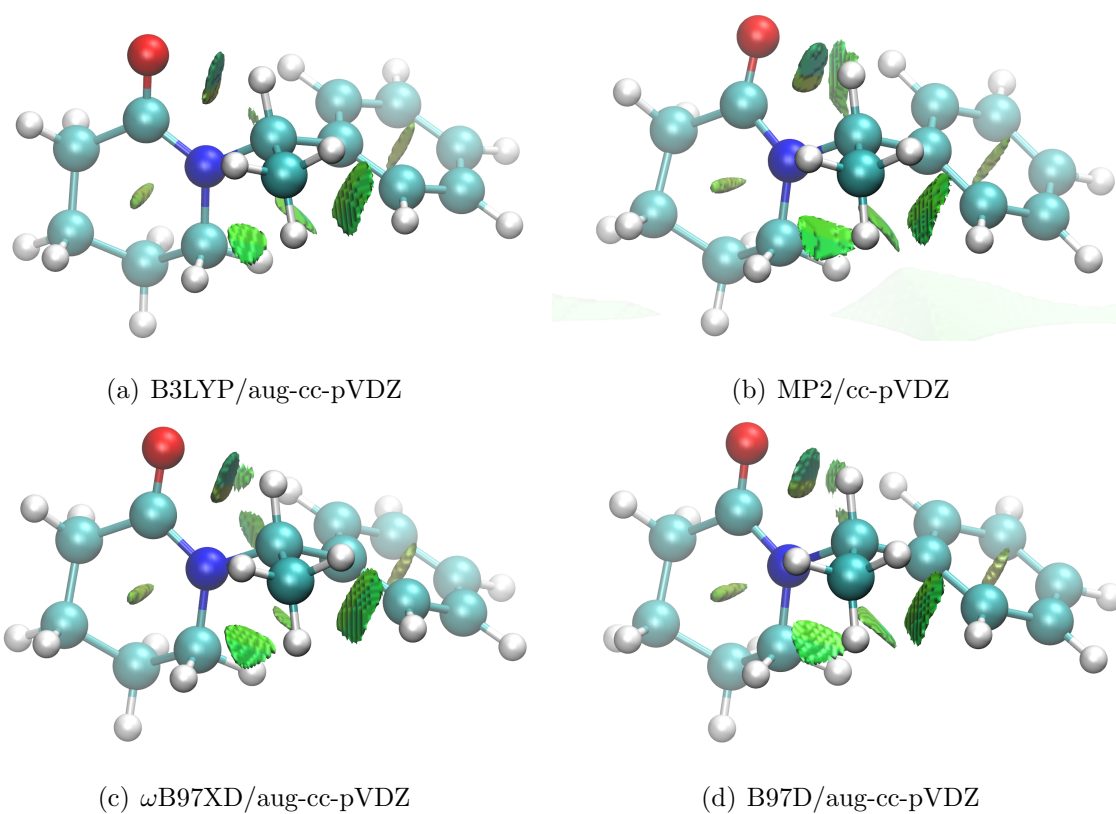
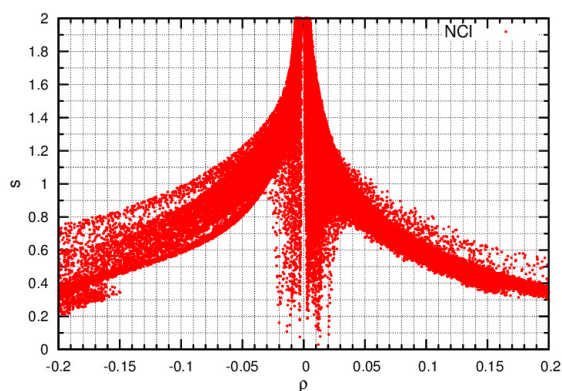
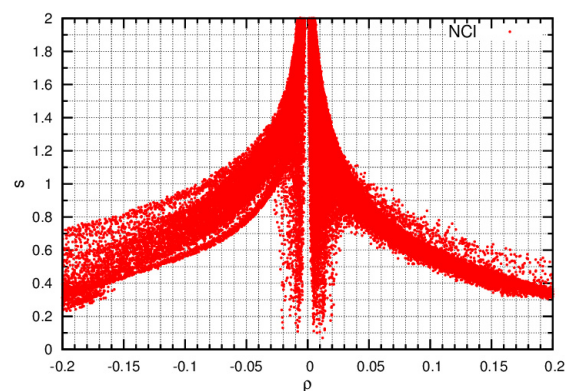


Figura 11: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 4.

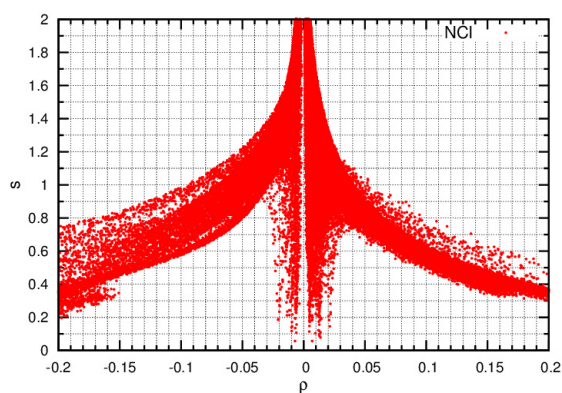
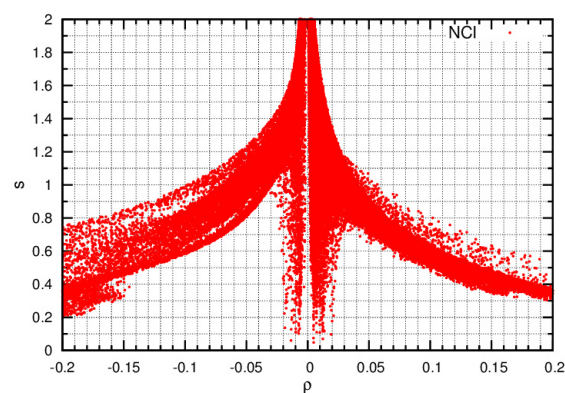
NCI



(a) B3LYP/aug-cc-pVDZ



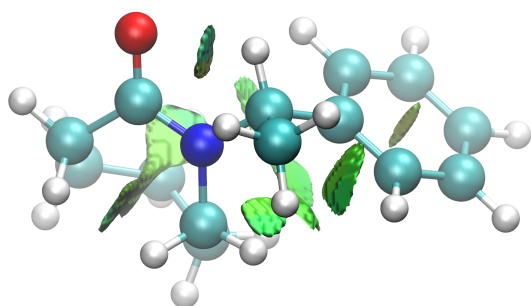
(b) MP2/cc-pVDZ

(c) ω B97XD/aug-cc-pVDZ

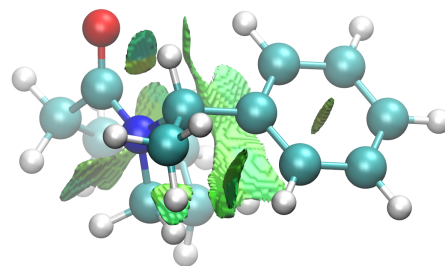
(d) B97D/aug-cc-pVDZ

Figura 12: Gráfico del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **5**.

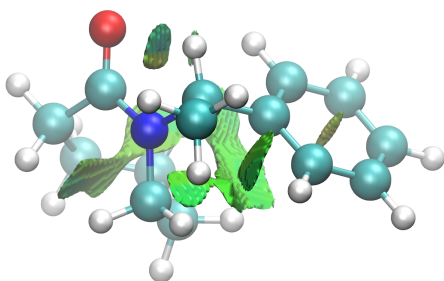
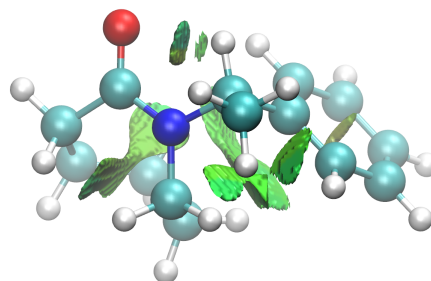
NCI



(a) B3LYP/aug-cc-pVDZ



(b) MP2/cc-pVDZ

(c) ω B97XD/aug-cc-pVDZ

(d) B97D/aug-cc-pVDZ

Figura 13: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama 5.

NCI

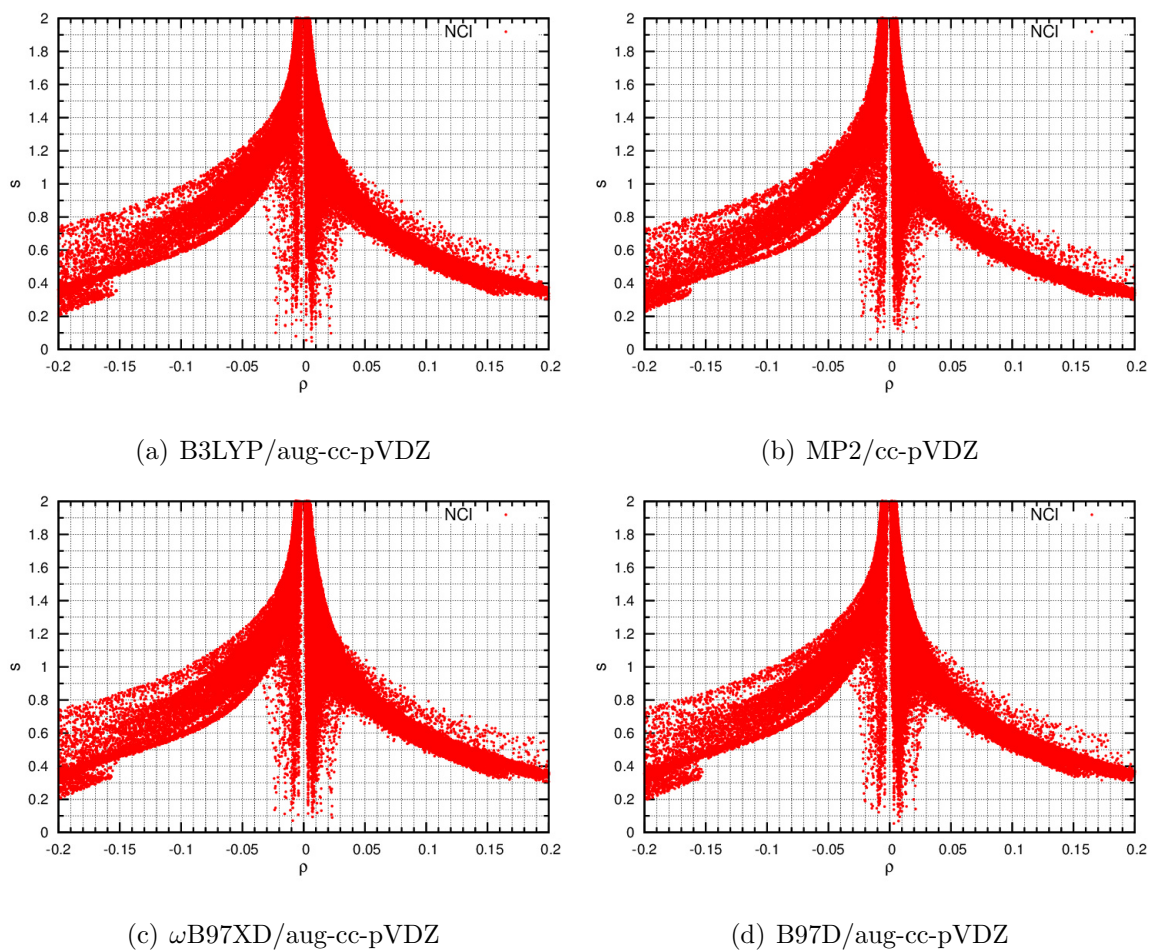


Figura 14: Gráficos del gradiente reducido de la densidad vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor del hesiano para la lactama **6**.

