

TESIS DOCTORAL

**SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE
COMPUESTOS AZOMETÍNICOS DERIVADOS DE
MALONDIALDEHÍDOS**

María del Pilar Romero Fernández

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Conformidad de los directores:

Fdo.: José Luis Jiménez Requejo

Dpto: Química Orgánica e Inorgánica

Fdo.: Martín Ávalos Gonzalez

Dpto: Química Orgánica e Inorgánica

2016

UNIVERSIDAD



DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

**SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE
COMPUESTOS AZOMETÍNICOS DERIVADOS DE
MALONDIALDEHÍDOS**

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Memoria presentada por la Licenciada

D^a María del Pilar Romero Fernández

para optar al grado de

Doctor Internacional en Ciencias

2016

✚ El trabajo de esta tesis es fruto de cuatro años de mi vida en los cuales he tenido la suerte de estar acompañada de gente maravillosa que me ha ayudado, me ha apoyado e iluminado con su presencia. Por ello, me gustaría expresar mi reconocimiento y mi gratitud a las siguientes personas por su extraordinaria ayuda para conseguir que llegara hasta donde estoy hoy, escribiendo estas palabras.

A mi director, el Dr. D. José Luis Jiménez Requejo, gracias por tu ayuda, dedicación, consejos, orientación, humor. Gracias por enseñarme tanto lo bueno como lo malo de ser investigadora, de enseñarme a afrontar los buenos y malos momentos y ver siempre el lado positivo de las cosas, de aquellas cosas que esperamos que sean de una manera y finalmente son todo lo contrario. Gracias porque sé que puedo contar contigo cuando lo necesite. Simplemente GRACIAS.

A mi director, el Dr. D. Martín Ávalos González, agradezco su ayuda inmediata en cualquier momento que la he necesitado, los consejos y puntos de vista diferentes que me ha dado. Gracias.

Al Dr. D. Reyes Babiano, Dr. D. Pedro Cintas y al Dr. D. Juan Carlos Palacios por los conocimientos y recomendaciones que me habéis aportado a lo largo de todos estos años de manera desinteresada.

A la Dra. D^a. M^a Victoria Gil, Dra. D^a. Pilar Areces, Dr. D. José Antonio Serrano y Dr. D. Emilio Román por vuestra ayuda y ánimo cuando lo he necesitado.

A D^a. Isabel M^a Cruz por la realización de los espectros de infrarrojos y por tu ayuda en las pequeñas cosas que han surgido en el día a día.

A la Dra. D^a. Esther Pérez por la realización de los experimentos de resonancia magnética nuclear y análisis elemental que se incluyen en este trabajo.

Al Dr. D. Pietro Campiglia, por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio y en especial a la Dra. D^a. Isabel María Gómez por sus amplios conocimientos y su ayuda en el ámbito personal y profesional durante mi estancia en Italia; y a todos los miembros de su grupo, por toda la atención que me prestaron y lo bien que me trataron. Grazie mille ragazzi.

A mis compañeros de laboratorio, Abraham, Ana, Esther, Conchi, Verónica, Juan, Nieves, gracias por vuestra ayuda, por los buenos momentos que hemos pasado tanto dentro como fuera del laboratorio, porque ni un solo día ha faltado una risa y siempre me he sentido apoyada por vosotros.

A mis compañeros de promoción Samu, Luis, Javi y Miguel por vuestro apoyo e interés y muy en especial a Conchi, Eli y María por vuestra preocupación constante, apoyo y ayuda incondicional, porque sin vuestro ánimo todo hubiera sido más difícil. Gracias por estar a mi lado durante todos estos años.

A mis compañeros de La Orden, Susana, David, María y Caty por todo el ánimo, consejos y recomendaciones que me dais, porque me llegan de corazón. Gracias.

A mis amigos, gracias por vuestro ánimo continuo, porque siempre me habéis dicho que lo conseguiría, por todos los momentos que os he necesitado y me habéis hecho olvidar esos momentos negativos de mi vida profesional y personal. Gracias por estar siempre.

A Sergio, el motor de mi vida, gracias por aguantar y entender momentos que no merecías y gracias por disfrutar y celebrar otros muchos mejores, porque estás para lo que te necesite y por no dudar ni un solo segundo que conseguiría aquello que me propusiera.

A mis hermanas, Begoña e Inés y mis cuñados Alfonso y Jordi, por vuestra preocupación y ánimo, por hacerme sentir que puedo con todo. Y gracias a mis dos pequeños Nerea y Erik porque ellos simplemente con una sonrisa me lo dicen todo.

A mis padres, gracias por quererme dar lo mejor en mi vida, por ayudarme a conseguir todo aquello que me he propuesto y hacerme sentir que podría conseguirlo. Porque desde el inicio fue duro y me habéis ayudado a llevarlo. GRACIAS POR TODO.

A el resto de mi familia, los que están y los que han estado, gracias por todo vuestro cariño y apoyo y por confiar en mí siempre, a mi abuela, yaya, tíos y primos.

Por otra parte, deseo expresar mi agradecimiento a los organismos y entidades que han financiado y apoyado esta investigación:

- Al Ministerio de Ciencia e Innovación y al Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) por la concesión del proyecto de referencia CTQ2010-18938/BQU.
- Al Ministerio de Ciencia e Innovación y al Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) por la concesión del proyecto de referencia CTQ2013-44787-P.
- A la Junta de Extremadura por su ayuda a grupos consolidados GRU10049.
- A la Junta de Extremadura por su ayuda al fortalecimiento de grupos de investigación Grant GR15022.
- A la UEx por el contrato de Técnico de Apoyo a la Investigación financiado por el grupo QUOREX.
- Al centro de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (Cenits) de Extremadura por su apoyo en el uso del Supercomputador LUSITANIA.
- A los Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura (SAIUEx) por todos los análisis realizados.
- A la Università degli Studi di Salerno (Departamento de Farmacia) por aceptarme y permitirme realizar una estancia de investigación en sus instalaciones.



"Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa"

Mahatma Gandhi

A mi familia

A Sergio

Resumen (Summary)	1
1. Introducción	7
1.1. Tautomería y resonancia	9
1.2. Descripción cuantitativa de la resonancia	14
1.3. Criterios de aromaticidad	16
1.3.1. Criterio estructural	16
1.3.2. Criterio energético	17
1.3.3. Criterio de reactividad	19
1.3.4. Criterio magnético	20
1.4. Índices de aromaticidad	22
1.4.1. Concepto A_j de Julg	22
1.4.2. Modelo de aromaticidad del oscilador armónico (<i>HOMA</i>)	23
1.4.3. Suma de las diferencias de los órdenes de enlace ($\sum \Delta N$)	24
1.4.4. Energía de estabilización del oscilador armónico (<i>HOSE</i>)	25
1.4.5. Índice de aromaticidad de Bird	26
1.4.6. Criterio de aromaticidad de Pozharskii, A_{Poz} , y sus modificaciones	27
1.4.7. Modelo de Gilli de la deslocalización electrónica en anillos cuasi-aromáticos con enlaces de hidrógeno intramoleculares	28
1.4.8. Modificación de Grabowski del parámetro de Gilli	30
1.4.9. Extensiones y modificaciones del modelo de aromaticidad del oscilador armónico (<i>HOMA</i>)	31
1.4.10. Separación del <i>HOMA</i> en dos componentes: <i>EN</i> y <i>GEO</i>	32
1.4.11. Modelo de deslocalización electrónica del oscilador armónico (<i>HOMED</i>)	34
1.4.12. Nueva parametrización del índice <i>HOMA</i> para heterociclos conjugados: el índice <i>HOMHED</i>	35
1.4.13. Desplazamiento químico independiente del núcleo (<i>NICS</i>)	36
1.5. Enlace de hidrógeno asistido por la resonancia en compuestos que presentan tautomería prototrópica	38

2. Objetivos	59
3. 2-Arilmalondialdehídos	63
3.1. Estudio estructural de los 2-arilmalondialdehídos	65
3.2. Deslocalización electrónica en los 2-arilmalondialdehídos	80
3.3. Efecto de los sustituyentes sobre la deslocalización electrónica	89
3.4. Análisis NBO y enlace de hidrógeno	97
3.5. Estructura de transición de la transferencia intramolecular de hidrógeno	99
3.6. Determinación de los desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS)	103
4. Derivados azometínicos de 2-arilmalondialdehídos	107
4.1. Síntesis y determinación estructural	109
4.2. Equilibrio tautoméricos de 3-alkil(aril)aminoacroleínas	114
4.3. Equilibrios tautoméricos de las 3-aryl-1,5-dialkylvinamidinas	123
4.4. Tautómeros y conformeros de 3-alkil(aril)aminoacroleínas y 3-aryl-1,5-dialkylvinamidinas	125
5. Aromaticity in 3-alkylaminoacroleins and 3-aryl-1,5-dialkylvinamidines	133
5.1. Pseudo-aromaticity and aromaticity indices	136
5.1.1. Molecular geometry indices	136
5.1.2. Molecular Magnetic Index	140
5.2. Transition structures of intramolecular hydrogen transfer	141

6. Parte Experimental	153
6.1. Métodos Generales	155
6.2. Nuevas Investigaciones	158
6.2.1. 2-(4-Nitrofenil)-3-(1-propilamino)acroleína y 2-(4-nitrofenil)-1,5-dipropilvinamidina	158
6.2.2. 3-Bencilamino-2-(4-nitrofenil)acroleína	159
6.2.3. 2-(4-Fluorofenil)-3-(1-propilamino)acroleína	159
6.2.4. 2-(2-Nitrofenil)-3-(1-propilamino)acroleína	160
6.2.5. 1,5-Dibencil-3-(4-nitrofenil)vinamidina	161
6.2.6. 1,5-Dibencil-3-(4-clorofenil)vinamidina	161
6.2.7. 1,5-Dibencil-3-(4-fluorofenil)vinamidina	162
6.2.8. 3-Bencilamino-2-(2-quinolil)acroleína	163
6.2.9. 3-Fenilamino-2-(4-metoxifenil)acroleína	163
6.2.10. 2-(4-Metoxifenil)-3-(4-metoxifenilamino)acroleína	164
6.2.11. 3-Fenilamino-2-(4-nitrofenil)acroleína y 1,5-difenil-3-(4-nitrofenil)-vinamidina	165
6.2.12. 3-(4-Metoxifenilamino)-2-(4-nitrofenil)acroleína	166
7. Conclusiones (Conclusions)	169
8. Bibliografía	177
9. Anexo	195

Resumen
(Summary)

*“Lo importante no es vivir para siempre,
es hacer algo que sí lo haga”*

Chuck Palahniuk

En este trabajo estudiamos detalladamente la tautomería de los 2-arilmalondialdehídos, centrándonos principalmente en las estructuras enólicas, mediante cálculos DFT realizados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa y en presencia de disolventes. Se han considerado tanto las estructuras abiertas como las pseudocíclicas en las que un enlace de hidrógeno intramolecular está simbióticamente relacionado con la deslocalización de electrones π , como hemos comprobado mediante el cálculo de diversos descriptores de la deslocalización electrónica. La aplicación del método NBO (orbitales de enlace naturales) no ha permitido establecer la naturaleza de las interacciones entre los orbitales dadores y aceptores revelando que las energías de estabilización surgen principalmente de la interacción de un par de electrones no compartido del oxígeno enólico con el orbital σ antienlazante C₃-C₄. Hemos identificado las estructuras de transición involucradas en la transferencia intramolecular del protón y exhiben una casi completa deslocalización electrónica propia de sistemas aromáticos. Todos los datos recogidos en este trabajo proporcionan una descripción de cuasi-aromaticidad más consistente con la idea de resonancia asistida por enlace de hidrógeno (HBAR) que con el formalismo de enlace de hidrógeno asistido por resonancia. No obstante, nosotros no invocamos un nuevo concepto, sino más bien ponemos de manifiesto que el efecto del enlace de hidrógeno sobre la deslocalización y el efecto de ésta sobre el enlace de hidrógeno pueden determinarse de manera precisa mediante cálculo computacional y representan dos caras de la misma moneda.

Los monoaza- y diazaderivados de los 2-arilmalondialdehídos, es decir, las 3-alquil(aril)amino-2-arilacroleinas y las 1,5-dialquil(aril)-3-arilvinamidinas son sistemas de cadena abierta en los que también puede esperarse una extensa deslocalización electrónica o pseudo-aromaticidad. Hemos sintetizado un conjunto de compuestos diversamente funcionalizados que han sido caracterizados por métodos espectroscópicos y difracción de rayos X. Utilizando el mismo nivel de teoría que en el caso de los 2-arilmalondialdehídos, se optimizaron todos los posibles tautómeros y conformeros en fase gaseosa y en presencia de disolventes polares (CHCl₃, DMSO, y EtOH) para relacionar los equilibrios tautoméricos y las preferencias conformacionales con diversos factores estructurales, que pueden estimarse de manera aproximada como suma o diferencia de interacciones intramoleculares. Como era de esperar, el enlace de hidrógeno intramolecular, cuya intensidad varía dependiendo del medio, desempeña un papel fundamental. Estos monoaza- y diazaderivados de los 2-arilmalondialdehídos son prototipos de estructuras de cadena abierta en las que la deslocalización electrónica está

íntimamente relacionada con el enlace de hidrógeno intramolecular y pueden verse afectados por el patrón de sustitución. Esta relación se ilustra mediante cálculos DFT de los índices de aromaticidad. La localización de las estructuras de transición que participan en las conversiones tautoméricas nos ha permitido establecer cómo se produce la transferencia de hidrógeno intramolecular. Aunque las estructuras de transición exhiben un alto grado de aromaticidad, los caminos de reacción que llevan hasta ellas siguen una trayectoria compleja. Las correcciones térmicas de la energía electrónica disminuyen tanto la entalpía y la energía libre que conducen a valores negativos de ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger . Este efecto variacional explica la sutil diferencia que existe entre estructuras de transición y puntos de silla, que no se detecta en procesos que transcurren a través de barreras de energía electrónica elevadas. Estos hechos también se han interpretado en el marco de la teoría de Marcus.

This work examines in detail the tautomerism of 2-aryl-substituted malondialdehydes, mainly focused on enolal structures, by means of gas-phase and solvent-based DFT calculations performed at the M06-2X/6-311++G(d,p) level. Open and pseudo-cyclic structures can be envisaged, the latter being decorated by an intramolecular hydrogen bond acting in symbiosis with π -electron delocalization. We have checked the relationship between the computed hydrogen bond energies and a variety of descriptors for electron delocalization. Application of the natural bond orbital (NBO) method to interrogate the nature of donor-acceptor interactions unravels that stabilization energies mainly arise from lone-pair and σ -antibonding interactions. Transition structures involved in proton transfer along the reaction pathway could be identified and TS exhibit a nearly complete electron delocalization characteristic of aromatic systems. All data gathered herein provide a description of quasi-aromaticity more consistent with hydrogen-bonding-assisted resonance (HBAR) than the widely held RAHB (resonance-assisted hydrogen bonding) formalism. Overall, we does not invoke a new concept, but rather the fact that the effects of H-bonding on delocalization and the effects of the latter on H-bonding can accurately be captured by computation, yet representing two sides of the same coin.

Mono- and diaza-derivatives of malondialdehydes, namely 3-alkyl(aryl)amino-2-arylacroleins and 1,5-dialkyl(aryl)-3-arylvinamidines are open-chain systems in which extended electron delocalization and pseudoaromaticity can also be envisaged. A set of diversely functionalized compounds has been synthesized and characterized by spectroscopic data and X-ray diffractometry. Quantum-chemical calculations were performed for all possible neutral tautomers and conformers in the gas phase and compared to those in polar solvents (CHCl_3 , DMSO, and EtOH) at the M06-2X/6-311++G(d,p) level. Tautomeric equilibria and conformational preferences can be rationalized in terms of structural factors, which can be roughly estimated as summation or subtractions of intramolecular interactions. As expected, a key role is played by intramolecular hydrogen bonds whose strength varies from the gas phase to polar ethanol. Monoaza- and diaza-derivatives of malondialdehydes are prototypical examples of open-chain structures prone to π -electron delocalization, for which intramolecular hydrogen bonding enhances (or diminishes) their pseudoaromaticity depending on the substitution pattern. This interplay is illustrated herein by DFT-based calculations of aromaticity indices in the gas phase and polar solvents. Elucidation of

transition structures involved in tautomeric conversions helps to solve how the intramolecular hydrogen transfer occurs. While TSs exhibit a high degree of aromaticity, the dichotomy between forward and backward pathways points to a complex trajectory. Addition of thermal corrections to the electronic energy decreases both the enthalpy and free energy leading to negative ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger values. This variational effect accounts for the otherwise elusive distinction between transition structures and saddle points (usually overlooked for high electronic barriers). Also, this rationale fits well within the framework of Marcus' theory.

1. Introducción

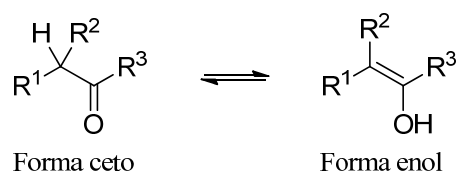
“El conocimiento de nadie puede ir más allá de su experiencia”

John Locke

1.1. Tautomería y resonancia

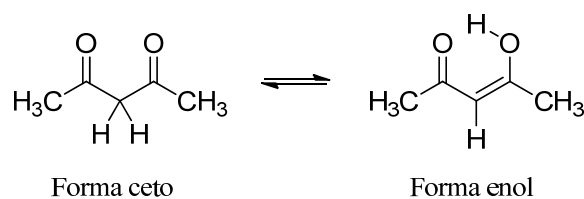
La tautomería es un tipo de isomería que desempeña un papel muy importante en química orgánica, bioquímica, química médica, farmacología o biología molecular. Para entender los mecanismos de muchas reacciones químicas¹ y de procesos biológicos en los que se producen interacciones específicas con proteínas, enzimas y receptores,² se necesita comprender el fenómeno de la tautomería. La tautomería explica en parte la estructura de los ácidos nucleicos y sus mutaciones^{2a} y puede aplicarse al diseño de fármacos asistido por ordenador.³ Aunque es excepcionalmente difícil de estudiar, porque las interconversiones tautoméricas suelen ser procesos muy rápidos, la variedad e importancia de sus aplicaciones anima permanentemente a los investigadores a trabajar en este campo.

