

Tesis de Posgrado

Criterios teóricos y experimentales para identificar interacciones moleculares

Peralta, Juan E.

2002

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Físicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Peralta, Juan E. (2002). Criterios teóricos y experimentales para identificar interacciones moleculares. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3444_Peralta.pdf

Cita tipo Chicago:

Peralta, Juan E. "Criterios teóricos y experimentales para identificar interacciones moleculares". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2002.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3444_Peralta.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires



TES03444

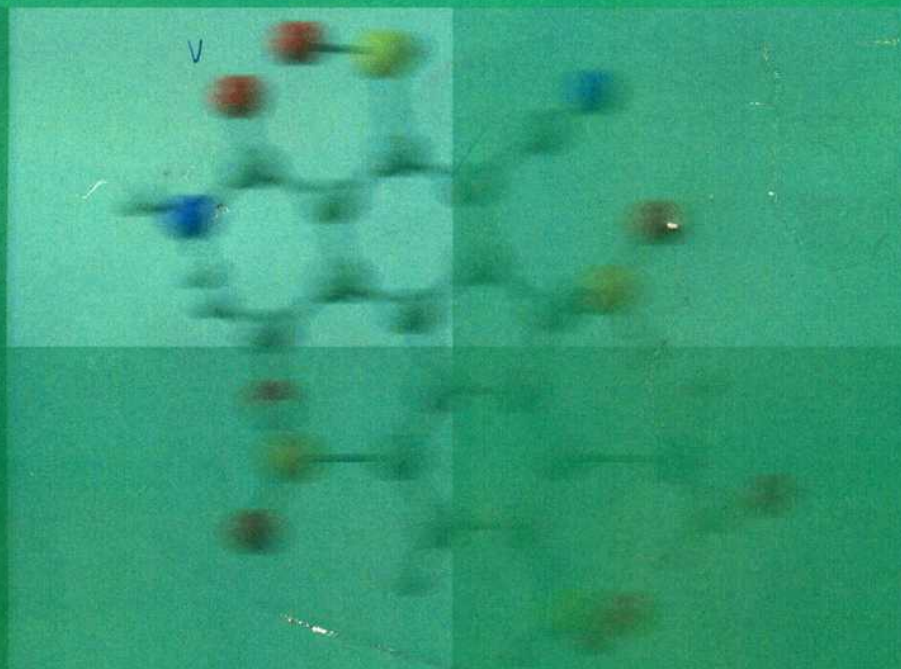
TESIS
CS.Físicas
3444
PERALTA
JUAN E.

Biblioteca FCEyN • UBA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Física

Cálculos Teóricos y Experimentales para Identificar Interacciones Moleculares

por Juan E. Peralta



Director de Tesis: Rubén H. Contreras.

Lugar de Trabajo: Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

Trabajo de Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Físicas.

Marzo de 2002

Trabajo de Tesis

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Física

**Criterios Teóricos y Experimentales para Identificar
Interacciones Moleculares**

por Juan E. Peralta

Director de Tesis: Rubén H. Contreras.

Lugar de Trabajo: Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

Trabajo de Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Físicas.

Marzo de 2002

Ms 3 4 4 4 4

*A Don Ernesto Alfieri,
A mis tías Gladys y Ana,*

¡y a Macarena!

Resumen

En esta Tesis se analizan criterios para poder comprender cómo se pueden emplear los parámetros de resonancia magnética nuclear de alta resolución para identificar interacciones moleculares. Desde el punto de vista metodológico, se implementó el cálculo de las cuatro contribuciones a la constante de acoplamiento isótropa empleando la teoría de la funcional de la densidad y se desarrolló un criterio para descomponer el término de contacto de Fermi en contribuciones por orbitales. Esta descomposición provee contribuciones de las capas internas, los pares no ligantes y los enlaces. Estos métodos son muy eficientes por lo que pueden utilizarse para analizar problemas de interés químico y biológico que contienen hasta aproximadamente 30 átomos (tanto de la primera fila de la Tabla Periódica como hidrógenos) empleando recursos computacionales modestos. Desde el punto de vista práctico, en esta Tesis se utilizan estos logros para analizar acoplamientos caracterizados por distintos mecanismos de transmisión. Se analizan también cómo influyen determinadas interacciones moleculares a las constantes de apantallamiento magnético. Se presta especial atención a las interacciones de origen electrostático y a las de transferencia de carga. Para describir a estas últimas se utiliza el análisis NBO, *Natural Bond Orbitals*.

Palabras Clave

RMN, DFT, NBO, Constante de Acoplamiento, Corrimiento Químico, Apantallamiento Magnético, Delocalización, NJC, Interacciones Moleculares.

Theoretical and Experimental Criteria to Identify Molecular Interactions

Abstract

In this Thesis several criteria to understand how the nuclear magnetic resonance high resolution parameters can be employed to identify molecular interactions are analyzed. From a methodological point of view, the calculation of the four contributions to NMR spin-spin coupling constants employing density functional theory was implemented and a criterion to dissect into orbital contributions the Fermi contact term was developed. This dissection provides core, lone pairs and bonds contributions. By applying this methods it is possible to analyze chemical and biological interesting problems in compounds containing about 30 atoms (first row and hydrogen atoms) using modest computational facilities. In this work such a method is applied to study molecular problems where coupling constants are characterized by different transmission mechanisms. The influence of several molecular interactions on magnetic shielding constants is also analyzed. Special attention is paid to electrostatic interactions and charge transfer interactions. The latter are described by means of the NBO, Natural Bond Orbitals, analysis.

Keywords

NMR, DFT, NBO, Coupling Constant, Chemical Shift, Magnetic Shielding, Delocalization, NJC, Molecular Interactions.

**Criterios Teóricos y Experimentales para Identificar
Interacciones Moleculares**

Índice

Índice	2
Glosario.....	4
Capítulo 1: Consideraciones Generales	6
Interacciones Moleculares.....	6
<i>Puentes de Hidrógeno</i>	6
PB-PzB	7
Delocalizaciones Electrónicas.....	8
Interacciones Electroestáticas	9
Métodos de Cálculo	10
El Problema Electrónico	10
Correlación Electrónica	15
Teoría de la Funcional de la Densidad	18
Perturbaciones Magnéticas	22
Apantallamiento Magnético Nuclear.....	29
Acoplamiento Spin-Spin Nuclear	30
Métodos de Localización.....	32
Capítulo 2: El Acoplamiento Magnético de Spin-Spin Nuclear Como Sonda Para Detectar Interacciones Moleculares	36
Cálculo de la constante de acoplamiento usando DFT.....	36
El término de contacto de Fermi.....	37
El término Spin-Dipolar	42
El término Spin-Órbita Paramagnético	44
El término Spin-Órbita Diamagnético.....	45
Análisis de Contribuciones por Orbital (NJC).....	45
Aplicaciones.....	49
Acoplamiento a través del espacio $J(F,F)$ en peridifluoronaftalenos sustituidos	49
Papel del término SD en los acoplamientos $J(F,F)$ en los difluorobencenos	52
Dependencia angular de los acoplamientos spin-spin	55
Cálculo de la constantes de acoplamiento $J(C,C)$ en anillos de tres miembros	73
Capítulo 3: El Apantallamiento Magnético Nuclear Como Sonda Para Detectar Interacciones Moleculares.....	78
La Interacción Enlace Polar - Enlace Polarizable en 1-X,2-metoxi naftalenos. Un estudio Experimental y Teórico.....	78
Un Análisis Experimental y Teórico Empleando DFT, GIAOs y NBOs de los SCSs de ^{13}C en 1-X-biciclo[1.1.1]pentanos	87

Efecto del Grupo Metilo como Sustituyente β sobre los Corrimientos Químicos en Átomos de Oxígeno Dicoordinados: Un Estudio Experimental y Empleando DFT, GIAOs y NBOs	94
Análisis NBO de las Interacciones C–H...O en NCH/H ₂ O y NCH/OCH ₂ , y su Efecto sobre las Constantes de Apantallamiento Magnético Nuclear.....	100
Conclusiones y Perspectivas	109
Agradecimientos.....	112
Índice Alfabético	113
Lista de publicaciones	116
Referencias	118

Glosario

AIM	Átomos en Moléculas (<i>Atoms in Molecules</i>)
BSSE	Error por Superposición de Base (<i>Basis Set Superposition Error</i>)
CI	Interacción de Configuraciones (<i>Configurations Interaction</i>)
CLOPPA	Contribución por Orbitales Localizados en la Aproximación del Propagador de Polarización (<i>Contributions from Localized Orbitals within the Polarization Propagator Approach</i>)
CMO	Orbital Molecular Canónico (<i>Canonical Molecular Orbital</i>)
CPDFT	Teoría de la Funcional de la Densidad Perturbada Acoplada (<i>Coupled Perturbed Density Functional Theory</i>)
CPKS	Kohn y Sham Perturbado Acoplado (<i>Coupled Perturbed Kohn and Sham</i>)
DFT	Teoría de la Funcional de la Densidad (<i>Density Functional Theory</i>)
DSO	Spin-Orbital Diamagnético (<i>Diamagnetic Spin-Orbital</i>)
FC	Contacto de Fermi (<i>Fermi Contact</i>)
FPT	Teoría de Perturbaciones Finitas (<i>Finite Perturbations Theory</i>)
GGA	Aproximación de Gradiente Generalizado (<i>Generalized Gradient Approximation</i>)
GIAO	Orbital Atómico que Incluye el gauge (<i>Gauge Including Atomic Orbital</i>)
HF	Hartree-Fock
KS	Kohn y Sham
LDA	Aproximación de Densidad Local (<i>Local Density Approximation</i>)
LMO	Orbital Molecular Localizado (<i>Localized Molecular Orbital</i>)
LSDA	Aproximación de Densidad Local de Spin (<i>Local Spin Density Approximation</i>)
LYP	Lee, Yang y Parr
MCSCF	Multiconfiguracional Autoconsistente (<i>Multi-Configurational Self Consistent Field</i>)
MO	Orbital Molecular (<i>Molecular Orbital</i>)
MP2	Möller-Plesset segundo orden
NBO	Orbital de Enlace Natural (<i>Natural Bond Orbital</i>)
NCS	Corrimiento Químico Natural (<i>Natural Chemical Shift</i>)
NJC	Acoplamiento J Natural (<i>Natural J Coupling</i>)
NLMO	Orbital Molecular Localizado Natural (<i>Natural Localized Molecular Orbital</i>)
PB-PzB	Enlace Polar - Enlace Polarizable (<i>Polar Bond - Polarizable Bond</i>)

PSO	Spin-Orbital Paramagnético (<i>Paramagnetic Spin-Orbital</i>)
QCISD(T)	CI Cuadrático Incluyendo Excitaciones Simples, Dobles y Triples (<i>Quadratic CI including Singles, Doubles and Triples</i>)
RHF	Hartree-Fock Restringido (<i>Restricted Hartree-Fock</i>)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROHF	Hartree-Fock Restringido de Capa Abierta (<i>Open Shell Restricted Hartree-Fock</i>)
RPA	Aproximación de Fase Aleatoria (<i>Random Phase Approximation</i>)
RSPT	Teoría de Perturbaciones de Rayleigh-Schrödinger (<i>Rayleigh-Schrödinger Perturbation Theory</i>)
SCF	Campo Autoconsistente (<i>Self Consistent Field</i>)
SCS	Corrimiento Químico de Sustituyente (<i>Substituent Chemical Shift</i>)
SD	Spin-Dipolar
SOS	Suma Sobre Estados (<i>Sum Over States</i>)
TMS	Tetra metil silano
TS	A Través del Espacio (<i>Through Space</i>)
UHF	Hartree-Fock Irrestringido (<i>Unrestricted Hartree-Fock</i>)

Capítulo 1: Consideraciones Generales

Interacciones Moleculares

Existe una cantidad de interacciones inter- e intra-moleculares a las cuales se suele referir en Química y Biología y que no son tan comunes en otras disciplinas. En este capítulo se intentará hacer una breve reseña de las que se consideran más importantes para el desarrollo de esta Tesis.

Puentes de Hidrógeno

Desde la primera vez que se sugirió la existencia de este tipo de uniones¹, los puentes de hidrógeno se han empleado para describir las propiedades y la estructura del agua en sus distintas fases, así como de moléculas en solución acuosa. También juegan un papel muy importante en la conformación estructural de moléculas grandes, como proteínas y ácidos nucleicos, así como en el funcionamiento de muchas enzimas. La imagen clásica de un puente de hidrógeno es la de un par de moléculas o fragmentos moleculares: el dador de protón (AH) y el aceptor B. El dador AH tiene un hidrógeno unido con un enlace covalente a un átomo electronegativo, como por ejemplo oxígeno o nitrógeno. El aceptor B contiene un átomo con al menos un par de electrones no enlazantes o par solitario. A medida que ambos fragmentos o moléculas se aproximan, el átomo de hidrógeno forma una suerte de puente entre A y B. El par solitario del aceptor apunta hacia el hidrógeno, Figura 1, formando un enlace débil, que se simboliza mediante una línea de puntos AH...B. Esta interacción tiene varias consecuencias, que en general se emplean como criterios para determinar la formación de puentes de hidrógeno en diversas situaciones:

- La distancia $d(\text{H}\cdots\text{B})$ es típicamente menor que la suma de los radios de Van der Waals de los átomos de hidrógeno y B.
- La energía involucrada en un puente de hidrógeno es típicamente entre 2 y 15 kcal/mol. Esta cantidad es un orden de magnitud menor que el valor característico de una unión covalente.

- Se producen cambios sutiles en la distribución electrónica. Generalmente hay una transferencia de carga del fragmento aceptor (por eso se lo suele llamar dador de electrones) al fragmento dador del protón. Existen muchos métodos⁵ para cuantificar esta cantidad, que típicamente es de 0.01 a 0.03 electrones.
- Las observaciones espectroscópicas pueden revelar mucha información acerca de los puentes de hidrógeno. Por ejemplo, la banda que corresponde al estiramiento o *stretching* del espectro vibracional (infrarrojo) sufre un corrimiento hacia el rojo cuando el enlace A–H participa de un puente de hidrógeno. Generalmente existe una muy buena correlación entre el corrimiento en el espectro y la intensidad del puente.
- El espectro de RMN también puede aportar mucho a la hora de analizar puentes de hidrógeno. Actualmente existen numerosas técnicas que permiten relacionar corrimientos químicos y constantes de acoplamiento indirecto con la intensidad de un puente de hidrógeno o la distancia entre dos núcleos.

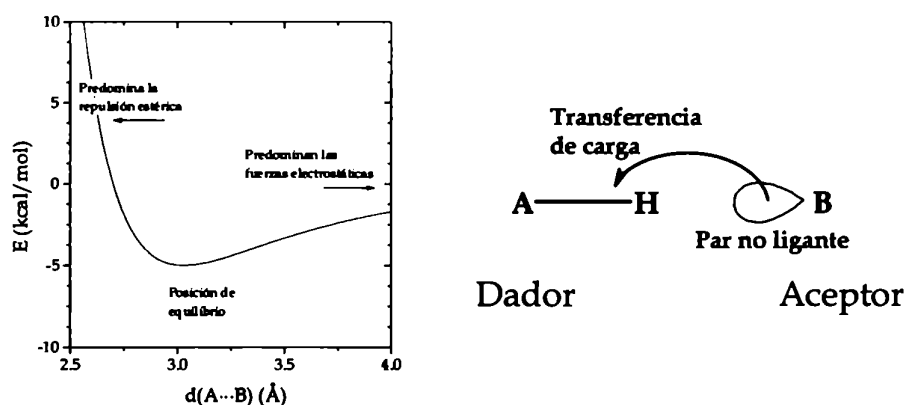


Figura 1: Esquema de la formación de un puente de hidrógeno.

PB-PzB

Cuando un fragmento molecular altamente polar se sitúa próximo a un fragmento muy polarizable, se produce una interacción atractiva del tipo dipolo-

⁵ En la sección *Métodos de Localización* se describen algunos.

dipolo inducido (Figura 2). Esta interacción fue denominada Enlace Polar-Enlace Polarizable ("Polar Bond-Polarizable Bond")². Esta interacción define la conformación de grupos metoxilo (OCH₃), que son muy polares, en anillos aromáticos, que son altamente polarizables debido al sistema de electrones tipo π (los anillos aromáticos poseen electrones tipo π delocalizados). El interés particular en este tipo de interacciones se relaciona con que muchos compuestos psicoactivos que tienen al menos un anillo aromático con dos o tres grupos metoxilo como sustituyentes pueden presentar una importante actividad biológica, dependiendo de la conformación de estos grupos OCH₃.

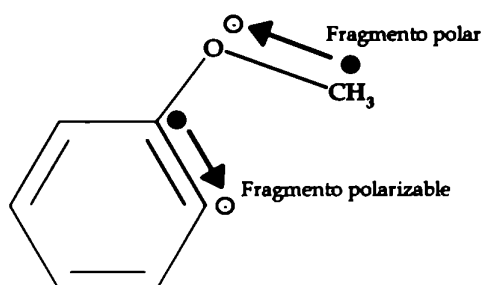


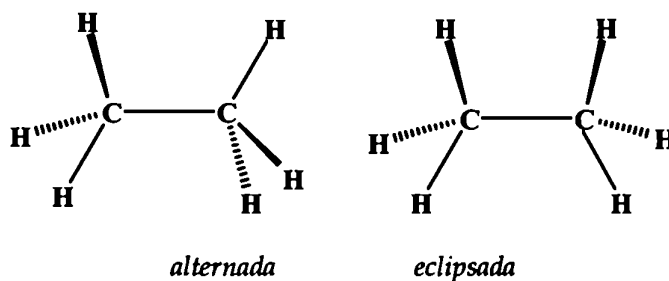
Figura 2: El fragmento polar produce un campo eléctrico que tiene una componente a lo largo del fragmento polarizable induciendo un desplazamiento de carga como muestra la figura. Esta interacción es estabilizante y es más intensa en la medida que el dipolo y el dipolo inducido se ubiquen antiparalelos entre si. Además, la intensidad de la interacción depende de la intensidad del dipolo y del dipolo inducido.

Delocalizaciones Electrónicas

Es muy común en Química representar la estructura electrónica de una molécula en términos de su estructura de Lewis, que generalmente permite analizar muchos problemas. Mediante estas estructuras, creadas a partir de reglas simples, se puede construir un esquema de la configuración electrónica en una molécula. La idea sugerida por G. N. Lewis en 1916 está basada en la experiencia química y sostiene que el requisito principal para la formación de un compuesto estable es que sus átomos

tengan la configuración electrónica de un gas noble. Bajo este esquema los electrones están "obligados" a ubicarse en un enlace covalente o en algún centro atómico.

Para obtener una mejor representación de la estructura electrónica, y principalmente para compatibilizar la idea de Lewis con la descripción que provee la mecánica cuántica a partir de orbitales moleculares, MOs, es conveniente pensar que existen interacciones que hace que los electrones se "aparten" de estructuras tan rígidas. Así nace la idea de las delocalizaciones electrónicas, como por ejemplo la *hiperconjugación*. Estas interacciones estabilizantes, ocurren entre un orbital formalmente ocupado y uno vacante. Una de las facetas fundamentales en química orgánica que se puede explicar a partir de estos conceptos es la existencia de una pequeña barrera de rotación alrededor de un enlace simple. Por ejemplo en etano, se sabe que la conformación *alternada* se encuentra energéticamente unas 3 kcal/mol por debajo de la conformación *eclipsada*. Se puede encontrar una explicación en función de delocalizaciones estabilizantes desde los orbitales C-H hacia los antienlaces (C-H)* ubicados *trans* del tipo (C-H)→(C-H)*.



Interacciones Electroestáticas

Las interacciones electroestáticas juegan un papel fundamental a la hora de analizar propiedades moleculares. Formalmente, la principal interacción entre partículas que se tiene en cuenta para resolver la ecuación de Schrödinger de un sistema molecular es la electrostática. Sin embargo, a veces es conveniente pensar en interacciones electroestáticas entre fragmentos de una misma molécula, o entre dos moléculas. En la formación de un puente de hidrógeno intermolecular, por ejemplo, la

interacción a grandes distancias es principalmente de carácter electrostático. La interacción Pb-PzB comentada más arriba en esta sección también es de carácter electrostático.

No es sencillo caracterizar estas interacciones ya que debe establecerse un criterio para "separar" la parte electrostática que se desea analizar de las demás interacciones.

Métodos de Cálculo

Resolver la ecuación de Schrödinger de muchos cuerpos para sistemas físicos reales es un problema que aún se encuentra en desarrollo. Actualmente existen muchas formas de encarar este problema, pero se puede hacer una gran subdivisión entre aquellos métodos basados en la función de onda y aquellos basados en la densidad electrónica. Las ventajas y desventajas de cada uno de ellos depende fuertemente del problema que se desea estudiar.

El Problema Electrónico

Ecuación de Schrödinger

La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para hallar los autoestados de un sistema cuántico se puede expresar como

$$\hat{H}|\phi\rangle = E|\phi\rangle, \quad (1)$$

donde \hat{H} es el operador Hamiltoniano del sistema bajo estudio, E es su energía y $|\phi\rangle$ representa al estado del sistema. Si el problema que se desea tratar está constituido por electrones y núcleos atómicos, se puede emplear la aproximación de Born-Oppenheimer para separar las funciones de onda nuclear y electrónica. Bajo esta aproximación el estado electrónico queda determinado por la ecuación de Schrödinger para los electrones en la cual las coordenadas nucleares se introducen como parámetros en el Hamiltoniano,

$$\hat{H}_{el}|\phi_{el}\rangle = E_{el}|\phi_{el}\rangle. \quad (2)$$

En la medida en que el número atómico Z de los núcleos involucrados sea chico ($Z \ll 137$, la constante de estructura fina) se puede emplear la aproximación no

relativista para tratar el problema. En esta aproximación la función de onda tiene como coordenadas electrónicas la variable espacial \vec{r}_i de cada electrón y su variable de spin s_i cuya proyección sobre cualquier eje cartesiano puede tomar los valores $+\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$.

Para la mayoría de los problemas relacionados con la física molecular, la química y la física del estado sólido se consideran en el Hamiltoniano electrónico fundamental la energía cinética de los electrones, la atracción coulombiana con los núcleos y la repulsión coulombiana ente los electrones,

$$\hat{H}_0 = \hat{T} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{ee}. \quad (3)$$

Como el último término de la ecuación (3) depende de las coordenadas relativas de los electrones, es el que introduce la mayor dificultad para hallar soluciones aproximadas para la ecuación de Schrödinger.

Postulado de Antisimetrización

Debido al postulado de antisimetrización la función de onda para un sistema de más de dos electrones (considerados como partículas indistinguibles de spin $\frac{1}{2}$) debe ser antisimétrica ante una permutación del rótulo de cualquiera de las coordenadas de sus partículas, es decir

$$|1, 2, \dots, i, \dots, j, \dots, N\rangle = -|1, 2, \dots, j, \dots, i, \dots, N\rangle. \quad (4)$$

Este postulado exige buscar soluciones, aproximadas o no, en el espacio de funciones antisimétricas de N partículas, llamado espacio de Fock.³ Cualquier función en el espacio de Fock se puede expresar como una combinación lineal de *determinantes de Slater*, que corresponden a las funciones de N partículas antisimétricas más simples. Un determinante de Slater $|\chi_i(1)\chi_j(2)\dots\chi_n(N)\rangle$ se obtiene aplicando el operador de antisimetrización \hat{A} a un producto de Hartree $|\chi_i(1)\chi_j(2)\dots\chi_n(N)\rangle^{HP}$ y representa la función de onda de un sistema de fermiones no interactuantes,

$$|\chi_i(1)\chi_j(2)\dots\chi_n(N)\rangle = \hat{A}|\chi_i(1)\chi_j(2)\dots\chi_n(N)\rangle^{HP}, \quad (5)$$

donde $\chi_k(M)$ es la k-ésima función de una partícula o spin-orbital y M rotula las coordenadas de la M-ésima partícula.

Teorema Variacional

Una de herramientas más útiles para hallar funciones de onda aproximadas es el teorema variacional de Ritz que establece que la energía de un sistema físico es estacionaria ante variaciones de la función de onda. A partir de este teorema se puede demostrar que dado un estado de prueba, $|\tilde{\phi}_0\rangle$, se cumple que³

$$\frac{\langle \tilde{\phi}_0 | \hat{H}_0 | \tilde{\phi}_0 \rangle}{\langle \tilde{\phi}_0 | \tilde{\phi}_0 \rangle} \geq E_0 = \frac{\langle \phi_0 | \hat{H}_0 | \phi_0 \rangle}{\langle \phi_0 | \phi_0 \rangle}, \quad (6)$$

donde $|\phi_0\rangle$ es la función de onda exacta del estado fundamental del sistema y E_0 su energía asociada. De esta manera se puede establecer un criterio para evaluar la calidad de una función de onda aproximada, siendo la mejor la de menor energía. Sin embargo, esto no garantiza que la función de onda sea de mejor calidad localmente.

Campo Medio

El mejor estado unideterminantal usando el criterio provisto por el teorema variacional se conoce como estado de Hartree-Fock, y puede obtenerse resolviendo las ecuaciones de Hartree-Fock para los spin-orbitales,⁴

$$\hat{f}_i |\chi_i(1)\rangle = (\hat{t} + \hat{u}_N + \hat{u}_i^{HF}) |\chi_i(1)\rangle = \epsilon_i |\chi_i(1)\rangle \quad 1 \leq i \leq N. \quad (7)$$

En esta ecuación, \hat{f}_i es el operador de Fock para la partícula i-ésima, \hat{t} y \hat{u}_N son los operadores energía cinética y de interacción con los núcleos, \hat{u}_i^{HF} representa el potencial medio (o efectivo)[†] que experimenta la partícula i-ésima debido a las demás y ϵ_i es la energía asociada al i-ésimo orbital. En esta aproximación, la interacción entre partículas se tiene en cuenta mediante el término

[†] También llamado potencial de Hartree-Fock.

$$\hat{w}_i^{HF} = \sum_{\substack{q=1 \\ q \neq i}}^N \hat{J}_q - \sum_{\substack{q=1 \\ q \neq i}}^N \hat{K}_q, \quad (8)$$

donde \hat{J}_q y \hat{K}_q son los operadores de Coulomb y de intercambio, respectivamente:

$$\hat{J}_q |\chi_i(1)\rangle = \langle \chi_q(2) | \frac{1}{r_{12}} | \chi_q(2) \rangle |\chi_i(1)\rangle \quad (9)$$

y

$$\hat{K}_q |\chi_i(1)\rangle = \langle \chi_q(2) | \frac{1}{r_{12}} | \chi_i(2) \rangle |\chi_q(1)\rangle. \quad (10)$$

Las ecuaciones de Hartree-Fock, (7), tienen el aspecto de un problema de autovalores, pero debido a que el potencial efectivo para el electrón i -ésimo depende de los demás a través de los operadores de Coulomb y de intercambio, ecuaciones (9) y (10), el problema debe resolverse en forma autoconsistente.

Si el Hamiltoniano, (3), conmuta con los operadores de spin total al cuadrado y de proyección de spin, es decir si

$$[\hat{H}_0, \hat{S}^2] = [\hat{H}_0, \hat{S}_z] = 0, \quad (11)$$

se busca que la solución sea autoestado de dichos operadores. Esto se puede emplear para reducir la dificultad del problema, imponiendo más restricciones a la función de onda que se busca. Las aproximaciones más comunes son: RHF (*restricted Hartree-Fock*, Hartree-Fock Restricto) y ROHF (*restricted open shell Hartree-Fock*, Hartree-Fock restricto de capa abierta), mientras que el cálculo sin restricciones de este tipo se conoce como UHF (*unrestricted Hartree-Fock*, Hartree-Fock irrestricto). En cualquiera de estos casos, los spin-orbitales se expresan como

$$\chi(\vec{r}, s) = \psi(\vec{r}) \omega(s), \quad (12)$$

donde $\psi(\vec{r})$ es un orbital espacial y $\omega(s)$ es la proyección del spin.

Implementación en Problemas Moleculares

El primer paso para implementar este tipo de cálculos es la elección de una base de funciones adecuadas para describir el comportamiento electrónico, conocidas como funciones atómicas u orbitales atómicos. Debido a que los problemas que involucran

moléculas por lo general no tienen simetría de translación espacial† las funciones de Slater son una elección natural porque su dependencia radial es la misma que la de las soluciones del átomo hidrogenoide,

$$\phi^{Slater}(\vec{r}) \sim e^{-\xi|\vec{r}-\vec{R}_A|}, \quad (13)$$

donde ξ es un coeficiente y \vec{R}_A es la posición del núcleo A. Pero debido a esta dependencia radial las integrales necesarias para resolver el problema autoconsistente son extremadamente costosas desde el punto de vista computacional. Si consideramos que el número de integrales bielectrónicas crece como la cuarta potencia del número de funciones de la base, las funciones del tipo Slater no son una buena elección, aunque actualmente se encuentran en desarrollo métodos para reducir los tiempos de cómputo para realizar integrales con funciones de Slater.⁵

La alternativa por la que se optó desde el comienzo de la química cuántica es usar funciones gaussianas porque las integrales mencionadas en el párrafo anterior se pueden expresar analíticamente. Si bien la dependencia radial de estas funciones es diferente a la de las funciones de Slater, con un número razonable de gaussianas se puede reproducir el decaimiento exponencial con r en un rango de distancias bastante amplio. La mayor dificultad se encuentra en la zona cercana al núcleo, en donde la forma de ambas funciones es radicalmente distinta (*the cusp problem*). La expresión analítica de las funciones gaussianas en representación cartesiana es

$$\phi_{lmn}(x, y, z) = N(l, m, n, \alpha) x^l y^m z^n e^{-\alpha r^2}, \quad (14)$$

siendo

$$N(l, m, n, \alpha) = \left(\frac{2}{\pi}\right)^{3/4} \left[(2l-1)!!(2m-1)!!(2n-1)!!\right]^{-1/2} \alpha^{\{l+m+n+3/2\}/2} \quad (15)$$

† Actualmente se encuentran en desarrollo métodos para tratar problemas en sólidos orgánicos, en los que se presenta periodicidad pero a su vez se requiere una buena descripción de la estructura molecular individual.

la constante de normalización. La dependencia angular orbital está dada por la suma de l , m y n de manera que, por ejemplo, una función tipo s está representada por $l = 0$, $m = 0$ y $n = 0$, mientras que una función tipo p queda representada por sus tres proyecciones que satisfacen $l + m + n = 1$, con $n \leq l \leq m$.

Con cualquier elección del tipo de funciones que se usan en la base, las ecuaciones de Hartree-Fock, ecuación (7), se transforman en un conjunto de ecuaciones algebraicas, en las que las incógnitas son los coeficientes $C_{\mu i}$ que determinan la combinación lineal de los orbitales espaciales en la base de funciones atómicas,

$$\psi_i(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} \phi_{\mu}(\vec{r}). \quad (16)$$

Estas ecuaciones, conocidas como ecuaciones de Roothaan, pueden expresarse matricialmente como

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon, \quad (17)$$

donde \mathbf{F} es la matrix de Fock, \mathbf{C} es la matriz de los coeficientes, \mathbf{S} es la matriz de solapamiento (*overlap*) entre funciones de la base y ϵ es la matriz de las energías orbitales. El carácter no lineal de estas ecuaciones se pone de manifiesto si se considera que \mathbf{F} depende de los coeficientes \mathbf{C} , de manera que la ecuación (17) debe resolverse iterativamente.

Correlación Electrónica

Una función de onda de muchos electrones expresada como un único determinante de Slater representa exactamente a un sistema de partículas sin un potencial de interacción entre ellas. Por este motivo se suele referir al estado de Hartree-Fock como "no correlacionado". Sin embargo, hay que tener en cuenta que el potencial de Hartree-Fock contiene información promediada sobre todas las partículas y que además contiene la correlación de intercambio del sistema de partículas indistinguibles. Se define la energía de correlación electrónica como la diferencia entre la energía del estado de Hartree-Fock y la energía exacta del sistema. Esta energía de correlación puede estimarse empleando una variedad de métodos, pero debe hacerse

una división según se basen puramente en la mecánica cuántica o en los teoremas de Hohenberg y Kohn.⁶ A continuación se describen brevemente algunos de los métodos basados en la mecánica cuántica (métodos *post Hartre-Fock*).

Interacción de Configuraciones

La manera más simple para introducir la correlación electrónica en un cálculo es considerando la interacción entre distintas configuraciones multielectrónicas. Cada una de estas configuraciones puede ser un estado unideterminantal obtenido a partir del cálculo Hartree-Fock $|\psi_0\rangle$. Bajo este esquema cada configuración queda determinada a partir del estado fundamental de Hartree-Fock y sus excitaciones de partícula independiente, es decir excitaciones simples, dobles, triples, etc. La matriz de las interacciones se conoce como matriz de CI (*configuration interaction*) y está formada de la siguiente manera:

$$\begin{array}{c}
 |\psi_0\rangle \quad |\psi_a^r\rangle \quad |\psi_{ab}^{rs}\rangle \quad |\psi_{abc}^{rst}\rangle \quad |\psi_{abcd}^{rstu}\rangle \\
 \quad \quad \quad |S\rangle \quad |D\rangle \quad |T\rangle \quad |Q\rangle \\
 \langle\psi_0| \left(\begin{array}{ccccc}
 \langle\psi_0|\hat{H}_0|\psi_0\rangle & 0 & \langle\psi_0|\hat{H}_0|D\rangle & 0 & 0 \\
 \langle S|\hat{H}_0|S\rangle & \langle S|\hat{H}_0|D\rangle & \langle S|\hat{H}_0|T\rangle & 0 & 0 \\
 \langle D|\hat{H}_0|D\rangle & \langle D|\hat{H}_0|T\rangle & \langle D|\hat{H}_0|Q\rangle & & \\
 \langle T|\hat{H}_0|T\rangle & \langle T|\hat{H}_0|Q\rangle & & & \\
 \langle Q|\hat{H}_0|Q\rangle & & & & \\
 \vdots & & & &
 \end{array} \right)
 \end{array} \quad (18)$$

donde S , D , T y Q representan excitaciones simples, dobles, triples y cuádruples del determinante $|\psi_0\rangle$. La función de onda del sistema se obtiene diagonalizando la matriz de CI y formando la correspondiente combinación lineal de configuraciones, o función de onda multiconfiguracional. Para la más baja de las energías (el menor de los autovalores) se tiene un estado que puede expresarse como

$$\begin{aligned}
 |\phi_0^{CI}\rangle = c_0|\psi_0\rangle + \sum_S c_S|S\rangle + \sum_D c_D|D\rangle + \\
 \sum_T c_T|T\rangle + \sum_Q c_Q|Q\rangle + \dots
 \end{aligned} \quad (19)$$

donde las sumas involucran todas las excitaciones simples, dobles, etc.