NCI

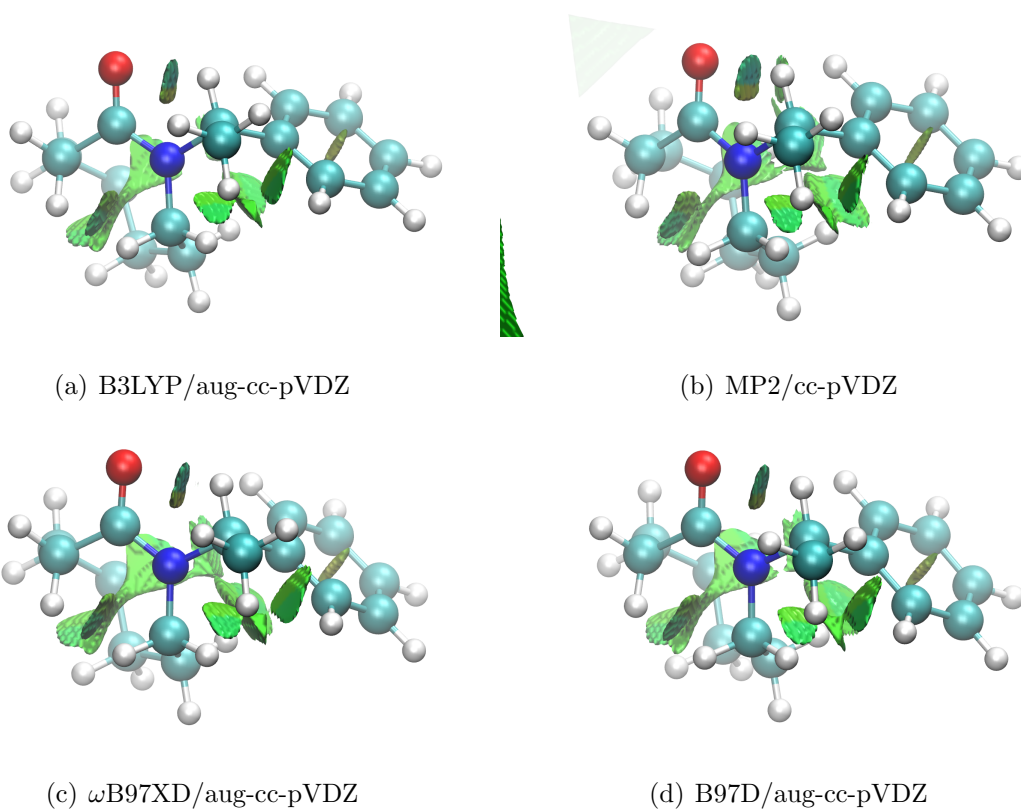


Figura 15: Isosuperficies del gradiente reducido de la densidad con $s=0.5$ u.a. para la lactama **6**.

NBO

B3LYP/aug-cc-pVDZ

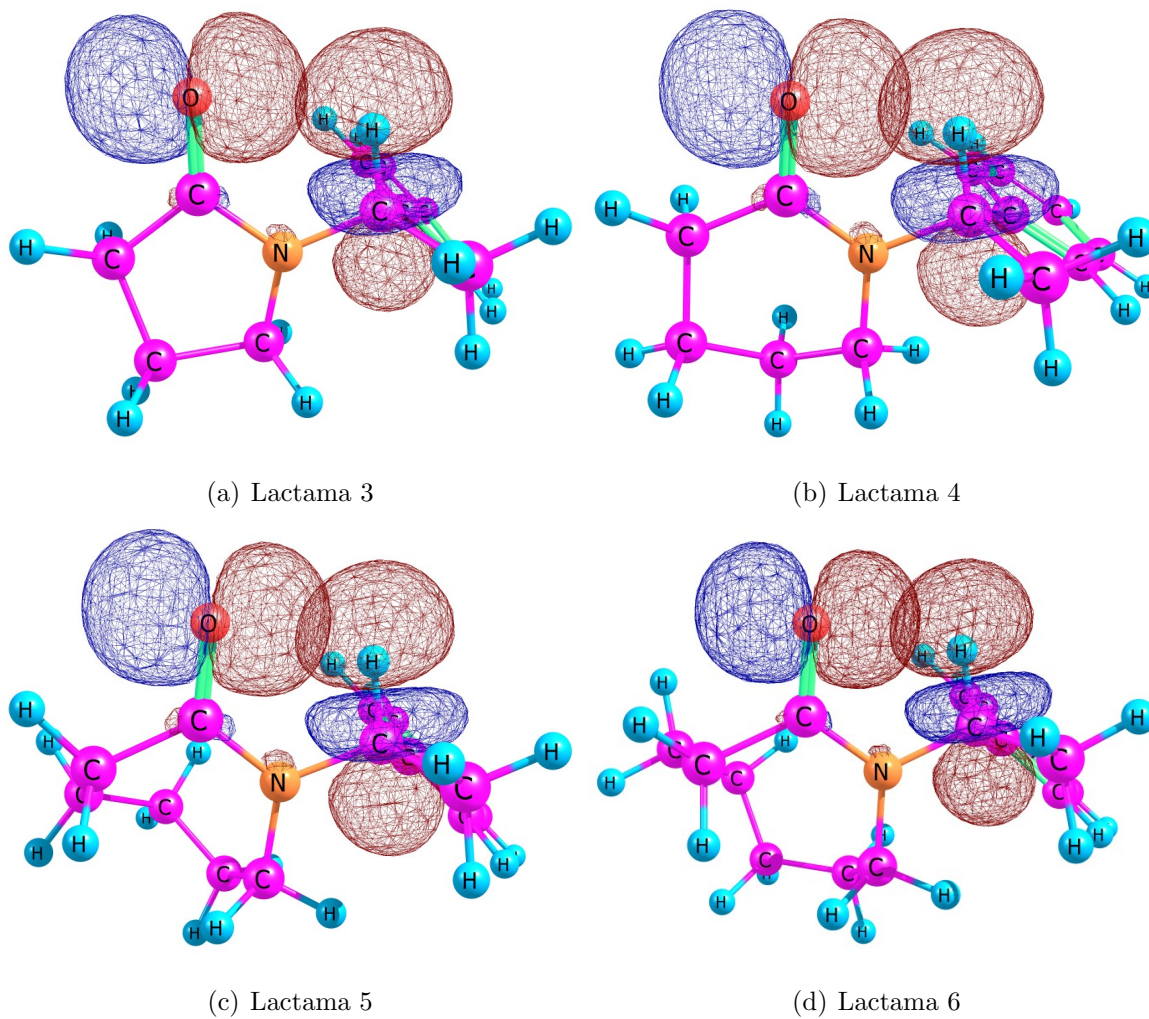
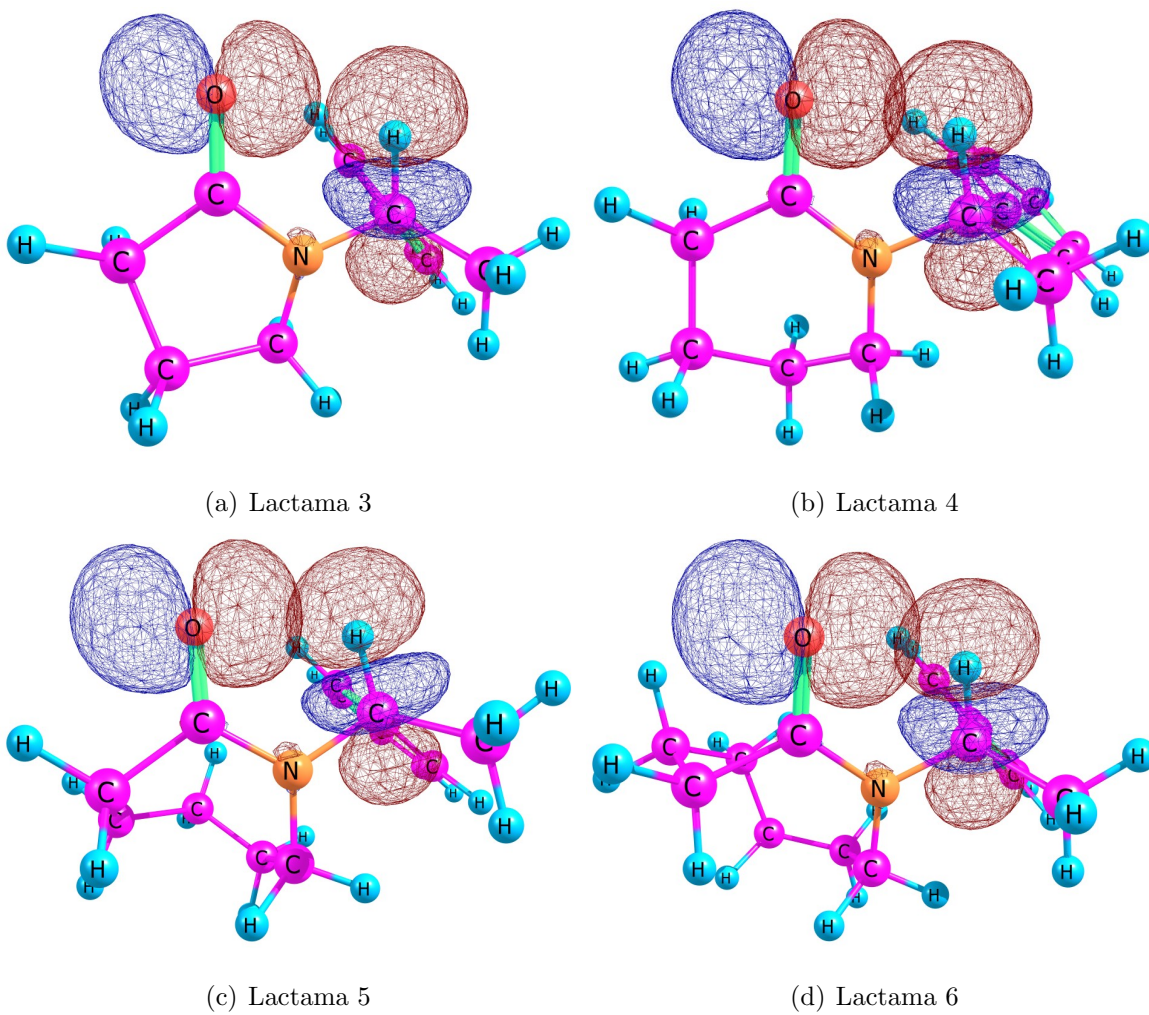