La mayoría de los compuestos orgánicos pueden ser satisfactoriamente representados mediante una sola estructura de Lewis o como híbridos de diversas formas resonantes. Sin embargo, existen compuestos que son realmente mezclas de dos o más estructuras distintas, denominadas *tautómeros* [del griego *tauto* (mismo), y *meros* (parte)], que se interconvierten a través de un equilibrio rápido (*tautomería*) mediante el reordenamiento de un protón que se desplaza intra- o intermolecularmente desde un átomo a otro de la molécula. La tautomería más conocida es la *ceto-enólica*, propia de los compuestos carbonílicos que poseen, al menos, un hidrógeno α (Esquema 1).¹



Esquema 1. Tautomería ceto-enólica.

En los compuestos monocarbonílicos [aldehídos ($\text{R}^3 = \text{H}$), cetonas ($\text{R}^3 = \text{R}$ o Ar), ésteres ($\text{R}^3 = \text{OR}$), etc.] la forma ceto es termodinámicamente más estable ($\sim 12 \text{ kcal mol}^{-1}$) y la forma enol no puede aislarse.⁴ Sin embargo, en ciertos casos la forma enol puede llegar a predominar,⁵ como por ejemplo en moléculas en las que el doble enlace enólico está conjugado con otro doble enlace carbonilo ($\text{C}=\text{O}$). En estos casos el enol también está estabilizado por un enlace de hidrógeno intramolecular del que carece la forma ceto (Esquema 2).



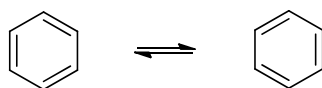
Esquema 2. Tautomería ceto-enólica de la 2,4-pentanodiona.

De esta manera puede justificarse que el contenido de enol en el equilibrio ceto-enólico de la 2,4-pentanodiona sea del 80%.⁶

La extensión de la enolización resulta muy afectada por el disolvente,⁷ la concentración y la temperatura. Así, el acetoacetato de etilo tiene un contenido de enol del 0,4% en agua y del 19,8% en tolueno.⁸

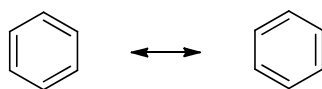
El Esquema 2 muestra que la tautomería va acompañada de la migración de un doble enlace, es decir, provoca la deslocalización electrónica en el esqueleto del compuesto 1,3-dicarbonílico.

El concepto de deslocalización electrónica se acuñó para explicar la excepcional estabilidad del benceno.⁹ Ingold denominó “tautomería intraanular” a la deslocalización electrónica y representó el benceno mediante estructuras de Lewis que se intercambiaban dinámicamente (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Tautomería intraanular del benceno.

Al desarrollarse la teoría cuántica se acuñó el término *híbrido de resonancia* para describir una deslocalización electrónica completa (Esquema 4),¹¹ distinguiéndose así la tautomería de la deslocalización electrónica o *resonancia*.



Esquema 4. Resonancia del benceno.

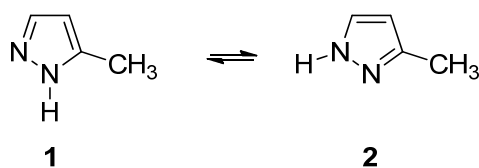
La relación entre tautomería y resonancia fue establecida por Pauling¹² en la página 566 de su libro *The Nature of the Chemical Bond*, donde escribe:

“... cuando la magnitud de la integral (o integrales) de resonancia electrónica y la de los otros factores que determinan la función de la energía electrónica de una molécula son tales

que existen dos o más configuraciones nucleares estables y bien definidas, diremos que la molécula puede existir en formas tautoméricas; cuando sólo hay una configuración nuclear estable y bien definida, y el estado electrónico no puede representarse satisfactoriamente mediante una sola estructura de enlace de valencia, nos referiremos a la molécula como una molécula resonante”.

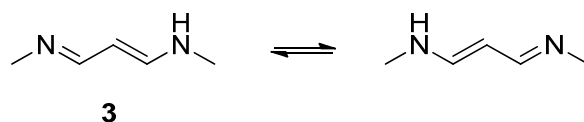
En otras palabras, tautomería implica un equilibrio entre dos o más isómeros (tautómeros) independientes, que difieren en su constitución, es decir, en las posiciones de los enlaces, átomos o grupos, mientras que deslocalización electrónica exige una sola disposición de los átomos y está caracterizada por dos o más estructuras de resonancia, que sólo difieren en la disposición de los electrones π (o n y π) y de la carga. Para distinguir estos dos fenómenos se propusieron dos tipos de símbolos diferentes: \rightleftharpoons para representar el equilibrio entre tautómeros independientes y \leftrightarrow para expresar la deslocalización electrónica entre formas canónicas (Esquema 4).

Pero esta distinción no significa que tautomería y deslocalización electrónica sean incompatibles, un compuesto puede existir en dos o más formas tautoméricas y cada una de estas formas puede representarse por un híbrido de varias formas resonantes. Para ilustrar la diferencia y la relación entre estos dos conceptos, Pauling eligió el 3(5)-metilpirazol, que existe como una mezcla de dos posibles tautómeros (**1** y **2**). Algunos investigadores consideraron la interconversión de **1** y **2** como un desplazamiento 1,2 de un protón (Esquema 5).



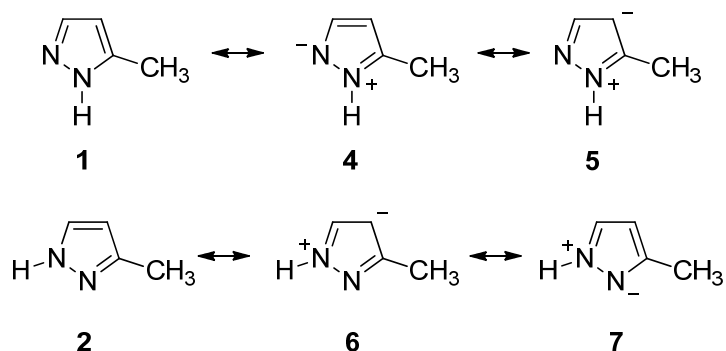
Esquema 5. Tautomería del 3(5)-metilpirazol

Sin embargo esta interpretación no es correcta porque la transferencia del protón que interconvierte las estructuras **1** y **2** también implica el movimiento de los electrones π . Esto significa que debe considerarse un desplazamiento 1,5 de protón sobre un sistema conjugado cíclico similar al desplazamiento 1,5 en el sistema acíclico de la *N*-metil-3-(metilimino)prop-1-en-1-amina (**3**) en el que tres átomos de carbono participan en la interconversión (Esquema 6).¹³



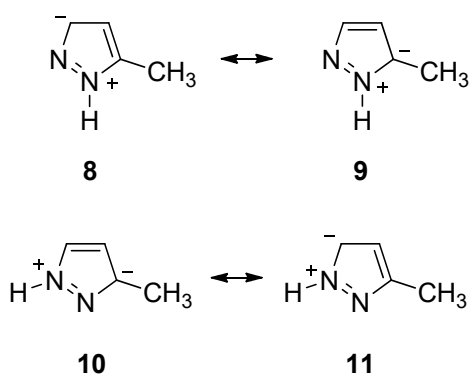
Esquema 6. Tautomería de la *N*-metil-3-(metilimino)prop-1-en-1-amina.

Pauling propuso dos estructuras resonantes (**4**, **5** y **6**, **7**) para cada forma tautomérica (Esquema 7).



Esquema 7. Resonancia en los tautómeros del 3(5)-metilpirazol

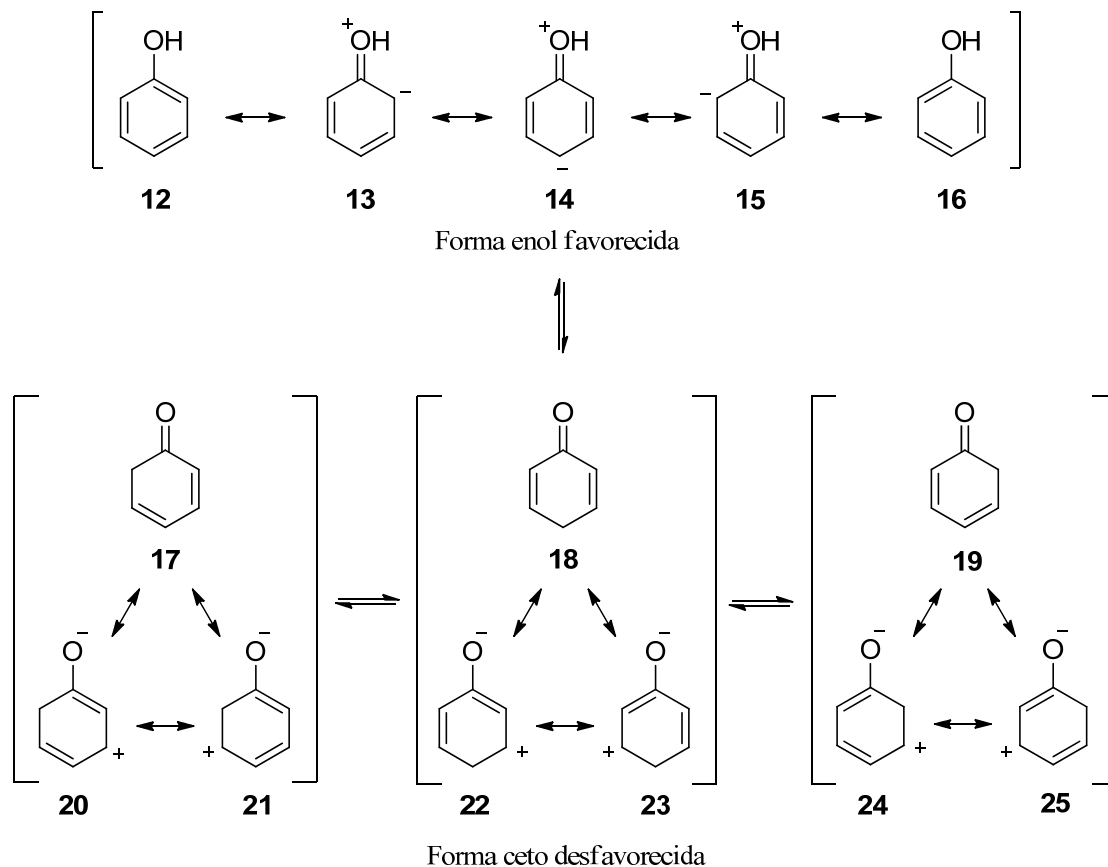
Sin embargo, también pueden contribuir a cada uno de los dos híbridos de resonancia dos estructuras resonantes adicionales (**8**, **9** y **10**, **11**) porque el 3(5)-metilpirazol es un heterociclo aromático con deslocalización casi completa de sus electrones π (Esquema 8).^{14,15} No obstante, estas cuatro formas resonantes que poseen una estructura “azo” (doble enlace N=N) cíclica deben contribuir menos al híbrido de resonancia.



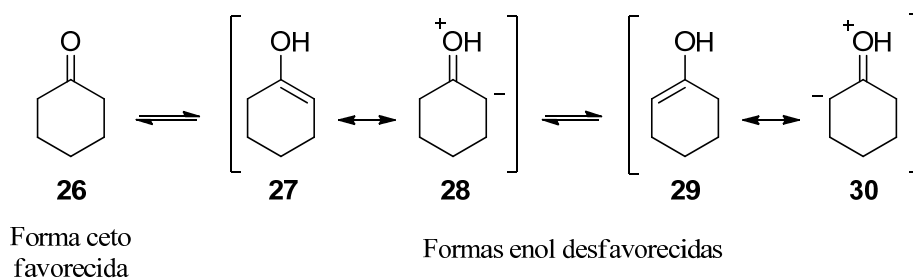
Esquema 8. Estructuras resonantes "azo" de los tautómeros del 3(5)-metilpirazol.

La deslocalización de los electrones π en los sistemas tautoméricos suele explicar las preferencias tautoméricas. En muchos casos ayuda a explicar por qué un compuesto aromático concreto prefiere adoptar una forma tautomérica diferente a la del correspondiente compuesto alifático. Por ejemplo, en el fenol (**12**) está favorecida la

forma enólica debido a que permite deslocalizar completamente los electrones en el anillo (Esquema 9), mientras que la ciclohexanona (**26**) adopta preferentemente la forma ceto (Esquema 10).



Esquema 9. Equilibrio tautomérico y estructuras resonantes del fenol.



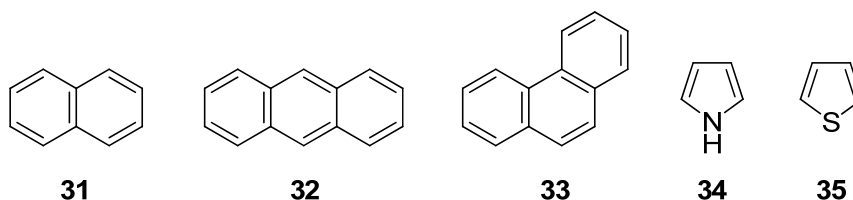
Esquema 10. Equilibrios tautoméricos y estructuras resonantes de la ciclohexanona

La deslocalización electrónica de la ciclohexanona solo es posible en el fragmento tautomérico. El protón que se transfiere prefiere unirse al átomo de carbono (forma ceto) antes que al átomo de oxígeno que tendría una carga parcial positiva debido a la contribución de las estructuras resonantes de las formas enólicas (**28** y **30**).

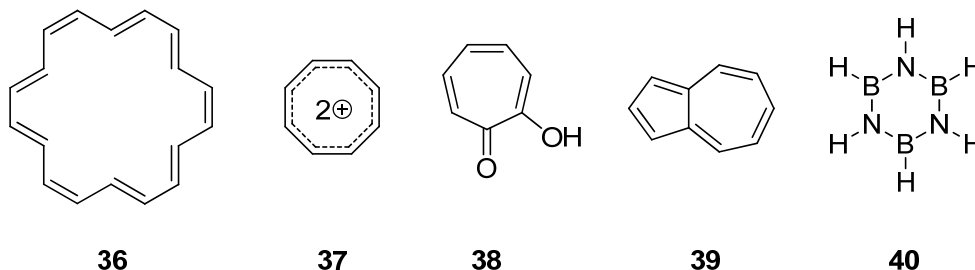
1.2. Descripción cuantitativa de la resonancia

Durante el siglo XX se propusieron varios modelos para describir cuantitativamente la deslocalización de los electrones π y definir la naturaleza aromática de los compuestos mono- y polinucleares.

El término aromaticidad se asocia indisolublemente al benceno desde que fue aislado y caracterizado por Michael Faraday en 1825.¹⁶ Durante los siglos XIX y XX muchos químicos intentaron explicar la estabilidad y el excepcional comportamiento de esta molécula basándose en su estructura y en la naturaleza de sus enlaces. Poco a poco fue aumentando el conjunto de compuestos considerados aromáticos. La incorporación del naftaleno (**31**), antraceno (**32**) y fenantreno (**33**) parecía obvia; los heterociclos de cinco miembros, como el pirrol (**34**) o el tiofeno (**35**), se consideraron aromáticos a finales del siglo XIX y hacia 1920 comenzó a hablarse de los seis electrones aromáticos del benceno.

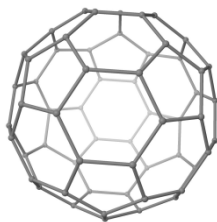


Los desarrollos teóricos que se produjeron durante la década siguiente permitieron ampliar el concepto de aromaticidad a los anulenos (como **36**), sus iones (como **37**), o compuestos relacionados como la tropolona (**38**), el azuleno (**39**) y otros hidrocarburos no bencenoides, análogos inorgánicos de hidrocarburos aromáticos como la borazina (**40**) y, más recientemente, a los grandes fullerenos (**41**) que presentan una considerable distorsión de la planaridad.

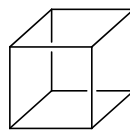


La extensión a moléculas de forma poliédrica como el cubano (**42**) ha acabado completamente con la restricción que imponía la planaridad. Así mismo, la aceptación

de que existen moléculas que pueden estar estabilizadas por deslocalización de electrones σ o electrones d de metales de transición ha terminado con la restricción de que la aromaticidad se debía a la deslocalización de los electrones π .¹⁷



41



42

A pesar de su frecuente utilización en la literatura científica, la aromaticidad es un concepto que no carece de ambigüedad. No tiene una definición precisa y no puede ser medida directamente de forma experimental.

Los criterios principales que se aplican para caracterizar la aromaticidad de un compuesto cíclico con dobles enlaces conjugados, se clasifican en cuatro categorías:

a) Estructura: El compuesto debe mostrar longitudes de enlace más parecidas entre sí que las de sus análogos insaturados acíclicos, y si es posible, adoptar una forma plana.

b) Energía: El compuesto debe ser más estable que sus análogos insaturados acíclicos.

c) Reactividad: El compuesto debe mostrar una reactividad baja y tener tendencia a retener su estructura electrónica π , es decir, a sufrir reacciones de sustitución y no reacciones de adición.

d) Propiedades magnéticas: El compuesto debe inducir una corriente de anillo diatrópica en presencia de un campo magnético externo, que se manifiesta a través de los desplazamientos químicos de protón, de la exaltación de la susceptibilidad magnética o del NICS (desplazamiento químico independiente del núcleo).