Esta forma de incluir la correlación electrónica es, desde el punto de vista conceptual, la más directa y provee una forma metódica de aproximarse a la función de onda exacta, que es simplemente agregando más configuraciones, o lo que conduce a lo mismo, más funciones en la base atómica. Lamentablemente la dimensión del problema crece de tal manera que es computacionalmente muy costoso incluir incluso unas pocas configuraciones en la mayoría de los problemas de interés químico o biológico. Existe la posibilidad de restringir las configuraciones a sólo algunos tipos de excitaciones, dando lugar a la aproximación de CI truncado que deja de tener carácter variacional.

La idea central de la interacción de configuraciones está presente en una variedad de métodos que se utilizan para incluir la correlación electrónica. El método multiconfiguracional autoconsistente (MCSCF, *multiconfigurational self-consistent-field*) permite que los orbitales que conforman las distintas configuraciones varíen para poder minimizar la energía. Gracias a esto se pueden obtener energías menores con un número relativamente pequeño de configuraciones, pero aún no se puede establecer en forma sistemática cómo determinar cuáles configuraciones incluir y cuáles no, y requiere bastante trabajo "artesanal".

Desarrollo Perturbativo

Otra manera de incluir efectos de la correlación electrónica es empleando la teoría de perturbaciones de Rayleigh-Schrödinger (RSPT, *Rayleigh-Schrödinger perturbation theory*). La idea es considerar al operador de Fock como un Hamiltoniano cuyas soluciones se conocen (son las soluciones que provee el método de Hartree-Fock), y tratar a la diferencia entre este operador y el Hamiltoniano exacto como una perturbación:

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \hat{H}^{(1)} = \left(\sum_i \hat{f}_i \right) + \left(\hat{V}_{ee} - \sum_i \hat{u}_i^{HF} \right). \quad (20)$$

La energía que se obtiene a partir de la teoría de perturbaciones de muchos cuerpos incluyendo todos los órdenes es, en el límite de base completa, la energía exacta del sistema. Los primeros tres órdenes se pueden expresar analíticamente como:

$$\begin{aligned}
E_0^{(0)} &= \sum_a \varepsilon_a, \\
E_0^{(1)} &= -\frac{1}{2} \sum_{a,b} \langle ab || ab \rangle, \\
E_0^{(2)} &= \frac{1}{4} \sum_{\substack{a,b \\ r,s}} \frac{|\langle ab || rs \rangle|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s},
\end{aligned} \tag{21}$$

donde a y b rotulan a los orbitales moleculares ocupados y r y s a los vacantes, y se emplea la notación usual para expresar a las integrales bielectrónicas. Bajo este tratamiento, $E_0^{(0)} + E_0^{(1)}$ corresponde a la energía del estado de Hartree-Fock, mientras que la inclusión de $E_0^{(2)}$ en adelante en el cálculo de la energía corresponde a estados multideterminantales de mejor calidad que el estado de Hartree-Fock. Estos estados se forman, al igual que en el método CI, incorporando determinantes excitados a partir de un estado de referencia. Este tipo de desarrollo se conoce como de Møller-Plesset⁷ de orden n (MP n , $n=2,3,\dots$), y debe remarcarse que no es un método variacional.

Teoría de la Funcional de la Densidad

Los trabajos históricos de Hohenberg y Kohn⁶ del año 1964 y de Kohn y Sham⁸ del año 1965 le valió el premio Nobel de Química en 1998 a W. Kohn (que lo compartió con J. Pople) por el “desarrollo de la teoría de la funcional de la densidad” (DFT). En estos trabajos se provee una manera alternativa para resolver la ecuación de Schrödinger de muchas partículas a partir del conocimiento de la densidad electrónica de una partícula, que puede definirse a partir de un estado de muchos electrones como

$$\begin{aligned}
\rho(\vec{r}) &= N \langle \psi | \sum_{i=1}^N \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) | \psi \rangle \\
&= N \int d^3r_2 d^3r_3 \dots d^3r_N |\psi(\vec{r}, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)|^2.
\end{aligned} \tag{22}$$

Los teoremas de Hohenberg y Kohn

En el primer teorema, Hohenberg y Kohn demuestran que la energía del estado fundamental del sistema de electrones interactuantes, dado un potencial externo

$V_{ext}(\vec{r})$ local (que puede ser el potencial electrostático electrón-núcleo) es una funcional de la densidad $\rho(\vec{r})$, es decir

$$\begin{aligned} \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle &= E_V[\rho] \\ &= \int V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r + \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle \\ &= \int V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r + F[\rho], \end{aligned} \quad (23)$$

donde $F[\rho]$ es una funcional universal, independiente del potencial externo e idéntica para todo sistema de electrones interactuantes, pero la forma de esta funcional no se provee en la demostración. En un segundo teorema demuestran que dada una densidad de prueba $\tilde{\rho}(\vec{r})$, la energía obtenida empleando la ecuación (23) y la energía exacta cumplen la relación

$$E_V[\rho] \leq E_V[\tilde{\rho}]. \quad (24)$$

Esta desigualdad implica que se puede emplear el criterio variacional para buscar aquella densidad que minimice la energía. Pero la demostración de que existe una relación como la que muestra la ecuación (24) requiere que las densidades de prueba $\tilde{\rho}(\vec{r})$ sean tales que exista un potencial $\tilde{V}_{ext}(\vec{r})$ local tal que el correspondiente Hamiltoniano tenga como densidad del estado fundamental $\tilde{\rho}(\vec{r})$. Dicho de otra manera, requiere que $\tilde{\rho}(\vec{r})$ sea solución de un problema con algún potencial externo. Esta condición da origen a los problemas conocidos como la V -representabilidad y la N -representabilidad.⁹

El procedimiento de Kohn y Sham

Con fines prácticos, Kohn y Sham (KS) escriben la densidad electrónica como proveniente de un sistema de partículas no interactuantes, es decir

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\varphi_i(\vec{r})|^2. \quad (25)$$

donde $\varphi_i(\vec{r})$ es el i -ésimo orbital de Kohn y Sham u orbital rígido. De esta manera, se puede reescribir la energía del sistema de electrones interactuantes como

$$E_V[\rho] = \int V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r + T_s + V_{clas}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (26)$$

donde T , es la energía cinética del sistema de electrones no interactuantes, $V_{clas}[\rho]$ es la energía de configuración electrostática clásica de la densidad $\rho(\vec{r})$ y $E_{xc}[\rho]$ es la energía de intercambio y correlación. Esta última contiene toda la información cuántica del sistema físico real. T , es la energía cinética de un sistema no interactuante ficticio y si bien probablemente no se pueda expresar como una funcional de la densidad, se puede evaluar fácilmente a partir de los orbitales de Kohn y Sham. Análogamente al procedimiento de Hartree-Fock, los orbitales que hacen estacionaria la energía satisfacen las siguientes ecuaciones, conocidas como ecuaciones de Kohn y Sham

$$\left\{ -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ext}(\vec{r}) + V_{clas}(\vec{r}) + V_{xc}(\vec{r}) \right\} \varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \varphi_i(\vec{r}), \quad (27)$$

donde el primer término representa al operador de energía cinética de una partícula y $V_{clas}(\vec{r})$ y $V_{xc}(\vec{r})$ se pueden expresar como

$$V_{clas}(\vec{r}) = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' \quad (28)$$

y

$$V_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})}. \quad (29)$$

La ecuación (27) es equivalente a un sistema de una partícula sometida a la acción de un potencial efectivo $V_{ef}(\vec{r})$:

$$V_{ef}(\vec{r}) = V_{ext}(\vec{r}) + V_{clas}(\vec{r}) + V_{xc}(\vec{r}). \quad (30)$$

Como este potencial depende de la densidad y por lo tanto de todos los orbitales ocupados, el problema debe resolverse iterativamente. Al igual que con las ecuaciones de Hartree-Fock, si se describen los orbitales rígidos como combinaciones lineales de funciones atómicas, el problema se puede transformar en un sistema de ecuaciones matriciales, en donde las incógnitas son los coeficientes de dichas combinaciones lineales.

Distintas Funcionales

Aunque la funcional $E_{xc}[\rho]$ no se pudo determinar en forma exacta aún, existe una gran variedad de funcionales que, bajo ciertas aproximaciones, tienen en cuenta el intercambio y la correlación de un sistema de partículas interactuantes. En general, se suele hacer una división entre funcionales de correlación y de intercambio, aunque esta partición es algo arbitraria. Lo que sigue a continuación son unos breves comentarios acerca de las funcionales más populares en física molecular.

La primera generación de funcionales se basan en la densidad local, LDA (*local density approximation*) o en la densidad local de spin, LSDA (*local spin density approximation*). Estas aproximaciones funcionan relativamente bien en sólidos metálicos en donde la densidad de los electrones de valencia varía suavemente, pero provee malos resultados en moléculas, en donde la densidad puede variar bruscamente. Una segunda generación de funcionales incluye correcciones que contienen al gradiente de la densidad. Esta aproximación se conocen como GGA (*generalized gradient approximation*). Si bien los resultados para propiedades moleculares se reproducen mucho mejor con este tipo de funcionales, las energías de atomización y de enlace no se logran reproducir satisfactoriamente. Otra variante con la que se obtienen resultados de mayor precisión son las denominadas *funcionales híbridas*. Estas funcionales mezclan contribuciones de densidad local, de correcciones de gradiente y del intercambio de Hartree-Fock. Una de las más populares desarrolladas hasta ahora es la llamada B3LYP, propuesta por Stevens *et al.*¹⁰ en 1994:

$$E_{xc}^{B3LYP} = A \cdot E_x^{Slater} + (1 - A) \cdot E_x^{HF} + B \cdot E_x^{Becke} + C \cdot E_c^{LYP} + (1 - C) \cdot E_c^{VWN} , \quad (31)$$

donde E_x^{Slater} es la funcional local de intercambio de Slater,¹¹ E_x^{HF} es el intercambio de Hartree-Fock (local), E_x^{Becke} es la corrección de gradiente de Becke¹² para el intercambio, E_c^{LYP} es la funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (incluye términos locales y de gradiente)¹³ y E_c^{VWN} es la funcional local de correlación de Vosko, Wilk y Nusair.¹⁴ Los coeficientes A , B y C se determinaron empíricamente¹⁵ a partir de datos

de mucha precisión: 56 valores de energías de atomización, 42 potenciales de ionización y 8 afinidades protónicas (experimentales) y las energías atómicas totales de los elementos H hasta Ne (teóricos).

Su implementación para problemas moleculares es muy similar a la de Hartree-Fock, aunque la evaluación del potencial de intercambio y correlación se hace numéricamente.

Perturbaciones Magnéticas

Parámetros de RMN

En general, las constantes espectroscópicas de una molécula pueden obtenerse teóricamente a partir del cambio en su energía frente a distintas perturbaciones externas. En particular, el espectro de RMN puede reproducirse considerando un Hamiltoniano efectivo para los spines nucleares \vec{I}_M y un campo magnético externo uniforme \vec{B} . Este Hamiltoniano tiene en cuenta interacciones del tipo spin-spin y spin-campo magnético de la siguiente manera:

$$H = +\frac{1}{2} \sum_{\substack{M,L \\ M \neq L}} \hbar^2 \gamma_M \gamma_L \vec{I}_M \cdot (\vec{D}_{ML} + \vec{K}_{ML}) \cdot \vec{I}_L - \sum_M \hbar \gamma_M \vec{B} \cdot (\vec{1} - \vec{\sigma}_M) \cdot \vec{I}_M, \quad (32)$$

donde \vec{D}_{ML} es el tensor de acoplamiento directo entre los spines nucleares, \vec{K}_{ML} es el tensor de acoplamiento indirecto reducido entre spines nucleares y $\vec{\sigma}_M$ es el tensor de pantallamiento magnético del núcleo M . El momento magnético del núcleo M se puede expresar en función de su spin de la siguiente manera

$$\vec{m}_M = \hbar \gamma_M \vec{I}_M. \quad (33)$$

El tensor \vec{D}_{ML} describe el acoplamiento entre dos dipolos magnéticos ideales en función de su distancia y su orientación relativa y tiene traza nula, por lo que en un experimento en el que las moléculas se mueven al azar rápidamente sin ninguna orientación preferencial (fase isotrópica), no se observa. El tensor \vec{K}_{ML} describe el

acoplamiento entre dos núcleos por intermedio únicamente de los electrones. Al igual que el tensor de apantallamiento $\vec{\sigma}_M$, \vec{K}_{ML} depende únicamente de la distribución de los electrones en la molécula. En la hipotética situación en que no haya electrones interviniendo, el espectro de RMN quedaría determinado sólo por el acoplamiento directo entre núcleos y por el efecto Zeeman nuclear:

$$H = +\frac{1}{2} \sum_{\substack{M,L \\ M \neq L}} \hbar^2 \gamma_M \gamma_L \vec{I}_M \cdot \vec{D}_{ML} \cdot \vec{I}_L - \sum_M \hbar \gamma_M \vec{B} \cdot \vec{I}_M . \quad (34)$$

En un experimento en fase isótropa de RMN los parámetros $\vec{\sigma}_M$ y \vec{K}_{ML} pierden identidad tensorial, y en su lugar se observan las constantes

$$\sigma_M = \frac{1}{3} \text{Tr}(\vec{\sigma}_M) \quad (35)$$

y

$$K_{ML} = \frac{1}{3} \text{Tr}(\vec{K}_{ML}) . \quad (36)$$

Las constantes de acoplamiento reducidas se pueden relacionar con las constantes de acoplamiento indirecto según

$$J(M, L) = \frac{\hbar \gamma_M \gamma_L}{4\pi^2} K_{ML} , \quad (37)$$

donde γ_M y γ_L son los factores magnetogíricos de los núcleos M y L , respectivamente.

Si se considera el Hamiltoniano electrónico, las correcciones introducidas por un campo magnético típico de un espectrómetro (unos 10 T) y los momentos magnéticos nucleares son muy pequeñas respecto de las energías características del espectro electrónico. Las magnitudes de σ_M y de K_{ML} son

$$\sigma_M \sim \alpha^2 \quad (38)$$

y

$$K_{ML} \sim \alpha^4 , \quad (39)$$

siendo α la constante de estructura fina, que es aproximadamente 1/137. Esto permite calcular estas propiedades considerando pequeñas perturbaciones a partir del estado

electrónico fundamental. Bajo esta hipótesis, la energía electrónica del sistema se puede desarrollar en serie en función del campo magnético del espectrómetro, \vec{B} , y de los momentos magnéticos nucleares, \vec{m} , alrededor de $\vec{0}$:

$$E(\vec{B}, \vec{m}) = E_0 + \frac{1}{2} \vec{B}^t \cdot \vec{E}^{(2,0)} \cdot \vec{B} + \sum_M \vec{B}^t \cdot \vec{E}_M^{(1,1)} \cdot \vec{m}_M + \frac{1}{2} \sum_{\substack{M,L \\ M \neq L}} \vec{m}_M^t \cdot \vec{E}_{ML}^{(0,2)} \cdot \vec{m}_L, \quad (40)$$

donde \vec{m} representa el conjunto de los momentos magnéticos nucleares, $\{\vec{m}_M\}$, y se usó la siguiente notación para las derivadas de la energía,

$$\vec{E}^{(2,0)} = \left. \frac{d^2 E(\vec{B}, \vec{m})}{d\vec{B}^2} \right|_{\vec{m}=\vec{B}=\vec{0}}, \quad (41)$$

$$\vec{E}_M^{(1,1)} = \left. \frac{d^2 E(\vec{B}, \vec{m})}{d\vec{B} d\vec{m}_M} \right|_{\vec{m}=\vec{B}=\vec{0}} \quad (42)$$

y

$$\vec{E}_{ML}^{(1,1)} = \left. \frac{d^2 E(\vec{B}, \vec{m})}{d\vec{m}_M d\vec{m}_L} \right|_{\vec{m}=\vec{B}=\vec{0}}. \quad (43)$$

En la expresión dada por la ecuación (40) los términos de primer orden no se incluyeron debido a que éstos son cero para un estado electrónico fundamental de capa cerrada, como lo son en la inmensa mayoría de las moléculas cuyos parámetros de RMN se miden.

Las ecuaciones (32) y (40) permiten relacionar los parámetros de RMN con las derivadas de la energía electrónica de la siguiente manera:

$$\vec{\sigma}_M = \vec{E}_M^{(1,1)} + \vec{1} \quad (44)$$

y

$$\vec{K}_{ML} = \vec{E}_{ML}^{(0,2)} - \vec{D}_{ML}, \quad (45)$$

mientras que $\vec{E}^{(2,0)}$ está asociado a la magnetizabilidad y no aparece en el hamiltoniano de la ecuación (32).

Hamiltoniano Electrónico de RMN

Para incluir explícitamente las interacciones spin nuclear-electrón que dan lugar a los parámetros de RMN se debe considerar el campo magnético y el potencial vector totales a los que está sometido un electrón en una posición del espacio \vec{r} , debidos al imán del espectrómetro y a los momentos magnéticos nucleares:

$$\vec{B}^{tot}(\vec{r}) = \vec{B} + \sum_M \vec{B}_M(\vec{r}) \quad (46)$$

y

$$\vec{A}^{tot}(\vec{r}) = \vec{A}_0(\vec{r}) + \sum_M \vec{A}_M(\vec{r}), \quad (47)$$

en donde $\vec{A}_0(\vec{r}) = \frac{1}{2} \vec{B} \times (\vec{r} - \vec{R}_0)$ es el potencial vector debido al campo magnético uniforme del espectrómetro utilizando el *gauge* de Coulomb y el origen de coordenadas \vec{R}_0 . El campo magnético y el potencial vector asociado al momento magnético del núcleo M pueden expresarse, respectivamente, como:

$$\vec{B}_M(\vec{r}) = -\alpha^2 \frac{r_M^2 \vec{1} - 3\vec{r}_M \cdot \vec{r}_M^t}{r_M^5} \vec{m}_M + \frac{8\pi\alpha^2}{3} \delta(\vec{r}_M) \vec{m}_M \quad (48)$$

y

$$\vec{A}_M(\vec{r}) = \alpha^2 \frac{\vec{m}_M \times \vec{r}_M}{r_M^3}, \quad (49)$$

en donde $\vec{r}_M = \vec{r} - \vec{R}_M$ y \vec{R}_M es la posición del núcleo M -ésimo. En la expresión (48), el primer término corresponde a la interacción tipo dipolo-dipolo entre el electrón y núcleo, y el segundo representa la interacción por contacto de Fermi del electrón con el núcleo. Teniendo en cuenta estas expresiones para el campo y el potencial magnético que producen las perturbaciones consideradas, el Hamiltoniano electrónico queda

$$H(\vec{B}, \vec{m}) = \frac{1}{2} \sum_i \pi_i^2 - \sum_{i,M} \frac{Z_M}{r_{iM}} + \frac{1}{2} \sum_{\substack{i,j \\ i \neq j}} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} - \sum_i \vec{\mu}_i \cdot \vec{B}^{tot}(\vec{r}_i) - \sum_M \vec{m}_M \cdot \sum_i \vec{B}^{tot}(\vec{R}_M) + \frac{1}{2} \sum_{\substack{M,L \\ M \neq L}} \vec{m}_M^t \cdot \vec{D}_{ML} \cdot \vec{m}_L, \quad (50)$$

donde

$$\vec{\pi}_k = -i\vec{\nabla}_k + \vec{A}^{tot}(\vec{r}_k) \quad (51)$$

es el momento (o impulso lineal) cinético electrónico y

$$\vec{\mu}_i = -\vec{s}_i \quad (52)$$

es el momento magnético de un electrón asociado a su spin \vec{s}_i . En este Hamiltoniano no se incluyen las contribuciones debidas a la repulsión coulombiana entre núcleos ya que estos términos no contienen explícitamente a las coordenadas electrónicas ni a los momentos magnéticos nucleares (se emplea la aproximación de Born-Oppenheimer).

Hamiltonianos Perturbativos

En el Hamiltoniano de la ecuación (50) se deben considerar 4 tipos de términos para el cálculo de los tensores de apantallamiento magnético y de acoplamiento indirecto: los que son bilineales en \vec{m}_M y en \vec{B} , los que son bilineales en \vec{m}_M y en \vec{m}_L , los que son lineales sólo en \vec{m}_M y los que son lineales sólo en \vec{B} . Para hallar los Hamiltonianos perturbativos se pueden hacer las derivadas del Hamiltoniano de la ecuación (50) con respecto a \vec{B} y a \vec{m}_M :

$$\frac{d^2 H}{d\vec{B}d\vec{m}_M} = \vec{h}_M^{diam} - \vec{1}, \quad (53)$$

$$\frac{d^2 H}{d\vec{m}_M d\vec{m}_L} = \vec{h}_{ML}^{DSO} + \vec{D}_{ML}, \quad (54)$$

$$\frac{dH}{d\vec{m}_M} = \vec{h}_M^{FC} + \vec{h}_M^{SD} + \vec{h}_M^{PSO} \quad (55)$$

y

$$\frac{dH}{d\vec{B}} = \vec{h}^{ind} + \vec{h}^{spin}, \quad (56)$$

donde los Hamiltonianos perturbativos \vec{h}_{AB}^{XX} y \vec{h}_{AB}^{XX} son los siguientes:

$$\vec{h}_M^{diam} = \frac{\alpha^2}{2} \sum_i \frac{\vec{1}(\vec{r}_{iM} \cdot \vec{r}_{io}) - \vec{r}_{iM} \cdot \vec{r}_{io}^t}{r_{iM}^3} \quad (\text{diamagnético}), \quad (57)$$

$$\vec{h}_{ML}^{DSO} = \frac{\alpha^4}{4} \sum_i \frac{\vec{1}(\vec{r}_{iM} \cdot \vec{r}_{iL}) - \vec{r}_{iM} \cdot \vec{r}_{iL}^t}{r_{iM}^3 r_{iL}^3} \quad (\text{spin-orbital diamagnético}), \quad (58)$$

$$\vec{h}_M^{FC} = \frac{8\pi\alpha^2}{3} \sum_i \delta(\vec{r}_{iM}) \vec{s}_i \text{ (contacto de Fermi),} \quad (59)$$

$$\vec{h}_M^{SD} = \alpha^2 \sum_i \frac{3(\vec{s}_i \cdot \vec{r}_{iM}) \vec{r}_{iM} - r_{iM}^2 \vec{s}_i}{r_{iM}^5} \text{ (spin-dipolar),} \quad (60)$$

$$\vec{h}_M^{PSO} = -i\alpha^2 \sum_i \frac{\vec{r}_{iM} \times \vec{\nabla}_i}{r_{iM}^3} = \alpha^2 \sum_i \frac{\vec{l}_{iM}}{r_{iM}^3} \text{ (spin-orbital paramagnético),} \quad (61)$$

$$\vec{h}^{ind} = -\frac{i}{2} \sum_i \vec{r}_{io} \times \vec{\nabla}_i = \frac{1}{2} \sum_i \vec{l}_{io} \text{ (orbital inducido),} \quad (62)$$

y

$$\vec{h}^{spin} = \sum_i \vec{s}_i \text{ (spin).} \quad (63)$$

En la Tabla 1 se muestran las principales características analíticas de estos Hamiltonianos y cómo pueden combinarse para calcular los apantallamientos magnéticos totales

$$\vec{\sigma}_M = \vec{\sigma}_M^{diam} + \vec{\sigma}_M^{param} \quad (64)$$

y los acoplamientos de spin-spin nuclear reducidos

$$\vec{K}_{ML} = \vec{K}_{ML}^{FC} + \vec{K}_{ML}^{FC-SD} + \vec{K}_{ML}^{SD} + \vec{K}_{ML}^{PSO} + \vec{K}_{ML}^{DSO}. \quad (65)$$

Tabla 1: Hamiltonianos perturbativos que deben considerarse para calcular los tensores $\vec{\kappa}_{ML}$ y $\vec{\sigma}_M$. Las combinaciones que no se muestran en esta tabla no contribuyen a estas propiedades si se considera que el estado fundamental electrónico es singlete.

Hamiltonianos	Características	Término	Características
\vec{h}_M^{FC} y \vec{h}_L^{FC}	Contienen el spin electrónico. Elementos de matriz reales.	\vec{K}_{ML}^{FC}	Isótropo.
\vec{h}_M^{FC} y \vec{h}_M^{SD}	Contienen el spin electrónico. Elementos de matriz reales.	\vec{K}_{ML}^{FC-SD}	Traza nula. Simétrico.
\vec{h}_M^{SD} y \vec{h}_L^{FC}	Idem anterior	\vec{K}_{ML}^{SD-FC}	Idem anterior
\vec{h}_M^{SD} y \vec{h}_L^{SD}	Contienen el spin electrónico. Elementos de matriz reales.	\vec{K}_{ML}^{SD}	Asimétrico.
\vec{h}_M^{PSO} y \vec{h}_L^{PSO}	No contienen el spin electrónico. Elementos de matriz imaginarios.	\vec{K}_{ML}^{PSO}	Asimétrico.
\vec{h}_{ML}^{DSO}	Es bilineal en \vec{m}_M y en \vec{m}_L .	\vec{K}_{ML}^{DSO}	Asimétrico.
\vec{h}^{ind} y \vec{h}_M^{PSO}	No contienen el spin electrónico. Elementos de matriz imaginarios.	$\vec{\sigma}_M^{param}$	Asimétrico. Depende de la elección del <i>gauge</i> .*
\vec{h}_M^{diam}	Es bilineal en \vec{m}_M y en \vec{B} .	$\vec{\sigma}_M^{diam}$	Asimétrico. Depende de la elección del <i>gauge</i> .*

Existen diferentes maneras de calcular los términos que se enumeran en la Tabla dependiendo del tipo de estado fundamental electrónico que se considere y del método que se emplee para tratar a los Hamiltonianos perturbativos¹⁶. Independientemente de la alternativa que se escoja, hay varias consideraciones que se deben tener en cuenta a la hora de calcular las distintas contribuciones a los parámetros de RMN. En las secciones siguientes se comentan brevemente algunos de ellos.

* Incluso dentro de un mismo *gauge*, depende de la elección del origen de coordenadas.

Apantallamiento Magnético Nuclear

El principal inconveniente para calcular el tensor de apantallamiento nuclear es que el potencial vector $\vec{A}_0(\vec{r})$ empleado para describir el campo magnético uniforme del espectrómetro depende de la elección del *gauge* y del origen de coordenadas elegido para ese *gauge*. Por este motivo la expresión para $\vec{A}_0(\vec{r})$ no es única. La elección más común en problemas no relativistas es el *gauge* de Coulomb (que se adoptó en la sección anterior para expresar los Hamiltonianos perturbativos), aunque existen trabajos en los que se emplea el *gauge* de Landau^{17,18}. Empleando el *gauge* de Coulomb, la elección del origen de coordenadas para describir el potencial vector es arbitraria. Si bien en el límite de base completa la dependencia de $\vec{\sigma}_M^{param}$ y $\vec{\sigma}_M^{diam}$ es tal que su suma es independiente de esta elección, en la práctica se deben adoptar métodos para que los resultados no dependan de cuál es el origen de coordenadas elegido. Existe una cantidad de métodos, siendo actualmente uno de los más populares el de los GIAOs (*gauge including atomic orbital*). Este método consiste en agregar a los orbitales de la base atómica un factor de fase que depende del campo magnético externo:

$$\begin{aligned}\phi^{GIAO}(\vec{r}) &= \phi_N(\vec{r}) \exp\{-i\vec{A}(\vec{R}_N) \cdot \vec{r}\} \\ &= \phi_N(\vec{r}) \exp\left\{-\frac{1}{2}i\vec{B} \times (\vec{R}_N - \vec{R}_o) \cdot \vec{r}\right\}\end{aligned}\tag{66}$$

siendo \vec{R}_N la posición del núcleo en el que está centrado el orbital atómico ϕ_N y \vec{R}_o el origen de coordenadas. Se puede demostrar que con la base de los orbitales GIAO todos los elementos de matriz de operadores de uno y dos cuerpos son independientes de la elección del origen de coordenadas, y por lo tanto las propiedades calculadas a partir de ellos también lo son. Los orbitales GIAO se introdujeron por primera vez por London en 1937,¹⁹ pero recién a partir de 1990 gracias a la implementación de Wolinski *et. al*²⁰ se convirtió en uno de los métodos más populares y más precisos para calcular apantallamientos magnéticos.

Acoplamiento Spin-Spin Nuclear

Término DSO

El término DSO se puede obtener tomando el valor medio del Hamiltoniano perturbativo de la ecuación (58) en el estado electrónico fundamental. Por este motivo es el más sencillo de calcular, y se ha demostrado que es muy poco sensible a la base escogida y a la correlación electrónica empleada en la obtención del estado fundamental electrónico.²¹ A partir de este Hamiltoniano, Cremer y colaboradores demostraron²² que toda la densidad electrónica contenida en una esfera centrada en \vec{R}_M de radio R_{ML} aporta una contribución anisótropa a \vec{K}_{ML}^{DSO} , mientras que la densidad restante contribuye a la parte isótropa del tensor. En un trabajo previo, Pérez *et. al.* hallaron²³ que dada una esfera de diámetro R_{ML} centrada en el medio de ambos núcleos acoplados, toda la densidad contenida adentro aporta una contribución negativa a la constante K_{ML}^{DSO} , mientras que toda la densidad exterior a esa esfera contribuye positivamente.

Término Cruzado FC-SD

Este término es completamente anisótropo, por lo que no se lo tiene en cuenta al calcular las constantes de acoplamiento. Sin embargo, en general aporta la principal contribución a la anisotropía de los tensores \vec{K}_{ML} .

Término FC

El término FC suele ser el más importante de los cuatro, en especial en acoplamientos J(C,C), J(H,H) y J(C,H) y también suele ser el más grande (en valor absoluto) en acoplamientos que involucran un carbono y/o un hidrógeno. Además, ciertas tendencias experimentales, como efectos de sustituyentes o dependencias angulares, suelen estar definidas principalmente por el término FC, por lo que es natural que éste sea el primero en importancia en un caso general. Además, debido a

su carácter isotrópico puede obtenerse como la respuesta ante una única perturbación spin-polarizada.

Debido a que la parte espacial del Hamiltoniano (59) es proporcional a la función delta de Dirac, los elementos de matriz de este operador se pueden evaluar sencillamente. Sin embargo, por este mismo motivo se deben incluir en la base atómica funciones tipo *s* con exponentes muy grandes, en valor absoluto, (*tight s functions*) para tener una buena representación del operador de Fermi en la zona próxima a los núcleos atómicos. Existen numerosos trabajos en los que se proponen bases atómicas apropiadas para el cálculo de este término que incluyen *tight functions*, como por ejemplo las empleadas en cálculos multiconfiguracionales para acoplamiento carbono-carbono y carbono-hidrógeno en metano por Guilleme y San Fabián²⁴, o las bases especialmente optimizadas por Provasi *et. al.*²⁵ para el cálculo de constantes de acoplamiento que involucran hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y azufre.

Término SD

Este término es el más costoso computacionalmente, porque se debe obtener la respuesta ante 3 perturbaciones complejas o lo que es más común, 6 perturbaciones reales (ver ecuación (60)) spin-polarizadas. Por otra parte, para que el mecanismo SD se transmita efectivamente se necesita o bien un orbital ocupado tipo *s* (o tipo *d*) y un orbital vacante de baja energía orbital tipo *d* (o tipo *s*), o bien un par de orbitales tipo *p*, uno ocupado y otro vacante de baja energía orbital. De acuerdo con esto, los pares de orbitales π - π^* en enlaces múltiples C-C son importantes para una transmisión efectiva del término SD. Desafortunadamente, los sistemas con enlaces múltiples que tienen comportamientos muy interesantes y variados en general son compuestos grandes (por ejemplo anillos aromáticos o anti-aromáticos) en los que la evaluación de este término es computacionalmente muy costosa.

Término PSO

Para obtener este término se requiere la respuesta ante 3 perturbaciones puramente imaginarias sin spin-polarizar. Al igual que el término SD, se transmite

activamente a través de pares de orbitales $\pi-\pi^*$ en sistemas con enlaces C–C múltiples.

Métodos de Localización

Desde que se comenzó a desarrollar la teoría de orbitales moleculares se trató de hallar una forma de separar la función de onda en contribuciones que reproduzcan los conceptos químicos intuitivos. Los orbitales moleculares canónicos (CMOs, *canonical molecular orbitals*) que se obtienen del proceso autoconsistente tienen la ventaja de que diagonalizan la matriz de Fock (o la matriz del operador de KS), pero en general están localizados sobre toda la molécula. Sin embargo mediante una transformación unitaria U de los orbitales ocupados, la función de onda, que es un determinante de Slater, no cambia. Por lo tanto, se puede emplear algún criterio para determinar esta transformación U para que los orbitales moleculares localizados resultantes (LMOs, *localized molecular orbitals*) reflejen los conceptos químicos de enlace, pares no ligantes y orbitales del *core*. Si se expresan los orbitales (localizados y canónicos) como vectores, pueden relacionar mediante U como

$$|\Psi^L\rangle = U|\Psi^C\rangle, \quad (67)$$

donde los superíndices L y C significan *localizados* y *canónicos*, respectivamente.

Por supuesto, esta elección de U no es única, y existen varios criterios para determinarla.

El criterio de localización de Boys²⁶ emplea aquella transformación que minimiza la distancia al cuadrado entre un par de electrones, que se puede expresar como

$$d^2 = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i^{Boys}(\vec{r}_1) \psi_i^{Boys}(\vec{r}_2) | (\vec{r}_1 - \vec{r}_2)^2 | \psi_i^{Boys}(\vec{r}_1) \psi_i^{Boys}(\vec{r}_2) \rangle. \quad (68)$$

Otro criterio frecuentemente usado es el de Edmiston-Ruedenberg²⁷, que minimiza la energía de repulsión coulombiana entre electrones, R , definida como:

$$R = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i^{E-R}(\vec{r}_1) \psi_i^{E-R}(\vec{r}_2) | \frac{1}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} | \psi_i^{E-R}(\vec{r}_1) \psi_i^{E-R}(\vec{r}_2) \rangle. \quad (69)$$

El método de localización de Pipek-Mezey²⁸ corresponde a maximizar las cargas atómicas de Mülliken. La contribución del i -ésimo orbital molecular a la carga electrónica asociada al átomo A , según Mülliken, es:

$$q_i^A = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu} C_{\mu i} C_{\nu i} S_{\mu\nu}, \quad (70)$$

donde $C_{\lambda j}$ son los coeficientes de la combinación lineal que transforman los AOs en los MOs y $S_{\lambda\sigma}$ son los elementos de la matriz de *overlap* en la base atómica. Según este criterio, los mejores orbitales moleculares se obtienen maximizando la función

$$Q = \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M (q_i^A)^2, \quad (71)$$

siendo M el número de núcleos y N el número de orbitales moleculares ocupados.