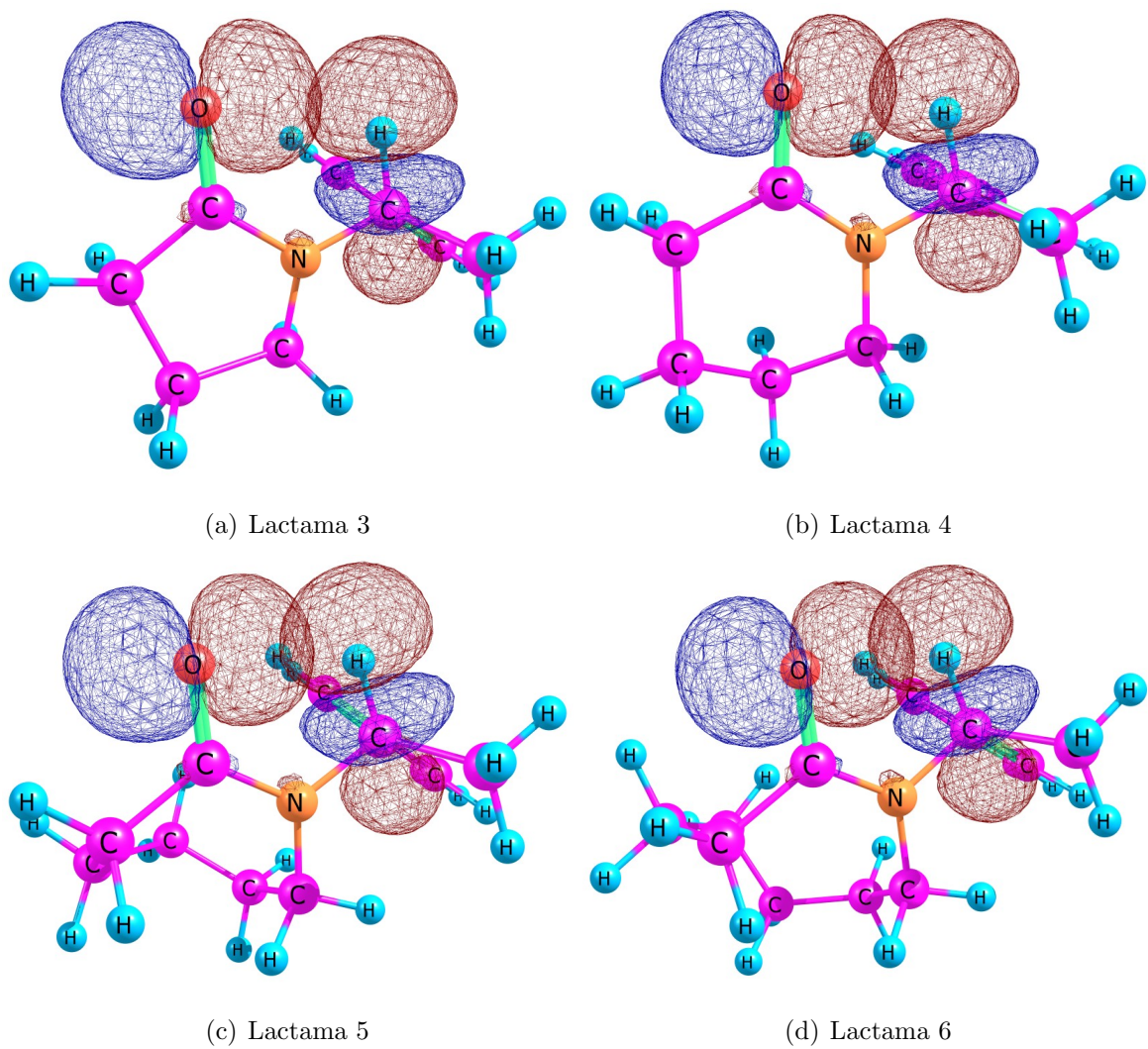
Figura 16: Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$.

NBO

MP2/cc-pVDZ

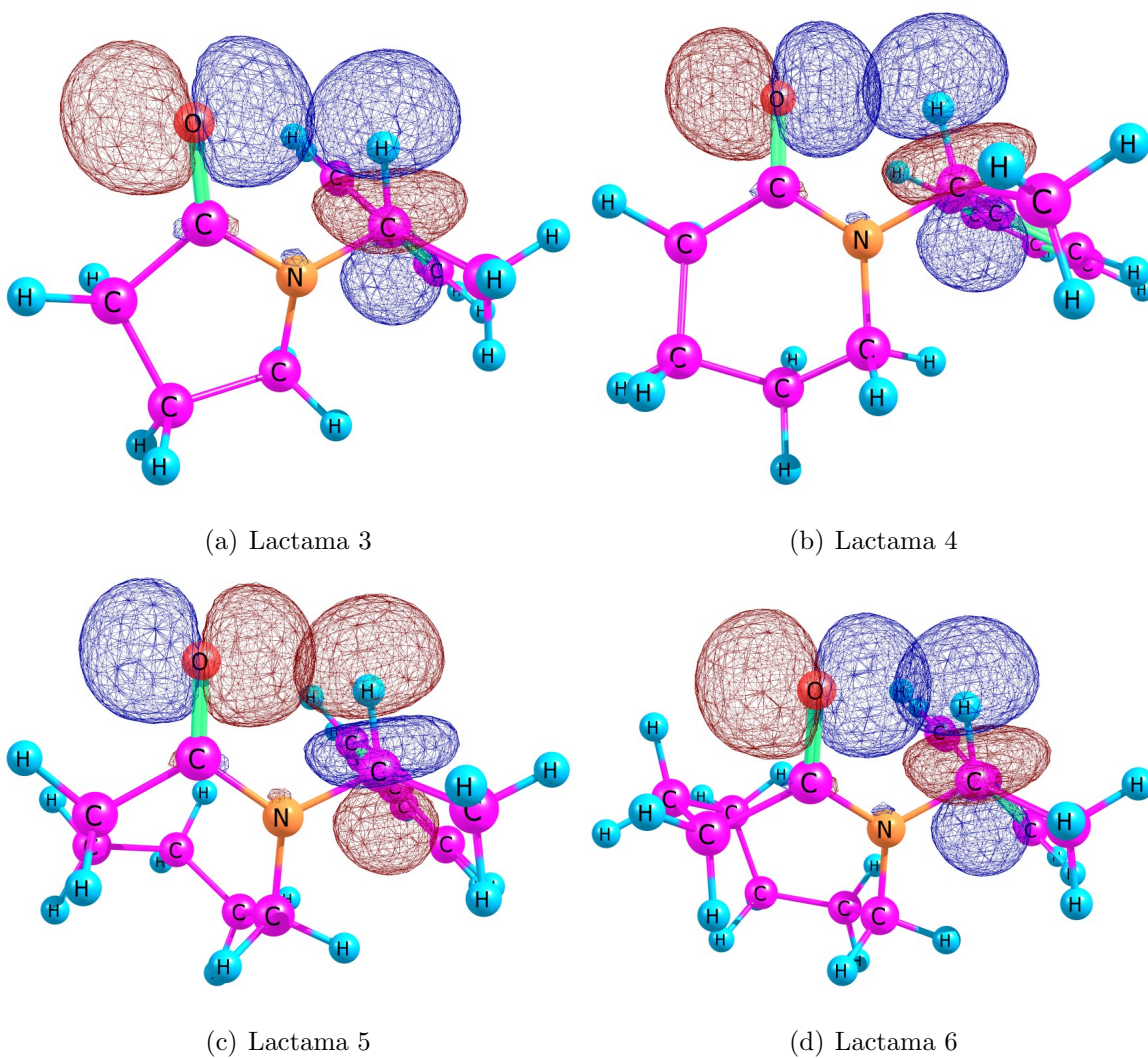
**Figura 17:** Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$.

NBO

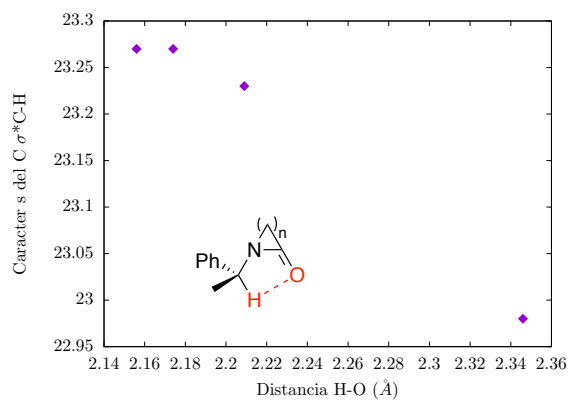
 ω B97XD/aug-cc-pVDZFigura 18: Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$.