1.3. Criterios de aromaticidad

1.3.1. Criterio estructural

La equiparación de las longitudes de enlace no puede usarse como único criterio de aromaticidad debido a que existen sistemas con longitudes de enlace similares que no son aromáticos. Por ejemplo, la borazina (**40**) tiene seis electrones π como el benceno y todos sus enlaces B-N tienen la misma longitud (1,44 Å) pero sus electrones π están muy localizados sobre los átomos de nitrógeno. En consecuencia, la borazina no muestra corriente de anillo y es débilmente aromática. Además la igualdad de longitudes de enlace debida a la deslocalización de electrones π se encuentra no sólo en sistemas cíclicos sino también en compuestos acíclicos muy conjugados. Por ejemplo, en el catión **43** todos los enlaces tienen prácticamente la misma longitud pero no es aromático. Por el contrario, la variación de las longitudes de enlace (ΔR) en los hidrocarburos polinucleares puede ser tan grande como la de los polienos conjugados lineales. Por ejemplo, en el fenantreno (**33**) los valores de ΔR llegan a ser de 0,099Å, comparable con el valor de ΔR que se encuentra en el *trans*-dodecahexaeno (**44**) (Figura 1).

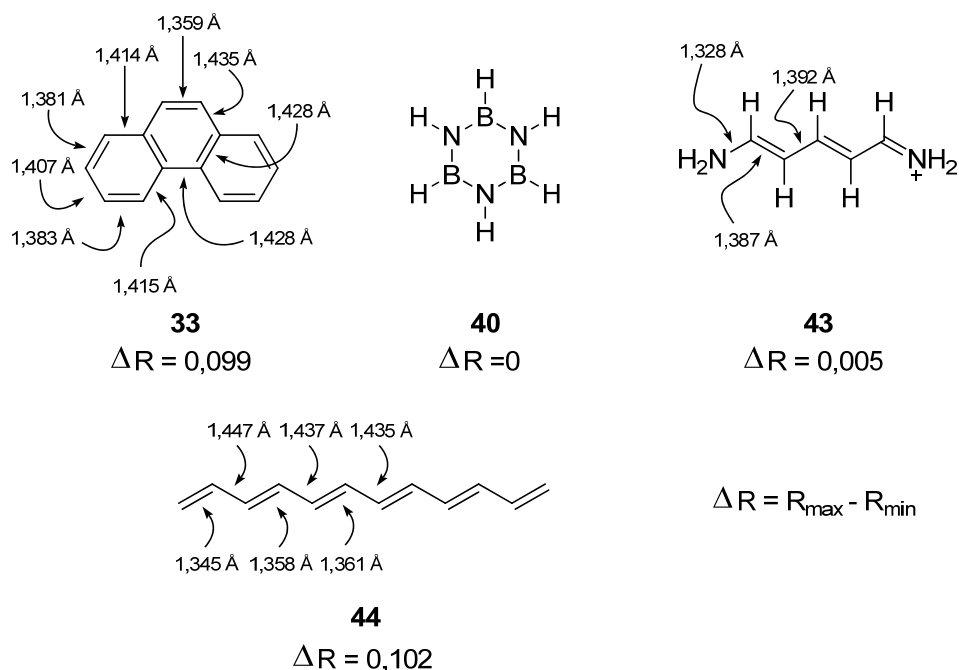
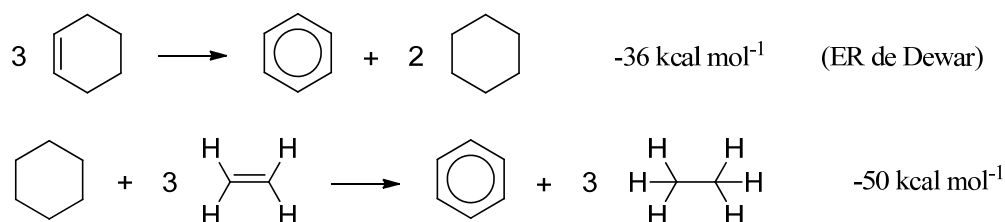


Figura 1. Valores de ΔR en el fenantreno (**33**), borazina (**40**), catión polimetinio (**43**) y *trans*-dodecahexaeno (**44**).

1.3.2. Criterio energético

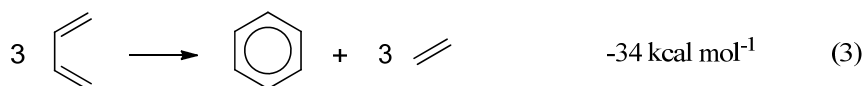
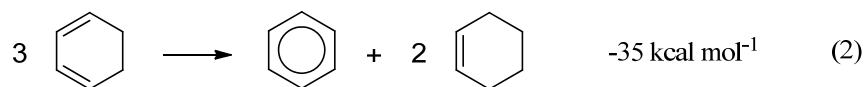
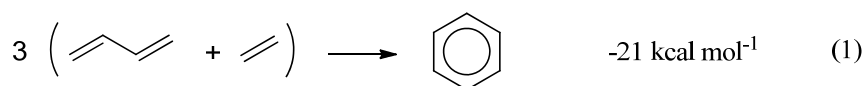
Valores grandes de la *energía de resonancia* (ER) o de la *energía de estabilización aromática* (EEA) se han considerado siempre la piedra angular de la aromaticidad. Sin embargo, incluso para sistemas sencillos y libres de tensión, las energías de resonancia y las energías de estabilización aromática son difíciles de evaluar sin ambigüedad. Los valores estimados varían mucho dependiendo de las *ecuaciones isodésmicas* utilizadas (reacciones reales o hipotéticas en las que el número total de cada tipo de enlace es idéntico en reactivos y productos) y de las moléculas de referencia. Por ejemplo, la energía de resonancia calculada para el benceno es $-36 \text{ kcal mol}^{-1}$ o $-50 \text{ kcal mol}^{-1}$ dependiendo de la ecuación considerada (Esquema 11).



Esquema 11. Reacciones isodésmicas utilizadas para calcular la energía de resonancia del benceno.

La discrepancia observada se debe a que no se han considerado algunos efectos que influyen en la energía de los sistemas que intervienen en la ecuación. Así, cada una de las tres moléculas de ciclohexeno está estabilizada por dos interacciones hiperconjugativas que disminuyen considerablemente la exotermia.

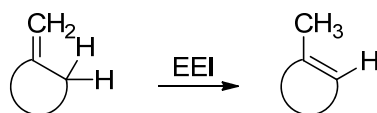
Además, debemos distinguir las reacciones que permiten calcular la energía de resonancia total (Esquema 11) de las que miden la estabilización extra debida a la deslocalización cíclica. Las energías de estabilización aromática mostradas en el Esquema 12 también varían significativamente. La diferencia de energía de los butadienos *anti* y *sin* ($3,6 \text{ kcal mol}^{-1}$) disminuye la exotermia de la ecuación (1). El benceno sólo tiene componentes diénicos *sin* y su energía estabilización aromática se calcula mejor mediante las ecuaciones (2) y (3).



Esquema 12. Reacciones isodésmicas utilizadas para calcular la energía de estabilización aromática del benceno.

El examen de las energías de estabilización aromática de 105 sistemas π de cinco miembros ha demostrado que incluso partiendo de ecuaciones bien elegidas, no se eliminan correctamente otras contribuciones energéticas. En concreto, las energías de estabilización aromática basadas en compuestos de referencia acíclicos no son satisfactorias. Los compuestos de referencia cíclicos son más adecuados porque evitan los errores debidos a la tensión del anillo.¹⁸

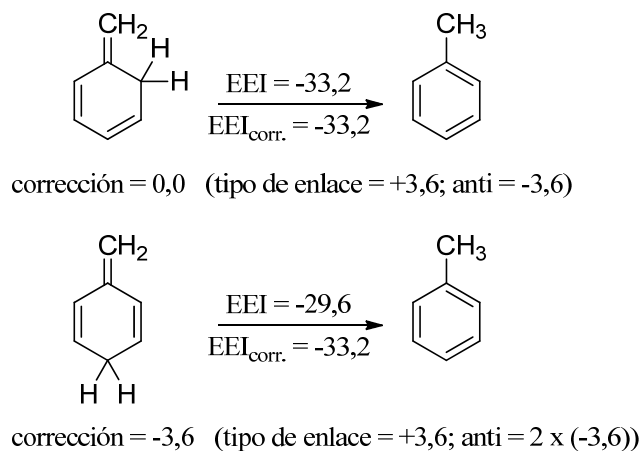
Sin embargo, persisten algunas imperfecciones debido a la inadecuada compensación de tensiones, a cambios de hibridación, a interacciones de los pares de electrones no compartidos de los heteroátomos, a estabilizaciones de carga o a la sobreestimación de interacciones hiperconjugativas en los compuestos de referencia. Por ello, se sugirió utilizar la *energía de estabilización de la isomerización* para evaluar la energía de estabilización aromática.¹⁹ La energía de estabilización de la isomerización se basa en la diferencia de energía de dos especies: un metil derivado del sistema aromático y su isómero no aromático que tiene un metileno exocíclico (Esquema 13).



Esquema 13. Modelo de reacción utilizada para calcular la energía de estabilización de la isomerización de un sistema aromático.

La energía de estabilización de la isomerización calculada para el benceno es $-33,2 \text{ kcal mol}^{-1}$. La diferencia de $3,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ que resulta de considerar las dos ecuaciones que aparecen en el Esquema 14 se elimina cuando se aplica la corrección *sin*

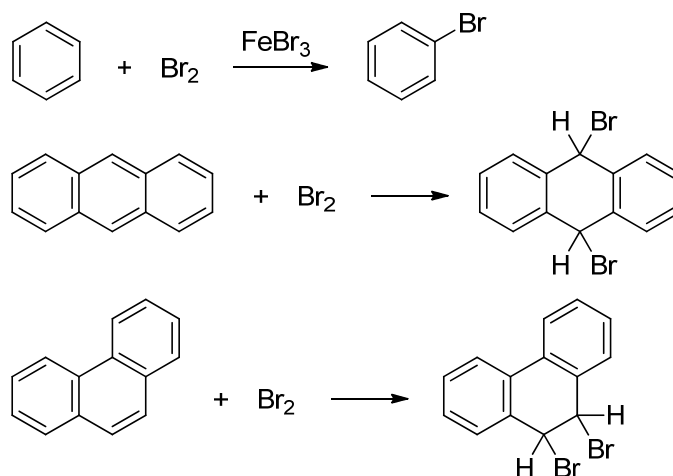
– *anti*. En general, la energía de estabilización de la isomerización es independiente de los isómeros elegidos si las correcciones se hacen adecuadamente.



Esquema 14. Cálculo de la energía de estabilización de la isomerización del benceno.

1.3.3. Criterio de reactividad

La reactividad viene determinada fundamentalmente por la energía del estado de transición y no tanto por la energía del estado inicial. Como la aromaticidad es una propiedad del estado inicial, los criterios basados en la reactividad química no son fáciles de cuantificar. La reactividad característica de los compuestos aromáticos (sustitución electrofílica en lugar de adición electrofílica) tiene muchas excepciones. Por ejemplo, el fenantreno y el antraceno adicionan bromo como las olefinas (Esquema 15). La sustitución no es un criterio general. Algunos sistemas, como los fullerenos, carecen de hidrógenos y sólo pueden sufrir adiciones.²⁰



Esquema 15. Reactividad característica del benceno, antraceno y fenantreno frente al bromo.

1.3.4. Criterio magnético

En 1845 Faraday ya había observado que todos los materiales respondían de forma diamagnética o paramagnética a un campo magnético externo.²¹

El paramagnetismo tiene su origen en la existencia de electrones desapareados, el diamagnetismo está causado por todos los electrones, apareados y desapareados. La competencia entre el paramagnetismo y el diamagnetismo es la que define la *susceptibilidad magnética total*, χ_T , que es positiva en las sustancias paramagnéticas y negativa en las diamagnéticas.

El diamagnetismo condujo al primer método físico capaz de caracterizar los compuestos aromáticos. El diamagnetismo que experimentaban los derivados del benceno era mucho mayor que el esperado.

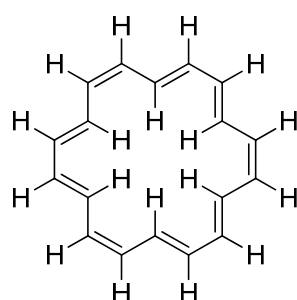
Aplicando la teoría de orbitales moleculares, Hückel demostró en 1931 que los polienos conjugados monocíclicos poseen capas completas estables de electrones π cuando el número de electrones de este tipo es $4n+2$, siendo n un número entero y positivo.¹⁴ Sin embargo, cuando el número de electrones π es $4n$, como en el ciclobutadieno, los dos orbitales degenerados no vacíos de mayor energía se encuentran semiocupados (estado triplete) y la energía de resonancia es menor que en los sistemas $4n+2$ con el mismo valor de n .

En 1936, Linus Pauling sugirió que la “corriente de anillo” generada por los seis electrones π del benceno era la responsable de la exaltación de la susceptibilidad diamagnética. Un año después, Fritz London empleó la teoría de Hückel para calcular esta exaltación, que comenzó a denominarse “diamagnetismo de London”.²³

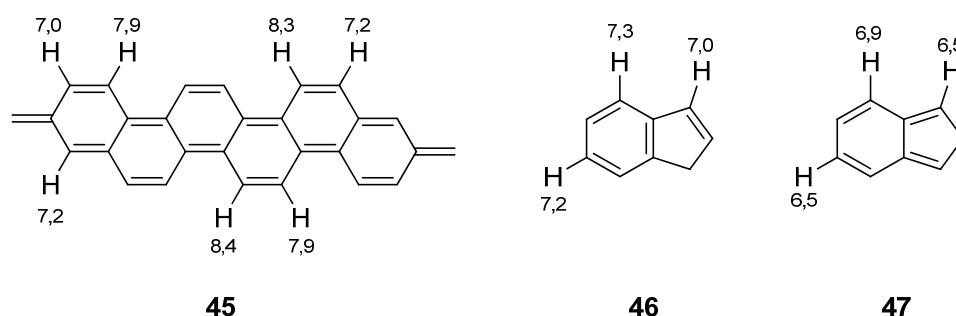
En 1956, Pople aplicó la teoría de la corriente de anillo para explicar el desplazamiento a campo bajo de los protones del benceno respecto a los hidrógenos vinílicos, así como el apantallamiento de los protones localizados por encima del plano del anillo o en el plano del anillo, como en los anulenos de gran tamaño,²⁴ y en 1961, Elvidge y Jackman sugirieron que la magnitud de la corriente de anillo podía usarse como medida de la aromaticidad de una molécula.²⁵

Posiblemente, los desplazamientos químicos experimentales de ^1H sean el criterio que más se utiliza para caracterizar los compuestos aromáticos y antiaromáticos.

El desapantallamiento de ~ 2 ppm de los protones del benceno (7,26 ppm) respecto a los protones vinílicos del ciclohexeno (5,6 ppm) es una manifestación de la corriente de anillo inducida por un campo magnético externo. El efecto de la corriente inducida en el interior del anillo es mucho más fuerte que fuera del anillo. El [18]anuleno aromático (**36**) es un buen ejemplo; los desplazamientos químicos experimentales de ^1H -RMN son 9,28 ppm (protones externos) y -3,0 ppm (protones internos). En cambio, el dianión antiarómico del [18]anuleno presenta desplazamientos químicos completamente invertidos: -1,1 ppm (protones externos) frente a 20,8 y 29,5 ppm (protones internos).²⁶ Como vemos, la diferencia entre aromaticidad y antiaromaticidad resulta dramática.

**36** δ ^1H externos = 9,0 ppm δ ^1H internos = -3,0 ppm**Figura 2.** Valores de δ (ppm) de los protones del [18]anuleno (**36**).

Sin embargo, los desplazamientos químicos de los protones de los arenos no dependen sólo de las corrientes de anillo. Los protones de las poliolefinas (como **45-47**) presentan valores de δ similares a los de los arenos (Figura 3).

**Figura 3.** Valores de δ (ppm) de los protones de las poliolefinas (**45-47**).

La naturaleza imprecisa del concepto de aromaticidad ha estimulado la búsqueda de una definición cuantitativa y el desarrollo de numerosos criterios e índices de aromaticidad.