Otro criterio es el que maximiza la extensión espacial de carga, definido por von Niessen²⁹ como aquel que hace máxima la cantidad

$$D = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i^N(\vec{r}_1) \psi_i^N(\vec{r}_2) | \delta(\vec{r}_1 - \vec{r}_2) | \psi_i^N(\vec{r}_1) \psi_i^N(\vec{r}_2) \rangle. \quad (72)$$

Cuando el sistema bajo estudio tiene un plano de simetría, de manera que hay una separación σ - π en el problema (y por lo tanto en los CMOs) los métodos de Edmiston-Ruedenberg y de Boys producen orbitales que no respetan esta simetría, dando por ejemplo orbitales "abananados" en el etileno.

EL costo computacional de estos métodos de localización es importante si se quiere aplicarlos en moléculas de tamaño mediano o grande. El tiempo de cómputo requerido por los métodos de Boys y de Pipek-Mezey crecen típicamente como O^3 , siendo O el número de orbitales ocupados, mientras que los tiempos de cómputo para las localizaciones de Edmiston-Ruedenberg y de von Niessen crecen como O^5 .

Existen algunos métodos de localización basados en la densidad de una partícula o en el potencial electrostático electrónico. Entre ellos, dos se destacan por su popularidad: el método de *Átomos en moléculas* (AIM, *atoms in molecules*) de Bader^{30,31} y el de *Orbitales enlazantes naturales* (NBO, *natural bond orbitals*) de Weinhold.³² El primero de ellos se basa en un análisis topológico de la densidad de carga, dividiendo el espacio

mediante superficies de flujo nulo, es decir en donde el gradiente de la densidad electrónica se anula. Este se considera un buen criterio físico para separar la densidad en contribuciones atómicas, pero requiere hacer muchas integrales numéricas que hacen que el tiempo de cómputo sea prohibitivo cuando se trata de estudiar moléculas de tamaño mediano. En esta Tesis se desarrolla, entre otras cosas, un criterio para analizar las contribuciones por fragmentos a los acoplamientos magnéticos indirectos entre spines nucleares empleando los NBOs, por lo que a continuación se explican con mayor detalle las características de este método.

NBO

El análisis del estado electrónico fundamental empleando los NBOs³² está concebido a partir de la idea química de enlaces localizados y pares no ligantes de electrones. Dado un par de átomos A y B, los orbitales NBOs involucrados con ellos pueden catalogarse de la siguiente manera:

- Orbitales *Core* (CR): Estos orbitales representan los pares de electrones ubicados en las capas atómicas internas. Son monocéntricos y tienen ocupación alta, típicamente mayor que 1.999.
- Pares solitarios (LP): También son monocéntricos pero de menor ocupación, típicamente mayor a 1.900. Representan pares de electrones de valencia que no participan de ningún enlace químico.
- Enlaces (BD): Estos orbitales son bicéntricos y de ocupación típicamente mayor a 1.900. Representan pares de electrones enlazantes, es decir participando de un enlace covalente. Puede haber tipo σ , o tipo π si se trata de un enlace múltiple.
- Antienlaces (BD*): Representan electrones ubicados en un orbital antienlazante. Este orbital se obtiene como la combinación antisimétrica del correspondiente orbital enlazante. Tienen ocupación baja, típicamente menor que 0.100.

- Orbitales de Rydberg (Ry*): Estos orbitales, de ocupación típicamente baja, aparecen como consecuencia de que el número de NBOs debe ser igual al número de orbitales de la base atómica.

Los orbitales CR, LP y BD representan una estructura formal de Lewis. El apartamiento de dicha estructura mediante delocalizaciones electrónicas desde estos orbitales hacia orbitales BD* y Ry* representa interacciones no covalentes. Desde el punto de vista formal, esto es posible ya que la ocupación de los orbitales no es ideal, es decir, el método permite ocupación fraccionaria. Todos los orbitales son ortogonales entre si, por lo que se puede pasar de la base los orbitales canónicos a los NBOs mediante una transformación unitaria. Por supuesto que esta transformación mezcla orbitales ocupados con vacantes.

La energía asociada a una interacción de delocalización electrónica $\sigma \rightarrow \sigma^*$ puede estimarse empleando la teoría de perturbaciones como

$$E_{\sigma\sigma^*}^{(2)} = -2 \frac{\langle \sigma | \mathbf{F} | \sigma^* \rangle^2}{\epsilon_{\sigma^*} - \epsilon_{\sigma}}, \quad (73)$$

donde \mathbf{F} representa el operador de Fock (o de Kohn y Sham) y ϵ es la energía orbital en la base de los NBOs. La matriz de Fock en la base de los NBOs no resulta diagonal y los elementos extradiagonales que en general son pequeños (respecto de los diagonales), se pueden pensar como una perturbación que describe la desviación de la estructura de Lewis producida por interacciones no covalentes

Se puede pasar de los NBOs a los Orbitales Moleculares Localizados Naturales, NLMOs (*Natural Localized Molecular Orbitals*) que son muy similares a sus parientes los NBOs, pero poseen ocupación ideal. Como estos orbitales son ortogonales, si se emplean para construir la función de onda (o la densidad) de la misma manera que los orbitales moleculares canónicos, se obtiene la misma función de onda (o densidad) que con estos últimos.

Capítulo 2: El Acoplamiento Magnético de Spin-Spin Nuclear como Sonda Para Detectar Interacciones Moleculares

Cálculo de la constante de acoplamiento usando DFT

El potencial de los acoplamientos spin-spin nuclear se puede explotar al máximo si se complementan adecuadamente las mediciones con análisis teóricos. Sin embargo, obtener cálculos precisos de acoplamientos spin-spin en sistemas moleculares es una tarea nada sencilla para la Química Cuántica, ya que para ello se requieren muy buenas aproximaciones cuyo costo computacional las hacen prohibitivas para ser aplicadas incluso en sistemas de tamaño mediano.

Durante la última década el cálculo de propiedades moleculares en el marco de la teoría de la funcional de la densidad ha evolucionado a tal punto que muchas propiedades están incluidas en la mayoría de los programas de estructura electrónica para sistemas moleculares y se calculan en forma rutinaria. Este no es el caso para las constantes de acoplamiento indirecto entre espines nucleares, por lo que uno de los objetivos de esta Tesis es proveer herramientas para la evaluación y el análisis de estos parámetros. En esta tarea se deben citar los trabajos pioneros de Malkin, Malkina y Malhotra³³ en los cuales el término FC se evalúa empleando la teoría de perturbaciones múltiples (FPT), el PSO empleando una suma sobre estados (SOS) y el DSO integrando numéricamente el operador \vec{h}_{ML}^{DSO} en el estado fundamental electrónico. El término SD se ignora en los casos que analizan, y lo justifican por el hecho de que se supone que es muy pequeño. Muchos autores emplean FPT para evaluar el término FC en compuestos de tamaño mediano³⁴, ya que su implementación es muy sencilla, como se verá más adelante. Recientemente, Cremer³⁵ *et al.* y Helgaker³⁶ *et al.* implementaron el cálculo de constantes de acoplamiento empleando CPDFT (*Coupled perturbed DFT*) casi simultáneamente, concluyendo que la funcional que tiene mayor poder predictivo es la popular B3LYP.

A continuación se describen los métodos empleados en esta Tesis para calcular y analizar las constantes de acoplamiento de RMN, así como también su implementación en el programa Gaussian 98,³⁷ uno de los programas más eficientes que se desarrollaron hasta el momento para el cálculo de la estructura electrónica de moléculas.

El término de contacto de Fermi

En presencia de una interacción externa, el estado fundamental electrónico se modifica. La matriz densidad de un cuerpo obtenida a partir este estado también se ve modificada, y se puede expresar como

$$\mathbf{P} = \mathbf{P}^{(0)} + \lambda \mathbf{P}^{(1)} + o(\lambda^2), \quad (74)$$

donde λ es un parámetro que regula el tamaño de la perturbación. Si el operador que representa la interacción externa es la proyección cartesiana w del operador FC ($w=x, y, z$), la matriz densidad $\mathbf{P}^{(1)}$ tiene las siguientes características

- Debido a que el operador de Fermi es proporcional al operador de spin electrónico S_w , se cumple que la matriz $\mathbf{P}_w^{(1)}$ queda dividida en dos bloques de spin α y β , y $\mathbf{P}_w^{\alpha(1)} = -\mathbf{P}_w^{\beta(1)}$.
- Debido a la isotropía del espacio y a la forma del operador de Fermi, se cumple que $\mathbf{P}_x^{(1)} = \mathbf{P}_y^{(1)} = \mathbf{P}_z^{(1)}$.

Las integrales que corresponden a la parte espacial del operador de Fermi son muy sencillas de evaluar ya que se trata de la delta de Dirac,

$$\langle \phi_\mu | \delta(\vec{r} - \vec{R}_M) | \phi_\nu \rangle = \phi_\mu(\vec{R}_M) \phi_\nu(\vec{R}_M) = A_{\mu\nu}^M. \quad (75)$$

De esta manera, la constante de acoplamiento $J^{FC}(M, L)$ se puede evaluar siguiendo estos pasos:

1. Se agregan los elementos de matriz del operador de Fermi proyectado sobre el eje z a la parte de un cuerpo de la ecuación de Kohn y Sham,

$$h_{\mu\nu}^{\alpha,\beta} \rightarrow \begin{cases} h_{\mu\nu}^{\alpha} + \lambda A_{\mu\nu}^M \\ h_{\mu\nu}^{\beta} - \lambda A_{\mu\nu}^M \end{cases} \quad (76)$$

2. Se realiza un cálculo autoconsistente irrestricto en presencia de esta perturbación. Debe tenerse especial cuidado de emplear perturbaciones cuyo tamaño garantice que la respuesta que se obtiene es lineal. Además es importante utilizar un criterio de convergencia más estricto que el que se emplea típicamente en un cálculo autoconsistente porque debe reducirse al mínimo posible el "ruido" que se introduce numéricamente en el proceso iterativo.
3. Una vez obtenidas las matrices densidad \mathbf{P}_M^{α} y \mathbf{P}_M^{β} , la constante de acoplamiento se puede evaluar como

$$J^{FC}(M, L) = \frac{\hbar}{\lambda} \left(\frac{\gamma_M}{2\pi} \right) \left(\frac{\gamma_L}{2\pi} \right) \left(\frac{8\pi}{3} \right)^2 \left(\frac{\alpha^4}{4} \right) \text{Tr} \{ (\mathbf{P}_M^{\alpha} - \mathbf{P}_M^{\beta}) \mathbf{A}^L \}. \quad (77)$$

debe observar que $J^{FC}(M, L)$ es proporcional a la densidad de spin en la posición núcleo L .

Este método se conoce como teoría de perturbaciones finitas³⁸ (FPT) simple y es y práctico porque se puede implementar fácilmente en cualquier programa de estructura electrónica. Sin embargo hay que tener en cuenta que el resultado no depende a) del tamaño de la perturbación, λ ; ni b) de la elección de cuál es el núcleo sobre el que se perturba y cuál es el núcleo sobre el que se ve la respuesta. Aunque los dos puntos pueden parecer obvios algunos autores no los tienen en cuenta, en especial aquellos que emplean el método de doble perturbación. Para estudiar qué condiciones deben satisfacerse si se emplea FTP simple en el marco de la DFT, se utilizó $J^{FC}(M, L)$ en una serie de moléculas pequeñas.³⁹ Se usó la base NASA-Ames-⁴⁰ con sus funciones s y p totalmente descontractadas, dando un conjunto [sp4d]/[8s6p1d] para H y (13s8p6d)/[13s8p3d] para C, N, F y O. El cálculo del núcleo FC se implementó en el paquete de programas Gaussian 98.³⁷ Los resultados

para distintos tamaños de perturbación y diferentes núcleos perturbados se muestran en la Tabla 2.

De los cálculos mostrados en la Tabla 2 puede deducirse que los puntos a) y b) que se mencionan arriba se pueden satisfacer si se emplea una perturbación suficientemente pequeña. Sin embargo, una perturbación chica induce una densidad de spin chica, que requiere un criterio de convergencia estricto en el cálculo SCF para ser descripta en forma precisa. Si no se impone un requisito de este tipo, el ciclo SCF puede finalizar antes de que la densidad de spin esté representada adecuadamente. En los ejemplos mostrados, una perturbación de 10^{-4} ua es satisfactoria, aunque otros cálculos realizados muestran que el tamaño adecuado de la perturbación depende de la base empleada. También se observa que en caso de ser posible, es preferible ubicar la perturbación en la posición de un H, ya que en este caso se exhibe una menor dependencia con λ .

Tabla 2: ${}^1J^{FC}(M,L)$ calculado en un grupo de pequeñas moléculas empleando FPT con las funcionales B3LYP y B3PW91 (la base atómica empleada se describe en el texto). Se muestran los resultados utilizando diferentes tamaños de perturbación λ , y diferentes secciones del núcleo perturbado ^{a)}.

Funcional	$M/L^b)$	λ (au)	CH ₄		CH ₃ F		C ₂ H ₄		H ₂ O		NH ₃		CO	
			${}^1J(C,H)$	${}^1J(C,H)$	${}^1J(C,F)$	${}^1J(C,H)$	${}^1J(O,H)$	${}^1J(N,H)$	${}^1J(C,O)$					
B3LYP	Y	10 ⁻³	126.79	149.29	-286.65	159.25	-62.10	41.92	11.04					
B3LYP	X	10 ⁻³	125.59	147.86	-283.90	157.75	-61.14	41.39	10.88					
B3LYP	Y	10 ⁻⁴	125.59	147.86	-281.21	157.76	-61.14	41.39	10.74					
B3LYP	X	10 ⁻⁴	125.57	147.83	-281.17	157.74	-61.13	41.38	10.74					
B3PW91	X	10 ⁻⁴	115.54	137.00	-282.31	146.78	-55.37	38.03	13.75					
Cálculo de Referencia			118.85 ^{c)}	136.44 ^{d)}	-226.16 ^{d)}	151.37 ^{d)}	-65.45 ^{e)}	40.19 ^{e)}	7.00 ^{e)}					
C(Experimental) ^{f)}			119.09	148.39	-214.10	155.48	-64.05	41.98	7.90					
Experimental ^{g)}			120.87 ^{h)}	149.1	-157.5	156.4	-73.5	43.6	16.4					

Todos los acoplamientos en Hz. Los valores en negrita corresponde al cálculo más confiable. Las estructuras geométricas de CH₄, C₂H₄ y CH₃F se optimizaron empleando B3LYP/cc-pVTZ; las estructuras de H₂O, NH₃ y CO se obtuvieron de la Ref. [41].

Núcleo perturbado: X representa al núcleo más liviano entre M y L .

Obtenido de la Ref. [42].

Obtenido de la Ref. [43].

Obtenido de la Ref. [44].

FC(Experimental) = $J(\text{exp.}) - J(\text{no-Fermi})$, donde exp. Representa el valor medido obtenido de la Ref. [45]. En NH₃ se considera el isótopo ¹⁴N.

Obtenido de la Ref. [45].

Se restaron las contribuciones ro-vibracionales. Obtenido de la Ref. [46].

Existe la posibilidad de evaluar $P_M^{(1)}$ empleando la diferenciación analítica (en lugar de la numérica, punto 2 de más arriba). Esto se logra desarrollando las ecuaciones de Kohn y Sham en serie hasta el primer orden. Las ecuaciones resultantes se pueden resolver iterativamente (*Coupled Perturbed Kohn-Sham*, CPKS). De esta manera queda garantizada la respuesta lineal del sistema y pierde sentido la dependencia con el tamaño de la perturbación. Como parte de esta Tesis se implementó el cálculo del término FC empleando CPDFT en el programa Gaussian 98.³⁷ En la Tabla 3 se muestran algunos valores comparativos de acoplamientos ${}^1J(C,H)$ y el tiempo empleado con cada método. Debido a la eficiencia del código que emplea el programa Gaussian 98, con ambos métodos se obtienen valores que son, con fines

prácticos iguales y cuando el tamaño del compuesto crece no hay una notable diferencia en los tiempos empleados.

Tabla 3: Comparación entre los métodos FPT y CPDFT en metano, ciclopropano y benceno. En todos los casos se empleó la funcional B3LYP.

Metano^{a)}				
Base	Nº de func.	Método	¹ J(C,H) (Hz)	Tiempo ^{b)}
cc-pVTZ	86	CPDFT	113.72	1.00
		FPT	113.72	0.76
Aug-cc-pVTZ-J ^{c)}	126	CPDFT	131.29	2.87
		FPT	131.30	2.62
EPR-III	84	CPDFT	127.02	0.59
		FPT	127.03	0.44
Ciclopropano				
cc-pVTZ	174	CPDFT	146.87	1.00
		FPT	146.87	1.36
Aug-cc-pVTZ-J ^{c)}	258	CPDFT	168.09	4.46
		FPT	168.06	4.52
EPR-III	186	CPDFT	162.66	1.38
		FPT	162.64	1.34
Benceno				
cc-pVTZ	264	CPDFT	146.81	1.00
		FPT	146.84	1.13
Aug-cc-pVTZ-J ^{c)}	396	CPDFT	165.70	4.28
		FPT	165.74	5.05
EPR-III	306	CPDFT	160.39	1.56
		FPT	160.44	1.59

^{a)} Valores experimentales: metano 125 Hz (Ref. [47]), ciclopropano 160.45 (Ref. [48]), benceno 158.4 Hz (Ref. [49]).

^{b)} Referido al cálculo CPDFT con la base cc-pVTZ.

^{c)} Base optimizada para el cálculo de constantes de acoplamiento con SOPPA. Obtenida de Ref. [25].

En ninguno de los casos se observa una inestabilidad o cuasi-inestabilidad del tipo *no-singlete*, que es típica de un cálculo RPA en sistemas no saturados. Esto se

manifiesta en los términos FC y SD, dando valores por demás exagerados y a veces de signo opuesto. Por este motivo, cuando se emplean aproximaciones que involucran funciones de onda, es necesario incluir los efectos de la correlación electrónica para superar este inconveniente. Por lo visto en la Tabla 2 y en la Tabla 3, empleando DFT este tipo de problemas no aparece.

También como parte de esta Tesis surgió una colaboración científica con la empresa *Q-Chem, Inc.* para la que se incluyó el cálculo del término FC empleando CPDFT (o CPHF) en el código del programa *Q-Chem*⁵⁰ y se tiene previsto incluir los demás términos en un futuro cercano.

El término Spin-Dipolar

En muchos trabajos sobre el cálculo de constantes de acoplamiento en el marco de la DFT este término se ignora porque se lo supone despreciable frente a los demás en la mayoría de los casos,³³ y además su evaluación es más complicada y más demandante que la de los términos restantes. Recientemente, dos trabajos casi simultáneos informan el cálculo de este término empleando CPDFT en una serie de compuestos pequeños.^{35,36} Como parte de esta Tesis se implementó el cálculo de este término en el paquete de programas Gaussian 98³⁷ empleando FPT.⁵¹ La principal ventaja de esta implementación es que permite evaluar el término SD en compuestos aromáticos de interés orgánico, en los cuales se supone que este término puede jugar un papel importante porque tienen electrones tipo π fuertemente delocalizados.

Para evaluar la contribución SD a la constante de acoplamiento indirecto entre los núcleos, $J^{SD}(M,L)$, empleando el método FPT simple, se debe considerar el hamiltoniano perturbativo \vec{h}_M^{SD} . Aquí conviene reescribir este operador como

$$\vec{h}_M^{SD} = -\alpha^2 \sum_i \vec{s}_i \cdot (\vec{\nabla}_i \vec{E}_M) \quad (78)$$

donde $\vec{\nabla}_i \vec{E}_M$ es el operador *gradiente de campo eléctrico* producido por el electrón i en la posición del núcleo M . Este operador tiene carácter tensorial y puede expresarse como

$$\vec{\nabla} \vec{E}_M = \begin{pmatrix} y_M^2 + z_M^2 - 2x_M^2 & -3x_M y_M & -3x_M z_M \\ -3y_M x_M & x_M^2 + z_M^2 - 2y_M^2 & -3y_M z_M \\ -3z_M x_M & -3z_M y_M & x_M^2 + y_M^2 - 2z_M^2 \end{pmatrix} \frac{1}{r_M^5}. \quad (79)$$

La contribución $J^{SD}(M,L)$ se obtiene en forma análoga a la que se emplea para evaluar el término FC (pasos 1, 2 y 3 de la sección anterior) pero considerando cada una de las proyecciones distintas del operador de spin electrónico por separado. Debido a la isotropía del espacio del spin electrónico, cada proyección puede tomarse como real. Por lo tanto, solamente deben realizarse 6 cálculos irrestrictos, cada uno de ellos incluyendo el operador

$$h_{M\alpha\beta}^{SD} = \lambda \sum_i (\vec{\nabla}_i \vec{E}_M)_{\alpha\beta} s_{i\alpha} \quad (\alpha, \beta = x, y, z), \quad (80)$$

donde λ es el tamaño de la perturbación. En la práctica sólo se considera la proyección en z del spin electrónico debido nuevamente a la isotropía del espacio. Una vez realizados los 6 cálculos SCF la constante de acoplamiento isotrópica total $J^{SD}(M,L)$ se puede obtener como

$$J^{SD}(M,L) = \frac{1}{3} \frac{\hbar}{\lambda} \left(\frac{\gamma_M}{2\pi} \right) \left(\frac{\gamma_L}{2\pi} \right) \left(\frac{\alpha^4}{4} \right) \sum_{\substack{\alpha, \beta = x, y, z \\ \alpha = \beta}} \{ A_{\alpha\alpha}^{ML} + A_{\alpha\beta}^{ML} \}, \quad (81)$$

siendo

$$A_{\alpha\beta}^{ML} = \text{Tr} \{ \mathbf{S}_{\alpha\beta}^M (\vec{\nabla} \vec{E}_L)_{\alpha\beta} \}. \quad (82)$$

En esta última ecuación, $\mathbf{S}_{\alpha\beta}^M$ representa la matriz densidad de spin cuando la perturbación es $h_{M\alpha\beta}^{SD}$ y $(\vec{\nabla} \vec{E}_L)_{\alpha\beta}$ es la parte espacial de este operador considerando el núcleo L .

Las integrales del operador *gradiente de campo eléctrico* en la base atómica se realizan en forma numérica, por lo que es una de las partes que más tiempo demanda en el cálculo de este término. Para una base de K funciones son necesarias $3K(K+1)$ integrales en 3 dimensiones. Si bien la evaluación de estas integrales en forma analítica

mejoraría mucho los tiempos de cómputo, a los fines de la realización de esta Tesis no lo consideró necesario.

Para explorar en qué rango de valores del parámetro λ se debe trabajar, se tomó como sonda el acoplamiento $^1J^{SD}(C,O)$ en el monóxido de carbono. Los resultados obtenidos con la funcional B3LYP y la base Sadlej-PVTZ se muestran en la Tabla 4, en donde también se cambió la elección del núcleo perturbado. Se observa que para un tamaño de perturbaciones variando entre $1000 \geq \lambda \geq 200$, los acoplamientos $^1J^{SD}(C,O)$ calculados difieren como máximo en el 0.1%.

Tabla 4: Dependencia de la contribución $^1J^{SD}(C,O)$ calculada en CO con el tamaño de la perturbación λ y la elección del núcleo perturbado (en Hz). Los cálculos se realizaron empleando B3LYP y la base Sadlej-PVTZ.

λ/au	Núcleo perturbado	
	O	C
10000	-5.359	-5.519
7000	-5.430	-5.509
5000	-5.463	-5.504
3000	-5.486	-5.502
1000	-5.498	-5.502
500	-5.499	-5.505
200	-5.503	-5.505
50	-5.495	-5.477

El término Spin-Órbita Paramagnético

La implementación del cálculo de este término y del DSO en el marco de la DFT forman parte de esta Tesis, pero igualmente se comentan por completitud.

Debido a que el Hamiltoniano perturbativo involucrado contiene al operador momento angular electrónico, sus elementos de matriz son imaginarios en una base de

funciones reales, igual que los de la contribución paramagnética a los apantallamientos magnéticos nucleares. Por lo tanto para evaluar $J^{\text{ISO}}(M,L)$ empleando FPT se requiere que los coeficientes moleculares en el cálculo SCF sean complejos. Esta libertad generalmente no existe en los programas de estructura electrónica para moléculas. Sin embargo se puede utilizar CPDFT para este tipo de perturbaciones magnéticas. En esta Tesis se emplea esta aproximación, implementada en el programa Gaussian 98 como parte de otra Tesis Doctoral en este Grupo. Las integrales monoeléctricas necesarias se calculan empleando el programa DALTON 1.2.⁵²

El término Spin-Órbita Diamagnético

Este término se puede obtener como el valor de expectación del Hamiltoniano perturbativo $\vec{h}_{ML}^{\text{DSO}}$ en el estado electrónico fundamental. En este caso también las integrales monoeléctricas necesarias se calculan empleando el programa DALTON 1.2.⁵²

Análisis de Contribuciones por Orbital (NJC)

Uno de los aspectos más interesantes del cálculo de constantes de acoplamiento es su análisis. Existen varios antecedentes de métodos que permiten analizar esta propiedad, como por ejemplo el CLOPPA (contribución por orbitales localizados en la aproximación del propagador de polarización, *contributions from localized orbitals within the polarization propagator approach*) que emplea orbitales localizados para construir el propagador de polarización en la aproximación RPA. Este método se aplicó tanto en funciones de onda semiempíricas⁵³ como *ab initio*,⁵⁴ dando en general muy buenos resultados. Sin embargo estos métodos no pueden aplicarse en sistemas no saturados, en donde la fuerte conjugación de los electrones tipo π hace que sea necesario un cálculo incluyendo correlación electrónica.

El método de separación en contribuciones por orbital desarrollado como parte de esta Tesis⁵⁵ se basa en la expresión para el término de Fermi dado por la ecuación (77). Empleando este esquema, la densidad de spin, representada por las

matrices $\mathbf{P}_M^{spin} = \mathbf{P}_M^\alpha - \mathbf{P}_M^\beta$, se puede escribir en términos de orbitales localizados, al igual que la matriz de las integrales del operador de Fermi, \mathbf{A}^L . Empleando estas matrices reexpresadas en términos de orbitales localizados LMOs (LMOs = NBOs, NLMOs o cualquier conjunto de orbitales ortogonales localizados), el término FC se puede reescribir como

$$J^{FC}(M, L) = \frac{h}{\lambda} \left(\frac{\gamma_M}{2\pi} \right) \left(\frac{\gamma_L}{2\pi} \right) \left(\frac{8\pi}{3} \right)^2 \left(\frac{\alpha^4}{4} \right) \sum_a \sum_b ({}^{LMO} \mathbf{P}_M^{spin})_{ab} ({}^{LMO} \mathbf{A}^L)_{ba}. \quad (83)$$

De esta manera se puede interpretar a la suma sobre el índice b como la contribución del orbital a

$$J_a^{FC}(M, L) = \frac{h}{\lambda} \left(\frac{\gamma_M}{2\pi} \right) \left(\frac{\gamma_L}{2\pi} \right) \left(\frac{8\pi}{3} \right)^2 \left(\frac{\alpha^4}{4} \right) \sum_b ({}^{LMO} \mathbf{P}_M^{spin})_{ab} ({}^{LMO} \mathbf{A}^L)_{ba}. \quad (84)$$

Por supuesto que bajo este esquema se cumple que

$$J^{FC}(M, L) = \sum_a J_a^{FC}(M, L). \quad (85)$$

Además se puede destacar que no es necesario que la localización separe orbitales ocupados y vacantes, mientras cumpla que la transformación que lleva de los orbitales canónicos a los LMOs sea unitaria.

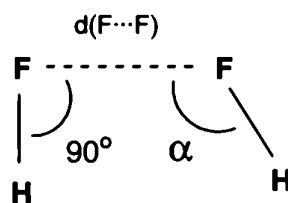
Para aplicar este método se eligió el criterio de localización empleado por Weinhold *et al.* para los NBOs.³² En particular se escogió expresar las contribuciones en función de los orbitales NLMOs (orbitales moleculares localizados naturales, *natural localized molecular orbitals*) que separa los orbitales ocupados de los vacantes, es decir, la ocupación de los orbitales es 2 para los ocupados y 0 para los vacantes. Este método de análisis se denominó *NJC* (*natural J coupling analysis*). En él las contribuciones en las que se separa el término de Fermi son las provenientes de los electrones de los *core*, CR, las de los pares de electrones localizados en un centro o pares no ligantes, LP, y las de los electrones enlazantes que forman uniones a dos centros, BD,

$$J^{FC}(M, L) = \sum_{CR} J_{CR}^{FC}(M, L) + \sum_{LP} J_{LP}^{FC}(M, L) + \sum_{BD} J_{BD}^{FC}(M, L). \quad (86)$$

La implementación se realizó en el programa Gaussian 98 empleando tanto el método de FPT como el de CPDFT. En este último caso debe reemplazarse en la ecuación (84)

$\frac{1}{\lambda} LMO \mathbf{P}_M^{spin}$ por la matriz $\mathbf{P}_M^{(1)}$ obtenida del cálculo CPDFT escrita en la base de los LMOs. El NJC puede considerarse como el complemento natural del análisis NCS (*natural chemical shielding*) de Weinhold *et al.*⁵⁶

Para ilustrar cómo se puede emplear el NJC para obtener información de un sistema se eligió el dímero de ácido fluorhídrico. Este modelo es útil para estudiar el acoplamiento transmitido a través del espacio, TS (*through space*) originado en este caso como superposición de los pares no ligantes de dos átomos de flúor. En este simple sistema se evaluó el acoplamiento $J(F,F)$ y sus contribuciones para distintas configuraciones planas, [1].



[1]

El análisis realizado con la funcional B3LYP y la base 6-311G** se muestra en la Figura 3. Todas las contribuciones, así como el total decrecen en valor absoluto al alejar los monómeros. La mayor contribución al acoplamiento $J^C(F,F)$ total proviene del término $J_{LP}^{FC}(F,F)$, consistente con el hecho de que se trata de un acoplamiento a través del espacio, en donde el principal mecanismo de acoplamiento es la superposición espacial de los pares no ligantes. La contribución proveniente de los enlaces, $J_{BD}^{FC}(F,F)$, es negativa, en concordancia con experimentos en los que $J(H,H)$ y $J(F,H)$ transmitidos a través del espacio por superposición de enlaces son negativos.⁵⁷ Con respecto al análisis de los diferentes pares no ligantes dentro del dímero de ácido fluorhídrico, la descomposición de $J_{LP}^{FC}(F,F)$ sugiere que:

- los pares no ligantes de ambos átomos de flúor cuyos NLMOs tienen simetría π no participan en la transmisión a través del espacio,
- los NLMOs de mayor energía aportan la contribución más grande y positiva,

la contribución de los pares no ligantes de menor energía es negativa pero notablemente menor, en valor absoluto, que la de los de mayor energía.

Em embargo, esta descripción depende fuertemente del ángulo α para una dada distancia $d(\text{F}\cdots\text{F})$. Por ejemplo, para una distancia $d(\text{F}\cdots\text{F}) = 2.3 \text{ \AA}$ y $\alpha = 90^\circ$, los valores $J^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$ total, $J_{\text{LP}}^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$, $J_{\text{CR}}^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$, $J_{\text{BD}}^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$ calculados son 245, 210, 53 y -18 Hz, respectivamente. Por otra parte, para $\alpha = 120^\circ$ y la misma distancia, estos valores son 330, 90 y -70 Hz, respectivamente, lo que sugiere que se debe tener cierto cuidado al intentar correlacionar el acoplamiento $J(\text{F},\text{F})$ con la distancia internuclear como único parámetro, cuando el mecanismo principal es el de transmisión TS.

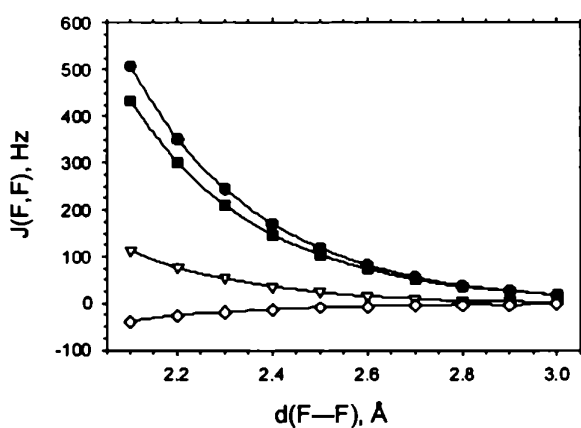
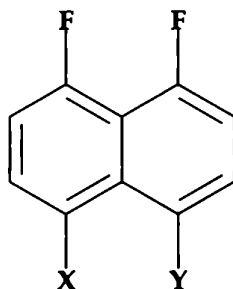


Figura 3: Gráfico de $J^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$ total, ●, en el dímero $(\text{FH})_2$ como función de la distancia $d(\text{F}\cdots\text{F})$ (con $\alpha=90^\circ$) y de sus contribuciones: $J_{\text{LP}}^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$, ■, $J_{\text{CR}}^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$, ▽ y $J_{\text{BD}}^{\text{FC}}(\text{F},\text{F})$, ◇.