NBO

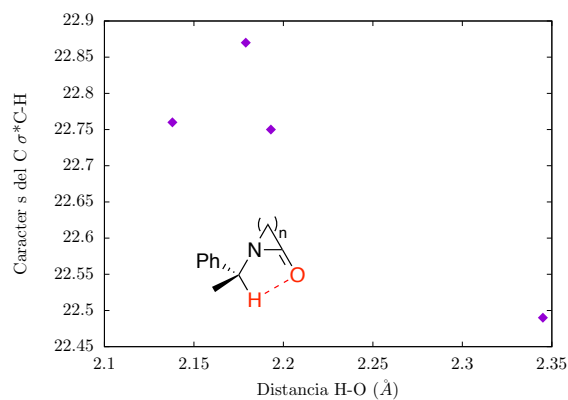
B97D/aug-cc-pVDZ

**Figura 19:** Interacción $n_o \rightarrow \sigma_{C_2-H}^*$.

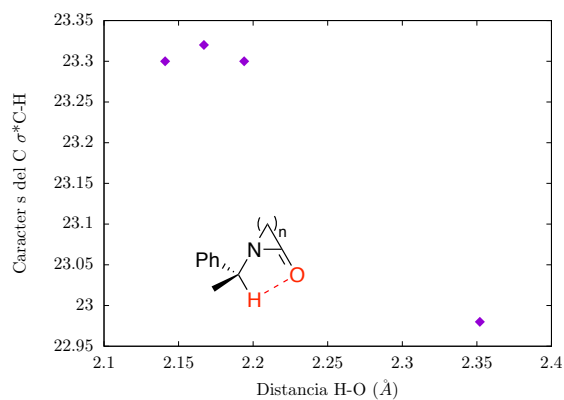
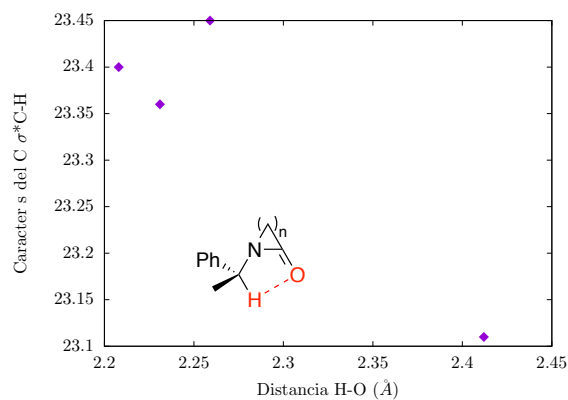
NBO



(a) B3LYP/aug-cc-pVDZ



(b) MP2/cc-pVDZ

(c) ω B97XD/aug-cc-pVDZ

(d) B97D/aug-cc-pVDZ

Figura 20: Relación entre la distancia H \cdots O y porcentaje del carácter s del C.

NBO

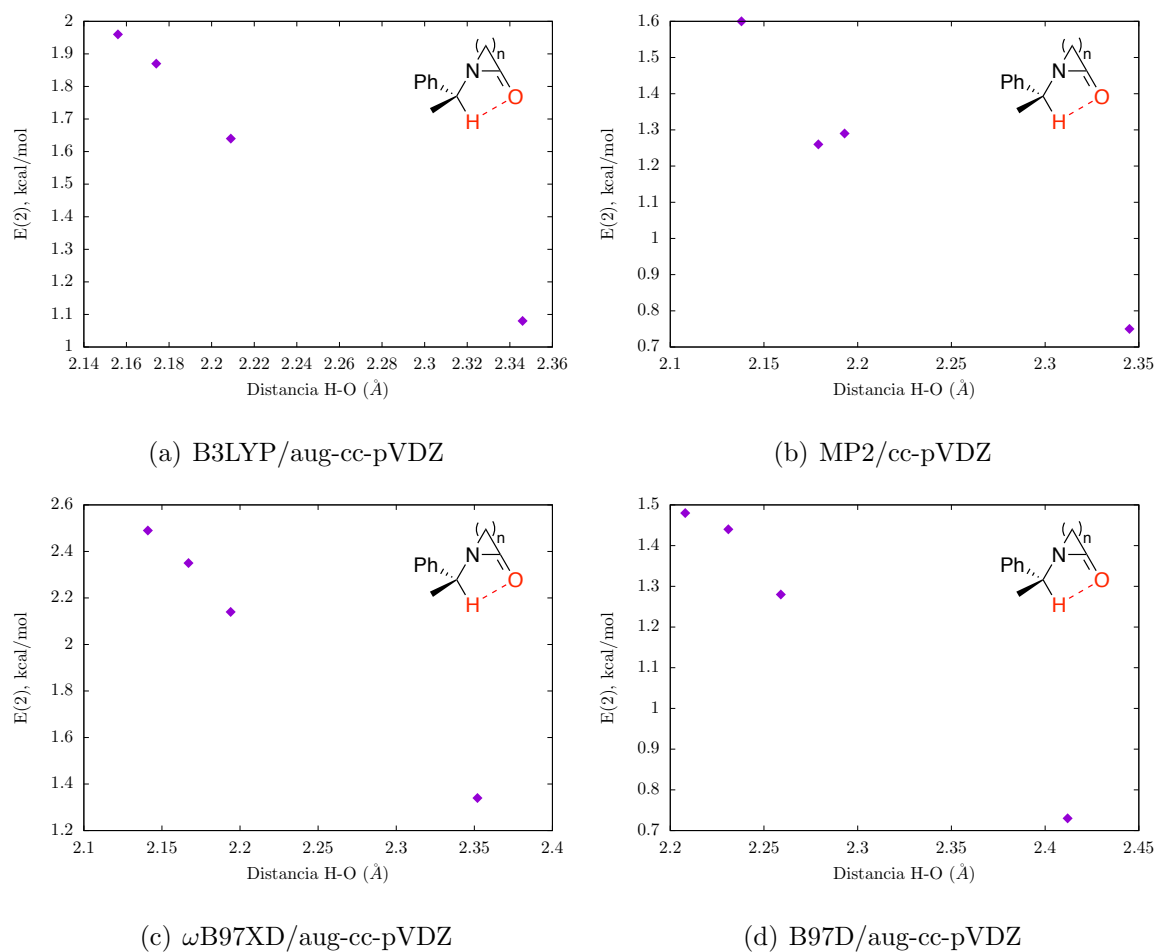


Figura 21: Relación entre la distancia H...O y la energía de estabilización $E(2)$.

NBO

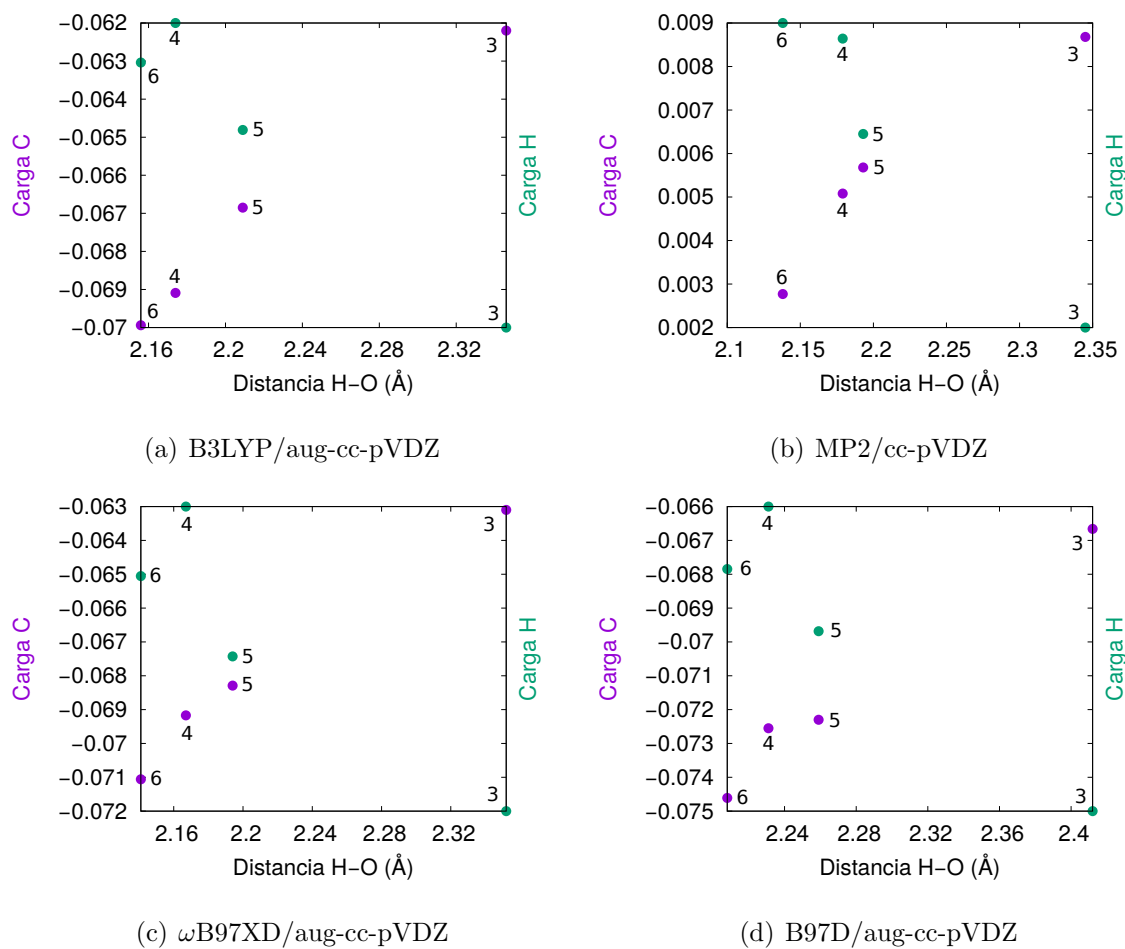


Figura 22: Relación entre la distancia H...O y la carga en los átomos de carbono e hidrógeno.

Article

Looking Inside the Intramolecular C–H···O Hydrogen Bond in Lactams Derived from α -Methylbenzylamine

Sandra Mejía, Julio M. Hernández-Pérez *, Jacinto Sandoval-Lira * and Fernando Sartillo-Piscil *

Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, and Centro de Química de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14 Sur Esq. San Claudio, San Manuel. C. P. 72570 Puebla, Mexico; mejia.cabildo@gmail.com

* Correspondence: julio.hernandez@correo.buap.mx (J.M.H.-P.); jsandovalira@gmail.com (J.S.-L.); fernando.sartillo@correo.buap.mx (F.S.-P.); Tel.: +52-222-229500 (ext. 7391) (F.S.-P)

Academic Editor: Steve Scheiner

Received: 2 February 2017; Accepted: 24 February 2017; Published: 28 February 2017

Abstract: Recently, strong evidence that supports the presence of an intramolecular C–H···O hydrogen bond in amides derived from the chiral auxiliary α -methylbenzylamine was disclosed. Due to the high importance of this chiral auxiliary in asymmetric synthesis, the inadvertent presence of this C–H···O interaction may lead to new interpretations upon stereochemical models in which this chiral auxiliary is present. Therefore, a series of lactams containing the chiral auxiliary α -methylbenzylamine (from three to eight-membered ring) were theoretically studied at the MP2/cc-pVDZ level of theory with the purpose of studying the origin and nature of the C–H α ···O interaction. NBO analysis revealed that rehybridization at C atom of the C–H α bond (s-character at C is ~23%) and the subsequent bond polarization are the dominant effect over the orbital interaction energy $n_{(O)} \rightarrow \sigma^*_{C-H\alpha}$ ($E(2) < 2$ kcal/mol), causing an important shortening of the C–H α bond distance and an increment in the positive charge in the H α atom.