1.4. Índices de aromaticidad

1.4.1. Concepto A_j de Julg

La primera aproximación cuantitativa a la definición de aromaticidad, basada en parámetros geométricos, se debe a Julg y Françoise²⁷ que construyeron en 1967 una función normalizada de la varianza de las longitudes de enlace C-C del perímetro de los sistemas carbocíclicos conjugados:

$$A_j = 1 - \frac{225}{n} \sum_{i=1}^n \left(1 - \frac{R_i}{R_m}\right)^2$$

donde n es el número de enlaces periféricos de longitud R_i y R_m es el valor medio de todas las longitudes de enlace. La constante 225, que resulta de la condición de normalización, permite que A_j sea 0 para la estructura de Kekulé del benceno. Para cualquier sistema en el que todos los enlaces tengan la misma longitud, $A_j = 1$. En 1971 se amplió este modelo para incluir los sistemas heterocíclicos.²⁸

En 1968 Dauben reavivó el interés por la susceptibilidad magnética al emplear el diamagnetismo de London como criterio de aromaticidad.²⁹ Sin embargo, no estaba claro que las moléculas con corrientes de anillo diamagnéticas también tuvieran una fuerte estabilización conjugativa.³⁰ En 1971, Labarre³⁰ y Haddon³¹ insistieron en que era imposible relacionar el criterio de aromaticidad de la corriente de anillo con la energía de resonancia o la reactividad de la molécula. Ese mismo año, Flygare³² propuso la utilización de la anisotropía de la susceptibilidad magnética como criterio de aromaticidad. Sin embargo, su muerte en 1981, la dificultad que presentaba la adquisición de los datos mediante espectroscopia de microondas³³ y la importancia que había empezado a adquirir la resonancia magnética nuclear contribuyeron a la pérdida de interés por esta metodología. La controversia sobre la supuesta relación de la corriente de anillo con la energía de resonancia y la susceptibilidad diamagnética finalizó con el desarrollo de la teoría de la aromaticidad que realizaron independientemente Aihara³⁴ y Gutman.³⁵ Esta teoría reprodujo analíticamente la energía de resonancia de Dewar y permitió probar que el diamagnetismo de London y la energía de resonancia tenían como raíz común la conjugación de los electrones π .³⁶ Así se reafirmó el criterio de aromaticidad, basado en la RMN, según el cual las corrientes

de anillo diamagnéticas son indicativas de aromaticidad mientras que las corrientes de anillo paramagnéticas indican antiaromaticidad.³⁷

1.4.2. Modelo de aromaticidad del oscilador armónico (*HOMA*)

En 1972 se publicó una modificación de la idea de Julg. El valor medio de las longitudes de enlace (R_m) que encontramos en la expresión de la varianza fue sustituido por una magnitud conceptual, la longitud de enlace óptima, R_{opt} , que se supone que se encuentra en un sistema completamente aromático.³⁸ El *modelo de aromaticidad del oscilador armónico (HOMA)* se basa en la suposición de que la energía del oscilador armónico de extensión o compresión de un enlace depende de las constantes de fuerza, que a su vez dependen de las longitudes de los enlaces. La longitud de enlace óptima, R_{opt} , es la longitud de enlace que requiere la misma energía para ser alargada hasta convertirse en un enlace sencillo o para ser comprimida hasta transformarse en un doble enlace. Se tomaron como valores de referencia las longitudes de los enlaces C-C del etano (1,524 Å) y eteno (1,334 Å),³⁹ asumiendo que la relación entre las constantes de fuerza de un doble enlace y un enlace sencillo es 2:1.⁴⁰ Así, la longitud de enlace óptima puede expresarse como:

$$R_{opt} = \frac{(R_{C-C} + 2R_{C=C})}{3} = 1,397\text{Å}$$

que coincide con el valor experimental obtenido para el benceno (1,398 Å) mediante difracción de rayos X a 10 K.⁴¹

El modelo de aromaticidad del oscilador armónico se expresa como:

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_i^n (R_{opt} - R_i)^2$$

donde $\alpha = 98,89$ es una constante de normalización empírica elegida para que el valor del *HOMA* sea 0 para un sistema no aromático y 1 para un sistema en el que todos los enlaces sean iguales a $R_{opt} = 1,397$ Å, n es el número de enlaces C-C y R_i son las longitudes de enlace experimentales o calculadas.

1.4.3. Suma de las diferencias de los órdenes de enlace ($\sum \Delta N$)

En 1974 Fringuelli⁴² elaboró un nuevo modelo para describir cuantitativamente la aromaticidad utilizando los órdenes de enlace en lugar de las longitudes de enlace, debido a que el enlace entre átomos distintos puede tener la misma longitud pero diferir en el orden de enlace. Los órdenes de enlace, N , fueron calculados mediante la ecuación de Gordy:⁴³

$$N = aR^{-2} - b$$

donde a y b son constantes (ver Tabla 1). Los valores obtenidos por Fringuelli difieren ligeramente de los de Gordy porque se usaron longitudes de enlace R determinadas más recientemente.

Tabla 1. Valores de las constantes a y b usadas en el cálculo de los órdenes de enlace (ecuación de Gordy).

Tipo de enlace	a	b
B-B	9,12	1,94
B-C	8,05	2,11
B-N	7,15	2,10
B-O	6,75	2,14
C-C	6,80	1,71
C-N	6,48	2,00
C-P	13,54	3,02
C-O	5,75	1,85
C-S	11,9	2,59
C-Se	15,24	3,09
C-Te	21,41	3,81
N-N	5,28	1,41
N-O	4,98	1,45
N-S	10,53	2,50
N-Se	13,31	2,86
O-O	4,73	1,22
O-S	17,05	5,58
S-S	19,30	3,46

La suma de las diferencias de los órdenes de enlace de un anillo, $\sum \Delta N$, fue considerada una medida de su aromaticidad. Cuanto más pequeño es el valor de $\sum \Delta N$ más aromático es el sistema (para el benceno $\sum \Delta N = 0$). Los autores establecieron el siguiente orden decreciente de aromaticidad: benceno > tiofeno > selenofeno > telurofeno > furano.

Este índice no permite comparar la aromaticidad de heterociclos de diferente tamaño.

1.4.4. Energía de estabilización del oscilador armónico (HOSE)

La espectroscopía elemental establece que el cuadrado de la variación del parámetro geométrico de la vibración, $(\Delta P)^2$, multiplicado por la constante de fuerza apropiada, k , proporciona la energía de deformación asociada a esa vibración, $E = k(\Delta P)^2$. Este es el fundamento de la *energía de estabilización del oscilador armónico (HOSE)*,⁴⁴ que es el método que permite estimar la energía de resonancia y las contribuciones de las formas canónicas que describen un sistema conjugado. Este método se basa en la siguiente consideración:⁴⁵ La deformación de las longitudes de enlace, debidas a interacciones inter- o intramoleculares en el sistema π , respecto a los valores tomados como referencia pueden describirse en forma de potenciales armónicos. Otras deformaciones (por ej., angulares) son menos importantes y no se tienen en cuenta en este modelo. Los valores de referencia del enlace C-C son los enlaces sencillo y doble del 1,3-butadieno (Tabla 2).

Tabla 2. Constantes usadas en el modelo HOSE

Tipo de enlace	R_{s0} (Å)	R_{d0} (Å)	$a \cdot 10^5$ (din/cm)	$b \cdot 10^{13}$ (din/cm)
C-C	1,467	1,349	44,39	-26,02
C-N	1,474	1,274	43,18	-25,73
C-O	1,428	1,209	52,35	-32,88
C-S	1,820	1,610		

La expresión propuesta para el cálculo de la energía de estabilización del oscilador armónico es:

$$HOSE_i = -E_{def} = 301,15 \left[\sum_{r=1}^{N_1} (R'_r - R_{s0})^2 k_r + \sum_{r=1}^{N_2} (R''_r - R_{d0})^2 k_r \right]$$

donde R'_r y R''_r representan las longitudes de los enlaces π en la molécula real, mientras que N_1 y N_2 son el número de enlaces sencillos y dobles de la *iesima* forma canónica. Como resultado de la deformación, los enlaces N_1 correspondientes a los enlaces sencillos de la *iesima* forma canónica se alargan, mientras que los enlaces N_2 correspondientes a los enlaces dobles de la *iesima* forma canónica se acortan hasta llegar a las longitudes R_{s0} y R_{d0} , respectivamente.

Se asume que las constantes de fuerza k_r de los elementos de la primera fila del sistema periódico, que afectan a los enlaces C-C, C-N y C-O, cumplen la relación empírica:

$$k_r = a + bR_r$$

donde a y b son las constantes que aparecen en la Tabla 2. Para los enlaces más largos, como el C-S, las constantes de fuerza se obtienen utilizando la expresión:

$$\log k_r = 2,15 - 6,60 \log R_r$$

Si una molécula tiene varias formas canónicas, cada una puede tener un valor de *HOSE* diferente. Aplicando la teoría de enlace de valencia, se pueden hacer las siguientes suposiciones:

a) Para estimar el $HOSE_{tot}$ deben tenerse en cuenta todas las formas canónicas más importantes, por lo que:

$$HOSE_{tot} = \sum_i c_i HOSE_i$$

b) La contribución c_i de la forma canónica *i*ésima es inversamente proporcional a su energía de desestabilización, esto es, la energía por la que la forma canónica *i*ésima es menos estable que la molécula real:

$$HOSE_{tot} = (HOSE_i)^{-1} / \sum_j (HOSE_j)^{-1}$$

1.4.5. Índice de aromaticidad de Bird

En 1985, Bird⁴⁶ aplicó básicamente la misma idea que Julg sustituyendo las longitudes de enlace R por los órdenes de enlace de Gordy.⁴³ Estas modificaciones condujeron a las siguientes expresiones para la determinación del *coeficiente de variación del orden de enlace* (V) y el *índice de aromaticidad* (I_A) de un heterociclo:

$$V = \frac{100}{N_m} \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (N_i - N_m)^2}$$

$$I_A = 100 \left(1 - \frac{V}{V_k}\right)$$

N_i es el orden de enlace individual, N_m el orden de enlace medio y n es el número de enlaces. En el caso de un heterociclo completamente deslocalizado, $V = 0$, mientras que para una estructura de Kekulé localizada con enlaces sencillos y dobles alternados, V depende del tipo de heterociclo. $V_k = 33,3$ para un heterociclo de seis miembros y $V_k = 35$ para un heterociclo de cinco miembros. Como el valor del índice de aromaticidad I_A depende del tamaño del anillo, se añade un subíndice. Así, I_5 e I_6 representan el índice de Bird de los anillos de cinco y seis miembros⁴⁶ mientras que $I_{5,6}$ e $I_{5,5}$ representan el índice de Bird de anillos fusionados de cinco y seis miembros y de cinco y cinco miembros, respectivamente.⁴⁷

1.4.6. Criterio de aromaticidad de Pozharskii, A_{Poz} , y sus modificaciones

En 1985, Pozharskii⁴⁸ propuso un criterio de aromaticidad (A_{Poz}) que es la *fluctuación media de los órdenes de enlace* de un ciclo:

$$A_{Poz} = \frac{\sum \Delta N}{n}$$

$$\sum \Delta N = \sum_{i,j} |N_i - N_j|$$

donde N es el orden de enlace y n el número de enlaces. Para el benceno $A_{Poz} = 0$ mientras que para el ciclopentadieno $A_{Poz} = 0,49$. Estos valores pueden representarse como un porcentaje partiendo del ciclopentadieno (0 %) y terminando en el benceno (100 %).

En 2001, Kotelevskii y Prezhdo¹⁵ⁱ propusieron una modificación del índice de Pozharskii, dividiendo A_{Poz} por el orden de enlace medio:

$$A_{Poz,KP} = 100A_{Poz}(N_m)^{-1}\%$$

Este índice permite usar longitudes de enlace experimentales y teóricas y puede aplicarse a la estimación de la aromaticidad de sistemas monocíclicos y policíclicos. Sin embargo no es aplicable a sistemas antiaromáticos o a sistemas muy simétricos, como las 1,3,5-triazinas, en los que se igualan las longitudes de los enlaces del sistema conjugado.

1.4.7. Modelo de Gilli de la deslocalización electrónica en anillos cuasi-aromáticos con enlaces de hidrógeno intramoleculares

Si en un anillo aromático de seis miembros se sustituyen tres carbonos sp^2 por un fragmento X-H-----Y (donde X e Y son N, O u otro átomo dador-aceptor de protones), se forma un sistema con un enlace de hidrógeno intramolecular, que puede considerarse cuasi-aromático (Figura 4).

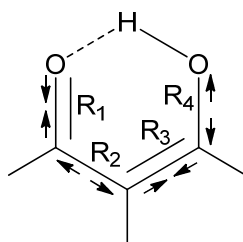


Figura 4. Anillo cuasi-aromático generado por un enlace de hidrógeno en el que los enlaces R_n definen el parámetro Q ; las flechas indican la dirección del cambio de la longitud del enlace.

En línea con el concepto de *enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB)*,⁴⁹ la resonancia de los sistemas cuasi-aromáticos puede considerarse una deslocalización de electrones π en esta parte del sistema formado por átomos pesados que contienen electrones π . Se ha demostrado que la intensidad del enlace de hidrógeno asistido por resonancia guarda una relación directa con las propiedades estructurales del anillo cuasi-aromático. Para medir la relación entre la intensidad del enlace de hidrógeno y el efecto de resonancia que actúa a lo largo de los enlaces C-O y C-C, se define el parámetro Q como:

$$Q = q_1 + q_2$$

donde $q_1 = R_4 - R_1$ y $q_2 = R_3 - R_2$. Los valores de R representan las distancias que separan los átomos pesados del anillo cuasi-aromático (Figura 4).

Se ha demostrado que la distancia O-----O del puente de hidrógeno correlaciona con el parámetro Q , de manera que cuanto más corta es la distancia O-----O, más fuerte es el enlace de hidrógeno y Q se aproxima a 0 (Figura 5).

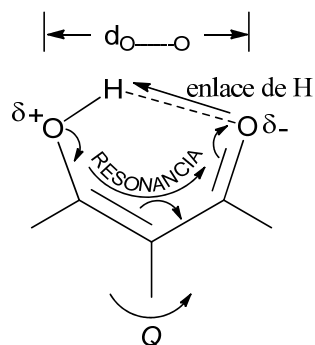


Figura 5. Modelo de enlace de hidrógeno asistido por la resonancia (RAHB).

El parámetro Q es igual a 0 en sistemas completamente deslocalizados e igual a $\pm 0,320$ en un sistema completamente localizado. Q también puede expresarse en forma de un parámetro de acoplamiento (λ):^{49,50}

$$\lambda = \left(1 - \frac{|Q|}{Q_0}\right)$$

donde Q_0 corresponde al valor obtenido para un sistema completamente localizado, es decir, 0,320. En tal caso, λ adopta valores comprendidos entre 0 y 1 (0 para un sistema completamente localizado y 1 para un anillo cuasi-aromático completamente deslocalizado).

La semejanza entre Q y el resto de los índices de aromaticidad es obvia, por lo que deberíamos esperar que la resonancia de un anillo cuasi-aromático estabilizado por un enlace de hidrógeno pudiera cuantificarse usando otros índices de aromaticidad. No obstante existen limitaciones que proceden de las definiciones de estos índices. Por ejemplo, en el caso del *HOMA*, no hay referencias a enlaces con átomos de hidrógeno, como es lógico, ya que el *HOMA* se diseñó para describir sistemas cíclicos aromáticos sin átomos de hidrógeno. Sin embargo, los valores del *HOMA* pueden estimarse para el fragmento O-C-C-C-O, que es un sistema conjugado de electrones π , observándose una buena correlación con Q en el caso del malondialdehído y sus sales de litio y berilio.⁵¹

Desde la publicación del primer trabajo sobre el enlace de hidrógeno asistido por resonancia en 1989, este concepto se ha desarrollado sistemáticamente mediante métodos teóricos y experimentales.⁵² El enlace de hidrógeno asistido por resonancia fue revisado posteriormente en un libro escrito por Gilli, dedicado enteramente a la teoría del enlace de hidrógeno.⁵³

1.4.8. Modificación de Grabowski del parámetro de Gilli

Otro parámetro estructural diseñado para medir la deslocalización de los electrones π en anillos cuasi-aromáticos estabilizados por enlaces de hidrógeno fue propuesto por Grabowski en 2003,⁵⁴ para quien la influencia del enlace de hidrógeno en la estructura de un anillo cuasi-aromático puede determinarse comparando los conformeros abierto y cerrado del sistema (Figura 6).⁵⁵

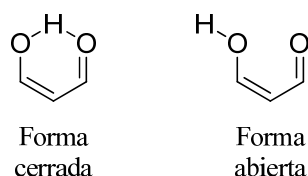


Figura 6. Formas cerrada y abierta del enol del malondialdehído.

La comparación directa de las energías totales de las formas abierta y cerrada del sistema dibujado en la Figura 6 proporciona información sobre la energía de estabilización del enlace de hidrógeno, aunque no sobre la propia energía del enlace de hidrógeno. Los cambios estructurales relacionados con la transformación de la forma abierta en la forma cerrada también proporciona información sobre las consecuencias de la formación del enlace de hidrógeno en la estructura cíclica cuasi-aromática. Así, pueden obtenerse los valores de q_1 y q_2 , relacionados con el parámetro Q de Gilli, para las formas cerrada y abierta del sistema representado en la Figura 6.

Para la conformación abierta tenemos:

$$q_1^a = R_3^a - R_2^a \quad \text{y} \quad q_2^a = R_4^a - R_1^a$$

De manera similar, para la conformación cerrada tenemos:

$$q_1^c = R_3^c - R_2^c \quad \text{y} \quad q_2^c = R_4^c - R_1^c$$

donde los valores de R corresponden a las longitudes de enlace del fragmento O-C-C-C-O.

A partir de aquí, puede definirse el parámetro Δ_{rp} como una medida de la resonancia en un anillo cuasi-aromático:

$$\Delta_{rp} = \frac{1}{2} \left[\frac{(q_1^a - q_1^c)}{q_1^a} + \frac{(q_2^a - q_2^c)}{q_2^a} \right]$$

Δ_{rp} es igual a 0 si no hay diferencia entre las conformaciones abierta y cerrada, es decir, si la formación del enlace de hidrógeno intramolecular no intensifica la deslocalización electrónica.

Se ha demostrado que el parámetro Δ_{rp} correlaciona bien con el $HOMA^{51a}$ y con el parámetro λ de Gilli.⁵⁶

1.4.9. Extensiones y modificaciones del modelo de aromaticidad del oscilador armónico (*HOMA*)

En 1993 se publicó una modificación del índice *HOMA* que incluía dos cambios importantes: (a) el modelo se extendió a sistemas heterocíclicos con enlaces C-N, C-O, C-P, C-S, N-N y N-O y (b) el cálculo de R_{opt} se basó en las longitudes de los enlaces del 1,3-butadieno (1,467 y 1,349 Å) obtenidas por difracción electrónica.⁵⁷ En las primeras versiones del índice *HOMA*, el cálculo de R_{opt} (1,397 Å) se realizó a partir de las longitudes de enlace del etano y del eteno. Estas modificaciones provocaron un cambio de la constante de normalización ($\alpha = 257,7$).