Aplicaciones

Acoplamiento a través del espacio $J(F,F)$ en peridifluoronaftalenos sustituidos

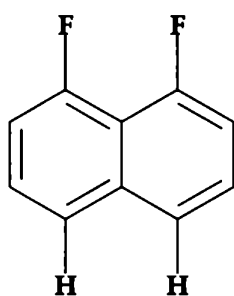
Los acoplamientos de RMN flúor-flúor son sondas poderosas para el análisis estructural de moléculas en química y biología. Acoplamientos inusualmente grandes entre átomos de flúor separados por más de 3 enlaces químicos fueron caracterizados como *a través del espacio*.⁵⁸ Recientemente, Mallory *et al.* examinaron la dependencia con la distancia internuclear $d(F...F)$ de los acoplamientos $J(F,F)$ en una serie de 18 1,8-difluoronaftalenos sustituidos⁵⁹ [2] y derivaron una relación exponencial entre $J(F,F)$ y $d(F...F)$ similar a la que derivaron previamente Ernst e Ibrón⁶⁰ basándose en una serie de compuestos en los que los átomos de flúor están separados por 7-8 enlaces. De la serie de compuestos, cinco de ellos se apartan mucho de la correlación y fueron excluidos de ella.



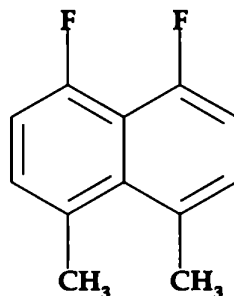
[2]

En un trabajo reciente, Arnold *et al.* calcularon los acoplamientos $J(F,F)$ en una serie de modelos truncados que intentan reproducir las tendencias observadas por Mallory *et al.* en [2].⁶¹ Si bien emplearon DFT para evaluar los acoplamientos, al término PSO lo calculan empleando SOS que es una aproximación más pobre que CPDFT y descartan el término SD por considerarlo despreciable. Los resultados obtenidos por Arnold *et al.* reproducen las tendencias observadas experimentalmente pero no pueden explicar las desviaciones en los 5 compuestos que no encajan en la

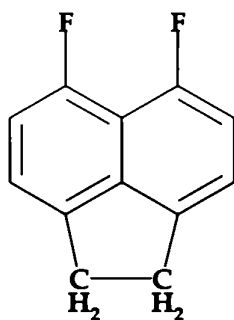
correlación. Para intentar explicar esto, en esta Tesis se calcularon los 4 términos que contribuyen al acoplamiento $J(F,F)$ en 4 compuestos completos de la serie, [2a], [2b], [2c], [2d].⁶² Estos compuestos están escogidos estratégicamente porque el primero, [2a], es el de referencia en toda la serie, [2b] y [2c] encajan en la correlación con distancias $d(F...F)$ menor y mayor que la de [2a], respectivamente, mientras que [2d] no encaja en la correlación.



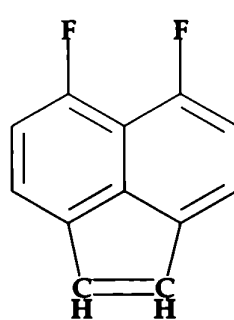
[2a]



[2b]



[2c]



[2d]

Los cálculos se realizaron con la funcional B3LYP y la base cc-pVDZ para los átomos de carbono e hidrógeno y la aug-cc-pVDZ para los átomos de flúor. Las estructuras geométricas se optimizaron previamente con B3LYP y la base 6-311G**. En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos para los 4 compuestos. Hay buena concordancia entre los valores medidos y los calculados. Si bien el término dominante en [2a], [2b] y [2c] es el FC, en [2d] el PSO juega un papel casi similar, haciéndolo imprescindible para obtener una concordancia cuantitativa con el valor experimental.

Tabla 5: $J(F,F)$ calculados (en Hz) y distancias $d(F...F)$ optimizadas (en Å) para la serie de los 4 difluoronaftalenos [2a-d]. Los detalles del cálculo se dan en el texto.

	[2a]	[2b]	[2c]	[2d]
FC	50.5	88.6	25.5	21.3
SD	0.2	0.8	-1.4	3.7
PSO	4.7	0.0	4.6	18.5
DSO	1.0	1.1	0.9	0.8
Total	56.4	90.5	29.6	44.3
Exp.^{a)}	59.0	85.2	28.4	36.7
d_{FF}	2.622	2.493	2.753	2.789

^{a)} Los valores experimentales se tomaron de la Ref. [59].

Debido a que el término FC es el que más contribuye a los acoplamientos en todos los casos, es interesante realizar un análisis NJC. En la Tabla 6 se muestra la separación de $J^{FC}(F,F)$ en contribuciones por orbital según este método.⁶² Este análisis permite concluir que los enlaces C–H y C–C de los anillos aromáticos aportan una contribución substancial (entre el 10% y el 20% en [2a-c]), lo que sugiere que existen mecanismos a través de los enlaces en estos acoplamientos $J^{FC}(F,F)$.

Tabla 6: Análisis NJC del término FC en la serie de difluoronaftalenos [2a-d] (en Hz).

	[2a]	[2b]	[2c]	[2d]
LP(F) ^{a)}	53.7	116.5	31.1	22.2
CR(F) ^{b)}	7.0	15.3	3.4	0.7
C–F ^{c)}	0.2	-31.4	-0.7	-0.1
C–C ^{d)}	-11.0	-11.9	-8.1	-1.4
C–H ^{e)}	0.6	0.1	-0.2	-0.1

^{a)} Obtenido como la suma de las contribuciones de los pares no ligantes de ambos flúor.

^{b)} Suma de las contribuciones de los *core* de los dos flúor.

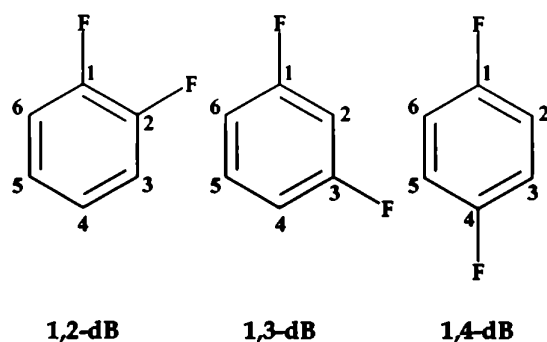
^{c)} Suma de las contribuciones de ambos enlaces C–F.

^{d)} Suma de todas las contribuciones de los enlaces C–C.

^{e)} Suma de todas las contribuciones de los enlaces C–H.

Papel del término SD en los acoplamientos $J(F,F)$ en los difluorobencenos

Como este término es el más costoso computacionalmente y en general requiere la inclusión de correlación electrónica para su evaluación, en general no se lo considera. Si se quieren estudiar compuestos formados por más que unos pocos átomos los métodos que incluyen correlación electrónica a partir de la función de onda son computacionalmente prohibitivos hoy en día. Por este motivo surge la necesidad de evaluar esta contribución empleando DFT. Como parte de esta Tesis se logró evaluar la contribución SD a los acoplamientos en una serie de difluorobencenos (dB), [3], en donde se presupone que este término puede jugar un papel importante en algunos casos.⁵¹ En la Tabla 7 se muestran los resultados para los acoplamientos $J(F,C)$ en el 1,2-dB junto con las demás contribuciones y los detalles del cálculo en cada caso.



[3]

Tabla 7: Comparación entre los valores calculados y experimentales de los acoplamientos $J(F,C)$ en 1,2-difluorobenceno [3] (en Hz).

	$^1J(F_1,C_1)$	$^2J(F_1,C_2)$	$^3J(F_1,C_3)$	$^4J(F_1,C_4)$	$^3J(F_1,C_5)$	$^2J(F_1,C_6)$
FC ^{a)}	-317.80	23.32	0.08	0.36	5.75	25.92
DSO ^{b)}	1.03	0.01	-0.35	-0.30	-0.33	-0.11
PSO ^{c)}	-2.40	-15.52	0.75	-0.23	-0.09	-14.31
SD ^{d)}	5.65	4.04	-1.59	5.27	-1.81	3.85
Total	-313.52	11.85	-1.11	5.10	3.52	15.35
Exp. ^{e)}	-246.64	12.50	0.53	^{f)}	^{f)}	17.02

^{a)} Este término se evaluó empleando DFT-B3LYP/EPR-III.

^{b)} Este término se evaluó empleando HF/6-311G**.

^{c)} Este término se evaluó empleando RPA/6-311G**.

^{d)} Este término se evaluó empleando DFT-B3LYP/6-311G**. Para describir mejor los efectos de conjugación de los pares no ligantes del flúor con el anillo aromático, se agregaron funciones difusas sobre los átomos de flúor.

^{e)} Obtenido de la Ref. [63].

^{f)} El valor promedio entre $J(F_1,C_4)$ y $J(F_1,C_5)$ informado es 5.19 Hz.

El término PSO es importante para el acoplamiento $^2J(F,C)$ pero es muy pequeño cuando los núcleos acoplados están separados por más de 2 enlaces. Para F y C ubicados en posición *meta* entre sí, el término SD correspondiente es notablemente menor, en valor absoluto, que para los ubicados en posiciones *ortho* y *para*. Esto sugiere que la interacción por resonancia entre los pares no ligantes tipo π del F y el sistema π aromático juega un papel importante para transmitir la información del spin asociada a la interacción SD. Esta tendencia contrasta con el comportamiento del término PSO, que parece atenuarse cuando aumenta el número de enlaces que separa a los núcleos acoplados. Aunque estas tendencias no se pueden extrapolar directamente a otros compuestos, esto sugiere que, por una parte la contribución SD puede ser muy importante en acoplamientos de largo alcance $J(F,C)$ en otro tipo de compuestos o en compuestos aromáticos, como por ejemplo anillos aromáticos fusionados que contengan flúor. Por otra parte, la contribución del término PSO en acoplamientos $J(F,C)$ en un anillo puede ser pequeña. Se halló que el cálculo de la contribución SD es

sensible a la inclusión de funciones difusas sobre los F, aunque el término PSO es muy poco sensible a la inclusión de este tipo de funciones sobre los átomos de carbono acoplados. El comportamiento del término SD puede originarse en el hecho de que se necesita una buena descripción de la interacción de conjugación entre el par no ligante tipo π de los F y el sistema aromático π .

En la Tabla 8 se muestran los acoplamientos $J(F,F)$ en 1,2-, 1,3-, y 1,4-dB y se los compara con sus respectivos valores experimentales.⁶³ La concordancia entre los acoplamientos totales calculados y los medidos es algo más pobre que en la Tabla 7. Sin embargo, la tendencia experimental a lo largo de la serie se reproduce satisfactoriamente. Además debe recalarse que el término PSO se evaluó empleando la aproximación RPA, que no tiene en cuenta efectos de correlación electrónica. El valor experimental para el acoplamiento vecinal $J(F,F)$ en negativo, determinado por una importante contribución negativa del término PSO, aunque el FC correspondiente es también negativo. El valor absoluto del término PSO decrece al aumentar el número de enlaces que separa ambos núcleos de F acoplados. Esto sugiere que para acoplamientos $J(F,F)$ de mayor alcance, el término PSO puede ser muy pequeño. Por otra parte, los acoplamientos ${}^3J(F,F)$ y ${}^5J(F,F)$ tienen una contribución SD substancial, mientras que para ${}^4J(F,F)$ es prácticamente despreciable. Esto indica que para F ubicados en posiciones relativas *ortho* y *para*, la contribución SD es importante, mientras que para aquellos ubicados *meta* esta contribución es insignificante. Esta tendencia, al igual que la comentada más arriba para los acoplamientos $J(F,C)$, sugiere que la interacción de conjugación es de gran importancia para la transmisión del término SD de los $J(F,F)$ en compuestos aromáticos.

Tabla 8: Comparación entre acoplamientos $J(F,F)$ calculados y experimentales en 1,2-, 1,3- y 1,4-dB [3] (en Hz).

	1,2-dB	1,3-dB	1,4-dB
FC ^{a)}	-3.23	-0.64	7.94
DSO ^{b)}	0.07	-1.00	-1.04
PSO ^{c)}	-21.86	4.79	-0.18
SD ^{d)}	10.88	0.05	14.86
Total	-14.14	3.20	21.57
Exp. ^{e)}	-20.821	6.515	17.646

^{a)} Este término se evaluó empleando DFT-B3LYP/EPR-III.

^{b)} Este término se evaluó empleando HF/6-311G**.

^{c)} Este término se evaluó empleando RPA/6-311G**.

^{d)} Este término se evaluó empleando B3LYP/6-311G**. Para describir mejor los efectos de conjugación de los pares no ligantes del flúor con el anillo aromático, se agregaron funciones difusas sobre los átomos de flúor.

^{e)} Obtenido de la Ref. [63].

Dependencia angular de los acoplamientos spin-spin

En esta sección se analiza la dependencia angular de algunos tipos de acoplamientos que son útiles para estudiar aspectos estereoquímicos. Este análisis se realiza calculando explícitamente esta dependencia en compuestos modelo, en dónde el fenómeno bajo estudio se puede aislar de otros fenómenos que afectan el valor de los acoplamientos.⁶⁴ Existen en la bibliografía muchos trabajos en donde se analiza esta dependencia. Bystrov presentó un *Review* sobre la dependencia angular de varias constantes de acoplamiento spin-spin que son adecuadas para estudiar conformaciones en sistemas peptídicos.⁶⁵ Marshall describió en detalle importantes aspectos estereoquímicos de los acoplamientos $J(C,H)$ y $J(C,C)$.⁶⁶ Gil y Philipsborn discutieron exhaustivamente el efecto de la orientación de los pares no ligantes en diferentes tipos de acoplamientos.⁶⁷ Krivdin y Kalabin examinaron los distintos factores que afectan a los acoplamientos $^1J(C,C)$ ⁶⁸, al igual que Kamienska-Trela.⁶⁹ Krivdin y Della analizaron

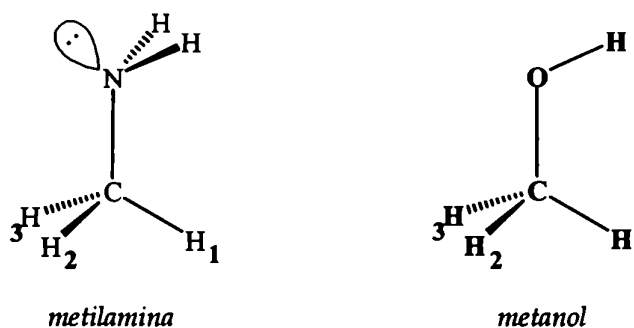
estos factores para acoplamientos ${}^nJ(C,C)$ ($n \geq 2$).⁷⁰ Si bien en estos trabajos se analizan los fenómenos que definen muchas dependencias de los acoplamientos con parámetros geométricos moleculares, el enfoque que se le da a este problema en esta Tesis es distinto.

Acoplamientos ${}^1J(C,H)$

Hay 6 interacciones que pueden considerarse que definen la dependencia angular de este tipo de acoplamientos:

- La interacción hiperconjugativa de transferencia de carga $(C_\alpha-H) \rightarrow \pi^*$, por ejemplo en péptidos que tienen un enlace C–H ubicado en posición α con respecto al sistema π electrónico, produce una disminución del valor del ${}^1J(C_\alpha,H_\alpha)$ correspondiente.
- Interacciones de delocalización en el antienlace $(C-H)^*$ producen una disminución del valor del ${}^1J(C,H)$ correspondiente.
- Interacciones de delocalización desde el enlace C–H hacia antienlaces enlaces tipo σ , $(C-H) \rightarrow \sigma^*$, como por ejemplo cuando un enlace C–H se ubica *trans* con respecto a un antienlace que es un buen aceptor.
- El efecto electrostático que ejerce un fragmento cercano sobre el enlace C–H afecta al acoplamiento ${}^1J(C,H)$ correspondiente dependiendo de la dirección de la componente del campo eléctrico producido a lo largo del enlace.
- Los ángulos entre enlaces que involucran al enlace C–H.
- La sensibilidad del acoplamiento ${}^1J(C,H)$ con la orientación de pares no ligantes pertenecientes a algún átomo ubicado en posición α con respecto al enlace C–H. Ese efecto recibe el nombre de efecto Perlin.⁷¹

Se emplearon el metanol y la metilamina, [4], como compuestos modelo para estudiar la dependencia del acoplamiento $^1J(\text{C},\text{H})$ con la orientación de los pares no ligantes. Para esto, se optimizaron las estructuras geométricas de ambos compuestos empleando B3LYP/6-311G** y a partir de ella se rotó rígidamente el grupo metilo alrededor de los enlaces C–N y C–O, respectivamente. El ángulo $\varphi = 0^\circ$ corresponde, en la metilamina, al par no ligante ubicado *antiperiplanar* con respecto al enlace C–H₁, mientras que para el metanol corresponde al enlace O–H ubicado *cis* con respecto al C–H₁. Las longitudes de los enlaces C–H se promediaron antes de la rotación rígida para considerar sólo los efectos electrónicos y no los geométricos sobre los acoplamientos. Para cada valor de φ se calculó el término FC empleando B3LYP y la base GAMES-pVTZ totalmente descontractada⁷² con la adición de funciones *tight* tipo s tomadas del trabajo de Guilleme y San Fabián.⁴² Esta base se utilizará en toda la sección “dependencia angular de los acoplamientos spin-spin”. Los resultados se muestran en la Figura 4.

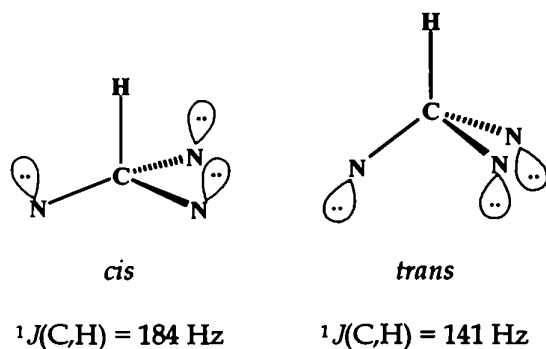


[4]

La diferencia $^1J(\text{C},\text{H}_{\text{sp}^3}) - ^1J(\text{C},\text{H}_{\text{sp}^2}) \approx 16.6 \text{ Hz}$ (*sinperiplanar*, *antiperiplanar*) se observa en forma bien marcada en la Figura 4, lo que indica que el efecto Perlín del par no ligante del nitrógeno sobre este acoplamiento es principalmente de origen electrónico y no geométrico. Es decir que, incluso manteniendo fija la longitud del enlace C–H, esa diferencia aparece en forma muy marcada en el cálculo. Gil y

Hilpsborn⁶⁷ muestran un ejemplo para acoplamientos que corresponden a enlaces

C-H ubicados *cis* y *trans* a tres pares no ligantes de nitrógeno⁷³ hibridizados sp³:



[5]

Se asume aditividad en los acoplamientos medidos en [5], el efecto Perlin para la diferencia *sinperiplanar* - *antiperiplanar* correspondiente a cada par no ligante de los átomos de nitrógeno hibridizado sp³ es aproximadamente 14 Hz, que puede compararse con el que se obtiene de la Figura 4.

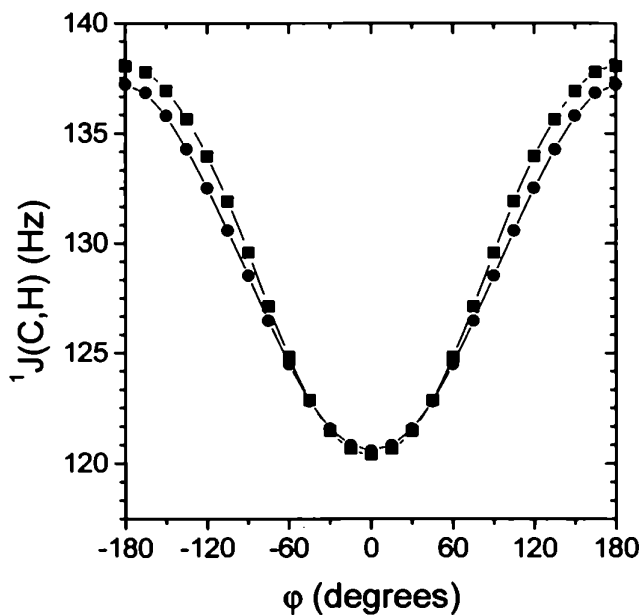
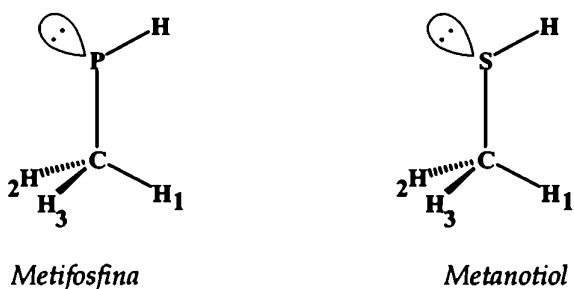


Figura 4: Término FC del acoplamiento $^1J(\text{C,H}_1)$ calculado en metilamina, ●, y metanol, ■, [4], en función de φ , el ángulo de rotación alrededor de los enlaces C-N y C-O respectivamente.

Se usaron la metilfosfina y el metanotiol, [6], como modelos para estudiar el efecto Perlín debido a los pares no ligantes del fósforo y del azufre respectivamente. El procedimiento fue similar al descrito antes para la metilamina y el metanol, aunque en el cálculo de $^1J(C,H)$ se empleó la base cc-pVTZ para el azufre. Comparando la Figura 4 con la Figura 5 se puede observar que el efecto Perlín para S y P es mucho menor que para N y O, siendo las diferencias $spp - app$ 0.8 Hz (P), 2.5 Hz (S), 16.6 Hz (N) y 17.9 Hz (O).



[6]

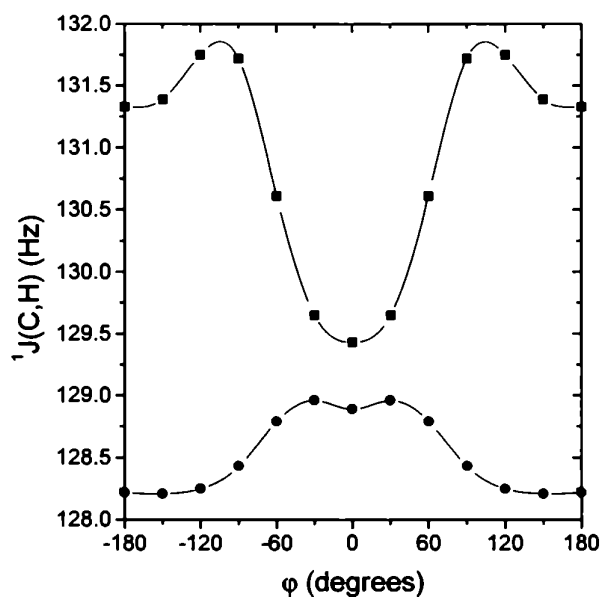
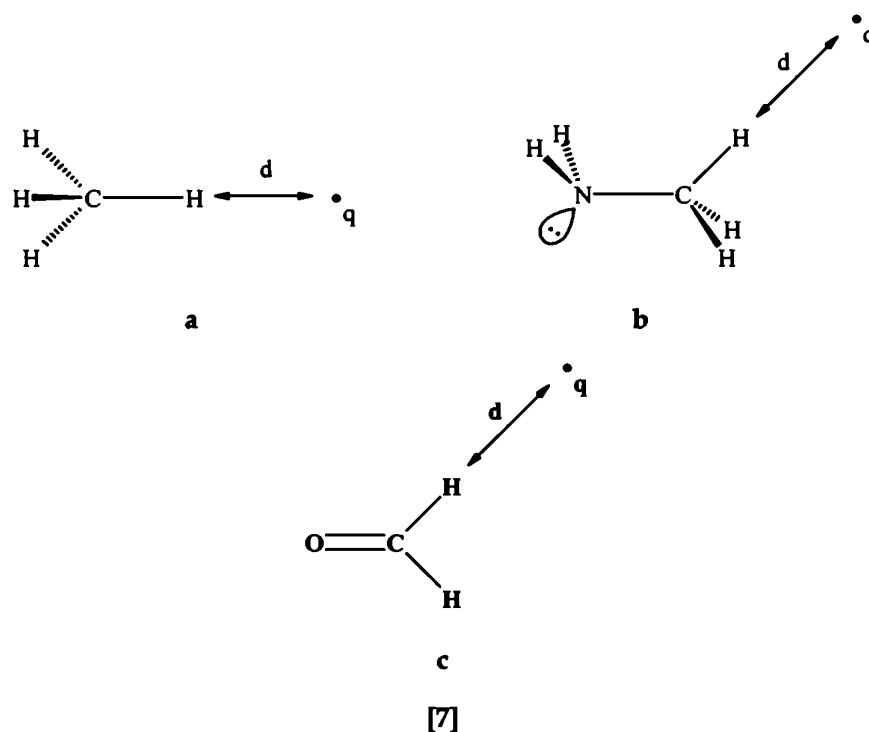


Figura 5: Término FC del acoplamiento $^1J(C,H_1)$ calculado en metanotiol, ■, y metilfosfina, ●, [6], en función de ϕ , el ángulo de rotación alrededor de los enlaces C–S y C–P respectivamente.

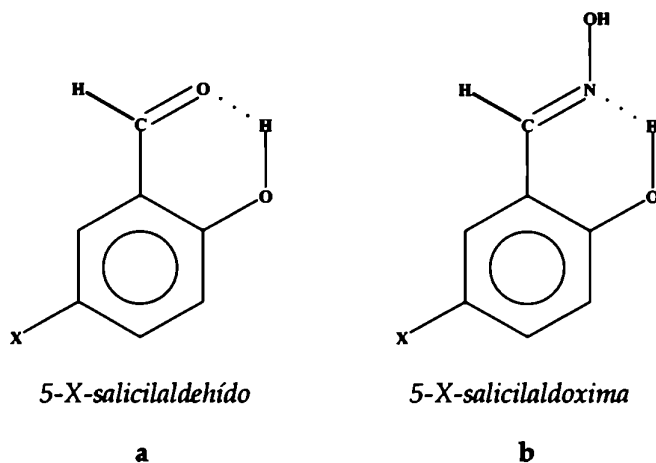
Si un enlace C–H se ubica próximo a un fragmento que produce un contacto del tipo C–H...M, el correspondiente acoplamiento $^1J(C,H)$ es una excelente sonda para detectar la orientación relativa del enlace C–H con respecto al fragmento M. Para estudiar el efecto electrostático sobre los acoplamientos $^1J(C,H)$ que corresponden a enlaces C–H involucrados en contactos del tipo C–H...M, se eligieron los sistemas modelo [7a-c] para calcular el término FC, basándose en los siguientes puntos:

- Los enlaces y antienlaces del metano en [7a], están involucrados sólo en interacciones de transferencia de carga muy débiles, por lo que el efecto de la carga puntual q en los distintos acoplamientos $^1J(C,H)$ debería ser fundamentalmente electrostático, y no originado por las perturbaciones de estas interacciones debidas a la carga puntual q .
- Esta afirmación no debería valer para [7b], donde la carga q se ubica cerca del enlace C–H del metilo orientado *antiperiplanar* al par no ligante del N, que corresponde al $^1J(C,H)$ afectado por el efecto Perlin.
- En [7c] la carga puntual q se ubica cerca de un enlace C–H cuyo antienlace (C–H)* tiene un número de ocupación inusualmente grande, debido a que está involucrado en una interacción de transferencia de carga $n_p(O) \rightarrow (C-H)^*$, donde $n_p(O)$ es el par no ligante del oxígeno que es de carácter puramente p (ubicado en el plano molecular).



En ninguno de estos compuestos el enlace C—H próximo a la carga puntual está involucrado en interacciones que quiten carga de este enlace, ya que no hay ningún antienlace aceptor de carga ubicado *antiperiplanar* a ellos. En todos estos modelos, las estructuras geométricas se optimizaron con B3LYP y la base 6-311G** con carga $q = 0$. Esta estructura se mantuvo fija en todos los cálculos del término de Fermi, mientras se varió el valor de la carga q desde -0.5 hasta $+0.5$ u.a., ubicada a una distancia $H \cdots q$ de 2.5 \AA . Los resultados del efecto del campo eléctrico sobre el término de contacto de Fermi de los acoplamientos que están directamente influenciados por la carga q , $\Delta^1J(C,H)$, se muestran en la Figura 6. En esta figura se observa que la sensibilidad de cada acoplamiento $^1J(C,H)$ a la interacción con la carga aumenta a lo largo de la serie [7a-c] y que en todos los casos, para $q < 0$, $\Delta^1J(C,H)$ es positivo y viceversa. En principio, este comportamiento contradice lo que se puede esperar intuitivamente ya que el efecto de campo eléctrico sobre el propio $^1J(C,H)$ no sigue la tendencia de la

olarizabilidad estática del enlace C–H correspondiente.^{74,75} Existe evidencia experimental para el distinto comportamiento de [7b] y [7c], basada en la comparación del efecto del sustituyente X en el acoplamiento $^1J(C_c, H_f)$ en los 5-X-salicilaldehídos,⁷⁶ [8a], y el acoplamiento $^1J(C, H)$ en las 5-X-salicilaldoximas,⁷⁷ [8b].



[8]

Esta comparación muestra que los efectos del sustituyente son mayores en el primero que en el último. Para X=NO₂, este efecto es 7.36 Hz para [8a] y 3.9 Hz para [8b].

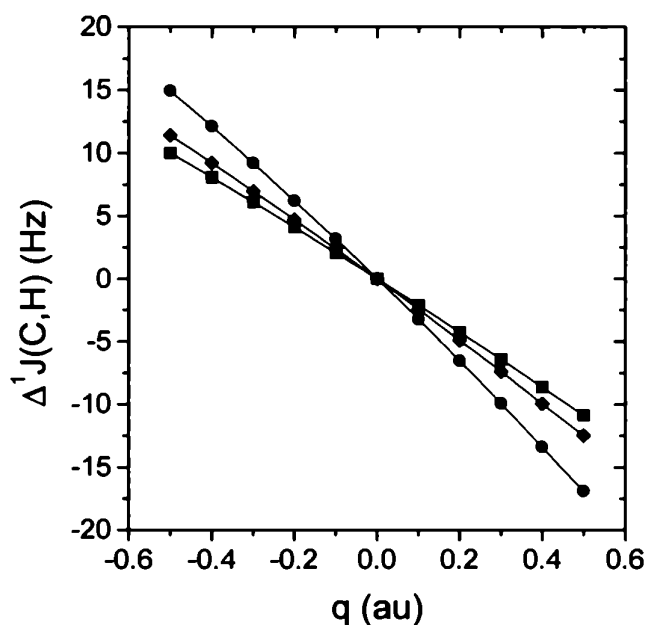


Figura 6: Respuesta del término FC del acoplamiento ${}^1J(C,H)$ correspondiente al enlace C–H enfrentado a la carga q en [7a], ■, [7b], ◆, y [7c], ●, para distintos valores de carga. La distancia H... q se mantuvo fija en 2.5 Å.

Para comprender esta distinta sensibilidad frente a un campo eléctrico, es importante observar que tanto en [7b] como en [7c] los antienlaces (C–H)* que corresponden al camino del acoplamiento ${}^1J(C,H)$ están involucrados en importantes interacciones anoméricas del tipo $n \rightarrow (C-H)^*$. Por lo tanto, las tendencias mostradas en la Figura 6 sugieren que la interacción electrostática producida por la carga q afecta la delocalización de carga involucrada en el efecto anomérico. Este tipo de razonamiento está respaldado por el análisis NBO³² en los mismos compuestos. En la Figura 7 se puede observar el gráfico de los cambios en la ocupación de los antienlaces (C–H)*, $\Delta \text{occ.}(C-H)^*$, en función del cambio en el acoplamiento, $\Delta {}^1J(C,H)$, debido a la presencia de la carga puntual q . Se puede observar que en CH₄ [7a], una carga dentro del rango estudiado causa un cambio significativo en el acoplamiento ${}^1J(C,H)$ pero un

cambio muy chico en el número de ocupación del antienlace (C–H)* correspondiente, girando que este cambio es fundamentalmente de origen electrostático. Por otra parte, la presencia de la carga puntual q en [7b] y [7c] afecta considerablemente la habilidad del antienlace (C–H)* para recibir carga. De esta forma, para valores de $q < 0$ las delocalizaciones en el (C–H)* se inhiben, mientras que para $q > 0$ se refuerzan, es decir que el efecto Perlin se ve enormemente influenciado por la presencia de la carga.

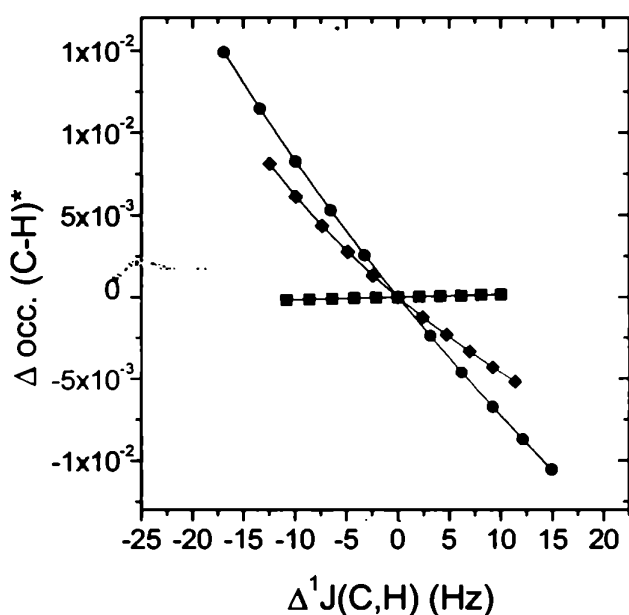
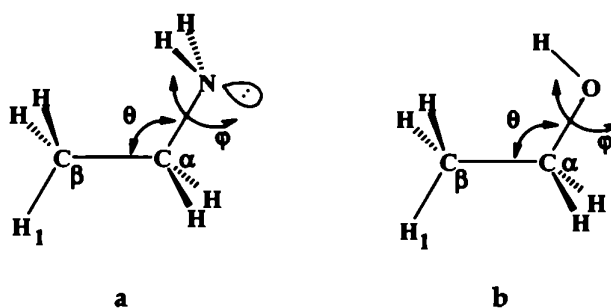


Figura 7: Cambios en el número de ocupación del antienlace (C–H)* inducidos electrostáticamente por la interacción con la carga puntual q en [7a], ■, [7b], ◆, y [7c], ●, en función del correspondiente cambio en el acoplamiento $\Delta^1 J(C,H)$.