Keywords: C–H···O interaction; chiral lactams; α -methylbenzylamine; MP2

1. Introduction

With the vast theoretical and experimental contributions coming from the laboratories of Desiraju [1–3], Steiner [4,5], and Scheiner [6,7] regarding the existence of C–H···O hydrogen bonding within a wide range of synthetic and naturally occurring compounds, this “weak” interaction has become a well-accepted axiom. Indeed, today its relevance and importance in chemistry is fundamental to the interpretation and understanding of molecular conformation (either in solution or in the solid state [8]) and of chemical transformations in solution. Although this interaction does not usually exceed 3 kcal/mol [9,10], it plays a crucial role in favoring crystallization [11,12], conformational equilibrium [13,14] or inducing selectivity [15–22]. In this context, a recent report which describes the role of the intramolecular C–H α ···O contact of chiral lactams (derived from the α -methylbenzylamine) in their spatial arrangement—both in solution and in solid state [23]—have attracted our attention, especially because this chiral auxiliary is frequently employed in asymmetric synthesis [24]. Consequently, the current theoretical study of a set of cyclic amides derived from α -methylbenzylamine attempts to further advance towards the understanding of the origin and the nature of this C–H α ···O hydrogen bonding.

2. Results and Discussion

If we assumed the presence of a C–H α ···O hydrogen contact, then a bicycle-type molecular structure, as shown in Figure 1, must be formed. Therefore, a set of non-substituted lactams derived from α -methylbenzylamine, going from three to eight-membered rings (1–6) were modeled.

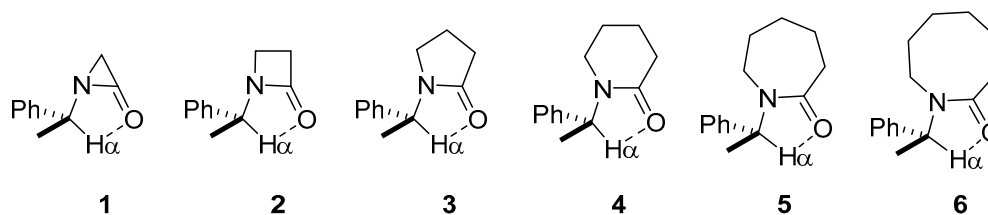


Figure 1. Systems studied.

To corroborate the presence of a C–H α ···O hydrogen bond in lactams 1–6, molecular geometry analysis, NBO analysis, C–H α stretching, and electron density analysis were used.

2.1. Energy and Geometrical Parameters

Similar to previous work [23], two minima were observed for lactams 1–6: the closed structure **a** and the open structure **b** (Figure 2). These geometries were characterized by the dihedral angle Φ given by the H(1), C(2), N(3), and C(4) atoms. The closed geometry **a** has values Φ near to 0.0° , suggesting C–H α ···O bond formation, whereas in the open conformation **b**, the Φ angle is near to 180° , indicating the lack of H α ···O contact. Subsequently, the geometry of lactams depicted in Figure 1 were optimized in both closed and open forms, and their energy differences were determined (see Supplementary File: Tables S1–S12). The relative energies ($\Delta E = E_{\text{closed}} - E_{\text{open}}$) were corrected by zero point energies, and the results are shown in Table 1.

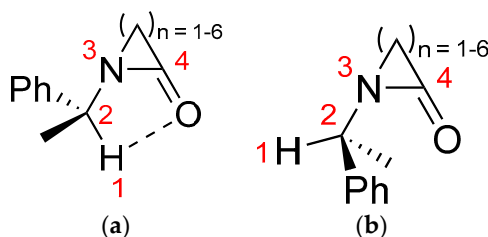


Figure 2. The dihedral angle Φ is formed by atoms H(1), C(2), N(3), and C(4). (a) Closed, when Φ presents values near 0.0° ; and (b) open, when Φ presents values near 180° .

Table 1. Dihedral angles and relative energies of open and close conformer.

| Lactam | Φ , Open ($^\circ$) | Φ , Closed ($^\circ$) | ΔE (kcal/mol) |
|--------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 1 | 166.71 | 33.415 | 1.20 |
| 2 | 163.10 | 28.003 | 0.34 |
| 3 | 156.24 | 20.410 | −2.19 |
| 4 | 166.56 | 9.837 | −2.11 |
| 5 | 156.39 | 8.575 | −4.04 |
| 6 | 157.02 | 3.847 | −2.90 |

As expected, the aziridinone **1** does not reach the closed conformation (Φ angle of 33.415°) because of its very strained geometry. The positive value of $\Delta E = 1.20$ kcal/mol indicates that the open geometry ($\Phi = 166.71^\circ$) is the preferred conformation. A similar result was observed for β -lactam

2, although the energy difference between the closed ($\Phi = 28.003^\circ$) and open ($\Phi = 163.10^\circ$) forms is smaller ($\Delta E = 0.34$ kcal/mol), again indicating a preferred open conformation. As the ring size increases from five to seven atoms (3–5), the closed geometries show dihedral angles closer to zero (20.410° to 8.575°) and the ΔE values are shifted from positive to negative, ranging from -2.19 to -4.04 kcal/mol. It is clear that the largest lactams prefer the closed geometry. However, the eight-membered lactam **6** has an energy difference of only -2.90 kcal/mol, even when the closed geometry has an almost planar dihedral angle $\Phi = 3.847^\circ$. It should be mentioned that due to the high conformational flexibility of **6**, a third minimum structure **6c** (*E*-conformer with 14.98 kcal/mol) was detected (see Figure 3). Given the geometry features and the high energy of conformer **6c**, it was decided not to include it in the current study.

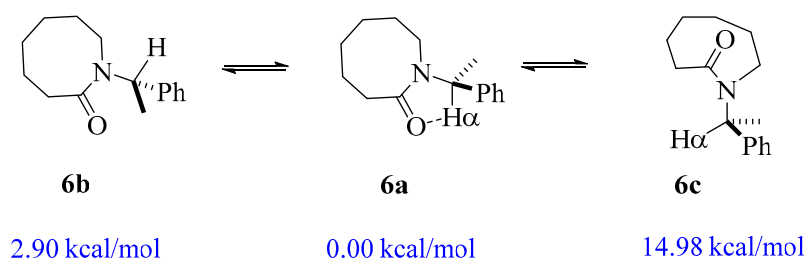


Figure 3. Observed conformers of lactam **6**, and their relative energies.

The following parameters of the closed structures **1** to **6** were additionally studied: C–H α distance, H α ...O distance, donor and acceptor atoms distance, and the C–H α ...O angle. These parameters were compared to the geometric criteria summarized by Steiner [2] for classifying hydrogen bonds.

As shown in Table 2, aziridinone **1** presents the longest H α ...O and C2...O distances (3.3600 and 3.3501 Å, respectively) with a C–H α ...O angle of 79.97° indicating lack of directionality. Along with the high energy of the closed geometry, this rules out the possibility of an intramolecular hydrogen bonding. For lactams **2** and **3**, their H α ...O bond distance (2.7605 and 2.3449 Å, respectively), C2...O distance (3.1269 and 2.8585 Å, respectively), and C–H α ...O bond angle (98.85° and 106.37° , respectively) indicate that C–H α ...O are getting closer to being identified as weak hydrogen bonds [2]. For the larger lactams **4**, **5**, and **6**, the H α ...O bond distance (from 2.1785 to 2.1390 Å) and the C2...O distance (from 2.7425 to 2.7340 Å) become even shorter, while the C–H α ...O bond angle increases from 109.07° to 111.09° . These data are in concordance with a weak C–H α ...O interaction.

Table 2. Geometrical parameters of closed structures.

| Lactam | O...H (Å) | C–H (Å) | C2...O (Å) | C–H...O (°) |
|----------|-----------|---------|------------|-------------|
| 1 | 3.3600 | 1.1105 | 3.3501 | 79.97 |
| 2 | 2.7605 | 1.1042 | 3.1269 | 98.85 |
| 3 | 2.3449 | 1.1023 | 2.8585 | 106.37 |
| 4 | 2.1785 | 1.0999 | 2.7425 | 109.07 |
| 5 | 2.1933 | 1.1000 | 2.7655 | 109.71 |
| 6 | 2.1390 | 1.0995 | 2.7340 | 111.09 |

An interesting trend observed in Table 2 is that as the ring size increases, the C–H α and C2...O distances shorten. These structural changes attenuate the $n_{(O)} \rightarrow \sigma^*_{C-H\alpha}$ orbital interaction, which in turn affects the C–H α stretching. This behavior is observed in hydrogen bonds wherein the electronegativity of the donor atom X (e.g., C2) and the H are similar. Such interactions have been called “improper” or “blue-shifting” hydrogen bonds [25,26].

2.2. NBO Analysis

The red and blue shifting of hydrogen bonds is attributed to a pair of correlated effects; namely, the $n_{(Y)} \rightarrow \sigma^*_{X-H}$ orbital interaction and rehybridization at the X atom with a concomitant polarization of the X–H bond [27–30]. According to Alabugin et al. [27], as the electronegativity of Z increases ($Z = \text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{F}$), so does the polarization of a C–Z bond, whereas the s-character in the carbon-centered hybrid atomic orbital of the C–Z bond is reduced. This is a direct consequence of Bent’s rule, [31] and can be observed not only in C–H bonds, but also in Si–H, S–H, and N–H bonds [32–34]. In the hyperconjugation, the acceptor Y donates a lone pair to the C–H bond σ^* orbital, causing its lengthening and weakening, with the subsequent red-shifting of the stretching frequency. Depending on which effect dominates upon hydrogen bonding, the C–H bond will become shorter (rehybridization) or larger (hyperconjugation). To evaluate these effects in the closed lactams **2** to **6**, we used NBO analysis [35,36], and the results are displayed in Table 3. The open conformer of lactam **4** was also calculated as a reference point.