Por lo tanto, los parámetros del índice *HOMA* se obtuvieron a partir de las longitudes de enlace de referencia, R_s y R_d , utilizando las expresiones:

$$R_{opt} = \frac{(R_s + wR_d)}{(1 + w)}$$

$$\alpha = 2 \left[(R_s + R_{opt})^2 + (R_d + R_{opt})^2 \right]^{-1}$$

donde w representa la relación de constantes de fuerzas de los enlaces doble y sencillo que se consideró igual a 2, como se había hecho con anterioridad.⁴⁰

Así, el índice *HOMA* pudo expresarse como:

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha_j}{n} \sum_i^n (R_{opt,j} - R_{j,i})^2$$

donde el subíndice j representa el tipo de enlace: C-C, C-N, C-O, C-P, C-S, N-N, N-O, etc.

Cuando R_{opt} se obtiene a partir de enlaces dobles y sencillos conjugados dentro de la misma molécula, como es el caso del 1,3-butadieno para el enlace C-C o del monómero del ácido fórmico para el enlace C-O, se obtienen constantes de normalización α grandes (257,7 y 157,38 para los enlaces C-C y C-O, respectivamente). En cambio, si las longitudes de enlace de referencia proceden de moléculas diferentes, los valores de las constantes de normalización son menores. Así cuando se utilizan las moléculas de etano y eteno como referencia de los enlaces C-C, las moléculas de sulfuro de dimetilo y metanotial como referencia de los enlaces C-S y las moléculas de metilamina y metilenimina como referencia de los enlaces C-N, los valores de α obtenidos son 98,89, 94,09 y 93,52, respectivamente.

Andrzejak⁵⁸ indicó que el método teórico y el conjunto de base utilizado para estimar las constantes R_{opt} y α deben ser los mismos que los empleados para optimizar la geometría de los sistemas estudiados.

1.4.10. Separación del *HOMA* en dos componentes: *EN* y *GEO*

La expresión del índice *HOMA* puede convertirse analíticamente en.⁵⁹

$$HOMA = 1 - \frac{1}{n} \sum_i \alpha (R_{opt} - R_i)^2 = 1 - EN - GEO$$

donde *EN* y *GEO* se definen como:

$$GEO = \frac{1}{n} \sum_i \alpha (R_m - R_i)^2$$

$$EN = \alpha (R_{opt} - R_m)^2$$

El componente *GEO* representa la disminución de la aromaticidad debida a un aumento de la alternancia de las longitudes de enlace, mientras que *EN* refleja el aumento de la longitud media de los enlaces de una estructura. El aumento de *EN* conlleva una disminución de la aromaticidad porque el *HOMA* disminuye.

Esta separación de componentes solo es aplicable a sistemas carbocíclicos. Para aplicarla a sistemas heterocíclicos, debemos usar el concepto de orden de enlace de Pauling:⁶⁰

$$R(N) - R(1) = -c \ln(N)$$

que relaciona la longitud de enlace $R(N)$ con su orden de enlace N . $R(1)$ es una longitud de enlace sencillo standard y c es una constante empírica que puede estimarse considerando las longitudes de un enlace sencillo, R_s , y doble, R_d , con órdenes de enlace 1 y 2, respectivamente:

$$c = \frac{R_s - R_d}{\ln 2}$$

Por lo tanto, el orden de cualquier enlace puede calcularse utilizando los parámetros R_s y c adecuados:

$$N = e^{\frac{(R_s - R_N)}{c}}$$

El orden de enlace óptimo, N_{opt} , puede calcularse aplicando la ecuación anterior para $R_N = R_{opt}$. Se ha encontrado que N_{opt} tiene prácticamente el mismo valor (entre 1,584 y 1,602) para todos los enlaces considerados, por lo tanto se propuso para todos los enlaces el valor $N_{opt} = 1,590$.

Finalmente, sustituyendo las longitudes de enlace por los órdenes de enlace en las ecuaciones del *HOMA*, *GEO* y *EN*, se puede separar el *HOMA* en sus componentes geométrico y energético. Los valores de R_s , R_d , R_{opt} , α y c se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Valores de R_s , R_d , R_{opt} , α y c utilizados en el cálculo del *HOMA* y sus componentes.

Tipo de enlace	R_s (Å)	R_d (Å)	R_{opt} (Å)	α	c
B-B ^a	1,6474	1,5260	1,5665	244,147	0,1752
B-C ^b	1,5542	1,3796	1,4378	118,009	0,2520
B-N ^c	1,564	1,363	1,402	72,03	
C-C ^d	1,467	1,349	1,388	257,7	0,1702
C-N ^e	1,465	1,269	1,334	93,52	0,2828
C-O ^f	1,367	1,217	1,265	157,38	0,2164
C-P ^g	1,814	1,640	1,698	118,91	0,2510
C-S ^h	1,807	1,611	1,677	94,09	0,2828
N-N ^j	1,420	1,254	1,309	130,33	0,2395
N-O ^k	1,415	1,164	1,248	57,21	0,3621

^aH₂B-BH₂ y HB=BH. ^bH₃C-BH₂ y H₂C=BH. ^cH₃B-NH₃ y (isoPr)₂N=B=C(SiMe₃)₂, H₃B-NH₃ y H₂B=NH₂. ^d1,3-Butadieno. ^eH₂N-CH₃ y HN=CH₂. ^fHCOOH monómero. ^gH₂C=P-CH₃. ^hS(CH₃)₂ y H₂C=S. ⁱH₃C-SeH y H₂C=Se. ^j(CH₃)₂C=N-N(CH₃)₂ y H₃C-N=N-CH₃. ^kCH₃-O-N=O.

1.4.11. Modelo de deslocalización electrónica del oscilador armónico (*HOMED*)

El *modelo de deslocalización electrónica del oscilador armónico (HOMED)*⁶¹ es una medida de todos los efectos de resonancia (cualquier tipo de deslocalización electrónica π). Se basa en el concepto de *HOMA* y se define mediante la expresión:

$$HOMED = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_i^n (R_{opt} - R_i)^2$$

donde α es una constante de normalización, n es el número de enlaces que forman el sistema, R_{opt} es la longitud de enlace óptima, y R_i es la i ésima longitud de enlace.

La fórmula del *HOMED* es la misma que la del *HOMA*. Las dos diferencias que distinguen estos parámetros son la constante de normalización y los sistemas de referencia.

La constante de normalización del *HOMED* es la misma que la del *HOMA* si el sistema tiene un número par de enlaces.

Para sistemas con número impar de enlaces, la constante de normalización puede determinarse, para sistemas con $i+1$ enlaces sencillos e i enlaces dobles, mediante la expresión:

$$\alpha = \frac{2i + 1}{(i + 1)(R_{opt} - R_s)^2 + i(R_{opt} - R_d)^2}$$

y para sistemas con i enlaces sencillos e $i+1$ enlaces dobles, mediante la expresión:

$$\alpha = \frac{2i + 1}{i(R_{opt} - R_s)^2 + (i + 1)(R_{opt} - R_d)^2}$$

R_s y R_d son las longitudes de los enlaces sencillo y doble de los sistemas de referencia.

Como sistemas de referencia para los enlaces sencillos se eligieron los compuestos saturados más simples: etano, metilamina y metanol para los enlaces C-C, C-N y C-O. El mismo procedimiento se aplicó a moléculas insaturadas para determinar las longitudes de los enlaces dobles de referencia. Las moléculas elegidas fueron eteno, metilenimina y formaldehído para los enlaces C=C, C=N y C=O. Como sistemas completamente deslocalizados útiles para obtener las longitudes de enlace óptimas se

utilizaron benceno, 1,3,5-triazina y ácido carbónico protonado. Raczynska^{61c} insistió en que los sistemas de referencia debían optimizarse al mismo nivel de teoría que las moléculas estudiadas, lo que asegura la compensación de los errores computacionales. Las longitudes de enlace de referencia y las constantes de normalización usadas en los cálculos de *HOMED* a nivel B3LYP/6-311+G(d,p) aparecen en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4. Longitudes de enlace de referencia en el procedimiento *HOMED*.

Tipo de enlace	R_s (Å)	R_d (Å)	R_{opt} (Å)
C-C	1,5300	1,3288	1,3943
C-N	1,4658	1,2670	1,3342
C-O	1,4238	1,2017	1,2811

Tabla 5. Constantes de normalización para sistemas con número par e impar de enlaces.

Tipo de enlace	α_{2i}	α_3		α_5		α_7	
	$1i_s+1i_d$	2_s+1_d	1_s+2_d	3_s+2_d	2_s+3_d	4_s+3_d	3_s+4_d
C-C	88,09	72,96	111,13	78,34	100,76	80,90	96,68
C-N	91,60	73,90	113,85	113,85	103,77	84,52	99,97
C-O	75,00	63,79	90,83	67,84	83,84	69,74	81,10

El *HOMED* puede aplicarse a sistemas cíclicos y acíclicos.^{61c} En el primer caso, si sólo es posible la deslocalización σ - π , los valores de *HOMED* oscilan entre 0,0 y 0,4, lo que prueba la débil deslocalización. En sistemas heteroalílicos, en los que existe conjugación n - π , los valores de *HOMED* se encuentran en el intervalo 0,4-0,8, lo que sugiere una deslocalización moderada.

Los valores de *HOMED* obtenidos a diferentes niveles de teoría son comparables aunque el cambio de método y conjunto de base conlleva diferentes valores de α y longitudes de enlace.^{61c}

1.4.12. Nueva parametrización del índice HOMA para heterociclos conjugados: el índice HOMHED

Recientemente resurgió la idea de usar longitudes de enlace experimentales para evaluar los parámetros del índice *HOMA* y se aplicó a sistemas conjugados con enlaces C-C, C-N, C-O, C-S, N-N, N-O y N-S.⁶² Las longitudes de enlace experimentales utilizadas para la estimación de los nuevos parámetros del *HOMA* (R_s , R_d , R_{opt} y α) fueron obtenidas en bases de datos de difracción de rayos X y de neutrones⁶³ como

valores medios para cada tipo de enlace. Los parámetros resultantes se muestran en la Tabla 6.

Los parámetros del *HOMHED* se compararon con los del *HOMED*^{61c} y los del *HOMA* (1993),⁶⁴ y se aplicaron a 16 sistemas moleculares que contenían los enlaces que aparecen en la Tabla 6. Se observaron diferencias significativas entre el *HOMA* (1993) y el *HOMHED* en los sistemas con enlaces C-O y C-N. Los valores de *HOMHED* del oxazol y de la pirimidina fueron 0,654 y 0,995, respectivamente.⁶² La diferencia de aromaticidad de estos compuestos, a tenor de los valores de *HOMHED*, parece menor de la esperada. Esto se debe a la diferente naturaleza de los enlaces tomados como referencia para estimar los parámetros R_{opt} y α en el *HOMA* (1993) y en el *HOMHED*. Para el *HOMA* (1993) los sistemas de referencia de los enlaces C-C, C-O y C-N fueron el 1,3-butadieno, el monómero del ácido fórmico y la amidina, todos ellos afectados por el efecto de resonancia. En el modelo de Frizzo y Martins,⁶² como en el caso del *HOMED*,^{61c} los enlaces sencillos R_s estaban formados por átomos con hibridación sp^3 y eran mucho más largos, lo que condujo a menores valores de α .

Tabla 6. Parámetros del índice *HOMHED*.

Tipo de enlace	R_s (Å)	R_d (Å)	R_{opt} (Å)	α
C-C	1,530	1,316	1,387	78,6
C-N	1,484	1,271	1,339	87,4
C-O	1,426	1,210	1,282	77,2
C-S	1,819	1,559	1,672	74,4
N-N	1,454	1,240	1,311	78,6
N-O	1,463	1,218	1,300	60,0
N-S	1,765	1,541	1,616	71,7

1.4.13. Desplazamiento químico independiente del núcleo (*NICS*)

Además de los índices que acabamos de describir, un criterio magnético, el desplazamiento químico independiente del núcleo (*NICS*),⁶⁴ se ha convertido en la prueba de aromaticidad más utilizada debido a su sencillez y eficiencia. Su utilización ha permitido resolver algunas cuestiones químicas importantes y se han desarrollado nuevos sistemas aromáticos.

Los *NICS* surgen como consecuencia del estudio de los efectos de las corrientes de anillo sobre los desplazamientos químicos del Li^+ y del comportamiento de los hidrógenos situados en posiciones puente por encima de anillos aromáticos, así como en

el interior de los grandes anulenos. Sin embargo, estos núcleos sonda (H, Li) también pueden perturbar las funciones de onda del sistema estudiado. Para evitar estas interferencias se estudió el desplazamiento químico absoluto de un núcleo virtual.

Utilizando la terminología propia de la RMN, el *NICS* se define como el apantallamiento magnético cambiado de signo calculado en puntos seleccionados cercanos a una molécula. Los *NICS* se suelen calcular en el centro de un anillo (media no ponderada de las coordenadas de los átomos pesados), en puntos por encima de la molécula, e incluso en forma de superficie alrededor de la molécula. Los valores negativos (es decir, apantallamientos magnéticos) de los *NICS* encontrados en el interior de anillos o cavidades indican la presencia de corrientes de anillo diatrópicas inducidas o "aromaticidad", mientras que los valores positivos (es decir, desapantallamientos magnéticos) denotan corrientes anillo paratrópicas o "antiaromaticidad".

Al estar basados directamente en la deslocalización de electrones, la esencia de la aromaticidad, los *NICS* tienen varias ventajas sobre otros criterios de aromaticidad:

(a) Los *NICS* no necesitan compuestos de referencia ni ecuaciones isodésmicas para su evaluación.

(b) A diferencia de la exaltación de la susceptibilidad magnética, A , que depende del cuadrado de la superficie del anillo, los *NICS* sólo dependen moderadamente del tamaño del anillo. En cambio, dependen del número de electrones π . Los sistemas con 10 electrones π , como el dianión ciclooctatetraenuro, dan valores significativamente más altos que los que tienen 6 electrones π , como el dicatión ciclooctatetraenilo.

(c) Los *NICS* correlacionan bien con otros índices aromaticidad basados en otros criterios magnéticos, enérgicos y geométricos.

(d) Los *NICS* se pueden calcular fácilmente utilizando programas estándar químico-cuánticos como Gaussian09. En este paquete de programas, los valores de los *NICS* pueden calcularse siguiendo el procedimiento mostrado en la Figura 7.



Figura 7. Protocolo para el cálculo computacional de los *NICS*

1.5. Efecto del enlace de hidrógeno asistido por la resonancia en compuestos que presentan tautomería prototrópica

La aromaticidad y la tautomería de los sistemas heterocíclicos han sido estudiadas y revisadas por Katritzky y Elguero durante los últimos cuarenta años.⁶⁵ La información bibliográfica sobre los equilibrios tautoméricos de los sistemas acíclicos es tan abundante como la relativa a los heterociclos.⁶⁶ Se han estudiado miles de sistemas tautoméricos cíclicos y acíclicos aplicando diferentes métodos experimentales y computacionales. La mayor parte de estos estudios se centró en la estimación de las preferencias tautoméricas, en la investigación de los efectos de los sustituyentes y de los disolventes, en el análisis de las estabilidades intra- e intermoleculares, en la explicación de las reactividades, en su aplicación a la síntesis orgánica, etc. Los investigadores de los sistemas tautoméricos han observado una estrecha relación entre las interconversiones tautoméricas y los cambios en la estructura electrónica, en la distribución de la densidad electrónica y en las propiedades ácido-base, que a su vez están relacionadas con la deslocalización de los electrones π .

El enlace de hidrógeno es uno de los factores más importantes que gobiernan los equilibrios tautoméricos. Las energías de los enlaces de hidrógeno oscilan entre 2 y 15 kcal mol⁻¹, y en el caso de interacciones muy fuertes pueden incluso ser mayores de 20 kcal mol⁻¹.⁶⁷ Estos valores explican en parte por qué la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos X-H e Y tautoméricos cambia a menudo las preferencias tautoméricas en sistemas en los que las energías de tautomerización absolutas oscilan entre 0 y 20 kcal mol⁻¹.

Estas situaciones ocurren incluso en sistemas muy sencillos como los compuestos 1,3-dicarbonílicos (X = Y = O), las β -tioacetonas (X = O; Y = S), las β -cetoiminas (X = O; Y = NR), las β -diiminas (X = N; Y = NR), etc., y también en bases de Schiff más complejas, donde los grupos X-H e Y están separados por espaciadores conjugados planos constituidos por tres átomos (por ej., -CH=CH-CH=) (Esquema 16).

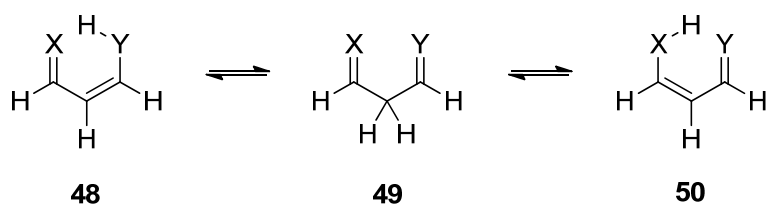
Esta separación hace al sistema muy flexible y sensible a los efectos internos y externos. Una cadena de cinco miembros puede cambiar fácilmente su conformación y adoptar una estructura cíclica en la que se forma un puente X-----H-Y (o X-H-----Y) intramolecular o una conformación de cadena abierta en la que sólo son posibles enlaces de hidrógeno intermoleculares. Dependiendo del entorno, puede haber competencia

entre los enlaces de hidrógeno inter- e intramoleculares. La fortaleza de estas interacciones queda determinada por la naturaleza de los átomos X e Y (es decir, por sus electronegatividades, sus cargas atómicas netas y su conjugación) y también por la naturaleza de los centros activos del entorno.