Acoplamiento $^1 J(C,C)$

Un efecto similar al de la Figura 4 se puede observar para acoplamiento $^1 J(C,C)$. Para estudiar el efecto orientacional de los pares no ligantes del nitrógeno y del oxígeno sobre este tipo de acoplamiento se escogieron los sistemas modelo [9a] y [9b],

en los cuales se calculó el término de contacto de Fermi del acoplamiento $^1J(C,C)$ como función de φ , el ángulo de rotación alrededor de los enlaces C–N y C–O. Para ello, se optimizaron las coordenadas nucleares empleando B3LYP con la base 6-311G** y a partir de estas estructuras geométricas se varió φ manteniendo el resto de los parámetros geométricos fijos. Los resultados de $^1J(C,C)$ para los distintos valores de φ en [9a] y [9b] se muestran en la Figura 8, en la cual se observa un efecto Perlín del nitrógeno sobre los acoplamientos $^1J(C,C)$ de $\Delta(N)^1J(C,C) \approx 7.6$ Hz, mientras que para el oxígeno es de $\Delta(O)^1J(C,C) \approx 8.5$ Hz. Carmichael *et al.* encontraron⁷⁸ una dependencia muy similar empleando dos niveles de teoría distintos: CI cuadrático incluyendo excitaciones simples, dobles y alguna triples, QCISD(T), y FPT-UHF. Comparando ambas curvas hallaron que la forma es la misma a la mostrada en la Figura 8 pero que la correspondiente a FPT-UHF está por encima de los valores QCISD(T) en unos 28.4 Hz aproximadamente. En la Figura 8 la curva para el etanol toma un valor de 40.4 Hz para $\varphi = 180^\circ$, mientras que el valor análogo de Carmichael *et al.* con QCISD(T) es de 40.7 Hz, lo que sugiere que con B3LYP y la base empleada se obtienen valores de muy buena calidad para este tipo de acoplamientos.



[9]

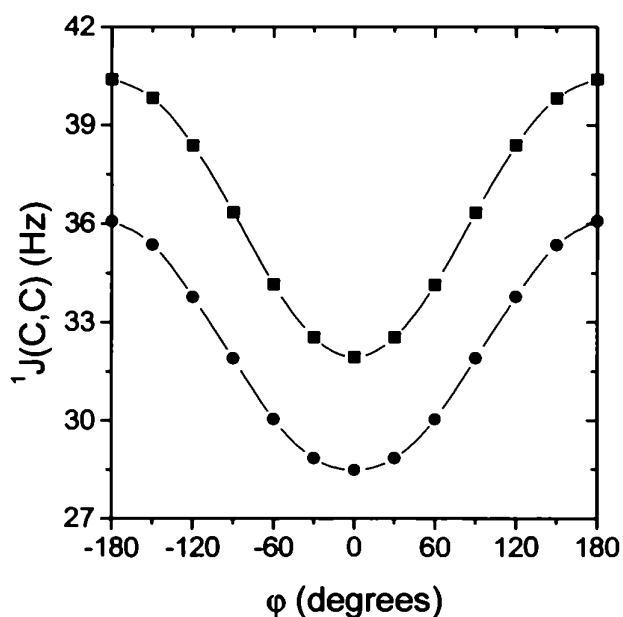
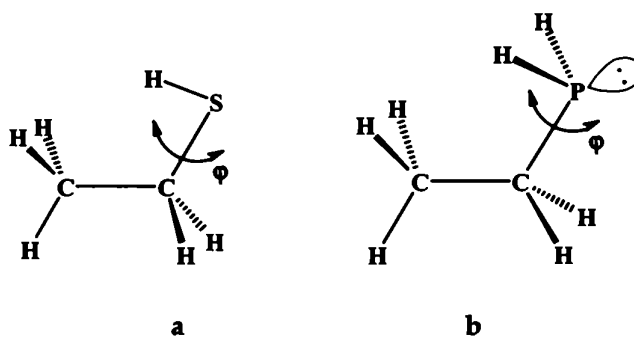


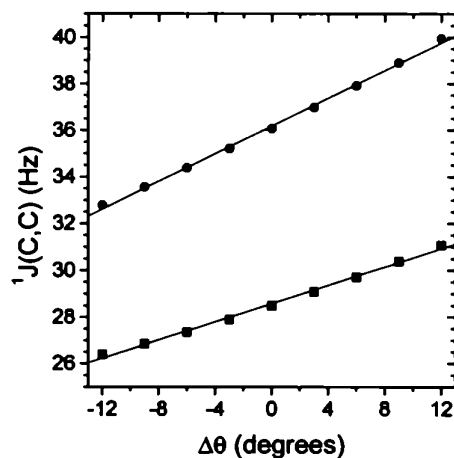
Figura 8: Dependencia del término FC de ${}^1J(C,C)$ calculado en [9a], ●, y [9b], ■, en función de φ , el ángulo de rotación alrededor de los enlaces C–N and C–O, respectivamente. Este efecto es similar al que se muestra en la Figura 4 para los acoplamientos ${}^1J(C,H)$ en la metilamina y el metanol, [4] (efecto Perlin).

Existen muchos factores que pueden hacer que el efecto Perlin en los acoplamientos ${}^1J(C,C)$ sea mayor o menor para un determinado compuesto. Uno de ellos es el ángulo C–C–X, siendo X = N, O, el átomo que posee el o los pares no ligantes. Para ilustrar esta dependencia se tomaron los sistemas modelo [9a] y [9b], y se varió el ángulo θ a partir de su posición de equilibrio ($\Delta\theta$) para las conformaciones que corresponden al mínimo de la curva de la Figura 8, $\varphi = 0^\circ$ y al máximo, $\varphi = 180^\circ$. Los valores de los acoplamientos ${}^1J(C,C)$ en función de $\Delta\theta$ se muestran en la Figura 9, en donde se puede ver que el efecto Perlin para acoplamientos ${}^1J(C,C)$ es mayor al aumentar el ángulo θ .

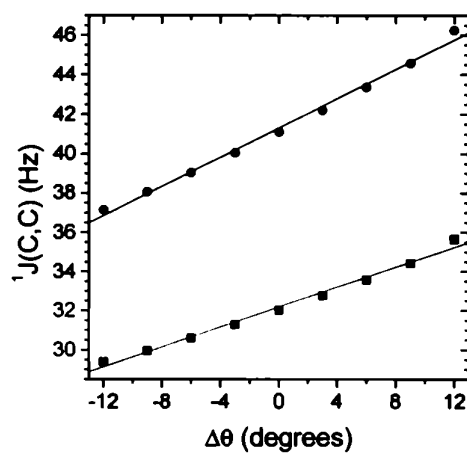
Se espera que los efectos Perlin debido a los pares no ligantes del S y del P sobre los acoplamientos $^1J(C,C)$ sean menores que los debidos a N y O, como se mostró para los acoplamientos $^1J(C,H)$ en la Figura 5. Para analizar este comportamiento se procedió en forma análoga a la que se empleó para [9a] y [9a] con el tioetanol, [10a], y la etilfosfina, [10b]. El gráfico obtenido se muestra en la Figura 10, en donde se puede apreciar que el efecto Perlin es menor para S que para P, contrariamente a lo que se obtuvo para $^1J(C,H)$ en la Figura 5.



[10]



(a)



(b)

Figura 9: Dependencia del término FC de $^1J(C,C)$ en función de θ , el ángulo C–C–X, con X = N, (a) y X = O, (b) (ver los esquemas [9a] y [9b]). La dependencia con $\Delta\theta$ para $\varphi = 0^\circ$ y $\varphi = 180^\circ$ se muestran con los símbolos ● y ■ respectivamente. $\Delta\theta = 0^\circ$ corresponde a la geometría de equilibrio.

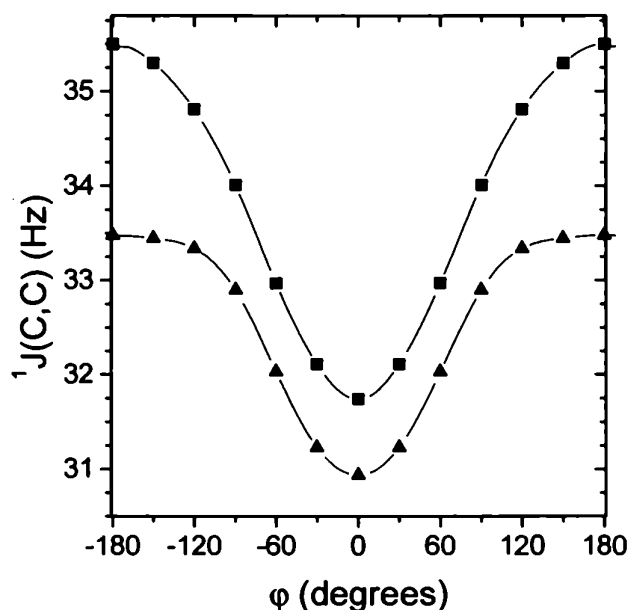
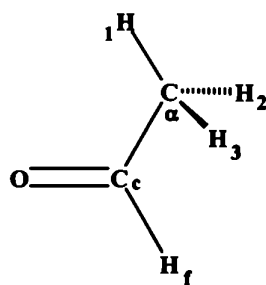


Figura 10: Dependencia del término FC de $^1J(C,C)$ calculado en [10a], ▲, y [10b], ■, en función de ϕ , el ángulo de rotación alrededor de los enlaces C–S and C–P, respectivamente. Este gráfico debe compararse con la Figura 5 para los acoplamientos $^1J(C,H)$ en la metilfosfina y el metanotiol, [6].

Acoplamientos $^2J(C,H)$

Se observaron valores negativos de acoplamientos geminales $^2J(C,H)$ en aminoácidos que involucran un átomo de carbono de un grupo carbonilo. Estos valores fluctúan entre los -4.5 Hz y los -7 Hz.^{79,80} Para analizar el comportamiento de este tipo de acoplamientos se eligió como sistema modelo el acetaldehído, [11], en el cual se calculó el término de contacto de Fermi en función del ángulo de rotación alrededor del enlace C–C, ϕ . Los valores de $^2J(C_\alpha, H_1)$ en función de ϕ se muestran en la Figura 11, en donde $\phi = 0^\circ$ corresponde a la conformación en la que el enlace $C_\alpha-H_1$ eclipsa al enlace C=O.



[11]

La tendencia que se muestra en la Figura 11 para los acoplamientos ${}^2J(C_c, H_1)$ puede interpretarse como producto de la competencia entre dos efectos opuestos. Al aumentar φ , hay una inhibición de la interacción $(C_\alpha-H_1) \rightarrow (C_c-H_f)^*$, mientras que la interacción de hiperconjugación $(C_\alpha-H_1) \rightarrow \pi^*(C=O)$ se refuerza.

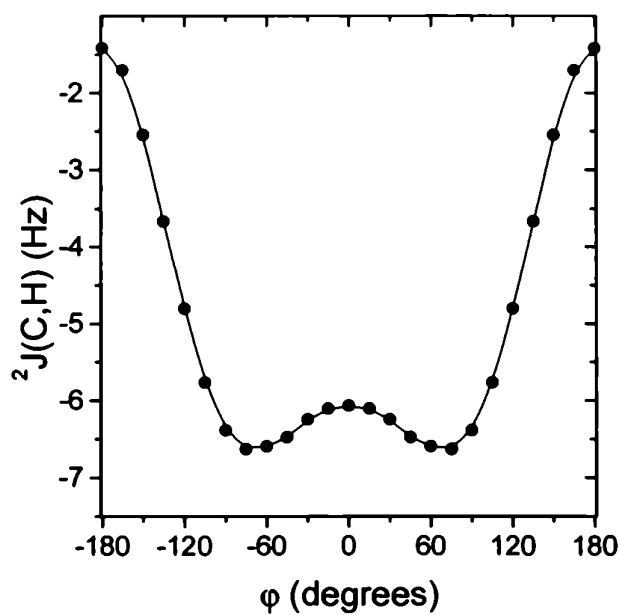


Figura 11: Dependencia del término FC del acoplamiento ${}^2J(C_c, H_1)$ en [11] en función de φ , el ángulo de rotación alrededor del enlace $C_c - C_\alpha$.

Acoplamiento ${}^2J(N,H)$

La orientación del par no ligante del nitrógeno afecta en forma notable al acoplamiento ${}^2J(N,H)$ y por lo tanto éste es potencialmente muy útil como sonda para realizar análisis estereoquímicos. Como ejemplo, se muestra en la Figura 12 el valor del término de contacto de Fermi de ${}^2J(N,H)$ calculado en función de el ángulo de rotación alrededor del enlace C–N, φ , en la metilamina, [4]. Es interesante notar la similitud entre las tendencias que se muestran en la Figura 11 y en la Figura 12. Es importante remarcar que el factor giromagnético del ${}^{15}\text{N}$ es negativo, por lo que el gráfico de la Figura 12 debería invertirse si se quiere comparar únicamente el fenómeno originado por los electrones. No obstante, hay una gran diferencia entre los fenómenos intramoleculares que tienen lugar en cada compuesto.

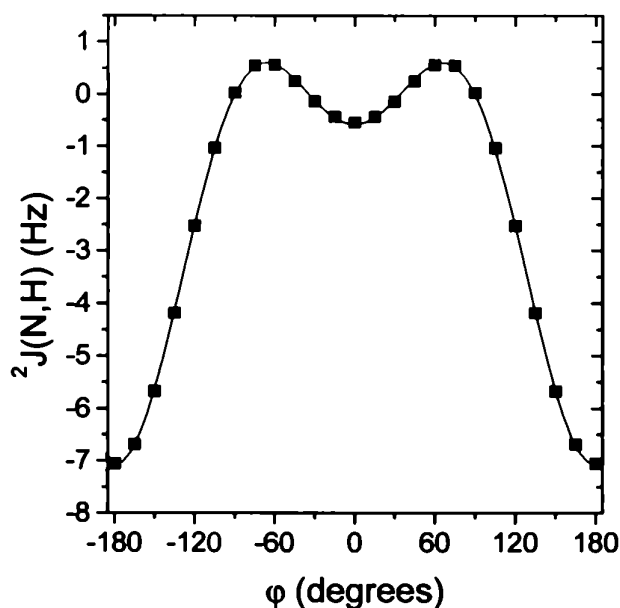
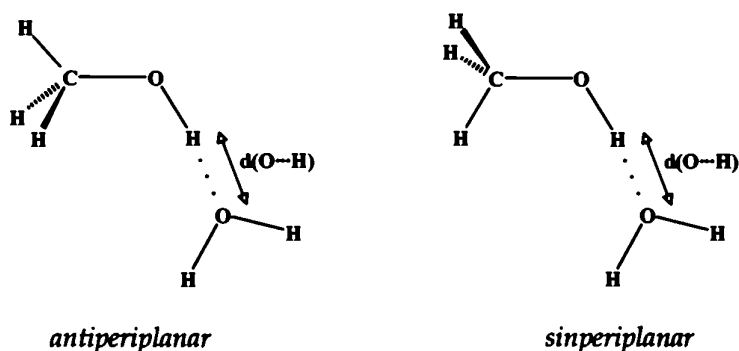


Figura 12: Dependencia del término FC del acoplamiento ${}^2J(N,H_1)$ en [4] en función de φ , el ángulo de rotación alrededor del enlace C–N. El valor de $\varphi = 0^\circ$ corresponde al enlace C–H₁ antiperiplanar al par no ligante del nitrógeno.

Acoplamiento $^3J(H,H)$

Karplus determinó por primera vez la dependencia con el ángulo dihédrico de esta $^3J(H,H)$ en caminos del tipo H-C-C-H.⁶¹ Desde entonces, los acoplamientos $^3J(H,H)$ son los más empleados en el estudio de conformaciones. Su análisis se extendió para incluir la electronegatividad de los sustituyentes unidos al carbono del acoplamiento, los ángulos entre los enlaces que forman dicho camino, el efecto Barfield y las interacciones de transferencia de carga que involucran enlaces y/o orbitales en el camino de acoplamiento. Para analizar este último efecto en un camino del tipo H-C-O-H se eligió el complejo metanol/agua como modelo. Se consideraron dos conformaciones del metanol; con el enlace O-H *antiperiplanar* a un C-H y con un O-H *sinperiplanar* a un C-H, [12]. Los cálculos se realizaron variando la distancia H...O entre las moléculas de agua y metanol entre 1.8 Å y 2.5 Å. El efecto resultante muestra en la Figura 13, donde se puede observar que el acoplamiento $^3J(H,H)$ decrece cuando la interacción del puente de hidrógeno se hace más fuerte. Este efecto es mayor para la orientación *anti* entre los protones acoplados que para la orientación *sin*. Esto se debe probablemente a que en la conformación *anti* la interacción $n(O) \rightarrow (O-H)^*$ deposita carga en el antienlace $(O-H)^*$ que está ubicado *trans* a un enlace $(C-H_{trans})$, inhibiendo la interacción $(C-H_{trans}) \rightarrow (O-H)^*$, mientras que esta inhibición no se produce en la conformación *sin* ya que la interacción $n(O) \rightarrow (O-H)^*$ es prácticamente despreciable.



[12]

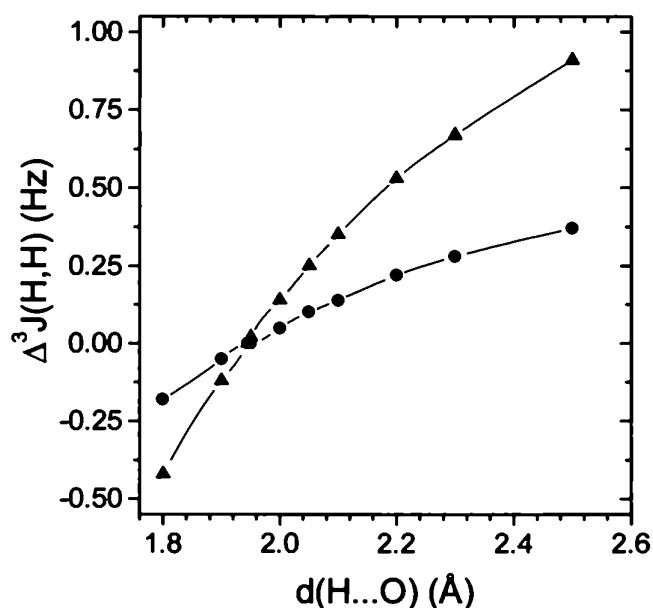


Figura 13: Efecto calculado del puente de hidrógeno sobre el acoplamiento ${}^3J(\text{H,H})$ del metanol en el complejo metanol/agua, $\Delta^3J(\text{H,H})$, en función de la distancia $d(\text{H}\cdots\text{O})$ para las conformaciones *sin*, ●, y *anti*, ▲.

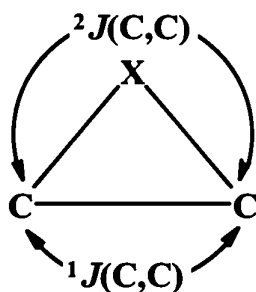
Cálculo de la constantes de acoplamiento $J(\text{C,C})$ en anillos de tres miembros

Los acoplamientos $J(\text{C,C})$ en anillos de tres miembros no son formalmente acoplamientos de un enlace ni de dos. En realidad existe un camino de acoplamiento dual, como puede verse en el esquema [13]. Por lo tanto, los acoplamientos $J(\text{C,C})$ en este tipo de anillos pueden interpretarse como resultado de la transmisión de la interacción de contacto de Fermi por dos caminos físicos cuasi-independientes, el de un enlace ${}^1J(\text{C,C})$ y el *geminal* de dos enlaces ${}^2J(\text{C,C})$. Sólo la contribución de un enlace queda determinada por el carácter *s* del enlace entre los carbonos acoplados, mientras que la contribución de dos enlaces es prácticamente independiente de este factor. La contribución de dos enlaces para $X = \text{CH}_2$, NH y O se estimó⁸² que es negativa y entre -

6 Hz y -8 Hz. Por lo tanto, los valores inusualmente pequeños de $J(C,C)$ en estos anillos pueden atribuirse a dos factores distintos:

- i) El reducido grado s en los enlaces C–C, que es principalmente debido a la tensión intramolecular.
- ii) La contribución negativa del acoplamiento geminal $^2J(C,C)$ al acoplamiento total.

La cooperación de estos dos factores produce una disminución importante del valor del acoplamiento $J(C,C)$ en el ciclopropano, [13] ($X = CH_2$), 12.4 Hz,⁸³ la aziridina, [13] ($X = NH$), 21.0 Hz⁸⁴ y el oxirano, [13] ($X = O$), 28.0 Hz⁸⁵, cuando se los compara con los compuestos análogos no cíclicos: el propano, 33.0 Hz,⁸⁶ la etil amina, 35.8 Hz⁸⁶, y el etil alcohol, 37.4 Hz.⁸⁷



$X = CH_2, NH, O.$

[13]

Como parte de esta Tesis se analizan los acoplamientos $J(C,C)$ en ciclopropano, aziridina y oxirano en forma teórica empleando DFT.⁸⁸ Para eso, se realiza un estudio de la dependencia de estos acoplamientos con la base de funciones atómicas empleada, y se comparan los resultados con otros métodos correlacionados y se analiza la posible existencia de contribuciones que no sean de contacto. La dependencia con la base se analiza con cinco tipos distintos de bases atómicas: 6-31G**, cc-pVTZ, cc-pCVDZ, cc-pVTZ y la base aug-cc-pVTZ-J, que fue optimizada específicamente para el cálculo de constantes de acoplamiento con el método SOPPA.⁸⁹ Se realizó el cálculo de los cuatro términos que contribuyen a la constante de acoplamiento $J(C,C)$ en los tres compuestos

empleando cada una de estas bases con la funcional B3LYP y empleando la aproximación SOPPA[§] (*second order polarization propagator approximation*).⁹⁰ Los cálculos empleando esta última aproximación se llevaron a cabo con el programa DALTON 1.1.⁹¹ Los resultados para la molécula de ciclopropano se muestran en la Tabla 9, para la aziridina en la Tabla 10 y para el oxirano en la Tabla 11.

Tabla 9: Dependencia del acoplamiento $J(C,C)$ con la base y con el método en el ciclopropano, [13] ($X = CH_2$).^{a)}

Método	Base	DSO	PSO	SD	FC	TOT
B3LYP	6-31G**	0.15	-0.54	-0.13	15.55	15.03
	cc-pCVDZ	0.15	-0.72	-0.14	10.90	10.19
	cc-pVTZ	0.14	-1.08	-0.20	12.64	11.50
	cc-pCVTZ	0.15	-0.77	-0.21	12.05	11.22
	aug-cc-pVTZ-J	0.15	-0.77	-0.20	12.95	12.13
SOPPA	6-31G**	0.16	-0.45	-0.13	26.33	25.90
	cc-pCVDZ	0.15	-0.56	-0.14	14.67	14.12
	cc-pVTZ	0.15	-0.61	-0.17	13.68	13.05
	cc-pCVTZ	0.15	-0.56	-0.19	15.07	14.46
	aug-cc-pVTZ-J ^{b)}	0.15	-0.58	-0.18	14.91	14.30
Experimental ^{c)}						12.4

^{a)} La estructura geométrica se optimizó empleando MP2/6-31G**.

^{b)} No se emplearon las funciones tipo d con exponentes $\xi_d = 0.247$ en los átomos de hidrógeno.

^{c)} Tomado de la Ref. [83].

[§] El término DSO se evaluó como el valor medio del operador DSO en el estado fundamental de Hartree-Fock.

Tabla 10: Dependencia del acoplamiento $J(C,C)$ con la base y con el método en la aziridina, [13] ($X = NH$).^{a)}

Método	Base	DSO	PSO	SD	FC	TOT
B3LYP	6-31G**	0.15	-0.52	-0.27	26.00	25.36
	cc-pCVDZ	0.16	-0.65	-0.29	19.57	18.79
	cc-pVTZ	0.16	-0.89	-0.36	21.26	20.17
	cc-pCVTZ	0.16	-0.72	-0.41	20.55	19.58
	aug-cc-pVTZ-J	0.16	-0.73	-0.39	22.11	21.15
SOPPA	6-31G**	0.17	-0.39	-0.29	34.18	33.67
	cc-pCVDZ	0.16	-0.53	-0.29	22.77	22.11
	cc-pVTZ	0.16	-0.54	-0.36	20.05	19.32
	cc-pCVTZ	0.16	-0.49	-0.41	22.37	21.63
	aug-cc-pVTZ-J ^{b)}	0.16	-0.50	-0.38	22.56	21.83
	aug-cc-pVTZ-J	0.16	-0.50	-0.38	22.57	21.85
Experimental ^{c)}						21.0

^{a)} La estructura geométrica se optimizó empleando MP2/6-31G**.

^{b)} No se emplearon las funciones tipo d con exponentes $\xi_d = 0.247$ en los átomos de hidrógeno.

^{c)} Tomado de la Ref. [84].

De los resultados exhibidos, se puede observar que en los tres casos los acoplamientos $J(C,C)$ están dominados por el término de contacto de Fermi. Los demás términos suman sólo entre el 3 % y el 4 % de sus respectivos términos FC. Sorprendentemente, estos porcentajes son del mismo orden que para el etano, cuyo enlace C–C no está sometido a tensiones. Teniendo en cuenta la gran tensión del enlace C–C en los compuestos cíclicos junto con la poco usual hibridización, se esperaría un mayor contribución de los términos que no son de contacto, especialmente el PSO.

Tabla 11: Dependencia del acoplamiento $J(C,C)$ con la base y con el método escogido en el oxirano, [13] ($X = O$).^{a)}

Método	Base	DSO	PSO	SD	FC	TOT
B3LYP	6-31G**	0.18	-0.46	-0.42	32.35	31.65
	cc-pCVDZ	0.17	-0.62	-0.43	22.05	21.17
	cc-pVTZ	0.17	-0.85	-0.54	27.83	26.61
	cc-pCVTZ	0.17	-0.67	-0.61	26.16	25.05
	aug-cc-pVTZ-J	0.17	-0.65	-0.58	28.13	27.07
SOPPA	6-31G**	0.18	-0.34	-0.44	40.90	40.30
	cc-pCVDZ	0.17	-0.50	-0.43	28.29	27.54
	cc-pVTZ	0.17	-0.57	-0.52	26.99	26.04
	cc-pCVTZ	0.17	-0.50	-0.58	28.72	27.80
	aug-cc-pVTZ-J ^{b)}	0.17	-0.45	-0.56	28.65	27.81
	aug-cc-pVTZ-J	0.17	-0.45	-0.56	28.66	27.83
Experimental ^{c)}						28.0

^{a)} La estructura geométrica se optimizó empleando MP2/6-31G**.

^{b)} No se emplearon las funciones tipo d con exponentes $\xi_d = 0.247$ en los átomos de hidrógeno.

^{c)} Tomado de la Ref. [85].

Los resultados muestran también una fuerte dependencia con la calidad de la base empleada. La única excepción es el término DSO, como fue comprobado en los trabajos de Galasso *et al.*⁹² y Scuseria.⁹³ La diferencia entre las distintas bases utilizadas aquí es aproximadamente de 4 Hz con DFT y unos 12 Hz con la aproximación SOPPA, aunque con este último método la tendencia al aumentar la calidad de la base es más uniforme. Además se debe señalar que empleando SOPPA, hay un efecto de la base "oculto" debido a la aproximación RPA. Este efecto fue estimado de unos 8 Hz para las cinco bases empleadas en este trabajo.⁸⁸

Capítulo 3: El Apantallamiento Magnético Nuclear Como Sonda Para Detectar Interacciones Moleculares

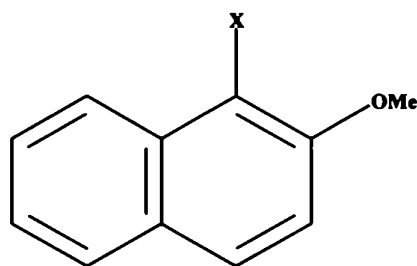
La Interacción Enlace Polar - Enlace Polarizable en 1-X,2-metoxi naftalenos. Un estudio Experimental y Teórico

Se prestó mucha atención recientemente a las interacciones que definen la conformación preferencial del grupo metoxilo en vinil y aril metil eteres.⁹⁴⁻⁹⁹ El interés en estas interacciones está relacionado con el hecho de que muchos compuestos psicoactivos que contienen un anillo aromático con uno o dos substituyentes metoxilos presentan una actividad biológica importante. Esta actividad es, según se mostró, muy dependiente de las conformaciones de los grupos OCH_3 y de su patrón de substitución en el anillo.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ Por lo tanto, las interacciones que están involucradas en la definición de las conformaciones de los grupos metoxilos en estas familias de compuestos juegan un papel fundamental a la hora de determinar el poder de su actividad biológica respectiva.¹⁰⁶

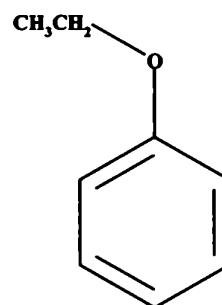
En varios derivados del anisol se mostró que un grupo metoxilo adopta una conformación con todos sus átomos (excluyendo hidrógenos) en el plano del anillo, salvo que este grupo metoxilo esté flanqueado por dos substituyentes ubicados en posición *ortho*. En caso del grupo metoxilo, éste adopta una de las dos posibles conformaciones planas. Se observó un comportamiento similar en 2- OCH_3 -piridina y en varios anillos aromáticos fusionados, en los cuales el grado de enlace del sistema π móvil no está uniformemente distribuido en todo el anillo. Estas observaciones sugieren que un grupo OCH_3 sin ninguna obstrucción adopta una conformación preferencial *cis* con respecto al enlace C-C adyacente que posee el mayor grado de enlace del sistema π móvil. Este comportamiento puede entenderse como resultado de una interacción estabilizante enlace polar - enlace polarizable, PB-PzB, entre el fragmento polar O- CH_3 y el sistema electrónico altamente polarizable adyacente,^{107,108} siendo esta interacción más fuerte cuanto mayor sea el grado de enlace del sistema π

móvil adyacente. Se observa un importante efecto de apantallado en el ^{13}C *cis-ortho* en derivados del anisol que puede atribuirse al carácter polar inducido del enlace π ubicado *cis* con respecto al fragmento OCH_3 . Este efecto es notablemente más grande en esos anillos que en derivados del benceno, por lo que vale la pena investigar estos efectos en anillos aromáticos fusionados ya que pueden proporcionar interesante información sobre la interacción PB-PzB. En esta sección se estudia el efecto de la interacción Pb-PzB sobre los corrimientos químicos de ^{13}C en algunos 1-X,2-metoxi naftalenos, [14].¹⁰⁹

El la Tabla 12 se muestra una comparación entre los efectos de sustituyente (SCSs) sobre los corrimientos químicos de ^{13}C *cis-ortho* y *trans-ortho* a un grupo metoxilo en algunos aril metil éteres y en fenetol, [15]. Puede observarse que la diferencia entre ambos SCSs es mucho mayor en anillos aromáticos fusionados que en derivados del benceno. Los ^{13}C de los compuestos comparados en la Tabla 12 están más apantallados cuando el metoxilo adopta una conformación preferencial coplanar *cis* con respecto al enlace C-C adyacente con el mayor grado de enlace del sistema π móvil.



[14]

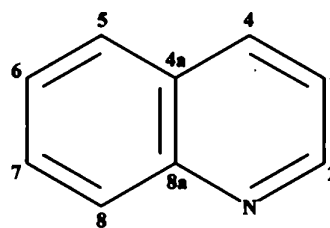
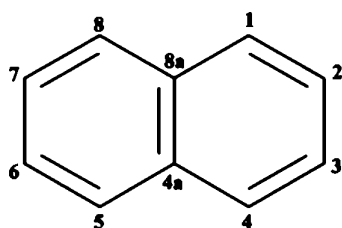


[15]

Tabla 12: Comparación entre los SCSs de ^{13}C *cis-ortho* y *trans-ortho* al OCH_3 en varios aril metil éteres. También se muestran los que corresponden al efecto de un grupo etoxilo (OCH_2CH_3) en fenetol (todos los valores en ppm).

Compuesto	<i>cis-ortho</i>	<i>trans-ortho</i>	Ref.
Anisol	-17.7	-10.1	110
Fenetol	-16.5	-10.9	111
1- OCH_3 -naftaleno	-22.0	-7.9	112
	-21.85	-8.38	113
2- OCH_3 -naftaleno	-22.0	-6.9	112
	-22.12	-7.23	113
5- OCH_3 -quinolina	-22.1	-7.3	114
6- OCH_3 -quinolina	-22.7	-7.3	114
7- OCH_3 -quinolina	-22.1	-6.7	114
8- OCH_3 -quinolina	-21.7	-8.1	115

Con el objeto de observar este efecto en el caso en que el grupo OCH_3 está obligado por razones estéricas a adoptar una conformación *cis* con respecto al enlace C-C adyacente con el menor grado de enlace π , se midió el espectro de RMN de ^{13}C de 1-CN,2- OCH_3 -naftaleno, [16a], 1-CHO,2- OCH_3 -naftaleno, [16b], y 5-Cl,6- OCH_3 ,8- NH_2 -quinolina,[17a]. Estas mediciones fueron realizadas por investigadores de la Universidad Nacional de Río Cuarto, con los que se llevó a cabo esta colaboración. Los resultados se muestran en la Tabla 13, junto con los valores para la quinolina, [17], y la 6- OCH_3 -quinolina, [17b].