Table 3. C–H Distance and NBO analysis in closed conformers. The data for **4** open (**4b**) is used as reference.

| Lactam | C–H α (Å) | s-Character % at C2 | Polarization of C–H α Bond | | Charge (u.a.) | | Population $\sigma^*(\text{C–H}\alpha)$ | E(2) (kcal/mol) |
|-----------|---------------------|------------------------|--------------------------------------|--------|---------------|---------------|--|--------------------|
| | | | % C | % H | at C | at H α | | |
| 4b | 1.1046 | 20.99 | 60.43 | 39.57 | 0.01615 | 0.20563 | 0.01615 | - |
| 2 | 1.1042 | 22.05 | 62.010 | 37.990 | 0.01694 | 0.23853 | 0.01694 | 0.11 |
| 3 | 1.1023 | 22.49 | 62.750 | 37.350 | 0.01781 | 0.25087 | 0.01781 | 0.75 |
| 4 | 1.0999 | 22.87 | 63.390 | 36.610 | 0.01889 | 0.26308 | 0.01889 | 1.26 |
| 5 | 1.1000 | 22.75 | 63.190 | 36.810 | 0.01826 | 0.25905 | 0.01826 | 1.29 |
| 6 | 1.0995 | 22.76 | 63.440 | 36.560 | 0.01888 | 0.26374 | 0.01888 | 1.60 |

For lactams **3–6**, the s-character on the carbon donor and the C–H α bond polarization increased (compared to that of open conformer **4b**). Furthermore, the C–H α bond distance and the hydrogen and carbon charges are highly correlated; for instance, as the hydrogen charges become more positive and the carbon charges becomes less positive, the C–H α distance shortens (see Figure 4a).

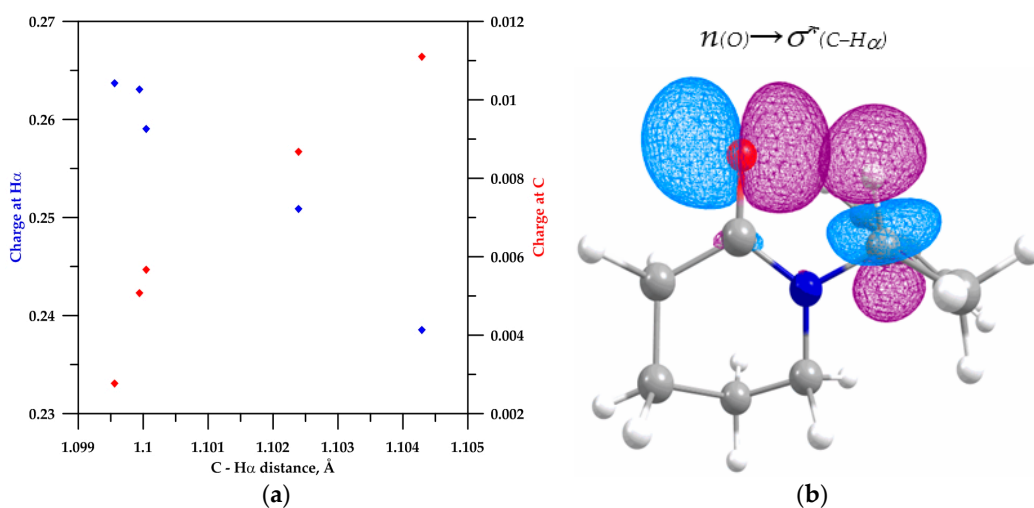


Figure 4. (a) Correlation of population of charges for H and C in the C–H α bond with the C–H α distance (charge of H in blue and for C in red); (b) NBO plots illustrate the overlap of the $n(o)$ orbital and the $\sigma^*_{(\text{C–H}\alpha)}$ orbital in the conformer **4a**.

With regard to the hyperconjugation effect, the NBO calculation for β -lactam **2** did show a negligible orbital overlap $n_{(O)} \rightarrow \sigma^*_{(C-H\alpha)}$ ($E(2) = 0.11$ kcal/mol), which excludes the $C-H\alpha \cdots O$ hydrogen bonding. This is expected, since the geometric parameters already pointed in this direction. Cyclic amide **3** has a $n_{(O)} \rightarrow \sigma^*_{(C-H\alpha)}$ orbital interaction of 0.75 kcal/mol that suggests a weak orbital overlap, which stems from a poor $C-H\alpha$ directionality (the closed conformer **3** is deviated 20.41° from the planarity). The hyperconjugative energy for lactams **4** (i.e., the energy associated to the $n_{(O)} \rightarrow \sigma^*_{(C-H\alpha)}$ interaction, see Figure 4b), **5**, and **6** are in the same order of magnitude: 1.26, 1.29, and 1.60 kcal/mol, respectively (see Table 3). These hyperconjugative energies, along with the low orbital populations $\sigma^*(C-H)$, are characteristic of an improper hydrogen bonding [25,26].

2.3. Analysis of the $C-H\alpha$ Stretching

Since the blue-shifting of vibrational frequencies originates from the strong repulsion between the hydrogen atom and the acceptor, as well as the attraction between the donor and the acceptor atoms [37], it is expected to find these vibrational frequencies in the systems studied herein. Thereupon, the fundamental stretching frequencies of $C-H\alpha$ bond for lactams **2–6** in both conformations (open and closed)—and consequently their corresponding relative infrared shift (RIS)—were calculated. The results are displayed in Table 4.

Table 4. Calculated frequencies of the fundamental $C-H\alpha$ stretching, and their corresponding relative infrared shifts (%RIS).

| Lactam | Conformers a | Conformers b | |
|----------|----------------------------|----------------------------|------|
| | ν (cm^{-1}) | ν (cm^{-1}) | %RIS |
| 2 | 3105.26 | 3074.69 | 0.99 |
| 3 | 3123.34 | 3074.32 | 1.59 |
| 4 | 3145.59 | 3078.07 | 2.19 |
| 5 | 3145.03 | 3078.42 | 2.16 |
| 6 | 3147.57 | 3074.81 | 2.37 |

In all cases, blue-shift frequencies are observed for the closed conformers **a**, which is in accordance with the presence of the $C-H\alpha \cdots O$ interaction. According to the RIS values of 0.99% to 2.37%, the $C-H\alpha \cdots O$ bond gets stronger as the ring size increases; nevertheless, it remains within the range of weak hydrogen bonding, which is $<10\%$ [4–6]. It should be noted that the RIS of β -lactam **2** is only 0.99%; therefore, it can be disregarded as evidence of a $C-H\alpha \cdots O$ contact, and similarly for lactam **3**, for which showed a RIS value of 1.59%. These results are in agreement with a poor $n_{(O)} \rightarrow \sigma^*_{(C-H\alpha)}$ orbital overlap.

The correlation between the donor–acceptor distance ($C2 \cdots O$ in Table 2) and the relative infrared shift (%RIS in Table 4) for lactams **2–6** is more clearly recognized in Figure 5.

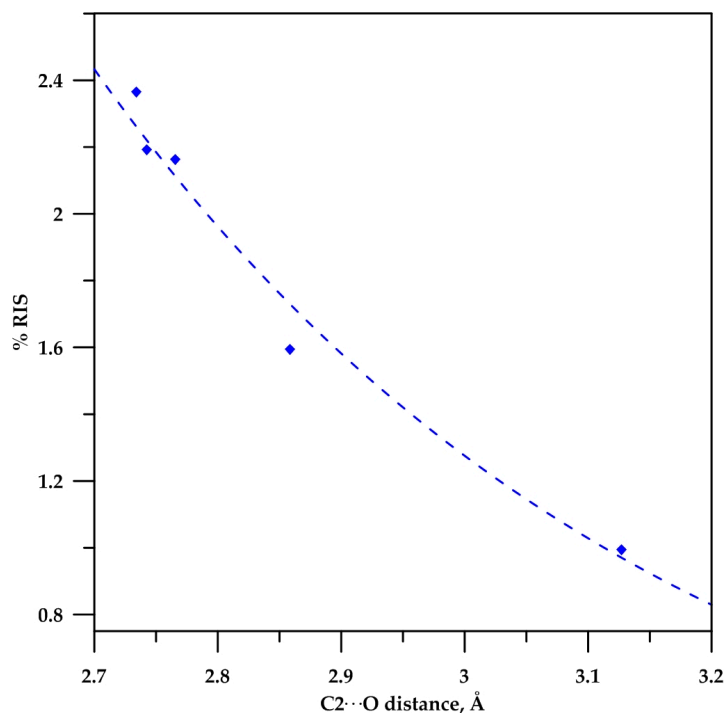


Figure 5. Correlation of %RIS for C–H bond with C2...O distance donor–acceptor. $\%RIS = 813.64\text{Exp}(-2.153*\text{distance})$, $R^2 = 0.9806$.

2.4. Analysis Based in Quantum Theory of Atoms in Molecules

Analysis based on topological properties of the electron density ($\rho(r)$) is an additional tool for the study of hydrogen bonding. In the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) introduced by Bader [38], the analysis of critical points provides important information about interatomic interactions. At a critical point, the gradient of the electron density vanishes, and they are classified into four groups: maxima in $\rho(r)$ are related to nuclei, minima are associated with cage critical points, and saddle points are connected with ring or bond critical points. The bond critical points (BCP) represent the minimum in $\rho(r)$ along the bonding direction, pointing out a chemical interaction. Koch and Popelier [39] have suggested some criteria to characterize hydrogen bonds, such as values of electron density, $\rho(r) = 0.002\text{--}0.040$ a.u., and its Laplacian, $\nabla^2\rho(r) = 0.024\text{--}0.139$ a.u.

The values of $\rho(r)$ and its Laplacian in BCP for lactams 4 to 6 are shown in Table 5. While lactam 3 does not exhibit a BCP, larger lactams 4, 5, and 6 indeed show a BCP for the C–H α ...O interaction, whose values are within the established range [20]. Since the C–H α ...O bond is present in lactams 4–6, a bicyclic structure is formed. Consequently, ring critical points inside the second cycle were found for the corresponding lactams.

Table 5. Values of electron density and Laplacian of electron density in the C–H α ...O bond critical point.

| Lactam | ρ (BCP) | $\nabla^2\rho(r)$ (BCP) |
|--------|--------------|-------------------------|
| 4 | 0.0226 | 0.0843 |
| 5 | 0.0219 | 0.0816 |
| 6 | 0.0241 | 0.0870 |

In spite of lactam **3** showed some features that might be associated to the existence of a hydrogen bond, such as %RIS = 1.59 and the presence of the C–H α bond polarization, the absence lack of BCP suggests an extremely weak hydrogen bond.

3. Materials and Methods

In this study, the MP2/cc-pVDZ level of theory was used. Geometries were fully optimized, and minima were confirmed through vibrational analysis. All calculations were carried out using Gaussian 09 [40]. The topological analysis of the electron density was carried out using DensToolKit program [41].

4. Conclusions

The theoretical study reported here states that the dominant effect that originates the C–H α ···O hydrogen bonding in cyclic amides, derived from α -methylbenzylamine, is the polarization of the C–H α bond, which is reflected in the increment of the s-character at C atom (it increases from 22.05% to 22.87%). As the distance of the C–H α bond shortens, the charge at the H atom increases, favoring this “improper” hydrogen bonding.

Supplementary Materials: The following are available online. Tables S1–S12: xyz coordinates of the optimized geometry and MP2/cc-pVDZ energy of all structure study.