En la mayoría de los sistemas abiertos de cinco miembros, los enlaces de hidrógeno entre los grupos X y H-Y (o X-H e Y) son muy fuertes. Para explicar por qué se forman estos enlaces de hidrógeno tan fuertes, Gilli y col.^{49,52a,g,68} propusieron el modelo del *enlace de hidrógeno asistido por resonancia*, al que denominaron *RAHB* (acrónimo de Resonance-Assisted Hydrogen Bonding) que ha sido aplicado con éxito a muchos sistemas tautoméricos.^{49,54,68,69} Este modelo muestra que el enlace de hidrógeno se intensifica por su interacción con el enlace π heteroconjugado. Un simple tratamiento matemático basado en este modelo permite estimar las energías de los enlaces de hidrógeno. Su magnitud es de 10-20 kcal mol⁻¹ o incluso mayor. Desgraciadamente, la energía asociada al enlace de hidrógeno no es físicamente observable y no puede medirse. Alkorta y col.⁷⁰ demostraron mediante un detallado análisis de las propiedades magnéticas de los sistemas que contenían oxígeno, que ni las constantes de acoplamiento ni los desplazamientos químicos proporcionaban pruebas evidentes de la existencia del efecto *RAHB*.

Algunos grupos también han centrado su atención en la forma de la función de energía potencial correspondiente a la migración del protón en el puente X-H-----Y.⁷¹ Se ha sugerido que en aquellos casos en los que las distancias X-----Y son muy pequeñas (es decir, menores de 2,50, 2,65 y 2,63 Å para los sistemas O-----O, O-----N y N-----N, respectivamente), el protón está confinado en un pozo de potencial sin barrera o en un doble pozo de potencial con una barrera de potencial muy baja para la transferencia del protón entre los grupos dador y aceptor. En estos casos, los enlaces de hidrógeno son muy fuertes.

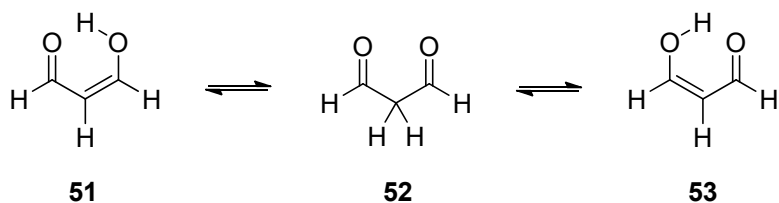
Para los sistemas pentadiénicos de fórmula general X=CH-CH=CH-YH (Esquema 16) existen tres posibles tautómeros, entre los que tienen lugar tres tipos de interconversiones tautoméricas: dos desplazamientos 1,3 de protón ($48 \rightleftharpoons 49$ o $49 \rightleftharpoons 50$) y un desplazamiento 1,5 de protón ($48 \rightleftharpoons 50$).



Esquema 16. Interconversiones tautoméricas en sistemas pentadiénicos de fórmula general $X=CH-CH=CH-YH$.

Los tautómeros **48** y **50** pueden presentar un puente de hidrógeno intramolecular entre X y HY o entre Y e HX, respectivamente. Esta interacción, que suele ser de naturaleza *RAHB*, estabiliza la estructura quelatada y favorece la transferencia del protón.

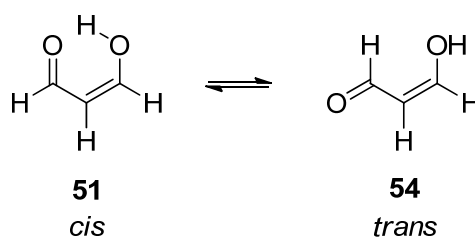
El malondialdehído, que contiene dos grupos carbonilo separados por el grupo metileno, es el ejemplo más sencillo de un sistema en el que puede haber tres transferencias de protones (Esquema 17).



Esquema 17. Interconversiones tautoméricas en el malondialdehído.

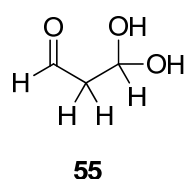
Dos desplazamientos 1,3 idénticos ($\text{51} \rightleftharpoons \text{52}$ y $\text{52} \rightleftharpoons \text{53}$) corresponden a las interconversiones cetona-enólicas y el desplazamiento 1,5 ($\text{51} \rightleftharpoons \text{53}$) corresponde a una interconversión cetona-hidroxi. Por lo tanto, de los tres tautómeros [una dicetona (**52**) y dos enolonas (**51** y **53**)] las dos enolonas son idénticas y el desplazamiento 1,5 de protón ocurre a través de un puente O-H-----O simétrico.

En disolución acuosa el malondialdehído está completamente enolizado y es tan ácido como los ácidos carboxílicos.⁷² Esto contrasta con las β -dicetonas alifáticas que solo se enolizan un 10-20% en agua y son ácidos débiles como los fenoles. Mediante RMN se demostró que la enolona del malondialdehído y sus alquilderivados adoptan la forma cíclica **51** (denominada *cis*) en disolventes no acuosos y una conformación de cadena abierta **54** (denominada *trans*) en disolventes acuosos (Esquema 18).⁷³



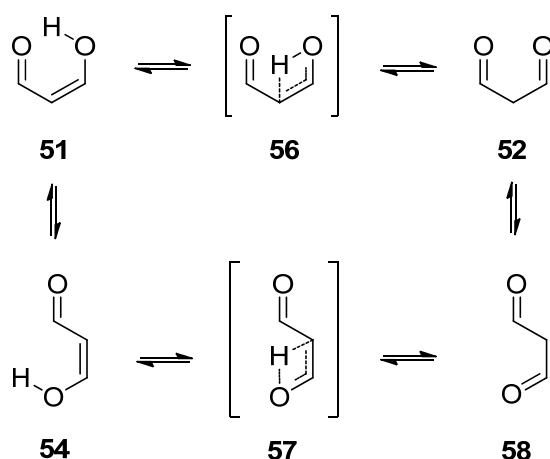
Esquema 18. Conformaciones más estables de la enolona del malondialdehído en disolución.

La forma dicarbonílica del malondialdehído (**52**) no fue detectada en disolución clorofórmica y la forma gem-diólica **55** tampoco se detectó en disolución acuosa.



La ausencia de la forma dicarbonílica **52** es consistente con un intercambio muy rápido del protón entre los oxígenos terminales y descarta su ubicación sobre el carbono central. Los estudios de microondas demostraron que en fase de vapor el malondialdehído existe en forma de *cis*-enolona plana enlazada intramolecularmente con dos configuraciones tautoméricas equivalentes en equilibrio (**51** \rightleftharpoons **53**).⁷⁴ Los espectros IR en fase de vapor y de moléculas aisladas en matrices están de acuerdo con la estructura determinada por microondas.⁷⁵ Estos resultados también son consistentes con los estudios de IR lejano de alta resolución.⁷⁶ Simulaciones de dinámica molecular mostraron además que la transferencia del protón entre las dos formas idénticas **51** y **53** ocurre mediante efecto túnel⁷⁷ a temperatura ambiente a través de una barrera de energía potencial relativamente baja (6-7 kcal mol⁻¹).⁷⁸ Diferentes cálculos semiempíricos y *ab initio* también confirmaron que los tautómeros **51** y **53** están estabilizados por un enlace de hidrógeno intramolecular y son las formas más estables.⁷⁹

En 2000, Delchev y Nikolov⁸⁰ consideraron diferentes tipos de transferencias 1,3 de protón (Esquema 19) mediante cálculos HF/6-311G(d,p) y encontraron una barrera de energía más baja para la formación de la estructura de transición **56** (77 kcal mol⁻¹) que para la formación de la estructura de transición **57** (130 kcal mol⁻¹).



Esquema 19. Conversión de la enolona en la dicetona del malondialdehído mediante dos tipos de transferencia 1,3 de protones.

Esta observación indicó que la transferencia 1,3 del protón es mucho menos probable que el desplazamiento 1,5. El enlace de hidrógeno intramolecular de la enolona **51** incrementa tanto la deslocalización electrónica que el índice *HOMA* de las geometrías optimizadas a nivel HF/6-311G(d,p) aumenta de un valor negativo de -1,669 para el dialdehído de cadena abierta **58** a un valor positivo de 0,323 para **51**. Esta deslocalización electrónica de la enolona ha sido muy bien descrita mediante cálculos de alto nivel MP2 y DFT (B3LYP) y el conjunto de bases 6-311++G(2df,2p). Estos cálculos conducen a mayores valores de *HOMA* (0,668 y 0,675, respectivamente),⁸¹ cercanos a los observados para compuestos aromáticos que contienen átomos de oxígeno.^{15d} Por ello, la forma enolónica **51** del malondialdehído pueda ser catalogada como un compuesto cuasi-heteroaromático con una fuerte deslocalización electrónica. La sustitución de los grupos CH del malondialdehído por átomos de nitrógeno influye fuertemente en la deslocalización electrónica de la forma enolónica (Tabla 7).

Tabla 7. Índices *HOMA* y energías de tautomerización (kcal mol⁻¹) de derivados nitrogenados del malondialdehído estimadas a nivel B3LYP/6-311+G(2df,2p).

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{O}-\text{H} \\ | \\ \text{A} \quad \text{B} \quad \text{C} \\ // \quad // \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} & \rightleftharpoons & \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \\ | \quad | \quad | \\ \text{A} \quad \text{B} \quad \text{C} \\ // \quad // \quad // \\ \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array} \\
 \mathbf{59} & & \mathbf{60}
 \end{array}$$

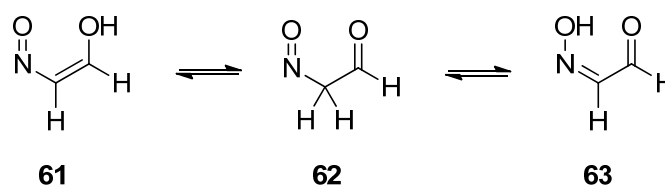
A	B	C	<i>HOMA</i> (59)	<i>HOMA</i> (60)	$\Delta HOMA$	ΔE_T
CH	CH	CH	0,675	0,675	0	0
CH	N	CH	0,779	0,779	0	0
N	CH	N	0,769	0,769	0	0
N	N	N	-0,586	-0,586	0	0
N	CH	CH	0,448	0,937	0,489	7,9
N	N	CH	0,512	0,778	0,266	4,6

Generalmente los valores de *HOMA* calculados a nivel B3LYP/6-311++G(2df,2p) aumentan en los derivados nitrogenados excepto cuando todos los grupos CH están sustituidos por nitrógenos ($\text{HO-N=N-N=O} \rightleftharpoons \text{O=N-N=N-OH}$), en cuyo caso la deslocalización electrónica desaparece completamente y el *HOMA* se vuelve negativo.

Sólo en los compuestos con suficiente simetría, en los que las dos formas *cis* son idénticas, las diferencias de índices de *HOMA* y de energía de los tautómeros son nulas.

En los compuestos asimétricos, estos parámetros geométricos y energéticos no son nulos y parece que las preferencias tautoméricas no se corresponden con los índices *HOMA*. El tautómero energéticamente favorecido (**59**), que presenta un puente A-O-H-----O=C, tiene un *HOMA* menor que **60**, con un puente A=O-----H-O-C, lo que sugiere que el efecto *RAHB* y la deslocalización electrónica no son los factores principales que determinan las preferencias en los sistemas quelatados, sino que sólo pueden explicar que las formas cíclicas son más estables que los tautómeros de cadena abierta.

Otros factores, como las diferencias de estabilidad de los grupos funcionales (por ej., grupos oxima y nitroso) parece que desempeñan un papel importante. Entre los derivados nitrogenados del malondialdehído sólo ha sido investigado⁸² el nitrosoacetaldehído (**62**), que se interconvierte por transferencias 1,3 y 1,5 de protón en alcohol nitrosovinílico (**61**) y en la monooxima del glioxal (**63**) (Esquema 20).



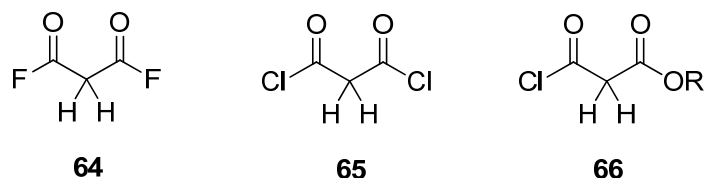
Esquema 20. Interconversiones tautoméricas en el nitrosoacetaldehído.

Los cálculos *ab initio* indicaron que la estructura quelatada de la monooxima del glioxal está más favorecida que la estructura quelatada del alcohol nitrosovinílico. El nitrosoacetaldehído de cadena abierta es la estructura que tiene mayor energía. Ésto está de acuerdo con los resultados experimentales, que también muestran que los nitrosocompuestos generalmente adoptan la forma de sus monooximas tautómeras en conformación *cis* o *trans* tanto en fase gaseosa como en disolución o estado sólido.^{1a}

Krygowski y col.^{51a} investigaron el efecto de los sustituyentes sobre la deslocalización electrónica en derivados del malondialdehído y analizaron la deslocalización electrónica utilizando los indicadores *HOMA* y *NICS* de los fluoroderivados y cloroderivados de la *cis*-enolona de los malondialdehídos monosustituídos en el carbono carbonílico o en el carbono α , encontrando que la cuasi-aromaticidad del sistema depende fuertemente del sustituyente y de su posición. Los valores de *HOMA* correlacionaban bien con la energía de los enlaces de hidrógeno intramoleculares pero sólo si los cálculos incluían correlación electrónica [MP2/6-311++G(d,p)]. Los valores de *NICS(0)* y *NICS(1)* no mostraron esta correlación. Los índices *NICS(0)* y *NICS(1)* fueron próximos a cero debido a la ausencia de corriente de anillo, típica de los sistemas aromáticos.

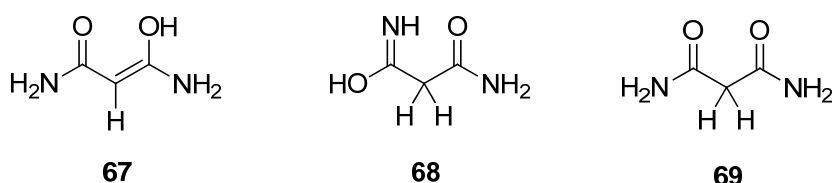
Como era de esperar, la sustitución del hidrógeno por litio en las *cis*-enolonas condujo a un gran aumento de la deslocalización electrónica π , y los valores del índice *HOMA* de todos los derivados litiados fueron excepcionalmente grandes ($>0,93$).

Casos particulares son los derivados del malondialdehído con los denominados sustituyentes “inorgánicos” en los carbonos carbonílicos. Los átomos de flúor y cloro unidos al carbono carbonílico del difluoruro de malonilo (**64**) y dicloruro de malonilo (**65**) aumentan la preferencia por las formas dicarbonílicas abiertas.⁸³

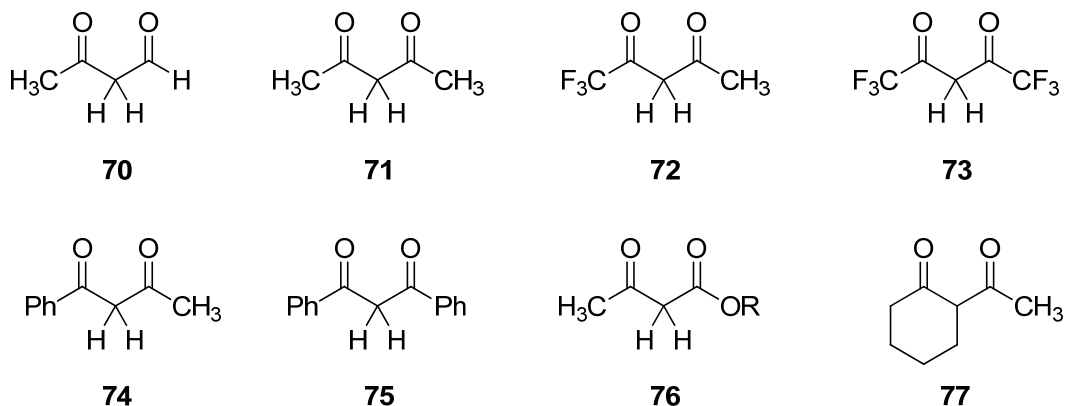


Los ésteres alquílicos del cloruro de malonilo (**66**) adoptan exclusivamente las formas dicarbonílicas.⁸⁴

La enolona de la malondiamida (**67**) y el cetoiminol (**68**) también tienen energías más altas que la forma dicarbonílica (**69**) y no se observó la forma enólica de esta molécula en sus espectros IR, Raman y RMN registrados en estado sólido o en disolventes orgánicos.⁸⁵ La forma enólica (**67**) solo se ha descrito para la malondiamida en disolución acuosa.⁸⁶



Sustituyentes “orgánicos” como los grupos metilo, trifluorometilo, fenilo, metoxilo o etoxilo unidos al carbono carbonílico como en el acetilacetaldehído (**70**),⁷³ acetilacetona (**71**),⁸⁷ trifluoroacetilacetona (**72**),⁸⁸ hexafluoroacetilacetona (**73**),⁸⁹ benzoilacetona (**74**),⁹⁰ dibenzoilmetano (**75**),⁹¹ o acetoacetato de alquilo (**76**),⁹² originan un alto porcentaje de forma enólica cíclica con un puente de hidrógeno asimétrico.