- [16] Naftaleno
 [16a] 1-CN,2-OCH₃-naftaleno
 [16b] 1-CHO,2-OCH₃-naftaleno
 [16c] 2-OCH₃-naftaleno,
 rotámeros (*cis*-1) y (*trans*-1)
 [16d] 1-CN-naftaleno
 [16e] 1-CHO-naftaleno

- [17] Quinolina
 [17a] 5-Cl,6-OCH₃,8-NH₂-quinolina
 [17b] 6-OCH₃-quinolina

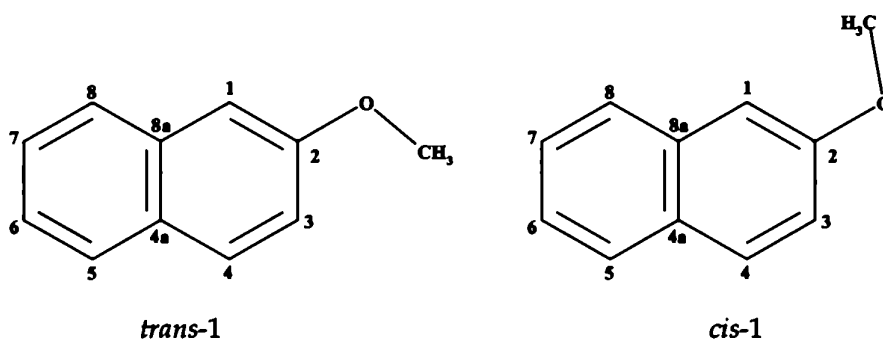
Tabla 13: Corrimientos químicos de ¹³C experimentales en [16a], [16b], [17], [17a] y [17b].^{a)}

	[16a] ^{b)}	[16b] ^{b)}	[17] ^{c)}	[17a] ^{b)}	[17b] ^{b)}
C ₁	94.97	116.47			
C ₂	161.57	163.88	150.23	145.36	147.80
C ₃	112.01	112.47	120.93	122.54	121.30
C ₄	135.03	137.50	139.86	131.75	134.78
C _{4a}	127.90	128.45	128.19	127.50	129.29
C ₅	129.09	129.74	127.71	103.70	105.14
C ₆	124.99	124.63	126.40	153.70	151.71
C ₇	128.49	124.83	129.29	97.45	122.25
C ₈	123.78	128.24	129.37	144.38	130.71
C _{8a}	133.44	131.47	148.25	134.32	144.33
OCH ₃	56.58	56.41		56.67	55.44
CHO		191.85			

- ^{a)} Los corrimientos químicos, en ppm, están referidos al TMS. Para la numeración de los átomos de carbono ver los esquemas moleculares [16] y [17].
^{b)} Estas mediciones fueron realizadas por investigadores de la Universidad Nacional de Río Cuarto, con los que se llevó a cabo esta colaboración.
^{c)} Tomado de la Ref. [114].

Si se asume aditividad en los SCSs que se muestran en la Tabla 13, estos valores se pueden emplear para determinar los efectos de sustituyente del OCH₃ *cis-ortho* y

trans-ortho para un grupo metoxilo adyacente al enlace C–C con el menor grado de enlace π . Los valores empleando este esquema de aditividad se muestran en la Tabla 14, en dónde se consideran despreciable las interacciones entre los grupos laterales como por ejemplo la inhibición o refuerzo de la interacción de resonancia con el anillo. En la Tabla 14 también se incluyen los valores de SCS *cis-ortho* y *trans-ortho* para 2-OCH₃-naftaleno, [16c], y 6-OCH₃-quinolina, [17b], es decir en los compuestos en los que el fragmento O–CH₃ se encuentra *cis* con respecto al enlace adyacente C–C con mayor grado π . En el 2-OCH₃-naftaleno, [16c], la conformación *cis*-1 tiene una energía calculada menor a la conformación *trans*-1 (ver esquema [18]) en apenas 1.49 kcal/mol. Todos los valores que se informan en la Tabla 14 se comparan con sus respectivos valores teóricos obtenidos a partir de las constantes de apantallamiento magnético nuclear de ¹³C calculadas. Los valores teóricos se obtuvieron a partir de estructuras geométricas totalmente optimizadas en fase gaseosa empleando B3LYP/6-311G**. Para evitar el problema de la dependencia de los apantallamientos con la elección del origen de coordenadas para describir el campo magnético externo, se empleó el método GIAO con B3LYP/6-311G**. Todos los cálculos se realizaron empleando el programa Gaussian 98.³⁷ Una idea de la calidad de los valores así calculados puede tomarse a partir de la comparación entre los SCSs experimentales y los teóricos, como se muestra en la Tabla 15. Todos los cálculos se realizaron para la conformación geométrica de equilibrio. En la Tabla 15 se puede apreciar una buena concordancia entre dichos valores, lo que apoya el uso de este método para realizar el análisis que se presenta a continuación.



[18]

Tabla 14: Comparación entre los valores teóricos y experimentales del SCS de ^{13}C en OCH_3 *cis-ortho* y *trans-ortho* en los compuestos [16a], [16b], [16c(*cis-1*)], [16c(*trans-1*)], [17a] y [17b] (en ppm).

	SCS <i>cis-ortho</i>		SCS <i>trans-ortho</i>	
	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.
[16a]	-16.53	-13.03 ^{a)}	-15.35	-15.16 _{a)}
[16b]	-16.48	-11.71 ^{a)}	-15.86	-14.37 ^{a)}
[16c(<i>c-1</i>)]	-26.19	-22.12 ^{b)}	-6.33	-7.23 ^{b)}
[16c(<i>t-1</i>)]	-17.19		-15.66	
[17a]	-20.06	-13.0 ^{a)}	-10.67	-16.1 ^{a)}
[17b]	-26.87	-22.7 ^{c)}	-6.36	-7.3 ^{b)}

^{a)} Estas mediciones fueron realizadas por investigadores de la Universidad Nacional de Río Cuarto, con los que se llevó a cabo esta colaboración.

^{b)} Tomado de la Ref. [113].

^{c)} Tomado de la Ref. [114].

Para estudiar la influencia de los efectos electrostáticos en los corrimientos químicos de ^{13}C se eligieron los sistemas modelo [19a], [19b] y [19c]. La distancia entre $+q$ y $-q$ es en todos los casos igual a la distancia del respectivo enlace C–C más cercano, mientras que la distancia de separación entre las cargas y el enlace C–C es de 2.5 Å. -los sistemas modelo [19a]y [19b] intentan imitar cualitativamente el efecto de la interacción PB-PzB sobre los corrimientos químicos de ^{13}C en [16c(*cis-1*)] y [16c(*trans-*

1)), respectivamente. En la Figura 14 se muestra el efecto electrostático sobre los corrimientos químicos de los C₁ y C₂ en [19a] y sobre los corrimientos químicos de los C₂ y C₃ en [19b] como función de la carga q . Se encuentra que las cargas que imitan el fragmento polar O-CH₃ causa un efecto de apantallado en el núcleo de C más cercano a la carga positiva mientras que se observa un efecto de desapantallado sobre el C más cercano a la carga negativa. Este efecto es más grande para [19a] que para [19b], es decir que como se esperaba, la respuesta es mayor para los átomos de C que corresponden a un enlace C-C con mayor grado π .

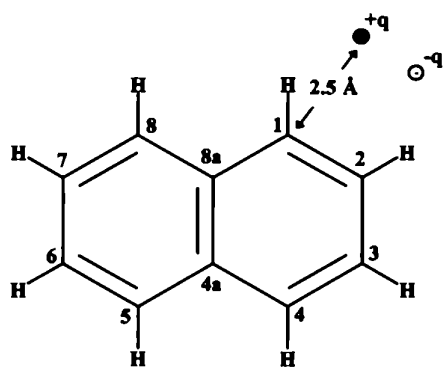
Tabla 15: Comparación entre los SCSs de ¹³C teóricos y experimentales para [16c(*cis*-1)], [16d], y [17a]. También se muestran los valores teóricos de los SCSs de ¹³C para [16c(*trans*-1)] (todos los valores en ppm).^{a)}

	[16c(<i>c</i> -1)]		[16c(<i>t</i> -1)]		[16d]		[17a]	
	Teo.	Exp. ^{b)}	Teo.	Teo.	Exp. ^{b)}	Teo.	Exp. ^{c)}	
C ₁	-26.19	-22.12	-15.66	-16.60	-17.83			
C ₂	34.34	29.33	33.65	7.80	6.66	7.21	4.87	
C ₃	-6.33	-7.23	-17.19	-1.38	-0.84	-1.63	-1.61	
C ₄	1.37	1.35	1.42	4.60	5.23	4.00	4.11	
C _{4a}	-4.85	-4.53	-5.16	0.40	-0.42	0.11	0.69	
C ₅	-0.28	-0.27	-0.27	0.67	0.58	18.63	24.01	
C ₆	-2.74	-2.43	-2.83	1.69	1.59	-29.52	-27.30	
C ₇	0.60	0.43	0.77	2.91	2.66	38.93	31.84	
C ₈	-1.85	-1.13	-1.37	-3.59	-3.12	-14.29	-15.01	
C _{8a}	1.35	1.30	1.34	-0.84	-1.27	16.65	13.93	

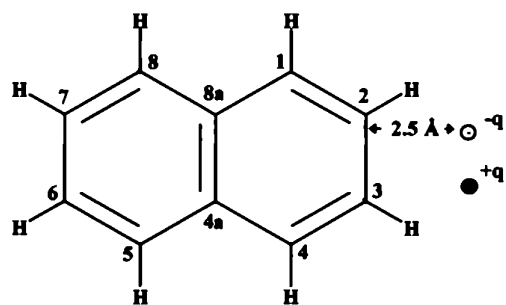
^{a)} Los valores teóricos del SCS de ¹³C se obtuvieron substrayendo de los valores de las constantes de apantallamiento magnético de los compuestos sin substituir ([16] para [16c] [16d], y [17] para [17a]) los correspondientes valores en los compuestos substituidos.

^{b)} Tomado de la Ref. [113].

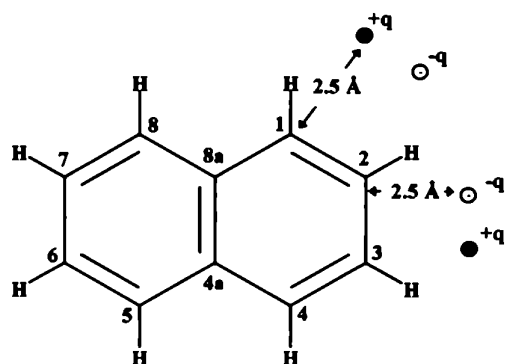
^{c)} Estas mediciones fueron realizadas por investigadores de la Universidad Nacional de Río Cuarto, con los que se llevó a cabo esta colaboración.



[19a]



[19b]



[19c]

El sistema modelo [19c] intenta imitar el efecto PB-PzB para el corrimiento químico del C ubicado *ortho* en sistemas aromáticos fusionados que contienen un sustituyente NH_2 . Para este tipo de compuestos se sabe que el SCS-*ortho* correspondiente al enlace $\text{C}-\text{C}_{ipso}$ con el mayor grado de enlace π móvil es notablemente más grande que el correspondiente al $\text{C}-\text{C}_{ipso}$ con el menor grado de enlace π .^{113,116} En la Figura 15 se muestra el efecto de todas las cargas $+q$ y $-q$ sobre los corrimientos químicos de C_1 y C_3 en [19c] en función de la carga q . Para una mejor comparación se incluyen estos mismos efectos sobre C_1 y C_3 , mostrados en la Figura 14. La gran diferencia entre los efectos sobre los corrimientos químicos de los C_1 y C_3 en [19c] sugiere que la interacción PB-PzB sobre el enlace $\pi(\text{C}_1-\text{C}_2)$ inhibe la interacción PB-PzB sobre el enlace $\pi(\text{C}_2-\text{C}_3)$, como podría esperarse intuitivamente, ya que ambas

polarizaciones inducidas simultáneamente sobre los enlaces $\pi(C_1-C_2)$ y $\pi(C_2-C_3)$

corresponden a una interacción desestabilizante.

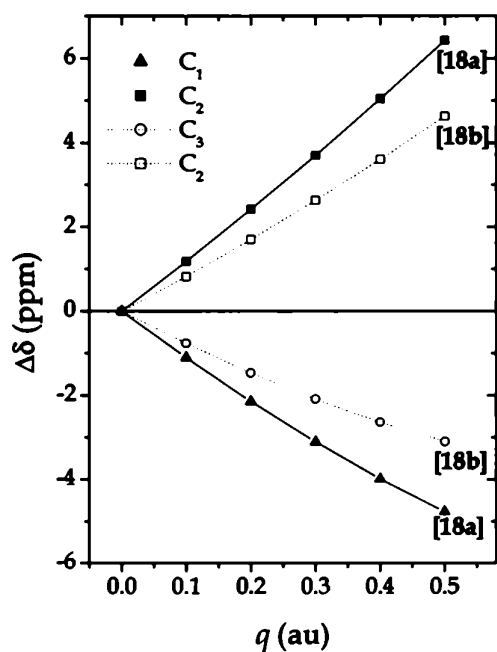


Figura 14: Efecto electrostático sobre los corrimientos químicos de C_1 y C_2 en [19a] y sobre C_2 y C_3 en [19b] para diferentes valores de la carga q .

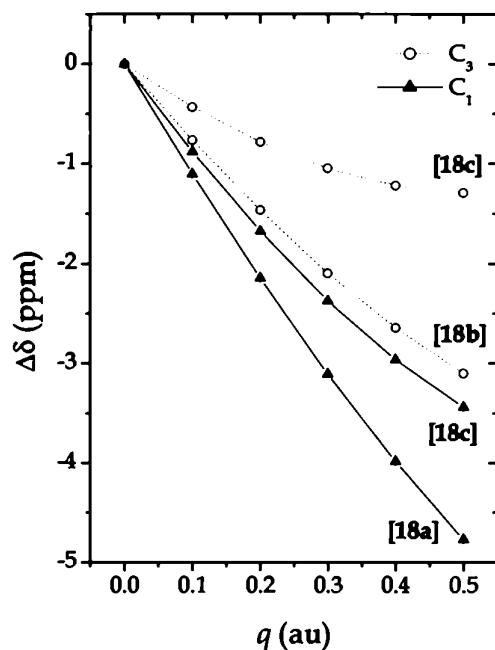


Figura 15: Efecto electrostático sobre los corrimientos químicos de C_1 y C_3 en [19c] para diferentes valores de la carga q . También se muestran los efectos correspondientes sobre el C_1 en [19a] y sobre el C_3 en [19b].

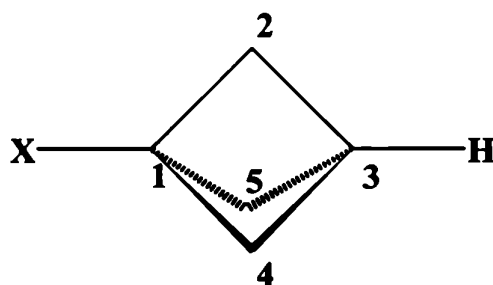
En conclusión, los sistemas modelo estudiados en este trabajo permiten comprender la influencia del carácter de doble enlace en la interacción PB-PzB. Se muestra que los corrimientos químicos de ^{13}C aromáticos son sondas muy sensibles para medir tal interacción, que puede comprenderse como la respuesta del sistema π polarizable frente a un fragmento polar próximo, causando un efecto de apantallado sobre el átomo de carbono más cercano al extremo positivo del grupo polar. Este efecto es considerable aún en los sistemas con menor carácter π .

Un Análisis Experimental y Teórico Empleando DFT, GIAOs y NBOs de los SCSs de ^{13}C en 1-X-biciclo[1.1.1]pentanos

Se ha prestado considerable atención a la síntesis y el estudio de propiedades de la familia de alcanos bicíclicos, biciclo[$l.m.n$]alcanos, y de sus derivados. En particular,

el espectro de RMN presenta características muy interesantes.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Debido a la geometría rígida de estos compuestos y la gran tensión a la que están sometidos sus enlaces C—C, hacen que sean particularmente interesantes para analizar cómo operan varias interacciones intramoleculares. En particular, en los compuestos más pequeños, los biciclo[1.1.1]pentanos, la distancia entre los carbonos cabeza de puente es excepcionalmente corta, determinada experimentalmente como 1.845 Å en [20] (con $\chi = \text{H}$),^{120,121} lo que lo hace muy interesante para analizar la transmisión de interacciones a través de la jaula del sustrato.¹²²⁻¹²⁷

Como parte del estudio que se presenta en esta sección se midió el espectro de ^{13}C de una serie de 24 1-X-biciclo[1.1.1]pentanos [20]. Estas mediciones fueron realizadas por un grupo del Departamento de Química de la Universidad Flinders de Australia, con el que se realizó este trabajo en colaboración.¹²⁸ En esta Tesis sólo se exhiben algunos de estos valores experimentales.



[20]

Para comprender cómo operan las diferentes interacciones intramoleculares en estos compuestos, se calcularon los SCSs de ^{13}C en algunos miembros de esta serie ($X = \text{H}, \text{F}, \text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OCH}_3, \text{CN}, \text{COOH}$ y COCH_3). En primer lugar se optimizaron las estructuras geométricas de estos compuestos empleando HF/6-31G**. Para evitar la dependencia con la elección del origen de coordenadas, se optó por emplear orbitales tipo GIAO para calcular los corrimientos químicos. Como se tiene particular interés en el C_1 , antes de escoger el método y la base para evaluar los SCSs de ^{13}C , se analizó cómo se reproducen los valores experimentales en algunos compuestos modelo. Los resultados de esta comparación se muestran en la Tabla 16, en donde se puede apreciar

que B3LYP/6-311G** es la mejor opción entre las analizadas aquí. Todos los cálculos realizados en este trabajo se realizaron con el paquete de programas Gaussian 94.¹²⁹

Si se comparan los SCSs del C₁ en la serie de compuestos medidos [20] se puede observar que estos son mucho menores que en otros sistemas.¹²⁸ Intuitivamente se puede pensar este fenómeno como originado en dos efectos electrónicos distintos: a) la jaula del substrato está muy tensionada en la serie [20], por lo que pueden existir importantes delocalizaciones electrónicas y b) el efecto de campo eléctrico entre los enlaces cabeza de puente C–X y C–H puede ser importante debido a que la distancia C...C entre los carbonos cabeza de puente es muy corta y a que además ambos enlaces son colineales.

Tabla 16: Comparación entre los α -SCSs de ¹³C calculados en FCH₃; 1-F-biciclo[1.1.1]pentano, [20] (X = F) y 1-CH₃-biciclo[1.1.1]pentano, [20] (X = CH₃) empleando GIAO/RHF y GIAO/DFT con la base 6-311G**. También se comparan los resultados con los valores experimentales respectivos.^{a)}

Compuesto	RHF	BLYP	B3PW91	B3LYP	Experimental
FCH ₃	- 65.75	- 80.30	- 75.73	- 77.30	- 77.5 ^{b)}
[20] (X = F)	- 36.86	- 42.06	- 40.92	- 41.35	- 41.3 ^{c)}
[20] (X = CH ₃)(<i>stg</i>)	- 4.79	-10.82	- 9.44	- 10.19	- 8.5 ^{c)}
[20] (X = CH ₃)(<i>ecl</i>)	- 4.48	-7.31	- 6.15	-6.77	

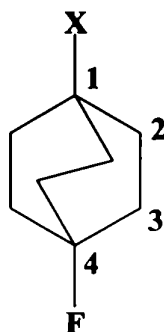
^{a)} Todos los valores están expresados en ppm.

^{b)} Tomado de la Ref. [130].

^{c)} Estas mediciones fueron realizadas por un grupo del Departamento de Química de la Universidad Flinders de Australia, con el que se realizó este trabajo en colaboración.¹³¹

En la Tabla 17 se comparan los valores teóricos de los SCSs de ¹³C en algunos miembros de la serie [20] con sus respectivos valores experimentales. Para substituyentes no lineales se muestran sólo los resultados que corresponden a la conformación preferencial de la cadena lateral. La excelente concordancia entre estos valores sugiere que realizando un análisis NBO empleando este mismo nivel de teoría, B3LYP/6-311G**, se puede obtener interesante información acerca de las interacciones intramoleculares que operan en estos compuestos. Por este motivo, en la Tabla 18 se

exhiben los números de ocupación NBO de los enlaces y antienlaces entre los carbonos del substrato en los compuestos seleccionados, [20] ($X = H, CH_3$ y F). Para comparar, también se muestra este análisis en [21] ($X = F$), en donde la tensión sobre los enlaces C-C es mucho menor, así como la distancia entre los átomos cabeza de puente. En la Tabla 19 se muestran las energías $E^{(2)}$ del análisis perturbativo asociado a las delocalizaciones electrónicas en término de los NBO. Debe recalarse que no existe una relación lineal entre la carga transferida en una determinada interacción de delocalización electrónica y el valor de su respectiva energía $E^{(2)}$ asociada. A continuación se comentan algunas características que se obtienen a partir de los resultados de la Tabla 18 y la Tabla 19.



[21]

Tabla 17: Comparación entre los valores experimentales y los calculados (B3LYP/6-311G**) de los SCSs de ^{13}C (en ppm) en algunos miembros de la serie [20].^{a),b)}

X	C ₁ (Teo.)	C ₁ (Exp.)	C _{2,4,5} (Teo.)	C _{2,4,5} (Exp.)	C ₃ (Teo.)	C ₃ (Exp.)
H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
F	41.35	41.30	2.02	2.4	-17.51	-18.8
CH ₃	10.19	8.50	1.00	1.4	-6.09	-6.2
NH ₂	21.36	18.70	1.89	2.4	-11.68	-12.0
OCH ₃	35.41	35.30	-1.18	-0.4	-14.47	-15.6
CN	-4.51	-6.00	3.18	3.2	-2.13	-1.6
COOH	8.07	8.90	1.07	0.8	-5.43	-5.8
COCH ₃	15.86	16.00	0.45	0.4	-6.77	-6.5

^{a)} Constante de apantallamiento del C₁: 149.63 ppm, del TMS ^{13}C : 185.86 ppm. Por lo tanto, el valor teórico del corrimiento químico del C₁ es 36.23 ppm, que debe compararse con el experimental, 33.59 ppm.

^{b)} Para los grupos X con cadenas laterales no lineales se considera sólo la conformación energéticamente preferencial.

En el compuesto de referencia, [20] (X = H), los números de ocupación de los enlaces C₁-C₂ y C₂-C₃ son chicos, mientras que los números de ocupación de los antienlaces (C₁-H)* y (C₁-C₂)* son muy grandes. Este hecho se debe a que en estos compuestos hay importantes delocalizaciones electrónicas o interacciones hiperconjugativas del tipo (C₃-C_i)→(C₁-H)* y (C₁-C_i)→(C₃-H)*, con i = 2, 4 y 5. Los enlaces C-C de la caja bicíclica se encuentran muy tensionados y por lo tanto son muy buenos dadores de carga. Por otra parte, las delocalizaciones del tipo (C₁-H)→(C₃-C_i)*, con i = 2, 4 y 5, son mucho menos importantes que las mencionadas anteriormente, es que decir los antienlaces (C-C)* de la caja son muy malos aceptores de carga. El verdadero valor del SCS del C₁ puede considerarse como originado principalmente en tres interacciones: i) el efecto inductivo, que debería ser el más grande ya que el C₁ se encuentra en posición *ipso*; ii) interacciones de delocalización de carga intramoleculares, como las mencionadas anteriormente; iii) efectos de campo eléctrico transmitidos debido a la cercanía de ambos carbonos cabeza de puente. Es de esperar que para el C₃ los efectos dominantes sean los últimos dos y por lo tanto los que definan el SCS.

Tabla 18: Números de ocupación NBO en [20] (X = H, F y CH₃) y [21] (X = F).^{a)}

NBO	[20] (X=H)	[20] (X=CH ₃)	[20] (X=F)	[21] (X=F)
(C ₁ -X _α)*	0.0393	0.0459	0.0898	0.0523
(C ₁ -C ₂)*	0.0063	0.0222	0.0377	0.0374
(C ₂ -C ₃)*	0.0063	0.0070	0.0078	0.0143
(C ₃ -H)*	0.0393	0.0392	0.0343	0.0128
(C ₁ -X _α)	1.9937	1.9896	1.9975	1.9923
(C ₁ -C ₂)	1.9622	1.9531	1.9637	1.9748
(C ₂ -C ₃)	1.9622	1.9591	1.9483	1.9761
(C ₃ -H)	1.9937	1.9943	1.9884	1.9815

^{a)} Los números de ocupación en compuestos similares sin tensionar son: etano (en la conformación *staggered*) (C-C): 1.9938; (C-C)*: 0.0014; en metano, (C-H): 1.9988, (C-H)*: 0.0014; en fluorometano, (C-F): 1.9980, (C-F)*: 0.0020; en [21] (X = F), (C-F): 1.9923, (C-F)*: 0.0523.

Los efectos del tipo ii) del párrafo anterior corresponden a un apantallado en el C₁, reduciendo el SCS de dicho átomo. Como puede observarse en la Tabla 19, la energía $E^{(2)}$ correspondiente a la interacción $(C_2-C_3) \rightarrow (C_1-X_\alpha)^*$ es mayor en [20] (X = F) que en [20] (X = H) y que en [21]. Además, la $E^{(2)}$ correspondiente a la suma $\Sigma[n(F) \rightarrow (C_1-C_i)^*]$ en [20] (X = F) es notablemente mayor que la suma análoga en [21] (X = F).

Las interacciones electrostáticas iii) pueden estimarse calculando el corrimiento químico del C_α en el sistema modelo [22]. Debe tenerse cuidado al comparar cuantitativamente los resultados obtenidos con este modelo ya que la polarizabilidad del enlace X-C en XCH₃ es notablemente mayor que la del X-C₁ en [20]. Los resultados se muestran en la Tabla 20, junto con las cargas atómicas de los carbonos cabeza de puente que arroja el análisis NBO. Se puede observar que en la medida en que la electronegatividad del sustituyente aumenta, mayor es el efecto de desapantallado en el C₃. La llamativa diferencia en el efecto eléctrico entre X = F y X = CN puede comprenderse en función de la mayor polarizabilidad del triple enlace

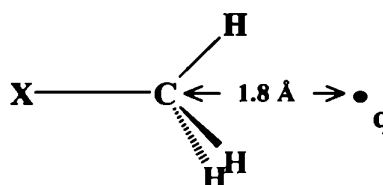
del grupo ciano. Esta puede ser la razón por la que el valor del SCS del C₁ en [20] (X = CN) es negativo, como se muestra en la Tabla 17.

Tabla 19: Energías $E^{(2)}$ seleccionadas (en kcal/mol), en [20] (X = H, CH₃ y F) y [21] (X = F).^{a)}

$E^{(2)}$	[20] (X = H)	[20] (X = CH ₃)	[20] (X = F)	[21] (X = F)
(C ₂ -C ₃)→(C ₁ -X _a)*	9.29	12.07	16.91	3.51
(C ₁ -C ₂)→(C ₃ -H)*	9.29	9.31	9.41	0.51
(C ₃ -H)→(C ₁ -C ₂)*	<0.50	<0.50	<0.50	0.91
(C ₁ -H)→(C ₂ -C ₃)*	<0.50	<0.50	<0.50	1.12
$\Sigma[n(F) \rightarrow (C_1 - C_i)^*]^b)$	—	— ^{c)}	35.56	20.57

^{b)} Corresponde a la suma de todas las interacciones $n(F) \rightarrow (C_1 - C_i)^*$.

^{c)} Esta energía corresponde a la interacción (C_{Me}-H)→(C₁-C₂)*.



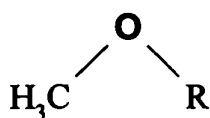
[22]

Tabla 20: Carga atómica NBO en los carbonos cabeza de puente en [20] (X = H, F y CN) y efecto electrostático sobre los corrimientos químicos obtenido según el modelo [22].

	Carga NBO (au)		$\Delta\delta$ (ppm)	
	C ₁	C ₃	q = -0.1 a.u.	q = +0.1 a.u.
[20] (X = H)	-0.1701	-0.1701	+1.5	-1.7
[20] (X = F)	+0.4159	-0.1716	-11.7	+10.3
[20] (X = CN)	-0.1467	-0.1678	-16.7	+17.0

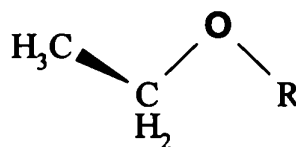
Efecto del Grupo Metilo como Sustituyente β sobre los Corrimientos Químicos en Átomos de Oxígeno Dicoordinados: Un Estudio Experimental y Empleando DFT, GIAOs y NBOs

El potencial que poseen los corrimientos químicos de ^{17}O para obtener información sobre distintos aspectos de la estructura electrónica en compuestos que contienen oxígeno es muy conocido en la literatura.¹³²⁻¹³⁴ Sin embargo, si se puede obtener un mayor conocimiento de cómo afectan las distintas interacciones intramoleculares al corrimiento químico de ^{17}O , este potencial puede incrementarse. En esta sección se analiza el efecto de la sustitución de un grupo metilo en la posición β en átomos de oxígeno dicoordinados,¹³⁵ que produce un conocido efecto de desapantallado de aproximadamente 30 ppm.¹³⁶⁻¹³⁸ Algunos ejemplos de este efecto se muestran en los siguientes esquemas. Debe destacarse que los corrimientos químicos de ^{17}O en esta serie de compuestos presenta valores en un rango muy amplio, como se puede ver en la Tabla 21.



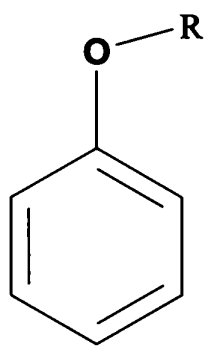
[23]

- a $\text{R} = \text{C}_\alpha\text{H}_3$
 b $\text{R} = \text{C}_\alpha\text{H}_2\text{—C}_\beta\text{H}_3$
 $\delta_{\text{iso}}(^{17}\text{O}) = 30 \text{ ppm}$ [136]



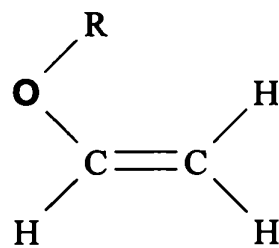
[24]

- a $\text{R} = \text{C}_\alpha\text{H}_3$
 b $\text{R} = \text{C}_\alpha\text{H}_2\text{—C}_\beta\text{H}_3$
 $\delta_{\text{iso}}(^{17}\text{O}) = 29 \text{ ppm}$ [136]



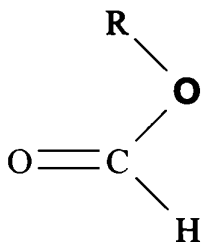
[25]

- a** R = C_αH₃
b R = C_αH₂—C_βH₃
 $\delta_{\text{ba}}(^{17}\text{O}) = 29 \text{ ppm}$ [137]



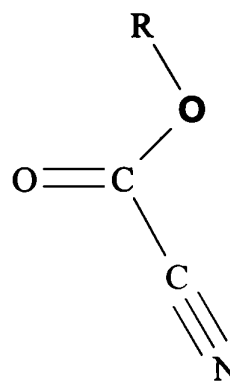
[26]

- a** R = C_αH₃
b R = C_αH₂—C_βH₃
 $\delta_{\text{ba}}(^{17}\text{O}) = 28 \text{ ppm}$ [139]



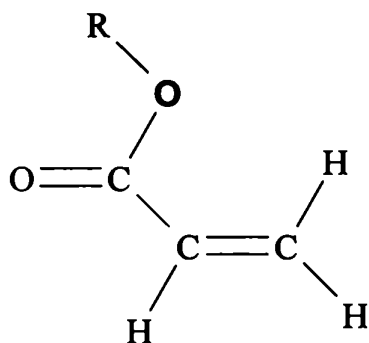
[27]

- a** R = C_αH₃
b R = C_αH₂—C_βH₃
 $\delta_{\text{ba}}(^{17}\text{O}) = 31.3 \text{ ppm}$ [140]



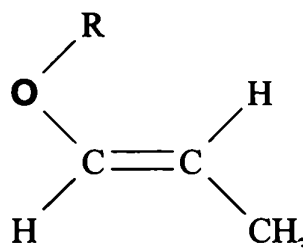
[28]

- a** R = C_αH₃
b R = C_αH₂—C_βH₃
 $\delta_{\text{ba}}(^{17}\text{O}) = 29.3 \text{ ppm}^\dagger$



[29]

- a R = C_αH₃
 b R = C_αH₂-C_βH₃
 $\delta_{\text{ba}}(^{17}\text{O}) = 29.7 \text{ ppm}^\dagger$



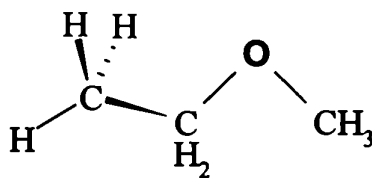
[30]

- a R = C_αH₃
 b R = C_αH₂-C_βH₃
 $\delta_{\text{ba}}(^{17}\text{O}) = 29 \text{ ppm [139]}$

Es interesante observar, por ejemplo, el efecto del sustituyente β en [26] y en [27], en donde existe una fuerte interacción de resonancia entre el par no ligante tipo π del oxígeno dicoordinado y el sistema π . Esta observación permite concluir que en compuestos del tipo CH₃-O-X el efecto del metilo como sustituyente β es independiente de las propiedades conjugativas del fragmento X. Esto indica que el efecto de desapantallado de aproximadamente 30 ppm sobre el corrimiento químico de ¹⁷O es independiente del enlace (O-X), de los pares no ligantes del oxígeno o del antienlace (O-X)*. Por lo tanto, es de esperar que el metilo en posición β actúe principalmente sobre el enlace C_α-O, probablemente a través de delocalizaciones de carga en el antienlace (C_α-O)*. Una observación análoga fue hecha por Adcock *et al.* en el epímero *anti* del 7-norbornenilo fluorado para el corrimiento químico del ¹⁹F correspondiente.¹⁴¹

† Estas mediciones fueron realizadas por investigadores de la Universidad Nacional de Río Cuarto y del LANAIS RMN 500 del Dpto. de Física, FCEyN, UBA, con quienes se realizó este trabajo en colaboración.

Para analizar cuál es el origen de este efecto, se calcularon los corrimientos químicos de ^{17}O en los compuestos [23], [26], [28] y [29] ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3$). Se consideraron las conformaciones *s-cis* y *s-trans* para [26] y [28] y la *trans* y *cis* para [29]. Para el compuesto [23] ($\text{R} = \text{CH}_3$) se utilizó la conformación que se muestra en el esquema [31]. Se optimizaron todas las estructuras geométricas empleando HF/6-31G** y luego se calcularon los corrimientos químicos con orbitales GIAOs empleando B3LYP/6-311G**. En todos los casos se realizó un análisis NBO utilizando esta misma aproximación. Todos los cálculos se realizaron con el programa Gaussian 94.¹²⁹ Los resultados de los corrimientos químicos de ^{17}O , junto con sus respectivos valores experimentales (cuando corresponde) se muestran en la Tabla 21. En los casos en que existen valores experimentales para comparar, hay una buena concordancia entre los valores calculados del efecto del metilo en posición β y sus respectivos valores experimentales. Esta concordancia permite emplear el análisis NBO para obtener una idea sobre los fenómenos que producen este desapantallado. Debe recordarse el conocido hecho de que la conformación *s-cis* es de lejos la preferencial en los compuestos [26] y [28].¹⁴²



[31]

Tabla 21: Comparación entre los corrimientos químicos de ^{17}O calculados y experimentales en los compuestos [23a] y [23b], [26a] y [26b], [28a] y [28b], y [29a] y [29b]. En los tres últimos casos se consideraron dos conformeros diferentes.^{a)}

	a		b		$\Delta(\text{b-a})$	
	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.
[23]	0.0 ^{b)}	0.0	30.0 ^{b)}	22.1	30.0	22.1
[26] <i>s-cis</i>	109.5	113.8	137.5	137.5	28.0	23.7
[26] <i>s-trans</i>	—	94.7	—	130.7	—	36.0
[28] <i>s-cis</i>	203.6	189.9	232.9	217.9	29.3	28.0
[28] <i>s-trans</i>	—	183.5	—	217.2	—	33.7
[29] <i>trans</i>	187.1	159.3	216.8	182.2	29.7	26.9
[29] <i>cis</i>	—	180.6	—	208.2	—	27.6

^{a)} Todos los corrimientos químicos están expresados en ppm y referidos al dimetil éter, [23a].