Acknowledgments: The authors thankfully acknowledge the computer resources, technical expertise and support provided by the Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México through the grant number O-2016/026. JMHP and FSP are grateful to Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP-VIEP). S.M. thank CONACYT for graduate scholarships (581648). Authors also thank Juan Manuel Solano-Altamirano for revision of the manuscript.

Author Contributions: Sandra Mejía and Jacinto Sandoval-Lira performed the calculations. Julio M. Hernández-Pérez and Fernando Sartillo-Piscil planned the project. Julio M. Hernández-Pérez, Jacinto Sandoval-Lira, and Fernando Sartillo-Piscil wrote the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Desiraju, G.R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1999.
2. Desiraju, G.R. Crystal Gazing: Structure Prediction and Polymorphism. *Science* **1997**, *278*, 404–405. [[CrossRef](#)]
3. Desiraju, G.R. The C–H···O Hydrogen Bond: Structural Implications and Supramolecular Design. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 441–449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76. [[CrossRef](#)]
5. Steiner, T. Influence of C–H···O Interactions on the Conformation of Methyl Groups Quantified from Neutron Diffraction Data. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 433–435. [[CrossRef](#)]
6. Sheiner, S. *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1997.
7. Scheiner, S. Weak H-bonds. Comparisons of CH···O to NH···O proteins and PH···N to direct P···N interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13860–13872. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Grabowski, S.J. Analysis of Hydrogen Bonds in Crystals. *Crystals* **2016**, *6*, 59. [[CrossRef](#)]
9. Parthasarathi, R.; Subramanian, V.; Sathyamurthy, N. Hydrogen Bonding without Borders: An Atoms-in-Molecules Perspective. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 3349–3351. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Scheiner, S.; Kar, T.; Gu, Y. Strength of the C–H···O Hydrogen Bond of Amino Acid Residues. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 9832–9837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Shaw, N.; Cheng, C.; Tempel, W.; Chang, J.; Ng, J.; Wang, X.-Y.; Perrett, S.; Rose, J.; Rao, Z.; Wang, B.-C.; Liu, Z.-J. (NZ) CH···O Contacts assist crystallization of a ParB-like nuclease. *BMC Struct. Biol.* **2007**, *7*, 46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Scheiner, S. Dissection of the Factors Affecting Formation of a CH···O H-Bond. A Case Study. *Crystals* **2015**, *5*, 327–345. [[CrossRef](#)]

13. Jones, C.R.; Baruah, P.K.; Thompson, A.L.; Scheiner, S.; Smith, M.D. Can a C–H···O Interaction Be a Determinant of Conformation? *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12064–12071. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Rodríguez-Soria, V.; Sanchez, M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. The 5-*exo-trig* radical cyclization reaction under reductive and oxidative conditions in the synthesis of optically pure GABA derivatives. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10809–10815. [[CrossRef](#)]
15. Corey, E.J.; Rohde, J.J. The application of the formyl CH···O hydrogen bond postulate to the understanding of enantioselective reactions involving chiral boron lewis acids and aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37–40. [[CrossRef](#)]
16. Corey, E.J.; Rohde, J.J.; Fischer, A.; Azimioara, M.D. A hypothesis for conformational restriction in complexes of formyl compounds with boron Lewis acids. Experimental evidence for formyl CH···O and CH···F hydrogen bonds. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33–36. [[CrossRef](#)]
17. Rodríguez-Soria, V.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. A novel stereoselective tin-free radical protocol for the enantioselective synthesis of pyrrolidinones and its application to the synthesis of biologically active GABA-derivatives. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2750–2754. [[CrossRef](#)]
18. Rodríguez-Soria, V.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. Stereoselective 5-*exo-trig* radical cyclization in the enantioselective synthesis of Pregabalin. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4305–4308. [[CrossRef](#)]
19. Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J.M.; Sartillo-Piscil, F. Radical 1,4-phenyl migration favored by C–H···O interaction. A theoretical investigation. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6689–6693. [[CrossRef](#)]
20. Fuentes, L.; Quintero, L.; Cordero-Vargas, A.; Eustaquio, C.; Terán, J.L.; Sartillo-Piscil, F. The amide bond rotation controlled by an unusual C–H···O hydrogen bonding that favors the 1,4-phenyl radical migration. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3630–3632. [[CrossRef](#)]
21. Alkayar, Z.T.; Adams, H.; Coldham, I. Regiochemical and Stereochemical Studies of the Intramolecular Dipolar Cycloaddition of Nitrones Derived from Quaternary Aldehydes. *Synlett* **2016**, *27*, 447–449.
22. Alabugin, I.V.; Gilmore, K. Finding the right path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and stereoelectronic control of cyclizations. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246–11250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Sandoval-Lira, J.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Hernández-Pérez, J.M.; Terán, J.L.; Sartillo-Piscil, F. The Stabilizing Role of the Intramolecular C–H···O Hydrogen Bond in Cyclic Amides Derived From α -Methylbenzylamine. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4481–4490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Jaen, J.C.; Hart, A.C. (S)- α -Methylbenzylamine. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2001.
25. Hobza, P.; Havlas, Z. Blue-Shifting Hydrogen Bonds. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4253–4264. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Jorly, J.; Eluvathingal, D.J. Red-, Blue-, or No-Shift in Hydrogen Bonds: A Unified Explanation. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4620–4632.
27. Alabugin, I.V.; Manoharan, M.; Peabody, S.; Weinhold, F. Electronic basis of improper hydrogen bonding: A subtle balance of hyperconjugation and rehybridization. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5973–5987. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Alabugin, I.V.; Bresch, S.; Manoharan, M. Hybridization Trends for Main Group Elements and Expanding the Bent’s Rule beyond Carbon: More than Electronegativity. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 3663–3677. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Alabugin, I.V.; Bresch, S.; Passos dos Gomes, G. Orbital hybridization: A key electronic factor in control of structure and reactivity. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *28*, 147–162. [[CrossRef](#)]
30. Jyothish, J.; Jose, A.; Jemmis, E.D. Continuum in the X–Z—Y weak bonds: Z = main group elements. *J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 270–279.
31. Bent, H.A. An Appraisal of Valence-bond Structures and Hybridization in Compounds of the First-row elements. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 275–311. [[CrossRef](#)]
32. Li, X.; Liu, L.; Schlegel, H.B. On the Physical Origin of Blue-Shifted Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9639–9647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Fan, J.M.; Liu, L.; Guo, Q.-X. Substituent effects on the blue-shifted hydrogen bonds. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *365*, 464–472. [[CrossRef](#)]
34. Yang, Y. Coexistence of S–H···O and N–H···O Blue-shifted Hydrogen Bonds in a Small System: HSO···HNO. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1070–1071. [[CrossRef](#)]
35. Reed, A.E.; Weinhold, F. Natural bond orbital analysis of near hartree-fock water dimer. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066–4073. [[CrossRef](#)]

36. Reed, A.E.; Weinhold, F.; Curtiss, L.A.; Pochatko, D.J. Natural bond orbital analysis of molecular interactions: Theoretical studies of binary complexes of HF, H₂O, NH₃, N₂, O₂, F₂, CO and CO₂ with HF, H₂O, and NH₃. *J. Chem. Phys.* **1986**, *84*, 5687–5705. [[CrossRef](#)]
37. Chang, X.; Zhang, Y.; Weng, X.; Su, P.; Wu, W.; Mo, Y. Red-Shifting versus Blue-Shifting Hydrogen Bonds: Perspective from Ab Initio Valence Bond Theory. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 2749–2756. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Bader, R.F.W. *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*; Clarendon Press: Oxford, UK, 1990.
39. Koch, U.; Popelier, P.L.A. Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J. Phys. Chem. A* **1995**, *99*, 9747–9754. [[CrossRef](#)]
40. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; et al. *Gaussian 09, Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
41. Solano-Altamirano, J.M.; Hernández-Pérez, J.M. DensToolKit: A comprehensive open-source package for analyzing the electron density and its derivative scalar and vector fields. *Comput. Phys. Commun.* **2015**, *196*, 362–371. [[CrossRef](#)]

Sample Availability: Not available.



© 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- [1] Latimer W. M. y Rodebush W. H., *J. Am. Chem. Soc.* **42**, 1419 (1920).
- [2] Calahorro C. V., *Química general. Introducción a la Química Teórica*, volume 55, Universidad de Salamanca, 1995.
- [3] Corey E. y Rohde J. J., *Tetrahedron Lett.* **38**, 37 (1997).
- [4] Corey E., Rohde J. J., Fischer A., y Azimioara M. D., *Tetrahedron Lett.* **38**, 33 (1997).
- [5] Rodríguez V., Sánchez M., Quintero L., y Sartillo-Piscil F., *Tetrahedron* **60**, 10809 (2004).
- [6] Rodríguez V., Quintero L., y Sartillo-Piscil F., *Tetrahedron Lett.* **48**, 4305 (2007).
- [7] Sandoval-Lira J., Hernández-Pérez J. M., y Sartillo-Piscil F., *Tetrahedron Lett.* **53**, 6689 (2012).
- [8] Sandoval-Lira J., Fuentes L., Quintero L., Höpfl H., Hernández-Pérez J. M., Terán J. L., y Sartillo-Piscil F., *J. Org. Chem.* **80**, 4481 (2015).

- [9] Pauling L., *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry*, volume 18, Cornell university press, 1960.
- [10] Muller P., *Pure Appl. Chem.* **66**, 1077 (1994).
- [11] Arunan E. *et al.*, *Pure Appl. Chem.* **83**, 1637 (2011).
- [12] McClellan A. y Pimentel G., *The Hydrogen Bond*, WH Freeman and Co., San Francisco, 1960.
- [13] Chidambaram R., Balasubramanian R., y Ramachandran G., *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure* **221**, 182 (1970).
- [14] Taylor R. y Kennard O., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **78**, 1 (1982).
- [15] Steiner T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **41**, 48 (2002).
- [16] Gu Y., Kar T., y Scheiner S., *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 9411 (1999).
- [17] Hamilton W. y Ibers J. A., *Hydrogen bonding in solids*, Wa Benjamin, 1968.
- [18] Jiong R., *A theoretical study of CH... X (X= O, N, S, P and Pi) interactions*, PhD thesis, National University of Singapore, 2007.
- [19] Buděšínský M., Fiedler P., y Arnold Z., *Synthesis* **1989**, 858 (1989).
- [20] Boldeskul I., Tsymbal I., Ryltsev E., Latajka Z., y Barnes A., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **436**, 167 (1997).
- [21] Alabugin I. V., Manoharan M., Peabody S., y Weinhold F., *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 5973 (2003).
- [22] Li X., Liu L., y Schlegel H. B., *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 9639 (2002).
- [23] Jeffrey G. T. y Maluszynska H., *Int. J. Biol. Macromolec.* **4**, 173 (1982).
- [24] Grabowski S. J., *J. Phys. Org. Chem.* **17**, 18 (2004).
- [25] Kaplan I. G., *Theory of molecular interactions*, Elsevier Science Ltd, 1986.