En general la población de estas formas disminuye al aumentar la constante dieléctrica del disolvente.⁹³ La barrera de energía que separa las formas enólicas cíclicas es muy pequeña y, por ello, estos derivados muestran una rápida tautomería ceto-enólica con la excepción de la 2-acetilciclohexanona (**77**), para la que la interconversión ceto-enólica parece ser una reacción lenta.⁹⁴

Koltsov y col.⁹⁵ investigaron la influencia de diferentes factores internos y externos sobre los equilibrios tautoméricos rápidos de compuestos 1,3-dicarbonílicos asimétricamente sustituidos en el carbono carbonílico y en el carbono α y encontraron que la transferencia 1,5 de protón en las enolonas cíclicas parece ser independiente de la polaridad del disolvente. Sin embargo la población de los dos tautómeros es muy sensible a las propiedades electrónicas de los sustituyentes de los sistemas conjugados. Los 1,3-cetoaldehídos enolizan principalmente a través del grupo formilo, mientras que la enolización de las benzoilacetonas es más probable a través del grupo benzoilo y esta probabilidad aumenta con la presencia de sustituyentes atractores de electrones. Para describir la relación entre las energías relativas y las constantes de los sustituyentes se aplicó la ecuación de Hammett, y la importancia de los efectos estéricos de los sustituyentes sobre los equilibrios tautoméricos fue descrita por Jios y Duddeck.⁹⁶

El análisis conformacional de las formas enolónicas del malondialdehído, acetilacetona y hexafluoroacetilacetona ha proporcionado más información sobre los

derivados dicarbonílicos. Describiendo la conformación de los tres grupos de cuatro átomos de la cadena de enolona como C (*cis*) y T (*trans*), este análisis condujo a ocho isómeros: una enolona cíclica quelatada (CCC) y siete isómeros de cadena abierta no quelatados (CCT, CTC, CTT, TCC, TCT, TTC y TTT) (Figura 8).^{75a,89b,97}

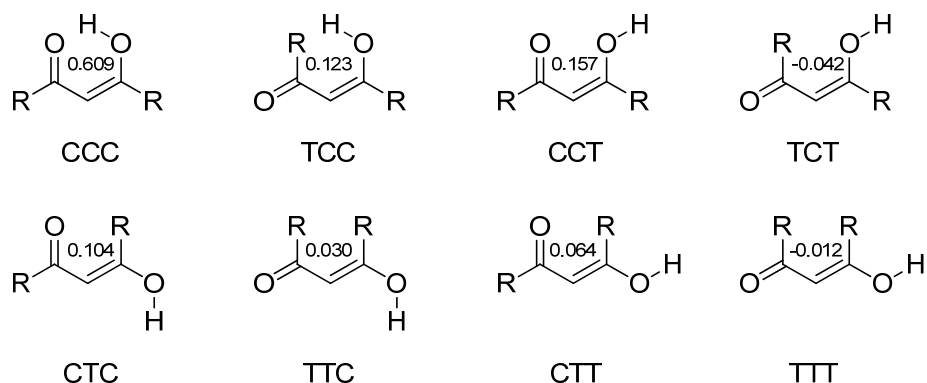
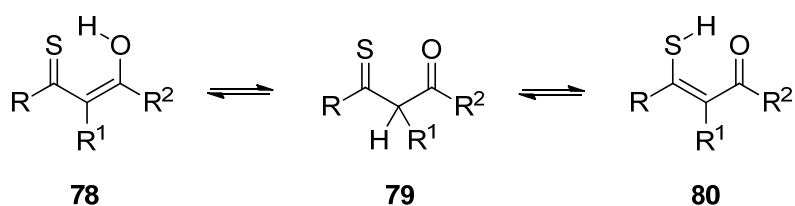


Figura 8. Estructuras de los ocho posibles isómeros enólicos de las 1,3-dicetonas e índices HOMA de la acetilacetona ($\text{R} = \text{CH}_3$) estimados a nivel B3LYP/6-31G(d).

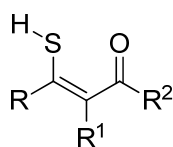
Un examen detenido de los parámetros geométricos confirmó que la forma quelatada CCC presentaba mayor deslocalización electrónica que las estructuras de cadena abierta. La forma CCC era la favorecida en fase gaseosa. Su energía era algunas kcal mol^{-1} más baja que la de la forma ceto. Las otras formas enólicas tienen energías más altas que la de la forma ceto y no se observaron en los espectros de IR registrados a baja temperatura en matrices de argón. Nakata y col.^{89b,97c} identificaron algunos isómeros enólicos menos estables utilizando el mismo método pero irradiando la forma quelatada CCC más estable con luz UV. En estas condiciones la acetilacetona isomeriza a las formas CTC, TCT y TTC y la hexafluoroacetilacetona isomeriza a la forma CCT.

Interesantes equilibrios tautoméricos se han observado en los sistemas pentadiénicos asimétricos. Las β -tioxcetonas (**79**) isomerizan a las formas de enoltiona (**78**) y enotiolona (**80**) más estables (Esquema 21) mediante dos desplazamientos 1,3 y un desplazamiento 1,5 de protón.



Esquema 21. Equilibrios tautoméricos de las β -tioxcetonas.

En general, el tautómero quelatado **78** cuya conformación es similar a la de la forma CCC de la Figura 8 parece ser la forma termodinámicamente más estable a temperatura ambiente como demuestran los datos de difracción de rayos X y neutrones, las espectroscopías UV, IR y RMN y diversos cálculos químico-cuánticos.⁹⁸ Sin embargo, basándose en experiencias de RMN en disolución, Hansen y col.⁹⁹ han propuesto un equilibrio entre las formas **78** y **80** con una barrera de interconversión muy baja. Las medidas realizadas a baja temperatura indicaron la presencia de tres tautómeros, las dos formas quelatadas **78** y **80** y una enotiolona de cadena abierta no quelatada (**81**) con el grupo mercapto rotado 180° respecto a la forma quelatada.

**81**

Mó y col.¹⁰⁰ en una investigación teórica sobre el malondialdehído, tiomalonaldehído y sus seleno- y teluroderivados asimétricos consideraron no sólo los ocho isómeros de las enotiolona y enoltionona tautómeras sino también cuatro isómeros del β-tioalaldehído (Figura 9).

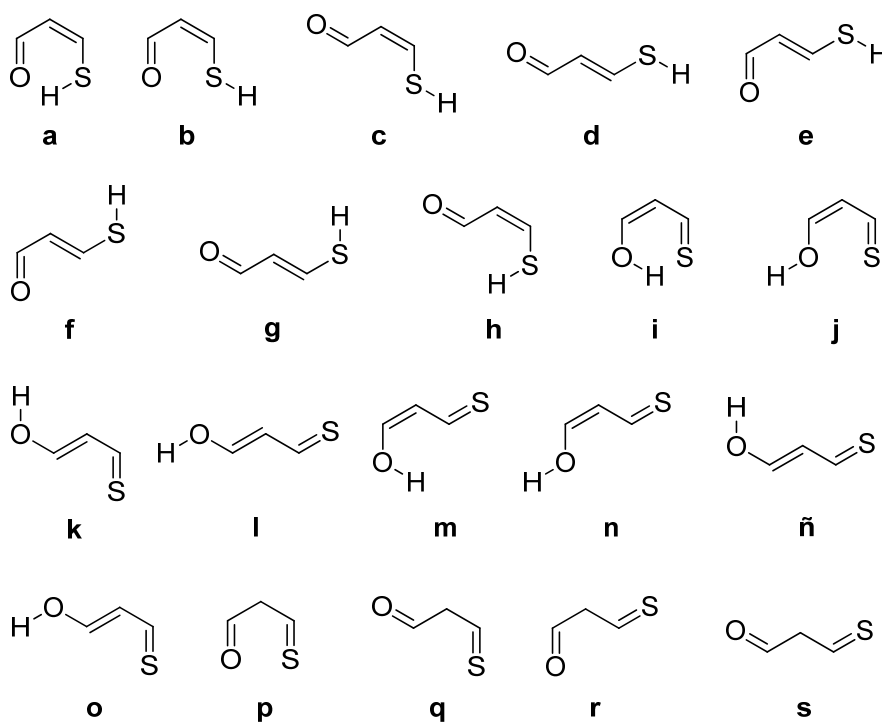


Figura 9. Estructuras de las enotiolonas (**a - h**), enoltiononas (**i - o**) y β-tioalaldehídos (**p - s**) isómeras del tiomalonaldehído.

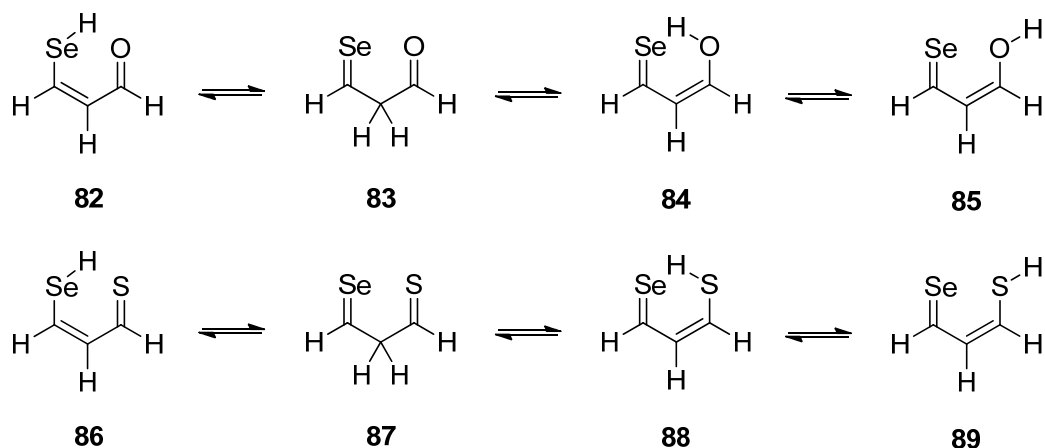
A nivel G2(MP2) encontraron que la enotiolona **a** y la enoltionona **i** eran los isómeros más estables. La diferencia de energía fue de sólo 0,2 kcal mol⁻¹ favorable a la enotiolona. Se demostró que las interacciones por puente de hidrógeno específicas entre el soluto y el disolvente no podían ser ignoradas. Cuando el átomo de hidrógeno implicado en el puente de hidrógeno intramolecular se substituyó por deuterio, el orden de estabilidad cambió y la enoltionona quelatada **i** se volvió más estable que la enotiolona **a** (0,5 kcal mol⁻¹). El enlace de hidrógeno de la enoltionona parece ser más estable que el de la enotiolona. Estos enlaces de hidrógeno intramoleculares estabilizan las estructuras quelatadas y aumentan la deslocalización electrónica.

Los índices *HOMA* estimados a nivel MP2/6-31+G(d,p) para las geometrías encontradas de la enotiolona, enoltionona y el correspondiente estado de transición fueron 0,585, 0,715 y 0,957, respectivamente, lo que indica una casi completa deslocalización electrónica en el estado de transición y mayor deslocalización electrónica en la enoltionona que en la enotiolona.

Es de destacar que los isómeros no quelatados **d** y **g** tienen una energía próxima a la de la enotiolona quelatada más estable, siendo el valor de $\Delta E + ZPVE$ inferior a 0,5 kcal mol⁻¹. La barrera de energía para el desplazamiento 1,5 de protón en el sistema enotiolona-enoltionona es pequeña en comparación con la de los desplazamientos 1,3 de protones en los sistemas tioacetona-enotiolona y tioacetona-enoltionona.¹⁰¹

En los seleno- y teluroderivados del malondialdehído y tiomalonaldehído se encontró que las formas ceto eran menos estables que las formas enólicas.^{100c,d}

El selenomalonaldehído (**83**) y el selenotiomalonaldehído (**87**) adoptan preferentemente las estructuras quelatadas **84** y **88**, respectivamente. El segundo mínimo local de la superficie de energía potencial corresponde a las estructuras **85** y **89** estabilizadas por interacciones O-----Se y S-----Se observadas previamente por Minyaev y Minkin (Esquema 22).¹⁰²



Esquema 22. Equilibrios tautoméricos del selenomalonaldehído y selenotiomalonaldehído.

Debido a la menor fortaleza de los enlaces de hidrógeno de los seleno- y teluroderivados, en estos últimos los isómeros más estables son las formas análogas a **85** y **89** estabilizadas por interacciones X-----Te. Las estructuras quelatadas tienen energías ligeramente más bajas. Mó y col.^{100b} indicaron además que los sustituyentes de los átomos de carbono, especialmente de los carbonos unidos a heteroátomos, influyen de manera importante en el enlace de hidrógeno intramolecular y en la deslocalización electrónica y por ello, también, en las preferencias tautoméricas de los sistemas asimétricos.

Independientemente, Fischer y Fabian¹⁰³ llegaron a la misma conclusión cuando investigaban la acetilacetona (**71**) y su tioanálogo al mismo nivel de teoría. La *cis*-enoltionona quelatada tiene menor energía libre que la *cis*-enotiolona quelatada [$\Delta G = 0,3$ kcal mol⁻¹ a nivel G2(MP2)] y el enlace de hidrógeno O-H-----S parece ser más fuerte que el S-H-----O. El análisis de los índices *NICS* calculados para los isómeros enólicos (Figura 10) a nivel GIAO-RHF6-31+G(d)//RB3LYP/6-311++G(d,p) condujo a una conclusión diferente a la obtenida a partir de la resonancia clásica y de los modelos *RAHB*, esto es, que no hay evidencias de deslocalización electrónica en las estructuras enólicas quelatadas. Los valores de *NICS*, que son cero incluso en el estado de transición, están fuera del rango de las estructuras aromáticas típicas (menos de -3 ppm). De acuerdo con ello estos derivados no serían aromáticos. Sin embargo, a partir de los índices *HOMA* estimados para las geometrías RB3LYP, que son parecidas a las experimentales, se llega a una conclusión diferente.¹⁰³

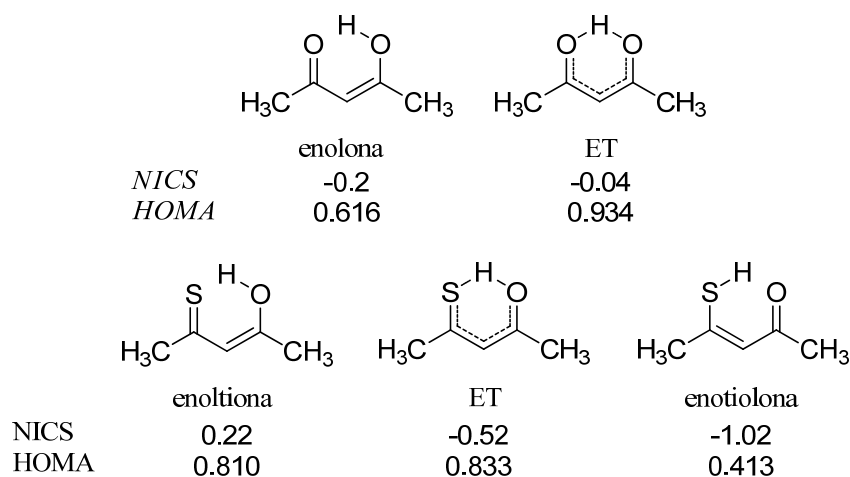
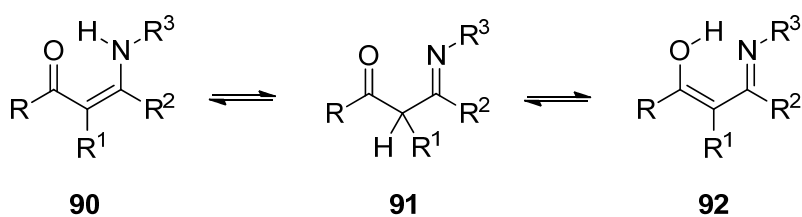


Figura 10. Comparación de los índices *NICS* y *HOMA* [B3LYP/6-311++G(d,p)] de los tautómeros enólicos y estados de transición (ET) de la acetilacetona y de la tioacetilacetona.

Todos los índices *HOMA* son positivos y muy alejados de cero, lo que confirma la deslocalización electrónica en las estructuras cíclicas. Esto sugiere que el índice geométrico *HOMA* describe la deslocalización electrónica de los sistemas tautoméricos *RAHB* mejor que el índice magnético *NICS* debido a la ausencia de corriente de anillo en estos sistemas.

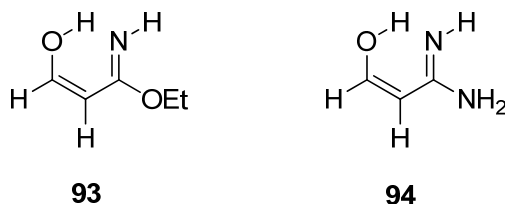
Las β -carbonilenaminas (**90**) son otro tipo de sistemas pentadiénicos tautoméricos en el que tienen lugar tres transferencias de protones, dos desplazamientos 1,3 de protón [enamina-imina (**90** \rightleftharpoons **91**) y ceto-enol (**91** \rightleftharpoons **92**)] y un desplazamiento 1,5 de protón [enaminona – enolimina (**90** \rightleftharpoons **92**)] (Esquema 23).



Esquema 23. Equilibrios tautoméricos de las β -carbonilenaminas.

Varios resultados experimentales indican que la enaminona es la forma favorecida para la β -aminoacroleína no sustituida ($R = R^1 = R^2 = R^3 = H$), así como en la mayoría de sus derivados.¹⁰⁴ La β -aminoacroleína cristalina tiene una estructura de cadena abierta no quelatada. Esta estructura también está favorecida en disolventes polares. En los disolventes no polares, la enaminona quelatada por un enlace de hidrógeno intramolecular está en equilibrio con el isómero de cadena abierta no

quelatado, siendo la primera la forma preferida. La enaminona quelatada también es la forma dominante en fase gaseosa. Sin embargo, para algunos α,β -difenilderivados la enaminona quelatada se encuentra favorecida en estado sólido y en disolución.¹⁰⁵ En el caso de las disoluciones etanólicas del 2-benzoilacetimidato y de la 2-benzoilacetimidina, las formas preferidas son las enoliminas quelatadas (**93** y **94**).¹⁰⁶



Estudios semiempíricos y *ab initio*¹⁰⁷ enriquecidos con un detallado análisis conformacional teórico de Buemi y col.¹⁰⁸ han demostrado que la enaminona quelatada (**95**) es la forma más estable de la β -aminoacroleína, aunque el puente O-H-----N (*RAHB*) de la enolimina quelatada (**96**), que es 7 kcal mol⁻¹ menos estable a nivel B3LYP/6-31G(d,p), parece ser el puente de hidrógeno más fuerte. La fortaleza del puente O-H-----N es algo mayor que la del O-H-----O del malondialdehído. La forma cetoiminínica de cadena abierta (**97**) puede estar ausente en la mezcla tautomérica con ΔE_T de aproximadamente 15 kcal mol⁻¹ al mismo nivel de teoría. El orden de estabilidad de los tres tautómeros está de acuerdo con los índices *HOMA* estimados para las geometrías B3LYP (Figura 11).