^{b)} Tomado de la Ref. [136].

Como las interacciones de transferencia de carga tienen una marcada dependencia con la disposición espacial de los enlaces, es de esperar que la orientación relativa entre el antienlace ($\text{O}-\text{C}_\alpha$)* y los enlaces pertenecientes al fragmento CH_2-CH_3 jueguen un papel importante para definir las tendencias. Por este motivo, en la Tabla 22 se muestran algunos de los parámetros geométricos relevantes y la energía $E^{(2)}$ del análisis perturbativo NBO, correspondiente a las interacciones $(\text{C}_\beta-\text{H}_\text{tr})\rightarrow(\text{O}-\text{C}_\alpha)^*$ en los compuestos [23b], [26b], [28b] y [29b]. Para los últimos tres compuestos se consideraron dos conformaciones distintas, las *s-cis* y *s-trans* para [26b] y [28b], y la *trans* al grupo carbonilo para [29b]. En todos los compuestos de la Tabla 22 el ángulo dihedro $\text{C}_{\text{ipso}}-\text{O}-\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta$ es notablemente mayor a 60° , y cercano a 85° , que es el valor medido en [27b]¹⁴³ Con esta orientación del enlace $\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta$, hay un enlace, $\text{C}_\beta-\text{H}_\text{tr}$, que adopta una conformación casi *trans* con el enlace $\text{O}-\text{C}_\alpha$, lo que favorece la interacción

$(C_{\beta}-H_{tr}) \rightarrow (O-C_{\alpha})^*$. La regularidad de los valores de las $E^{(2)}$ correspondientes, Tabla 22, sugieren que el efecto del metilo en posición β puede pensarse originado en esta interacción. Por supuesto que el efecto inductivo debido a esta substitución es importante y debe tenerse en cuenta. Para estimar la importancia relativa de estos dos efectos, se procedió a calcular los corrimientos químicos en [28b] para la conformación *s-cis*, pero eliminando previamente todas las interacciones de delocalización que transfieren carga al antienlace $(O-C_{\alpha})^*$. Esto se logra haciendo cero los elementos correspondientes en la matriz de Fock en la base de los NBOs y luego diagonalizándola. De esta forma se obtiene una idea semicuantitativa de cómo influyen las delocalizaciones eliminadas en el corrimiento químico de ^{17}O . A partir de este procedimiento para [28b] se obtiene que estas interacciones de delocalización electrónica desapantallan al ^{17}O en aproximadamente 9 ppm.

Tabla 22: Ángulos dihedros $C_{ipso}-O-C_{\alpha}-C_{\beta}$ y $O-C_{\alpha}-C_{\beta}-H_{tr}$ y energías $E^{(2)}$ correspondientes a la interacción $C_{\beta}-H \rightarrow (O-C_{\alpha})^*$ en [23b], [26b], [28b] y [29b]. Para los últimos tres compuestos se consideraron dos conformaciones diferentes. a), b)

Compuesto	$C_{ipso}-O-C_{\alpha}-C_{\beta}$	$O-C_{\alpha}-C_{\beta}-H_{tr}$	$E^{(2)}$
[23b]	78.1	174.9	4.31
[26b] <i>s-cis</i>	83.1	177.1	4.45
[26b] <i>s-trans</i>	78.3	177.1	4.37
[28b] <i>s-cis</i>	83.7	175.6	4.94
[28b] <i>s-trans</i>	88.0	175.0	4.90
[29b] <i>trans</i>	83.8	175.8	4.66
[29b] <i>cis</i>	84.0	175.8	4.63

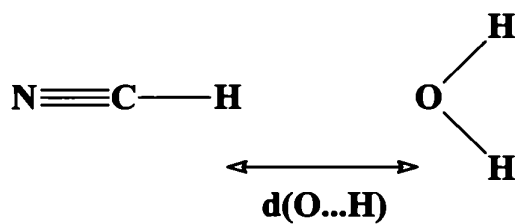
a) Los ángulos están expresados en grados y las energías en kcal/mol.

b) En todos los casos los otros dos enlaces C-H del metilo interactúan con el antienlace $(O-C_{\alpha})^*$ con una energía $E^{(2)}$ menor que 0.70 kcal/mol.

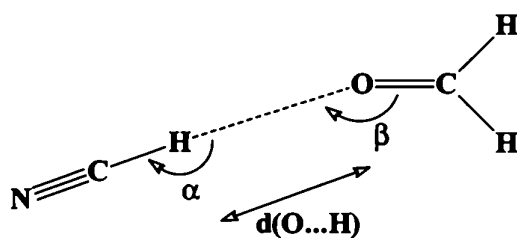
Análisis NBO de las Interacciones C–H...O en NCH/H₂O y NCH/OCH₂, y su Efecto sobre las Constantes de Apantallamiento Magnético Nuclear

Se ha prestado mucha atención recientemente a las interacciones atractivas del tipo C–H...X (X = O, N) por el creciente interés que hay en el estudio de sistemas de interés biológico.^{144,145} Steiner describió recientemente^{146,147} las principales características de las interacciones del tipo C–H...O, mientras que en trabajos realizados anteriormente en el grupo donde se realizó esta Tesis se demostró que la distancia del correspondiente enlace C–H puede en ciertos casos alargarse, mientras que en otros acortarse.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Un sistema modelo para el primer caso es el complejo molecular N≡C–H/H₂O, [32], mientras que para el segundo caso es el complejo CH₄/H₂O. En ambos casos se encontró que la parte electrostática de la interacción C–H...O produce un pequeño acortamiento del enlace C–H.¹⁴⁹ Esto indica que el distinto comportamiento de enlace C–H se origina en las contribuciones relativas de la parte electrostática y el resto de las interacciones involucradas. Interacciones de transferencia de carga intermoleculares del tipo $n \rightarrow (C-H)^*$ (n representa un par no ligante) causan un alargamiento del enlace C–H, ya que depositan carga en el orbital no ligante $(C-H)^*$.

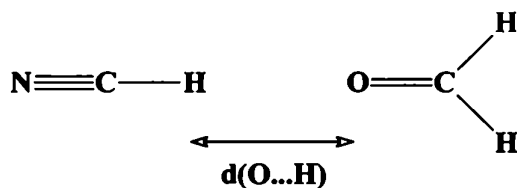
En esta sección se analiza el comportamiento de las constantes de apantallamiento magnético nuclear de los núcleos directamente involucrados en interacciones del tipo C–H...O.¹⁵² La contribución electrostática se estima por separado para establecer su importancia relativa. Se escogieron dos sistemas modelo que contienen átomos de oxígeno con distinta coordinación. Estos modelos son el complejo NCH/H₂O, [32], y NCH/OCH₂, [33], cuyos parámetros estructurales y energéticos fueron estudiados detalladamente por Turi y Dannenberg.¹⁵³ Se emplea el análisis NBO³² del estado fundamental electrónico para discutir el efecto de la transferencia de carga intermolecular $n \rightarrow (C-H)^*$. Debido a que esta transferencia de carga debería depender de la distancia intermolecular, se analiza la dependencia de estas interacciones con la distancia $d(O...H)$.



[32]



[33a]



[33b]

Para el complejo [33] se consideraron dos diferentes orientaciones entre las moléculas, [33a], que corresponde a la configuración de equilibrio¹⁵³ y [33b], que corresponde a una conformación de la molécula de NCH colineal con el doble enlace del carbonilo C=O. Para distintas distancias $d(\text{C}\cdots\text{O})$ fijas se realizó una optimización completa del resto de los parámetros geométricos empleando HF/6-31+G**. Con estas estructuras geométricas, se evaluaron las constantes de apantallamiento magnético nuclear empleando la aproximación GIAO y la funcional B3LYP con la base atómica 6-311G**. Se utilizó la aproximación por *counterpoise*^{154,155} para corregir el problema del

error por superposición de base (BSSE, *basis set superposition error*). Es interesante estimar en qué medida la interacción electrostática asociada al puente de hidrógeno C–H...O afecta a las constantes de apantallamiento magnético nuclear, así como también a los parámetros relacionados con la transferencia de carga $n(\text{O}) \rightarrow (\text{C}-\text{H})^*$. Para esto, se realizaron cálculos similares a los descritos más arriba en cada molécula aislada, empleando las mismas estructuras geométricas que resultaron de la optimización, pero reemplazando la otra molécula por cargas puntuales ubicadas en las posiciones nucleares y del mismo valor que sus respectivas cargas atómicas provistas por el análisis NBO. Todos los cálculos se realizaron empleando el programa Gaussian 94.¹²⁹

En la Figura 16 se muestran los números de ocupación de ambos pares no ligantes del oxígeno, $n(p)$ y $n(s)$, y del antienlace $(\text{C}-\text{H})^*$ en [32] como función de la distancia intermolecular $d(\text{O}\cdots\text{H})$. Los resultados están referidos a los valores para las moléculas aisladas. Mientras la ocupación del par no ligante con mayor energía, $n(p)$, se mantiene prácticamente constante por la interacción intermolecular, la ocupación del más bajo en energía, $n(s)$, decrece en forma monótona al disminuir la distancia $d(\text{O}\cdots\text{H})$, y lo hace en la misma proporción que aumenta la ocupación del $(\text{C}-\text{H})^*$. Es decir que corresponde a carga transferida desde la molécula de H_2O hacia la de NCH. Para verificar si la interacción electrostática asociada al puente de hidrógeno C–H...O afecta estos números de ocupación, éstos se calcularon en la forma descrita en el párrafo anterior con cargas puntuales reemplazando a cada molécula. Estos resultados no se muestran aquí pero es interesante que si bien la tendencia es contraria a la que se muestra en la Figura 16, los cambios en los números de ocupación para cada $d(\text{O}\cdots\text{H})$ representan aproximadamente el 5% de los que se exhiben en esta figura.

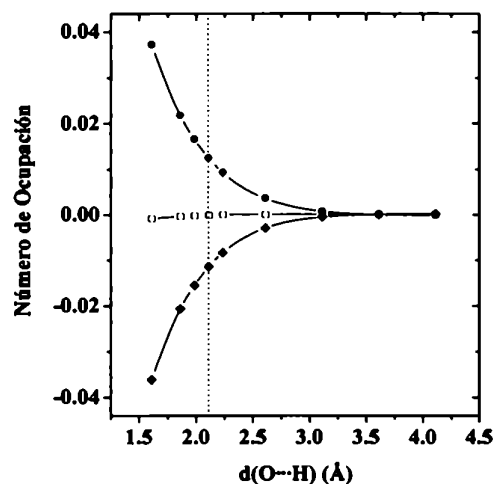
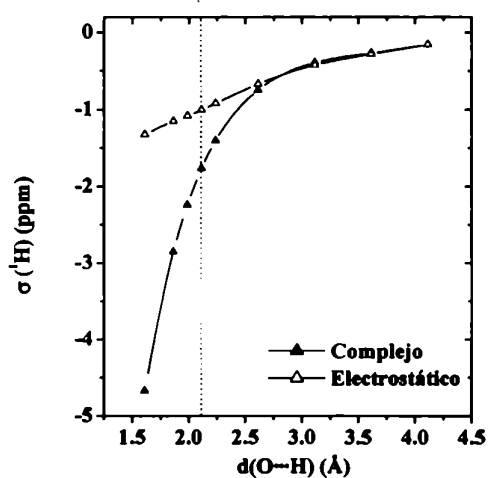


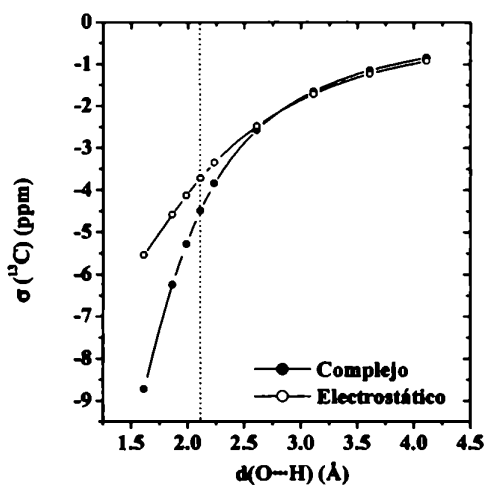
Figura 16: Números de ocupación de ambos pares no ligantes del oxígeno, $n(s)$ [◆] y $n(p)$ [□], y del antienlace $(C-H)^*$ [●] en función de la distancia intermolecular $d(O\cdots H)$ en [32]. Los valores están referidos a los correspondientes a las moléculas aisladas. La distancia intermolecular de equilibrio se muestra con una línea punteada.

Los cambios en las constantes de apantallamiento magnético de los núcleos involucrados directamente en la interacción $C-H\cdots O$, 1H , ^{13}C y ^{17}O , como función de la distancia $d(O\cdots H)$ en [32] se muestran en la Figura 17. Estos cambios están referidos a las moléculas aisladas. También se muestra el efecto de la parte electrostática, estimado como se comentó antes. Se observa que en los tres núcleos estudiados la formación del puente de hidrógeno causa un desapantallado importante. Si se compara el efecto de formación del complejo NCH/H_2O sobre las constantes de apantallamiento de los tres núcleos con el número de ocupación del par no ligante $n(s)$, Figura 16, se puede inferir que la principal interacción intermolecular no electrostática que afecta a estas constantes es la transferencia de carga $n(s) \rightarrow (C-H)^*$. Se puede buscar apoyo a esta hipótesis en el gráfico de la constante de apantallamiento del ^{17}O en función de la energía asociada a esta transferencia de carga, $E^{(2)}$, Figura 18. En esta figura, la correlación entre $\sigma(^{17}O)$ y la energía $E^{(2)}$ es prácticamente lineal, lo que es algo llamativo ya que para distancias menores que las de equilibrio, la energía de interacción

intermolecular es repulsiva y aumenta rápidamente al disminuir $d(\text{O}\cdots\text{H})$, mientras que la energía asociada a la transferencia de carga es estabilizante aún para distancias bastante más cortas que la del equilibrio. Por lo tanto, aunque otros efectos rápidamente superan a los de transferencia de carga para distancias cortas, los corrimientos químicos de los átomos involucrados en el puente de hidrógeno siguen la tendencia que marca la energía asociada a la transferencia de carga $n(s)\rightarrow(\text{C}-\text{H})^*$. En la Figura 17 se puede ver que para distancias mayores que 2.7 Å el efecto sobre los corrimientos químicos está prácticamente dominado por la contribución electrostática.

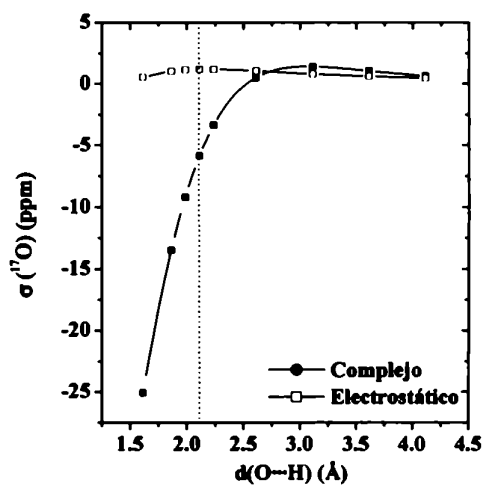


(a)



(b)

Figura 17: Constantes de apantallamiento magnético nuclear de (a) ^1H , (b) ^{13}C y (c) ^{17}O (en ppm) en [32] en función de la distancia intermolecular $d(\text{O}\cdots\text{H})$ (en Å). Los valores están referidos a los correspondientes a las moléculas aisladas. La distancia intermolecular de equilibrio se muestra con una línea punteada.



(c)

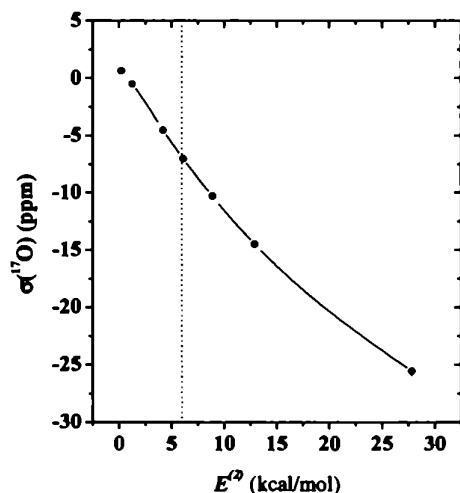
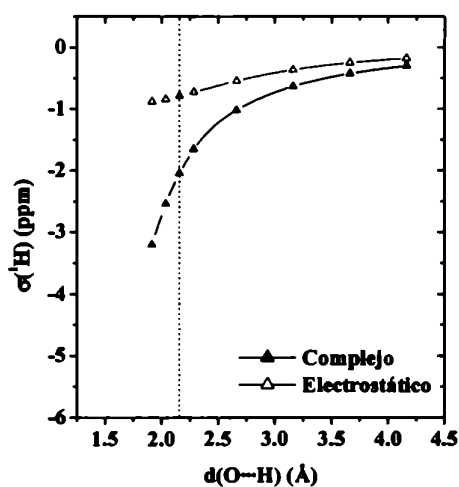
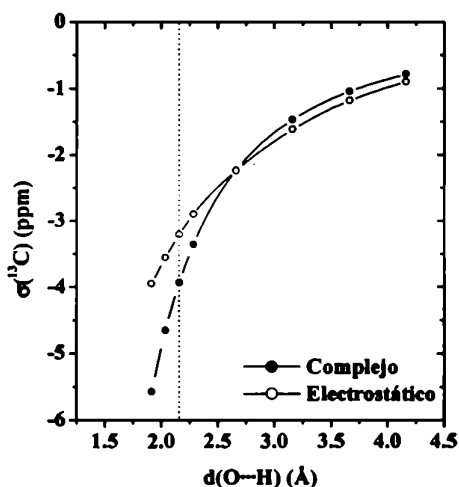


Figura 18: Efecto de la formación del complejo $\text{NCH}\cdots\text{OH}_2$ sobre la constante de apantallamiento de ^{17}O en función de la energía $E^{(2)}$ en [32].

Las variaciones de las constantes de apantallamiento magnético de ^1H , ^{13}C y ^{17}O con la distancia intermolecular $d(\text{O}\cdots\text{H})$ en [33a] se muestra en la Figura 19, junto con la contribución electrostática estimada como se explicó anteriormente. Mientras las tendencias que muestra la Figura 19 (a) para ^1H y la Figura 19 (b) para ^{13}C son similares a sus semejantes de la Figura 17 para [32], el efecto de la interacción intermolecular sobre la constante de apantallamiento del ^{17}O , Figura 19 (c), es bastante diferente que su análogo de la Figura 17 (c). En [33a] se observa un apantallado muy fuerte dominado principalmente por la contribución electrostática. Se conocen casos de fuertes efectos de apantallado en átomos de ^{17}O participando en interacciones del tipo $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$.¹⁵⁶ De estos resultados se puede esperar una tendencia similar en puentes de hidrógeno del tipo $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$.

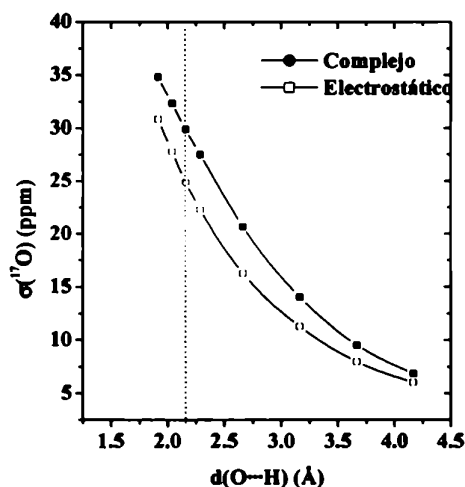


(a)



(b)

Figura 19: Constantes de apantallamiento magnético nuclear de (a) ^1H , (b) ^{13}C y (c) ^{17}O (en ppm) en [33a] en función de la distancia intermolecular $d(\text{O}\cdots\text{H})$ (en Å). Los valores están referidos a los correspondientes a las moléculas aisladas. La distancia intermolecular de equilibrio se muestra con una línea punteada.



(c)

En [33a] la interacción intermolecular $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ puede inhibir la transferencia de carga intramolecular $n(p)\rightarrow(\text{C}-\text{H})^*$ en el OCH_2 . Para comprender este fenómeno, se eligió como modelo el sistema [33b] en el que la interacción intermolecular $n(p)\rightarrow(\text{C}-\text{H})^*$ es despreciable. En la Figura 20 se muestran los números de ocupación de ambos pares no ligantes del oxígeno y del antienlace $(\text{C}-\text{H})^*$ del NCH en [33b] como función de la distancia intermolecular. El efecto de la contribución electrostática no se muestra porque son notablemente menores que los que exhibe la Figura 20. En la medida en que la distancia $d(\text{O}\cdots\text{H})$ decrece la ocupación del par no ligante $n(s)$ decrece en la

misma medida que aumenta la ocupación del antienlace $(C-H)^*$, al igual que para [32] en la Figura 16, aunque para una determinada distancia la transferencia de carga en [33b] es algo menor que en [32]. Sin embargo, el papel que juega el par no ligante $n(p)$ es notablemente diferente en [33b] que en [32]. Mientras que la ocupación de este último prácticamente no se afecta al formarse la unión intermolecular, en [33b] la ocupación aumenta monótonamente al disminuir la distancia $d(O\cdots H)$. Un análisis detallado de la ocupación de ambos antienlaces $(C-H)^*$ en OCH_2 muestra que este aumento en la ocupación del par no ligante $n(p)$ al disminuir $d(O\cdots H)$ está originado en una inhibición de la interacción intramolecular $n(p)\rightarrow(C-H)^*$ en el formaldehído. En la Figura 21 se muestra la variación en la ocupación del par no ligante $n(p)$ y el doble de la variación en la ocupación del antienlace $(C-H)^*$ del OCH_2 como función de la distancia intermolecular $d(O\cdots H)$ en [33b]. Se puede observar que estos cambios son justamente uno el opuesto al otro.

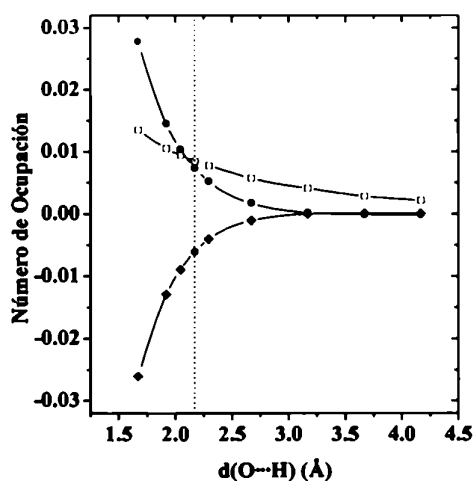


Figura 20: Números de ocupación de ambos pares no ligantes del oxígeno, $n(s)$ [◆] y $n(p)$ [□], y del antienlace $(C-H)^*$ del NCH [●] en función de la distancia $d(O\cdots H)$ en [33b]. Los valores están referidos a los correspondientes a las moléculas aisladas. La distancia intermolecular de equilibrio se muestra con una línea punteada.

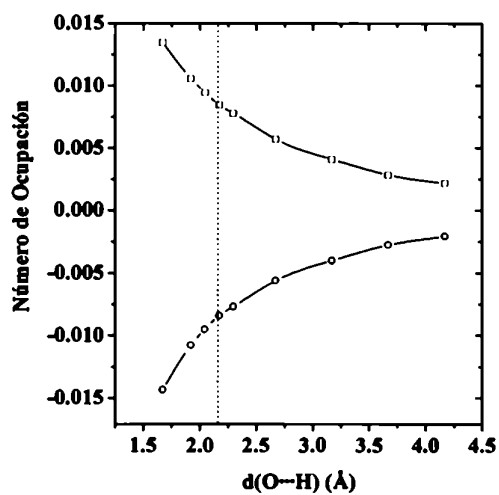


Figura 21: Números de ocupación del par no ligante $n(p)$ del oxígeno [□] y el doble del correspondiente al antienlace $(C-H)^*$ del OCH_2 [○] en función de la distancia $d(O\cdots H)$ (en Å) en [33b]. La distancia intermolecular de equilibrio se muestra con una línea punteada.

Conclusiones y Perspectivas

Como parte de este trabajo de Tesis se implementó el código computacional necesario para evaluar los cuatro términos de las constantes de acoplamiento isótropo indirecto entre spines nucleares en sistemas moleculares empleando DFT. Esto permite evaluar estas propiedades en sistemas con hasta aproximadamente 30 átomos de la primera fila de la Tabla Periódica e hidrógenos, lo que resulta sumamente interesante si se desea estudiar compuestos de interés químico o biológico. Los diferentes términos se calculan según el siguiente detalle: el FC se calcula empleando ya sea FPT o CPDFT, el SD empleando FPT, el PSO empleando CPDFT y el DSO como el valor medio del operador DSO en el estado electrónico fundamental. Se encontró que el término SD es importante en los acoplamientos $J(F,F)$ en difluorobencenos y que el término PSO puede tener un contribución importante en el acoplamiento $J(F,F)$ en algunos 1,8-difluoronaftalenos substituidos. Eso demuestra que en sistemas conjugados, como estos anillos aromáticos, los términos que no son de contacto deben tenerse en cuenta a la hora de buscar una buena concordancia entre los valores teóricos y los experimentales. Se analizó también el comportamiento de $J(C,C)$ en anillos de tres miembros, en dónde se encontró una muy buena concordancia entre estos acoplamientos evaluados con DFT y con SOPPA. Sin embargo, la demanda de recursos computacionales (memoria y tiempo) con DFT es mucho menor que con SOPPA.

Se analizó la dependencia angular de los acoplamientos mediante el análisis de gráficos representativos del término FC en una serie de compuestos modelo. Se comprobó que en compuestos que tienen átomos con pares no ligantes, la orientación espacial de estos orbitales es fundamental para definir las tendencias estereoquímicas

El análisis por contribuciones orbitales NJC desarrollado como parte de este trabajo permitió analizar acoplamientos transmitidos a través del espacio. Este método es potencialmente muy útil para analizar los factores de los cuales depende un determinado tipo de acoplamiento en función de contribuciones provenientes de

orbitales de las capas internas, de los enlaces y de los pares no ligantes. Se encontró que el término FC de $J(F,F)$ transmitido a través del espacio tiene una componente principal proveniente de los pares no ligantes del flúor.

Empleando el análisis NBO junto con métodos que permiten reproducir teóricamente las mediciones de los corrimientos químicos en forma adecuada, se pudo analizar cómo se afectan estos parámetros frente a distintas interacciones moleculares. De esta forma se analizó la influencia de la interacción del tipo electrostático y de transferencia de carga en la formación de puentes de hidrógenos empleando los sistemas modelo NCH/H₂O y NCH/OCH₂. Se encontró que la interacción electrostática aporta la principal contribución al corrimiento químico de los átomos que participan del puente cuando la distancia entre las moléculas es mayor que la de equilibrio, mientras que la interacción de transferencia de carga es la principal cuando la distancia intermolecular es menor que la de equilibrio. Se analizó también la interacción PB-PzB y su influencia sobre los corrimientos químicos de ¹³C *ortho* en algunos metoxi-naftalenos sustituidos. Se estudió el efecto sobre el corrimiento químico de ¹⁷O dicoordinado cuando se reemplaza un metilo unido al oxígeno por un etilo. Se encontró que esta substitución produce un desapantallado de aproximadamente 30 ppm independientemente de las propiedades conjugativas del fragmento unido al otro enlace del oxígeno.

Algunas de las perspectivas que quedan abiertas a partir de este trabajo son:

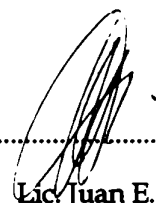
1. Implementar el cálculo del término SD empleando CPDFT. En la mayoría de los programas de mecánica cuántica aplicada a moléculas se pueden tratar muchas perturbaciones simultáneamente, por lo que se podría disminuir el tiempo de cómputo si se manipulan simultáneamente las siete perturbaciones dependientes de espín (una del FC y seis del SD).
2. La separación en contribuciones por orbitales NJC permitiría estimar cómo se afecta un determinado acoplamiento si se elimina una interacción de delocalización. Para esto, hay que evaluar analíticamente (empleando la teoría de perturbaciones) cómo se modifica la densidad de espín en la

posición de un núcleo al eliminar un elemento de la matriz de Fock en la base de los NBO. Esto además requiere la implementación del código en el programa Gaussian 98 o en algún programa similar.

3. El método para calcular los cuatro términos de la constante de acoplamiento indirecto que se desarrolló en esta Tesis es lo suficientemente eficiente como para aplicarlo para estudiar problemas de suma actualidad en biología estructural. Por ejemplo, cuáles son las características fundamentales de los acoplamientos transmitidos por puentes de hidrógeno trans-moleculares en compuestos tales como proteínas, asociaciones entre bases de ácidos nucleicos en el ADN y en el ARN, complejos proteínas - bases de ácidos nucleicos, etc.
4. Ya que hay casos en los cuales los términos que no son de contacto son mucho más importantes que el FC, sería importante implementar el análisis NJC en los demás términos.



Dr. Rubén H. Contreras



Lic. Juan E. Peralta

Agradecimientos

A Rubén Contreras, Martín Ruiz de Azúa, Claudia Giribet, Jim Snyder, Ernesto Díez, Julio Facelli, Leonid Krivdin, la patota de Río Cuarto, la de Bahía Blanca, la de Corrientes.

Al Cherno, Silvi y Ludmila, Vetu, Balen, el loco Berlin, Laura, Zaccari, Marcos, Lucas, Jorge y Yanil, Dorso, César, Gianni, Richi, Dolo, Yanina, Zeta, Melo, Víctor, Juampi y Kari, Ami, Mariano, Salvatore, Diego Ruiz.

Índice Alfabético

A	
acetaldehído	70
ácido fluorhídrico dímero.....	48
acoplamiento magnético.....	30
Adcock	97
agua	73
AIM.....	34
alcanos bicíclicos.....	88
anisol	79
aril metil eter	79
Arnold	51
aziridina	75
B	
B3LYP	22, 37
Bader	34
Barfield	73
BD	34
BD*	35
Becke.....	22
Benceno	42
biciclo[1.1.1]pentanos.....	89
biciclo[<i>l.m.n</i>]alcanos	88
Born-Oppenheimer	
aproximación de.....	10
Born-Oppenheimer, aproximación	26
Boys	32, 33
BSSE.....	103
Bystrov	56
C	
Carmichael.....	66
CI16	
ciclopropano.....	75
Ciclopropano.....	42
CLOPPA.....	46
CMO	32
counterpoise	102
Coupled Perturbed Kohn-Sham	41
CPDFT	37, 41
CPKS.....	41
CR	34
Cremer.....	30, 37
D	
DALTON	46
Dannenberga	101
Della.....	57
determinantes de Slater	11
DFT.....	18
difluorobencenos.....	53
difluoronaftalenos.....	50
Dirac, delta	38
DSO	30
cálculo del término	46
E	
Edmiston-Ruedenberg.....	33
Ernst.....	50
espacio de Fock.....	11
etanol.....	66
etil alcohol	75
etil amina	75
etilfosfina.....	68
F	
FC	30, 38
Fermi.....	26
integrales.....	38
interacción de contacto.....	74
operador.....	38
fluorhídrico, ácido.....	49
FPT	37
FPT-UHF	66
funcionales híbridasa	21
funciones gaussianasa	14
G	
Galasso.....	78
gauge	
de Coulomb	29
de Landau	29
Gaussian 94	98, 103
Gaussian 98	38
GGA	21
GIAO.....	29
Gil	57, 59
Guilleme	31, 58
H	
Hartree-Fock	12
intercambio de.....	22
Helgaker	37
hiperconjugación.....	57
Hohenberg y Kohn.....	16, 18, 19
I	
Ibron.....	50

inestabilidad no-singlete..... 43

K

Kalabin..... 57
Kamienska-Trela..... 57
Karplus..... 73
Kohn y Sham..... 18, 20
Kohn y Sham ecuación..... 39
Krivdin..... 57

L

LDA..... 21
Lee, Yang y Parr..... 22
Lewis..... 8
LMO..... 32
London..... 30
LP..... 34
LSDA..... 21

M

Malkin..... 37
Malkina..... 37
Mallory..... 50, 51
Marshall..... 57
MCSCF..... 17
Metano..... 42
metanol..... 58, 73
metanotiol..... 60
metilamina..... 58, 72
metilfosfina..... 60
metoxi naftaleno..... 80
Møller-Plesset..... 18
monóxido de carbono..... 45
Mülliken..... 33

N

naftaleno..... 81
NBO..... 34
NCS..... 48
NJC..... 46
NLMO..... 35
norbomenilo fluorado..... 97

O

orbital rígido..... 20
oxirano..... 75

P

PB-PzB..... 8, 79, 86
Pérez..... 30
Perlin..... 58, 59, 60, 65, 66, 67, 68
Philipsborn..... 57, 59

Pipek-Mezey..... 33
propano..... 75
Provasi..... 31
PSO..... 32
 cálculo del término..... 46
puentes de hidrógeno..... 6

Q

QCISD(T)..... 66
Q-Chem..... 43
quinolina..... 81

R

RHF..... 13
Ritz
 teorema variacional..... 12
RMN..... 22
ROHF..... 13
Roothaan
 ecuaciones de..... 15
RPA..... 43, 46, 55
RSPT..... 17
Ry*..... 35
Rydberg orbitales..... 35

S

Salahub..... 37
salicilaldehídos..... 63
salicilaldoximas..... 63
San Fabián..... 31, 58
Scuseria..... 78
Schrödinger
 ecuación de..... 10
SD..... 31
 cálculo del término..... 43
Slater..... 14
Slater..... 22
SOPPA..... 42, 76
SOS..... 37, 51
Steiner..... 101

T

tensor de acoplamiento..... 23
tensor de apantallamiento..... 23, 29
teoría de perturbaciones finitas..... 39
tight functions..... 31
tioetanol..... 68
TS..... 48
Turi..... 101

U

UHF..... 13

V

variacional Véase Ritz
vinil metil eter 79
von Niessen 34
Vosko, Wilk y Nusair 22

W

Weinhold 34, 47, 48

Wolinski.....30

Z

Zeeman
efecto.....23

Lista de publicaciones

Publicaciones que se originaron a partir de este trabajo de Tesis

1. J. E. Peralta, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *Theor. Chem. Acc.* **105**, 165-168 (2000), *On the Convergence of FPT-DFT Calculations of the Fermi Contribution to NMR Coupling Constants (Letter)*.
2. J. E. Peralta, V. Barone, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *Mol. Phys.* **99**, 655-661 (2001), *FPT-DFT Calculation of the Spin-Dipolar Contribution to NMR Spin-Spin Coupling Constants"*.
3. J. E. Peralta, R. H. Contreras y J. P. Snyder, *Chem. Commun.* **20**, 2025-2026 (2000), *Natural Bond Orbital Dissection of Fluorine-Fluorine Through-Space NMR Coupling (J_{FF}) in Polycyclic Organic Molecules*.
4. J. E. Peralta, V. Barone, R. H. Contreras, D. G. Zaccari y J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 9162-9163 (2001), *Through-Bond and Through-Space J_{FF} Spin-Spin Coupling in Peri-difluoronaphthalenes: Accurate DFT Evaluation of the Four Contributions (Communication to the Editor)*.
5. R. H. Contreras y J. E. Peralta, *Prog. NMR Spectrosc.* **37**, 321-425 (2000), *Angular Dependence of Spin-Spin Coupling Constants*.
6. D. G. De Kowalewski, V. J. Kowalewski, J. E. Peralta, G. Eskuche, R. H. Contreras, A. L. Esteban, M. P. Galache y E. Díez, *Magn. Reson. Chem.* **37**, 227-231 (1999), *Intramolecular electric field effect on a $^1J(\text{CH})$ NMR spin-spin coupling constant. An experimental and theoretical study*.
7. L. B. Krivdin, S. P. A. Sauer, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.* **40**, 187-194 (2002), *Non-Empirical Calculations of NMR Indirect Carbon-Carbon Coupling Constants 1. Three-Membered Cycles*.
8. R. H. Contreras, O. E. Taurian, F. S. Ortiz y J. E. Peralta, *J. Mol. Struct.* **556**, 263-273 (2000), *The Polar Bond-Polarizable Bond Interaction in 1-X,2-Methoxy Naphthalenes. An Experimental and Theoretical Study*.
9. E. W. Della, I. J. Lochert, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.* **38** 395-402 (2000), *Theoretical and Experimental Study of ^{13}C SCSs in 1-X-Biciclo[1.1.1]Pentanes*.
10. J. E. Peralta, R. H. Contreras, O. E. Taurian, F. S. Ortiz, D. G. De Kowalewski y V. J. Kowalewski, *Magn. Reson. Chem.* **37**, 31-35 (1999), *Methyl β substituent effect on ^{17}O chemical shifts in two-coordinated oxygen atoms: DFT GIAO and NBO, and experimental studies*.