- [26] Alkorta I. y Elguero J., *Chem. Soc. Rev.* **27**, 163 (1998).
- [27] Jeffrey G. A., *An introduction to hydrogen bonding*, volume 32, Oxford university press
New York, 1997.
- [28] Puranik P. y Kumar V., *Proc. Math. Sci.* **58**, 29 (1963).
- [29] Desiraju G. R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **50**, 52 (2011).
- [30] Jabłonski M. y Monaco G., *J. Chem. Inf. Model.* **53**, 1661 (2013).
- [31] Desiraju G. R., *Acc. Chem. Res.* **35**, 565 (2002).
- [32] Hadži D., Bratos S., Schuster P., Zundel G., y Sandorfy C., *Recent Developments in
the Theory and Experiment* **2**, 565 (1976).
- [33] Ratajczak H., *J. Phys. Chem.* **76**, 3000 (1972).
- [34] Iogansen A., *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*
55, 1585 (1999).
- [35] Jabłoński M., Kaczmarek A., y Sadlej A. J., *J. Phys. Chem. A* **110**, 10890 (2006).
- [36] Schaefer T., *J. Phys. Chem.* **79**, 1888 (1975).
- [37] Karpfen A., *Advances in chemical physics* **123**, 469 (2002).
- [38] Dziembowska T., Szczodrowska B., Krygowski T., y Grabowski S., *J. Phys. Org. Chem.*
7, 142 (1994).
- [39] Schuster P., *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* **100**, 2084 (1969).
- [40] Bader R. F., *Atoms in molecules*, Clarendon: Oxford, UK, 1990.
- [41] Bader R. F., *Chem. Rev.* **91**, 893 (1991).
- [42] Contreras-García J., Yang W., y Johnson E. R., *J. Phys. Chem. A* **115**, 12983 (2011).
- [43] Glendening E. D., Landis C. R., y Weinhold F., *Wiley Interdisciplinary Reviews:
Computational Molecular Science* **2**, 1 (2012).

- [44] Afonin A. V., Vashchenko A. V., y Sigalov M. V., *Org. Biomol. Chem.* **14**, 11199 (2016).
- [45] Jabłoński M., *Chem. Phys.* **376**, 76 (2010).
- [46] Jabłoński M., *J. Phys. Chem. A* **116**, 3753 (2012).
- [47] Buemi G. y Zuccarello F., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **581**, 71 (2002).
- [48] Jabłoński M., *Enaminoketony: teoretyczne badania dynamiki wewn trzmolekularnej w układzie modelowym 3-aminoakroleiny.*, Nicolaus Copernicus University, Toruń , Poland, 2000.
- [49] Nowroozi A., Raissi H., y Farzad F., *Comput. Theor. Chem.* **730**, 161 (2005).
- [50] Rozenberg M., *RSC Advances* **4**, 26928 (2014).
- [51] Mohajeri A. y Nobandegani F. F., *J. Phys. Chem. A* **112**, 281 (2008).
- [52] Bader R. F., *J. Phys. Chem. A* **102**, 7314 (1998).
- [53] Bader R., *Phys. Rev. B* **49**, 13348 (1994).
- [54] Grabowski S. J., *Hydrogen bonding: new insights*, volume 3, Springer, 2006.
- [55] Koch U. y Popelier P., *J. Phys. Chem.* **99**, 9747 (1995).
- [56] Tang T.-H., Hu W.-J., Yan D.-Y., y Cui Y.-P., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **207**, 319 (1990).
- [57] Bader R., Beddall P., y Cade P., *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3095 (1971).
- [58] Bader R. y Preston H., *Theor. Chem. Acc.* **17**, 384 (1970).
- [59] Bader R. F., Carroll M. T., Cheeseman J. R., y Chang C., *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 7968 (1987).
- [60] Farrugia L. J., Evans C., y Tegel M., *J. Phys. Chem. A* **110**, 7952 (2006).
- [61] Cassam-Chenai P. y Jayatilaka D., *Theor. Chem. Acc.* **105**, 213 (2001).

- [62] Cerpa E., Krapp A., Vela A., y Merino G., *Chem. Eur. J.* **14**, 10232 (2008).
- [63] Lane J. R., Contreras-García J., Piquemal J.-P., Miller B. J., y Kjaergaard H. G., *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 3263 (2013).
- [64] Bohórquez H. J., Matta C. F., y Boyd R. J., *Int. J. Quantum Chem.* **110**, 2418 (2010).
- [65] Johnson E. R., Keinan S., Mori-Sanchez P., Contreras-Garcia J., Cohen A. J., y Yang W., *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 6498 (2010).
- [66] Wagner K. y Kohout M., *Theor. Chem. Acc.* **128**, 39 (2011).
- [67] Ghosh S. K. y Chattaraj P. K., *Concepts and methods in modern theoretical chemistry: electronic structure and reactivity*, CRC Press, 2013.
- [68] Bader R. F. y Beddall P., *Chem. Phys.* **56**, 3320 (1972).
- [69] Musin R. N. y Mariam Y. H., *J. Phys. Org. Chem.* **19**, 425 (2006).
- [70] Bader R. F. y Essén H., *Chem. Phys.* **80**, 1943 (1984).
- [71] Hohenberg P. y Kohn W., *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964).
- [72] Yarkony D. R., *Modern Electronic Structure Theory:(In 2 Parts)*, volume 2, World Scientific, 1995.
- [73] Cohen A. J., Mori-Sánchez P., y Yang W., *Science* **321**, 792 (2008).
- [74] Glendening E. D., Landis C. R., y Weinhold F., *J. Comp. Chem.* **34**, 1429 (2013).
- [75] Mulliken R. S., *J. Phys. Chem.* **56**, 295 (1952).
- [76] Reed A. E., Weinstock R. B., y Weinhold F., *Chem. Phys.* **83**, 735 (1985).
- [77] Alabugin I. V., Gilmore K. M., y Peterson P. W., *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **1**, 109 (2011).
- [78] Clark T. y Koch R., *Libro electrónico de orbitales para el químico*, Springer Science & Business Media, 2000.
- [79] Alabugin I. V., Bresch S., y Manoharan M., *J. Phys. Chem. A* **118**, 3663 (2014).

- [80] Reed A. E., Curtiss L. A., y Weinhold F., *Chem. Rev.* **88**, 899 (1988).
- [81] Bent H. A., *J. Chem. Educ.* **37**, 616 (1960).
- [82] Alabugin I. V., Bresch S., y Passos Gomes G., *J. Phys. Org. Chem.* **28**, 147 (2015).
- [83] Hobza P. y Havlas Z., *Chem. Rev.* **100**, 4253 (2000).
- [84] Mo Y., Wang C., Guan L., Braïda B., Hiberty P. C., y Wu W., *Chem. Eur. J.* **20**, 8444 (2014).
- [85] Levine I. N., *Química cuántica*, Pearson Educación, 2001.
- [86] Grimme S., *J. Comp. Chem.* **27**, 1787 (2006).
- [87] Becke A. D., *Chem. Phys.* **107**, 8554 (1997).
- [88] Vosko S. H., Wilk L., y Nusair M., *Can. J. Phys.* **58**, 1200 (1980).
- [89] Chai J.-D. y Head-Gordon M., *Phys. Chem. Chem. Phys* **10**, 6615 (2008).
- [90] Møller C. y Plesset M. S., *Phys. Rev.* **46**, 618 (1934).
- [91] Jensen F., *Introduction to computational chemistry*, John Wiley & Sons, 2017.
- [92] M. J. Frisch and G. W. Trucks and H. B. Schlegel and G. E. Scuseria and M. A. Robb and J. R. Cheeseman and G. Scalmani and V. Barone and B. Mennucci and G. A. Petersson and H. Nakatsuji and M. Caricato and X. Li and H. P. Hratchian and A. F. Izmaylov and J. Bloino and G. Zheng and J. L. Sonnenberg and M. Hada and M. Ehara and K. Toyota and R. Fukuda and J. Hasegawa and M. Ishida and T. Nakajima and Y. Honda and O. Kitao and H. Nakai and T. Vreven and Montgomery, Jr., J. A. and J. E. Peralta and F. Ogliaro and M. Bearpark and J. J. Heyd and E. Brothers and K. N. Kudin and V. N. Staroverov and R. Kobayashi and J. Normand and K. Raghavachari and A. Rendell and J. C. Burant and S. S. Iyengar and J. Tomasi and M. Cossi and N. Rega and J. M. Millam and M. Klene and J. E. Knox and J. B. Cross and V. Bakken and C. Adamo and J. Jaramillo and R. Gomperts and R. E. Stratmann and O. Yazyev and A. J. Austin and R. Cammi and C. Pomelli and J. W. Ochterski and R. L. Martin and K. Morokuma and V. G. Zakrzewski and G. A. Voth and P. Salvador and J. J.

- Dannenberg and S. Dapprich and A. D. Daniels and Ö. Farkas and J. B. Foresman and J. V. Ortiz and J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian 09, revision A. 2, 2009, Gaussian, Inc., Wallingford, CT.
- [93] Solano-Altamirano J. y Hernández-Pérez J. M., *Comput. Phys. Commun* **196**, 362 (2015).
- [94] Zhurko G. y Zhurko D., Chemcraft program, Academic version 1.8, www.chemcraftprog.com.
- [95] Keith T. A., *TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA* (2013).
- [96] Lodewyk M. W., Siebert M. R., y Tantillo D. J., *Chem. Rev.* **112**, 1839 (2011).
- [97] Jain R., Bally T., y Rablen P. R., *J. Org. Chem.* **74**, 4017 (2009).
- [98] Steiner T., *J. Phys. Chem. A* **104**, 433 (2000).
- [99] Scheiner S., *Hydrogen bonding: a theoretical perspective*, Oxford University Press on Demand, 1997.
- [100] Mejía S., Hernández-Pérez J. M., Sandoval-Lira J., y Sartillo-Piscil F., *Molecules* **22**, 361 (2017).
- [101] Procter G., Nally J., y Ordsmith N. H., *Tetrahedron* **51**, 12837 (1995).
- [102] Katritzky A. R., Jurczyk S., Rachwal B., Rachwal S., Shcherbakova I., y Yannakopoulou K., *Synthesis* **1992**, 1295 (1992).
- [103] Nova A., Balcells D., Schley N. D., Dobereiner G. E., Crabtree R. H., y Eisenstein O., *Organometallics* **29**, 6548 (2010).