11. J. E. Peralta, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *J. Mol. Struct. Theochem* **491**, 23-31 (1999), *Natural Bond Orbitals analysis of C—H...O interactions in NCH/H₂O and NCH/OCH₂, and their effect on nuclear magnetic shielding constants.*

Otros trabajos desarrollados durante el período doctoral

12. W. Adcock, D. Lünsmann, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.* **37**, 167-172 (1999), *DFT-GIAO and NBO studies of the origin of ¹⁹F shielding effects in alkyl fluorides.*
13. M. M. Branda, J. E. Peralta, N. J. Castellani y R. H. Contreras, *Surface Science* (en prensa), *Theoretical Study of Charge Transfer Interactions in Methanol Adsorbed on Magnesium Oxide.*
14. D. G. Zaccari, J. P. Snyder, J. E. Peralta, O. E. Taurian, R. H. Contreras y V. Barone, *Mol. Phys.* **100**, 705-715 (2002), *Natural J Coupling (NJC) Analysis of the Electron Lone Pair Effect on NMR Couplings 2. The Anomeric Effects on ¹J(C,H) Couplings and its Dependence on Solvent.*
15. A. L. Esteban, M. P. Galache, F. Mora, E. Díez, J. Casanueva, J. San Fabián, V. Barone, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *J. Phys. Chem. A* **105**, 5298-5303 (2001), *Vicinal NMR Proton-Proton Coupling Constants. An NBO Analysis.*
16. V. Barone, J. E. Peralta, R. H. Contreras, A. V. Sosnin y L. B. Krivdin, *Magn. Reson. Chem.* **39**, 600-606 (2001), *Natural J Coupling (NJC) Analysis of the Electron Lone Pair Effect on NMR Couplings. 1: The Lone Pair Orientation Effect of an α-Nitrogen Atom on ¹J(C,C) Couplings.*
17. V. Barone, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *J. Comput. Chem.* **22**, 1615-1621 (2001), *NMR ³J(C₁,H₃) Couplings in 1-X-bicyclo[1.1.1]pentanes. FPT-DFT and NBO Studies of Hyperconjugative Interactions and Heavy Atom Substituent Effects.*
18. J. E. Peralta, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *Int. J. Quantum Chem.* **70**, 105-112 (1998), *Electrostatic effect of the polar bond - polarizable bond interaction on ¹³C chemical shifts.*
19. *Advances in Theoretical and Physical Aspects of Spin-Spin Coupling Constants*, R. H. Contreras, J. E. Peralta, C. G. Giribet, M. C. Ruiz de Azúa y J. C. Facelli, en *Annual Reports on NMR Spectroscopy Vol. 41(2000)*, pgs. 55-184.

Referencias

- 1 T. S. Moore y T. F. Winmill, *J. Chem. Soc.* **101**, 1635 (1912).
- 2 R. R. Biekofsky, A. B. Pomillo, R. A. Aristegui y R. H. Contreras, *J. Mol. Struct.* **344**, 143 (1995).
- 3 L. D. Landau y E. M. Lifshitz, *Quantum Mechanics (Non-relativistic Theory)* (Pergamon Press, 1977, USA).
- 4 A. Szabo y N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory* (Dover Publications, 1996, USA).
- 5 a) S. M. Mekelleche y A. Baba-Ahmed, *Int. J. Quant. Chem.* **63**, 843 (1997); b) J. C. Cesco, C. C. Denner, G. O. Guibergia, A. E. Rosso, J. E. Pérez, F. S. Ortiz, O. E. Taurian y R. H. Contreras, *J. Comp. Chem.* **18**, 604 (1999).
- 6 P. Hohenberg y W. Kohn, *Phys. Rev. B* **136**, 864 (1964).
- 7 C. Møller y M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **46**, 618 (1934).
- 8 W. Kohn y L. J. Sham, *Phys. Rev. A* **140**, 1133 (1965).
- 9 E. V. Ludeña, E. S. Kryachko, T. Koga, R. López-Boada, J. Hinze, J. Maldonado y E. Valderrama en: *Theoretical and Computational Chemistry, Vol. 2: Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*, editado por J. M. Seminario y P. Politzer (Elsevier Science, 1995, Holanda).
- 10 P. J. Stevens, F. J. Devlin, C. F. ChabIowski y M. J. Frish, *J. Phys. Chem.* **98**, 11623 (1994).
- 11 J. C. Slater, *Quantum Theory of Molecules and Solids, Vol. 4: The Self-Consistent Field for Molecules and Solids* (McGraw-Hill, 1974, New-York).
- 12 A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **38**, 3098 (1988).
- 13 C. Lee, W. Yang y R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, 785 (1988).
- 14 S. H. Vosko, L. Wilk y M. Nusair, *Can J. Phys.* **58**, 1200 (1980).
- 15 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
- 16 T. Helgaker, M. Jaszunski y K. Ruud, *Chem Rev.* **99**, 293 (1999).
- 17 M. B. Ferraro, T. E. Herr, P. Lazzetetti, M. Malagoli y R. Zanasi, *J. Chem Phys.* **98**, 4030 (1993).
- 18 P. Lazzeretti, M. Malagoli, R. Zanasi, M. C. Caputo y M. B. Ferraro, *J. Chem Phys.* **103**, 1852 (1995).
- 19 F. London, *J. Phys. Radium* **8**, 397 (1937).

-
- 20 K. Wolinski, J. F. Hinton y P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 8251 (1990).
- 21 a) V. Galasso, P. Lazzeretti, E. Rossi y R. Zanasi, *J. Chem. Phys.* **79**, 1554 (1983); b) G. E. Scuseria, *Chem. Phys.* **107**, 417 (1986).
- 22 V. Sychrovský, J. Gräfenstein y D. Cremer, *J. Chem. Phys.* **113**, 3530 (2000).
- 23 J. E. Pérez, F. S. Ortiz, R. H. Contreras, C. G. Giribet y M. C. Ruiz de Azúa, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **210**, 193 (1990).
- 24 J. Guilleme y J. San Fabián, *J. Chem. Phys.* **109**, 8168 (1998).
- 25 a) P. F. Provasi, G. A. Aucar y S. P. A. Sauer, *J. Chem. Phys.* **112**, 6201 (2000); b) P. F. Provasi, G. A. Aucar y S. P. A. Sauer, *J. Chem. Phys.* **115**, 1324 (2001).
- 26 S. F. Boys, *Rev. Mod. Phys.* **56**, 296 (1960).
- 27 C. Edmiston y K. Ruedenberg, *J. Chem. Phys.* **43**, s97 (1965).
- 28 J. Pipek y P. G. Mezey, *Chem. Phys.* **90**, 4916 (1989).
- 29 W. von Niessen, *J. Chem. Phys.* **56**, 4290 (1972).
- 30 R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory* (Clarendon Press, 1990, Oxford).
- 31 R. F. W. Bader, *Chem. Rev.* **91**, 893 (1991).
- 32 A. E. Reed, L. A. Curtis y F. Weirhold, *Chem. Rev.* **88**, 899 (1988).
- 33 G. Malkin, O. L. Malkina, L. A. Eriksson y D. R. Salahub en: *Theoretical and Computational Chemistry, Vol. 2: Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*, editado por J. M. Seminario y P. Politzer (Elsevier Science, Holanda 1995).
- 34 a) G. B. Bacskay, I. Bytheway y N. S. Hush, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3753 (1996); b) M. D. Spencer, P. M. Morese, R. R. Wilson y G. S. Girolami, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 2057 (1993); c) G. Cuevas, E. Juaristi y A. Vela, *J. Phys. Chem. A* **103**, 932 (1999); d) T. Onak, J. Jaballas y M. Barfield, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 2850 (1999).
- 35 V. Sychrovský, J. Gräfenstein y D. Cremer, *J. Chem. Phys.* **113**, 3530 (2000).
- 36 T. Helgaker, M. Watson y N. C. Handy, *J. Chem Phys.* **113**, 9402 (2000).
- 37 Gaussian 98, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A.

-
- G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, y J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (1998).
- ³⁸ J. A. Pople y D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory* (McGraw-Hill, New York 1970).
- ³⁹ J. E. Peralta, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *Theor. Chem. Acc.* **105**, 165 (2000).
- ⁴⁰ a) Basis sets were obtained from the Extensible Computational Chemistry Environment Basis Set Database, Version 1.0, as developed and distributed by the Molecular Science Computing Facility, Environmental and Molecular Sciences Laboratory which is part of the Pacific Northwest Laboratory, P.O. Box 999, Richland, Washington 99352, USA, and funded by the U.S. Department of Energy. The Pacific Northwest Laboratory is a multi-program laboratory operated by Battelle Memorial Institute for the U.S. Department of Energy under contract DE-AC06-76RLO 1830; b) J. Almlof, P.R. Taylor, *J. Chem. Phys.* **86**, 4070 (1987).
- ⁴¹ L. E. Sutton, *Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions, Supplement* (The Chemical Society, Londres 1965).
- ⁴² J. Guilleme y J. San Fabián, *J. Chem. Phys.* **109**, 8168 (1998).
- ⁴³ S. A. Perera, M. Nooijen y R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **104**, 3290 (1996).
- ⁴⁴ S. A. Perera, H. Sekino y R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **101**, 2186 (1994).
- ⁴⁵ a) S. G. Frankiss, *J. Phys. Chem.* **10**, 752 (1963); b) J. R. Holmes, D. Kivelson y W. C. Drinkard, *J. Chem. Phys.* **37**, 150 (1962); c) A. E. Florin y M. Alei Jr., *J. Chem. Phys.* **47**, 4268 (1967); d) R. A. Bernheim y H. Batiz-Hernandez, *J. Chem. Phys.* **40**, 3446 (1964); e) R. E. Wasylshen, J. O. Friedrich, S. Mooibroek y J. B. Macdonald, *J. Chem. Phys.* **83**, 548 (1985).
- ⁴⁶ a) W. T. Raynes, J. Geertsen y J. Odershede, *Chem. Phys. Lett.* **197**, 516 (1992); b) A. J. H. Watchers, *J. Chem. Phys.* **52**, 1033 (1970); c) T. H. Dunning Jr, *J. Chem. Phys.* **55**, 716 (1971); d) A. D. McClean y G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **72**, 5639 (1980).
- ⁴⁷ M. J. Lacey, C. G. Macdonald, A. Pross, J. S. Shannon y S. Sternhell, *Austr. J. Chem.* **23**, 1241 (1970).
- ⁴⁸ K. M. Creceley, V. S. Watts y J. H. Goldstein, *J. Mol. Spectr.* **30**, 184 (1969).
- ⁴⁹ H. O. Kalinowski, S. Berger y S. Braun, *¹³C-Spektroskopie* (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1984).

-
- 50 J. Kong, C. A. White, A. I. Krylov, C. D. Sherrill, R. D. Adamson, T. R. Furlani, M. S. Lee, A. M. Lee, S. R. Gwaltney, T. R. Adams, C. Ochsenfeld, A. T. B. Gilbert, G. S. Kedziora, V. A. Rassolov, D. R. Maurice, N. Nair, Y. Shao, N. A. Besley, P. E. Maslen, J. P. Dombroski, H. Dachsel, W. M. Zhang, P. P. Korambath, J. Baker, E. F. C. Byrd, T. Van Voorhis, M. Oumi, S. Hirata, C. P. Hsu, N. Ishikawa, J. Florian, A. Warshel, B. G. Johnson, P. M. W. Gill, M. Head-Gordon y J. A. Pople, *Q-Chem, Version 2.01*, Q-Chem, Inc., Export, PA (2000).
- 51 J. E. Peralta, V. Barone, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *Mol. Phys.* **99**, 655 (2001).
- 52 *Dalton, a molecular electronic structure program, Release 1.2* (2001), written by T. Helgaker, H. J. Aa. Jensen, P. Jørgensen, J. Olsen, K. Ruud, H. Aagren, A.A. Auer, K.L. Bak, V. Bakken, O. Christiansen, S. Coriani, P. Dahle, E. K. Dalskov, T. Enevoldsen, B. Fernandez, C. Haettig, K. Hald, A. Halkier, H. Heiberg, H. Hettema, D. Jonsson, S. Kirpekar, R. Kobayashi, H. Koch, K. V. Mikkelsen, P. Norman, M. J. Packer, T. B. Pedersen, T. A. Ruden, A. Sanchez, T. Saue, S. P. A. Sauer, B. Schimmelpfennig, K. O. Sylvester-Hvid, P. R. Taylor, and O. Vahtras.
- 53 R. H. Contreras, M. C. Ruiz de Azúa, C. G. Giribet, G. A. Aucar y R. Lobayán de Bonczok, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **284**, 249 (1993).
- 54 a) C. G. Giribet, C. V. Vizioli, M. C. Ruiz de Azúa, R. H. Contreras, J. J. Dannenberg y A. Masunov, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **92**, 3029 (1996); b) M. C. Ruiz de Azúa, C. G. Giribet, C. V. Vizioli y R. H. Contreras, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **433**, 141 (1998).
- 55 J. E. Peralta, R. H. Contreras y J. P. Snyder, *Chem. Comm.* **20**, 2025 (2000).
- 56 J. A. Bohmann, F. Weinhold y T. C. Farrar, *J. Chem. Phys.* **107**, 1173 (1997).
- 57 T. Shaefer, S. Kroeker y D. M. McKinnon, *Can. J. Chem.* **73**, 2208 (1995).
- 58 a) D. R. Davis, R. P. Lutz y D. J. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 246 (1961); b) L. Petrakis y C. H. Sederholm, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1243 (1961).
- 59 F. B. Mallory, C. W. Mallory, K. E. Butler, M. B. Lewis, A. Q. Xia, E. D. Luzik Jr., L. E. Fredenburgh, M. M. Ramanjulu, Q. N. Van, M. M. Francl, D. A. Freed, C. C. Wray, C. Hann, M. Nerz-Stormes, P. J. Carroll y L. E. Chirlian, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4108 (2000).
- 60 L. Ernst y K. Ibrom, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34**, 1881 (1995).
- 61 W. D. Arnold, J. Mao, H. Sun y E. Oldfield, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 12164 (2000).

-
- 62 J. E. Peralta, V. Barone, R. H. Contreras, D. G. Zaccari y J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 9162 (2001).
- 63 V. Wray, L. Ernst y E. Lustig, *J. Magn. Reson.* **21**, 1 (1977).
- 64 R. H. Contreras y J. E. Peralta, *Prog. NMR Spectrosc.* **37**, 321 (2000).
- 65 V. F. Bystrov, *Prog. NMR Spectrosc.* **10**, 41 (1976).
- 66 J. L. Marshall, *Carbon-carbon and carbon-proton NMR couplings: Applications to Organic Stereochemistry and Conformational Analysis* (Verlag Chemie Int., Deerfield Beach, Florida 1983).
- 67 V. M. S. Gil y W. von Philipsborn, *Magn. Reson. Chem.* **27**, 409 (1989).
- 68 L. B. Krivdin y Kalabin, *Prog. NMR Spectrosc.* **21**, 293 (1989).
- 69 K. Kamienska-Trela, *Ann. Repts. NMR Spectrosc.* **30** 131(1995).
- 70 L. B. Krivdin y E. W. Della, *Prog. NMR Spectrosc.* **23**, 301 (1991)
- 71 S. Wolfe, B. M. Pinto, V. Varma y R. Y. N. Leung, *Can. J. Chem.* **68**, 1051 (1990).
- 72 a) A. J. H. Watchers, *J. Chem. Phys.* **52**, 1033 (1970); b) T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **55**, 716 (1971); c) A. D. McClean y G.S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **72**, 5639 (1980).
- 73 G. R. Weisman, V. Johnson y R. E. Fiala, *Tetrahedron Lett.* 3635 (1980).
- 74 C. G. Giribet, M. D. Demarco, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *Mol. Phys.* **91**, 107 (1997).
- 75 C. G. Giribet, M. C. Ruiz de Azúa, S. B. Gómez, E. L. Botek, R. H. Contreras, W. Adcock, E. W. Della, A. R. Krstic y I. J. Lochert, *J. Comput. Chem.* **19** 181 (1998).
- 76 D. G. De Kowalewski, V. J. Kowalewski, J. E. Peralta, G. Eskuche, R. H. Contreras, A. L. Esteban, M. P. Galache y E. Díez, *Magn. Reson. Chem.* **37**, 227 (1999).
- 77 E. Kolehmainen, R. Gawinecki, B. Osmialowski y K. Trzebiatowska, *Magn. Reson. Chem.* **35**, 778 (1997).
- 78 I. Carmichael, D. M. Chipman, C. A. Podlasek y A. S. Seriani, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 10863 (1993).
- 79 P. E. Hansen, J. Feeney y G. C. K. Roberts, *J. Magn. Reson.* **17**, 249 (1975).
- 80 W. G. Spensen y R. B. Martin, *J. Phys. Chem.* **80**, 741 (1976).
- 81 M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **30**, 11 (1959).

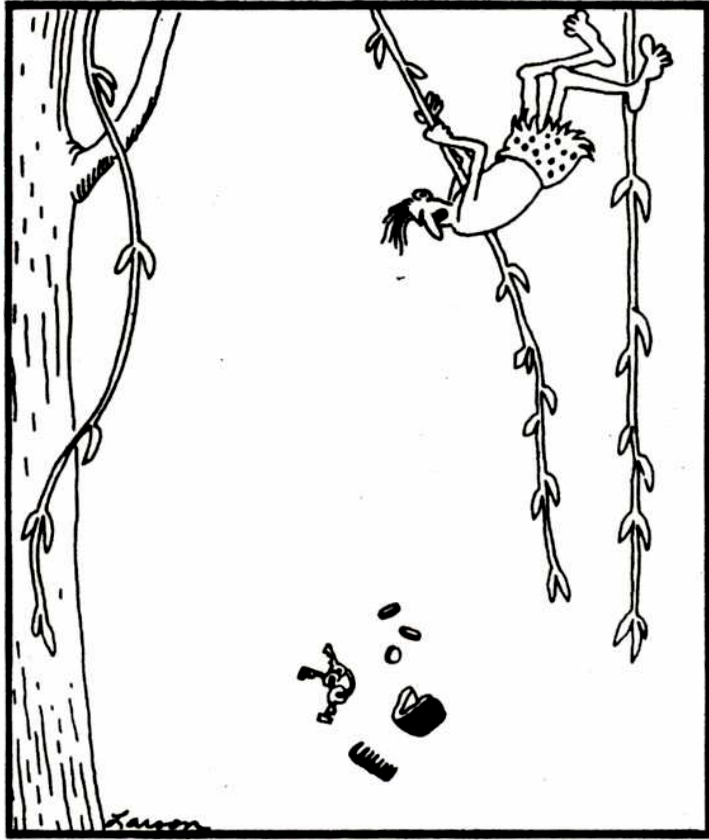
- 82 a) V. N. Efimov, Y. N. Perelyaev y L. B. Krivdin, *Zh. Org. Khim.* **29**, 1776 (1993); b) T. A. Kuznetzova, N. V. Istomina y L. B. Krivdin, *Zh. Org. Khim.* **33**, 1703 (1997).
- 83 J. Wardeiner, W. Luttke, R. Bergholz y R. Machinek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21**, 872 (1982).
- 84 L. B. Krivdin, Resultados sin publicar.
- 85 P. E. Hansen, O. K. Poulsen y A. Berg, *Org. Magn. Reson.* **8**, 632 (1976).
- 86 V. J. Bartuska y G. E. Maciel, *J. Magn. Reson.* **7**, 36 (1972).
- 87 V. V. Shcherbakov, L. B. Krivdin, N. G. Clukhikh y G. A. Kalabin, *Zh. Org. Khim.* **23**, 1792 (1987).
- 88 L. B. Krivdin, S. P. A. Sauer, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.* **40**, 187 (2002).
- 89 P. F. Provasi, G. A. Aucar y S. P. A. Sauer, *J. Chem. Phys.* **115**, 1324 (2001).
- 90 E. S. Nielsen, P. Jørgensen y J. Oddershede, *J. Chem. Phys.* **73**, 6238 (1980).
- 91 T. Helgaker, H. J. Jensen, P. Jørgensen, J. Olsen, K. Ruud, H. Egren, T. Andersen, K. L. Bak, V. Bakken, O. Christiansen, P. Dahle, E. K. Dal-skov, T. Enevoldsen, B. Fernandez, H. Heiberg, H. Hettema, D. Jonsson, S. Kirpekar, R. Kobayashi, H. Koch, K. V. Mikkelsen, P. Norman, M. J. Packer, T. Saue, P. R. Taylor, O. Vahtras. *Dalton Release 1.1*, 2000.
- 92 V. Galasso, P. Lazzeretti, E. Rossi y R. Zanasi, *J. Chem. Phys.* **79**, 1554 (1983).
- 93 G. E. Scuseria, *Chem. Phys.* **107**, 417 (1986).
- 94 R. H. Contreras, R. R. Biekofsky, D. G. De Kowalewski, A. M. Orent y J. C. Facelli, *J. Phys. Chem.* **97** 91 (1993).
- 95 W. Caminati, S. Melandri y L. B. Favero, *J. Mol. Spectrosc.* **161**, 427 (1993).
- 96 K. Pandiarajan, S. Kabilan, P. Sankar, E. Kolehmainen, T. Nevalainen y R. Kauppinen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **67**, 2639 (1994).
- 97 M. Dutkiewicz y J. Koput, *J. Mol. Struct.* **354**, 153 (1995).
- 98 J. C. Facelli, A. M. Orendt, Y. J. Jiang, R. J. Pugmire y D. M. Grant, *J. Phys. Chem.* **100**, 8268 (1996).
- 99 M. Dutkiewicz, *J. Mol. Struct.* **382**, 147 (1996).
- 100 J. J. Knittel y A. Makriyannis, *J. Med. Chem.* **24**, 906 (1981).
- 101 P. Jacob, III y A. T. Shulgin en *Hallucinogens: an Update, Research Monograph 146*, Eds. G. C. Lin and R. A. Glennon, National Institute on Drug Abuse, Washington, D. C. (1994) p. 74.

-
- 102 E. M. Grivsky, S. Lee, C. W. Sigel, D. S. Duch y C. A. Nichol, *J. Med. Chem.* **23**, 327 (1980).
- 103 W. R. Leopold, D. D. Dykes y D. P. Griswold, Jr., *Proc. Annu. Meet. A, Assoc. Cancer Res.* **27**, 253 (1986).
- 104 B. Roth, E. Aig, B. s. Rauckman, J. Z. Strelitz, A. P. Phillips, R. Ferone, S. R. M. Bushby y C. A. Sigel, *J. Med. Chem.* **24**, 933 (1981).
- 105 L. F. Kuyper, B. Roth, D. P. Baccanari, R. Ferone, C. R. Beddell, J. N. Champness, D. K. Stammers, J. G. Dann, F. E. A. Norrington, D. J. Baker y P. J. Goodford, *J. Med. Chem.* **25**, 1120 (1982).
- 106 O. Taurián y R. H. Contreras, *J. Mol. Struct. Theochem* **504**, 119 (2000).
- 107 R. R. Biekofsky, A. B. Pomilio, R. A. Aristegui, R. H. Contreras, *J. Mol. Struct.* **344** 143 (1995).
- 108 A. V. Afonin, A. V. Vashchenko y R. H. Contreras, *Zh. Org. Khim.* **33**, 1507 (1997).
- 109 R. H. Contreras, O. E. Taurian, F. S. Ortiz y J. E. Peralta, *J. Mol. Struct.* **556**, 263 (2000).
- 110 R. R. Biekofsky, A. B. Pomilio, R. H. Contreras, D. G. de Kowalewski y J. C. Facelli, *Magn. Reson. Chem.* **27**, 158 (1989).
- 111 D. G. de Kowalewski, V. J. Kowalewski, E. Botek, R. H. Contreras y J. C. Facelli, *Magn. Reson. Chem.*, **35**, 351 (1997).
- 112 J. Seita, J. Sandström y T. Drakenberg, *Org. Magn. Reson.* **11**, 239 (1978).
- 113 W. Kitching, M. Bullpitt, D. Gartshore, W. Adcock, T. C. Khor, D. Doddrell y I. D. Rae, *J. Org. Chem.* **42**, 2411 (1977).
- 114 J. Joseph-Nathan, C. García Martínez y M. S. Morales Ríos, *Magn. Reson. Chem.* **28**, 311 (1990).
- 115 Yu. Yu. Popelis, I. V. Zuika, Z. P. Bruvers, I. P. Sekatsis, *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Transl.)* **16**, 512 (1980).
- 116 A. M. Kook, S. L. Smith y E. V. Brown, *Org. Magn. Reson.* **22**, 730 (1984).
- 117 E. Breitmaier y W. Voelter en *Carbon-13 NMR Spectroscopy: High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry* (3rd edn). Verlag Chemie International, New York, 1987.
- 118 K. Pihlaja y E. Kleinpeter en *Carbon-13 NMR Chemical Shifts in Structural and Stereochemical Analysis*. Verlag Chemie International, New York, 1994.

-
- 119 L. B. Krivdin y E. W. Della, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **23**, 301 (1991).
- 120 J. F. Chiang y S. H. Bauer. *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1614 (1970).
- 121 K. B. Wiberg, C. M. Haddad, S. Sieber y P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 5820 (1992).
- 122 E. W. Della, W. Janowski, B. Kasum, K. P. Kirkbride y N. J. Shirley, *Heteroatom Chem.* **2**, 33 (1992).
- 123 W. Adcock y A. R. Krstic, *Tetrahedron Lett.* **33**, 7379 (1992).
- 124 E. W. Della, P. E. Pigou, D. K. Taylor, L. B. Krivdin y R. H. Contreras, *Aust. J. Chem.* **46**, 63 (1993).
- 125 P. Lazzeretti, M. Malagoli, R. Zanasi, E. W. Della, I. J. Lochert, C. G. Giribet, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **91**, 4031 (1995).
- 126 E. W. Della, I. J. Lochert, N. M. Peruchena, G. A. Aucar y R. H. Contreras, *J. Phys. Org. Chem.* **9**, 168 (1996).
- 127 W. Adcock y A. R. Krstic, *Magn. Reson. Chem.* **35**, 663 (1997).
- 128 E. W. Della, I. J. Lochert, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.* **38** 395 (2000).
- 129 Gaussian 94, Revision D.4, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez y J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.
- 130 H. Spiesecke y W. G. Schneider, *J. Chem. Phys.* **35**, 722 (1961).
- 131 E. W. Della, I. J. Lochert, J. E. Peralta y R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.* **38** 395 (2000).
- 132 C. J. Jameson en *Multinuclear NMR*, Ed. J. Mason, Ch. 4, Plenum, New York (1987).
- 133 D. W. Boykin, *¹⁷O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, CRC Press, Boca Raton, FL (1990).

-
- 134 C. J. Jameson, Cap. 2, y M. Yamaguchi, Cap. 3, en *Nuclear Magnetic Resonance, Vols.23-26*, ed. G. A. Webb (Specialist Periodical Report) The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- 135 J. E. Peralta, R. H. Contreras, O. E. Taurian, F. S. Ortiz, D. G. de Kowalewski y V. J. Kowalewski, *Magn. Reson. Chem.* **37**, 31 (1999).
- 136 C. Delseh y J.-P. Kintzinger, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1327 (1978).
- 137 G. A. Kalabin, D. F. Kushnarev, R. B. Valeyev, B. A. Trofimov y M. A. Fedotov, *Org. Magn. Reson.* **18**,1 (1982).
- 138 S. Chandrasekaran, en *¹⁷O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Cap. 7, pág. 141, ed. D. W. Boykin, CRC Press, Boca Raton, FL (1990).
- 139 E. Taskinen y J. Hellman, *Magn. Reson. Chem.* **32**, 353 (1994).
- 140 D. G. de Kowalewski, V. J. Kowalewski, R. H. Contreras, E. Díez y A. L. Esteban, *Magn. Reson. Chem.* **36**, 336 (1998).
- 141 W. Adcock, D. I. Angus y D. A. Lowe, *Magn. Reson. Chem.* **34**, 675 (1996).
- 142 D. Bond y P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **55**, 1003 (1990).
- 143 J. M. Riveros y E. B. Wilson, Jr., *J. Chem. Phys.* **46**, 4605 (1969).
- 144 A. Jeffrey y W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag, Berlin (1991).
- 145 G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **24**, 290 (1991).
- 146 T. Steiner, *Cryst. Rev.* **6**, 1 (1996).
- 147 T. Steiner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1997) 727.
- 148 C. Vizioli, M. C. Ruiz de Azúa, C. G. Giribet, R. H. Contreras, L. Turi, J. J. Dannenberg, I. D. Rae, J. A. Weigold, M. Malagoli, R. Zanasi y P. Lazzeretti, *J. Phys. Chem.* **98**, 8858 (1994).
- 149 C. G. Giribet, C. V. Vizioli, M. C. Ruiz de Azúa, R. H. Contreras, J. J. Dannenberg y A. Masunov, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **92**, 3029 (1996).
- 150 A. V. Afonin, C. Vizioli, M. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *Bull. Acad. Sci. Russia, Div. Chem. Sci.* **45**, 1362 (1996).
- 151 A. V. Afonin, N. M. Peruchena, L. Sosa y R. H. Contreras, *Russ. Chem. Bull.* **46**, 251 (1997).
- 152 J. E. Peralta, M. C. Ruiz de Azúa y R. H. Contreras, *J. Mol. Struct. Theochem* **491**, 23 (1999).
- 153 L. Turi y J. J. Dannenberg, *J. Phys. Chem.* **97**, 7899 (1993).

-
- 154 I. Mayer y P. R. Surjan, *Chem. Phys. Lett.* **191**, 497 (1992).
155 L. Turi y J. J. Dannenberg, *J. Phys. Chem.* **97**, 2488 (1993).
156 T. Schaefer, *J. Phys. Chem.* **79**, 1888 (1975).



"Dangl"

En esta Tesis se analizan criterios para poder comprender cómo se pueden emplear los parámetros de resonancia magnética nuclear de alta resolución para identificar interacciones moleculares. Desde el punto de vista metodológico, se implementó el cálculo de las cuatro contribuciones a la constante de acoplamiento isótropa empleando la teoría de la funcional de la densidad y se desarrolló un criterio para descomponer el término de contacto de Fermi en contribuciones por orbitales. Esta descomposición provee contribuciones de las capas internas, los pares no ligantes y los enlaces. Estos métodos son muy eficientes por lo que pueden utilizarse para analizar problemas de interés químico y biológico que contienen hasta aproximadamente 30 átomos (tanto de la primera fila de la Tabla Periódica como hidrógenos) empleando recursos computacionales modestos. Desde el punto de vista práctico, en esta Tesis se utilizan estos logros para analizar acoplamientos caracterizados por distintos mecanismos de transmisión. Se analizan también cómo influyen determinadas interacciones moleculares a las constantes de apantallamiento magnético. Se presta especial atención a las interacciones de origen electrostático y a las de transferencia de carga. Para describir a estas últimas se utiliza el análisis NBO, *Natural Bond Orbitals*.

Palabras Clave

RMN, DFT, NBO, Constante de Acoplamiento, Corrimiento Químico, Apantallamiento Magnético, Delocalización, NJC, Interacciones Moleculares.