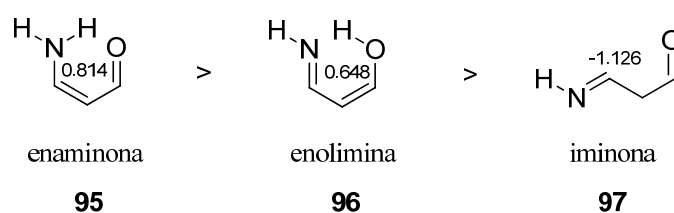
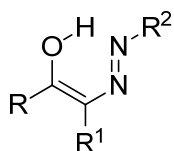
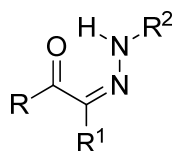


Figura 11. Orden de estabilidad e índices *HOMA* (B3LYP/6-31G(d,p)) de los tres tautómeros más estables de la β -aminoacroleína

Los derivados de la cetohidrazona también pueden formar puentes O-H-----N y N-H-----O (*RAHB*) en las formas quelatadas más estables de azo-enol (**98**) o ceto-hidrazo (**99**), respectivamente, como demostraron Gili y col.^{52b}

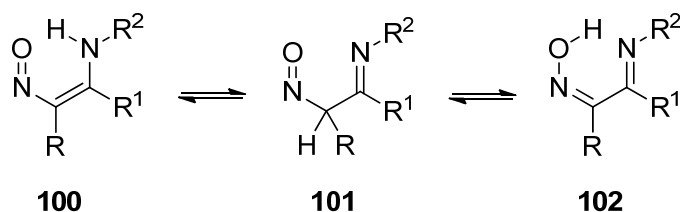


98



99

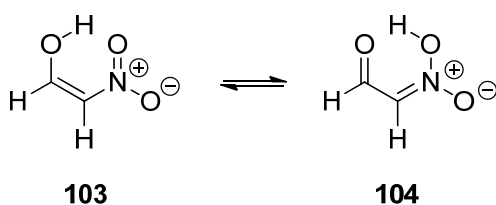
Enlaces de hidrógeno intramoleculares similares (N-H-----O y O-H-----N) se encuentran¹⁰⁹ en las nitrosoiminas (**101**) que se interconvierten en nitrosovinilaminas (**100**) o iminoximas (**102**) más estables (Esquema 24).



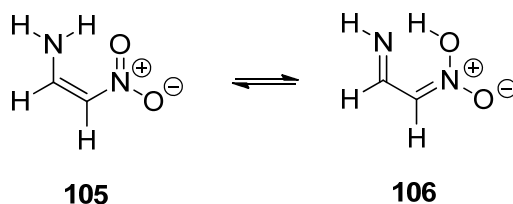
Esquema 24. Equilibrios tautoméricos de las nitrosoiminas.

Se observa un rápido equilibrio entre las iminoximas quelatada (**102**) y de cadena abierta y la nitrosovinilamina (**100**), que depende de la polaridad del disolvente y de la temperatura. Se encontraron tres ejemplos de nitrosovinilaminas en estado sólido con enlaces de hidrógeno excepcionalmente fuertes con distancias O-----N de aproximadamente 2,58 Å.^{109b}

Para el 2-nitroetenol (**103**) (Esquema 25) y la 2-nitrovinilamina (**105**) (Esquema 26) Lammertsma y Bharatam¹¹⁰ encontraron barreras [G2(MP2)] de 5 y 13,2 kcal mol⁻¹ para la transferencia 1,5 de protón en las respectivas estructuras quelatadas que junto con las cortas distancias O-----O y N-----O, son indicativas de fuertes enlaces de hidrógeno en estas moléculas.



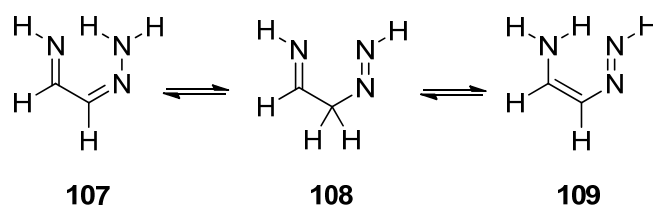
Esquema 25. Equilibrio tautomérico del 2-nitroetenol.



Esquema 26. Equilibrio tautomérico de la 2-nitrovinilamina.

El método de la barrera de rotación propuesto por Buemi y Zuccarello¹¹¹ proporcionó más información sobre las estabilidades de diversos enlaces de hidrógeno intramoleculares.

El enlace de hidrógeno simétrico N-H-----N de la forma quelatada del formazano (**107**) (Esquema 27) estudiado por Buemi y col.¹¹² es más débil que el puente de hidrógeno simétrico O-H-----O del malondialdehído.



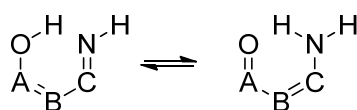
Esquema 27. Equilibrios tautoméricos del formazano.

Las estructuras quelatadas (**107** y **109**) y no quelatadas (**108**) del formazano se identificaron en diferentes disolventes a través de sus fenilderivados.¹¹³ Se demostró que el enlace de hidrógeno intramolecular de la estructura quelatada **107** del formazano es responsable del efecto hipsocrómico de la banda de absorción en el UV. Los formazanos quelatados son rojos y los formazanos de cadena abierta son amarillos en disolución. En estado cristalino, el 1,5-difenilformazano (PhNH-N=CH-N=NPh) tiene una estructura de cadena abierta.¹¹⁴ En el caso de 1,5-difenil-1,2,5-triazapentadieno asimétrico (PhNH-N=CH-CH=NPh) se encontró que en un disolvente aprótico poco polar como el cloroformo, la forma quelatada estaba en equilibrio con la estructura de cadena abierta, mientras que en un disolvente aprótico más polar como el dimetil sulfóxido, solo existía la estructura de cadena abierta.¹¹⁵

Estudios DFT [B3LYP/6-311++G(2df,2p)] de sistemas tautoméricos pentadiénicos quelatados que contenían puentes de hidrógeno O-H-----N (o N-H-----O) y N-H-----N y los grupos CH sustituidos por átomos de N, confirmaron que el enlace de

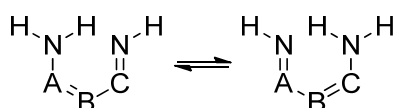
hidrógeno intramolecular aumenta la deslocalización electrónica.⁸¹ En todos los casos, el índice *HOMA* de los tautómeros que surgen de una transferencia 1,5 de protón son positivos y su valor se encuentra en el rango 0,45-0,96. Sin embargo, al igual que se observó para los derivados de los malondialdehídos de cadena abierta, no existe una relación lineal directa entre los parámetros geométricos y energéticos. Las preferencias que se deducen de la deslocalización electrónica estimada a partir de parámetros geométricos no son idénticas a las preferencias tautoméricas previstas a partir de la energía de tautomerización (Tablas 8 y 9).

Tabla 8. Índices *HOMA* y energías de tautomerización (kcal mol⁻¹) de derivados nitrogenados con puente de hidrógeno O-H-----N estimadas a nivel B3LYP/6-311+G(2df,2p).



A	B	C	<i>HOMA</i> (a)	<i>HOMA</i> (b)	$\Delta HOMA$	ΔE_T
CH	CH	CH	0,638	0,800	0,162	-8,1
N	CH	CH	0,480	0,964	0,484	1,7
CH	N	CH	0,778	0,885	0,107	-8,7
CH	CH	N	0,756	0,709	-0,047	-10,3
N	N	CH	0,562	0,854	0,292	-3,8
N	CH	N	0,633	0,906	0,273	-0,3
CH	N	N	0,641	0,817	0,176	-6,8

Tabla 9. Índices *HOMA* y energías de tautomerización (kcal mol⁻¹) de derivados nitrogenados con puente N-H-----N estimadas a nivel B3LYP/6-311+G(2df,2p).

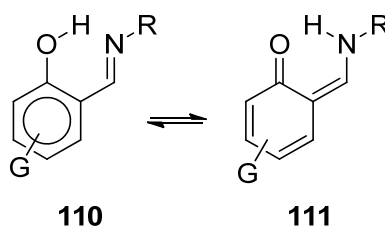


A	B	C	<i>HOMA</i> (a)	<i>HOMA</i> (b)	$\Delta HOMA$	ΔE_T
CH	CH	CH	0,780	0,780	0	0
CH	N	CH	0,891	0,891	0	0
N	CH	N	0,857	0,857	0	0
N	N	N	0,569	0,569	0	0
N	CH	CH	0,720	0,891	0,171	-3,1
N	N	CH	0,837	0,757	-0,080	-1,5

Las bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos *o*-hidroxisustituidos son un caso particular de los sistemas pentadiénicos asimétricos en el que el espaciador entre las funciones tautoméricas es una parte de un anillo aromático (Esquema 28). Se les ha dedicado mucha atención debido a sus interesantes propiedades fotocromáticas,

termocrómicas y solvatocrómicas que pueden encontrar diversas aplicaciones en el desarrollo de dispositivos ópticos de almacenamiento de datos, y en los campos de la electrónica molecular, la fotónica y la informática.^{71,116}

Entre las posibles transferencias de protones que pueden ocurrir en estas bases de Schiff, la más estudiada ha sido la prototropía inducida por una transferencia intramolecular de protón desde el oxígeno hidroxílico al nitrógeno imínico mediante un enlace de hidrógeno O-H-----N que va acompañada de un cambio en la configuración de los electrones π .^{71,117} Estos estudios revelaron que las propiedades fotocromáticas, termocrómicas y solvatocrómicas de las bases de Schiff surgen fundamentalmente de la tautomería prototrópica entre las formas **110** y **111** que ocurre a través de los puentes de hidrógeno intramoleculares O-H-----N y O-----H-N (Esquema 28).^{112,118}



Esquema 28. Equilibrio tautomérico de las bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos *o*-hidroxisustituidos

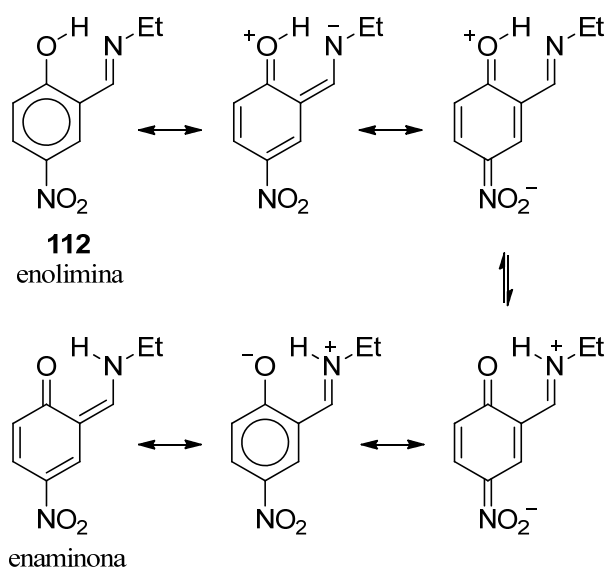
Cuando las distancias O-----N de las bases de Schiff son muy pequeñas la transferencia del protón está gobernada por el efecto túnel.¹¹⁹ Los equilibrios tautoméricos de estas bases de Schiff dependen fuertemente de diversos factores internos, tales como la estructura, los sustituyentes y el enlace de hidrógeno intramolecular, así como de factores externos, como la temperatura, la luz, el disolvente y la presencia de iones.

En los derivados aromáticos, la enolimina suele ser más estable que la correspondiente enamina que está favorecida en el caso de los derivados alquílicos.¹²⁰ Los sustituyentes de los anillos aromáticos parece que tienen un efecto insignificante sobre los equilibrios tautoméricos. Sin embargo existen ejemplos de algunos compuestos que adoptan solamente una forma en estado sólido y de otros compuestos que existen como mezcla de ambos tautómeros en proporciones similares en el cristal.¹²¹ Una situación similar se ha observado en disolución. Algunos derivados adoptan una sola forma tautomérica, pero otros son realmente una mezcla en equilibrio

de ambos tautómeros.^{117a-i,118,120,122} Los equilibrios tautoméricos suelen depender de la polaridad del disolvente. Los disolventes apolares y apróticos desplazan el equilibrio hacia la enolimina (**110**), mientras que la enamionona (**111**) está favorecida en disolventes polares.

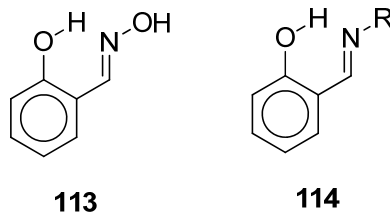
Gilli y col.^{49,52a,68} han sugerido que las bases de Schiff son un caso de sinergia entre la intensidad del enlace de hidrógeno y el grado deslocalización electrónica π . En algunos casos, los efectos inductivos y de resonancia de los sustituyentes atractores de los grupos arilo aumentan la fortaleza del enlace de hidrógeno intramolecular.

Krygowski y col.¹²³ han demostrado que en el caso de la 5-nitro-*N*-salicilidenetilamina (**112**) (Esquema 29) el grupo nitro es responsable de la transferencia espontánea del protón en la molécula y también de la formación de un enlace intramolecular muy fuerte en estado sólido, que probablemente tiene un completo carácter iónico (O-----H-N⁺).



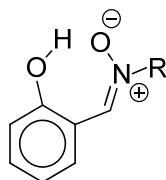
Esquema 29. RAHB y transferencia del protón en la 5-nitro-*N*-salicilidenetilamina

Consecuencia de esta interacción es una notable deformación de la geometría del anillo que origina una disminución de su carácter aromático, que ha sido estimada mediante el cálculo del índice *HOMA* (0,732), bastante más bajo que el del *p*-nitrofenol (0,996) o el de la salicilaldoxamina (**113**) (0,960). A partir de los datos de RMN de estado sólido y de los mapas de densidad electrónica, se ha sugerido que el protón puede ocupar cualquiera de las dos posiciones en el puente O-----H-N⁺.



Para comparar la intensidad del enlace de hidrógeno de las anteriores bases de Schiff con la deslocalización electrónica π , Krygowsky y col.¹²⁴ seleccionaron un espaciador formado por cinco átomos pesados (O, C, C, C, N) y cuatro enlaces (dos C-C, un C-O y un C-N) entre el grupo donador de hidrógeno y el aceptor de hidrógeno (**114**). Para hacer este análisis se calculó el índice *HOMA* de cincuenta geometrías moleculares. La gran diversidad de valores encontrada (0,05-0,65) indicó que la deslocalización electrónica π variaba ampliamente en el espaciador. Sin embargo, al comparar las distancias interatómicas O-----N, que dependen de la fortaleza del enlace de hidrógeno, con los índices *HOMA* calculados, que miden la deslocalización electrónica, no se puso de manifiesto que hubiera dependencia entre la deslocalización de electrones π y la intensidad del enlace de hidrógeno. El factor que más afecta a la deslocalización electrónica en el espaciador parece ser el efecto de los sustituyentes unidos al anillo, uno de cuyos enlaces es parte del espaciador. Los mayores valores de *HOMA*, iguales o superiores a 0,5, se encontraron en los derivados cuyos sustituyentes interaccionaban fuertemente con los grupos OH y C=N del espaciador.

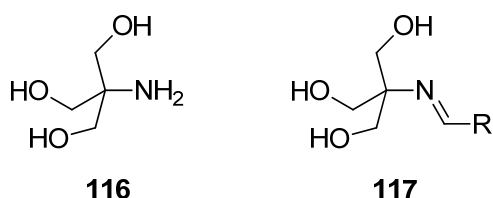
Una ausencia similar de dependencia entre la deslocalización electrónica π y la intensidad del enlace de hidrógeno fue observada por Krygowsky y col.¹²⁵ en los *N*-óxidos de las bases de Schiff (**115**).

**115**

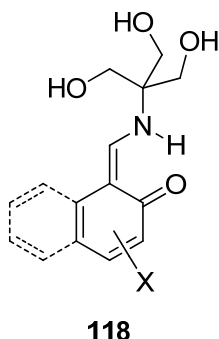
La variación del índice *HOMA* entre 0,2 y 0,6 en un sistema que contenía un espaciador formado por seis átomos pesados (O, C, C, C, N, O) fue indicativa de cambios significativos de la deslocalización electrónica. Sin embargo, estas variaciones no son paralelas a las variaciones de las energías de los enlaces de hidrógeno. Por ello, se ha sugerido que los enlaces de hidrógeno no afectan a la deslocalización electrónica

en el espaciador. A su vez, los valores positivos de los *NICS* calculados para compuestos modelo indicaron falta de aromaticidad, esto es, ausencia de corriente de anillo en estos sistemas. Sin embargo, la sustitución del hidrógeno participante en el enlace de hidrógeno por un catión litio, en un sistema modelo, aumentó significativamente el valor del índice *HOMA* hasta 0,945 y disminuyó el índice *NICS* hasta un valor negativo de -1,7, lo que demostró que el nuevo sistema modificado era ligeramente aromático.

Recientemente, nuestro grupo ha abierto una línea de investigación encaminada a estudiar las estructuras de las bases de Schiff bases (**117**) derivadas del tris(hidroximetil)amino-metano (**116**), denominado de forma abreviada como TRIS.¹²⁶



En el curso de estos estudios hemos comprobado que las bases de Schiff generadas por condensación de derivados del salicilaldehído o del 2-hidroxí-1-naftaldehído con TRIS presentan significativas diferencias estructurales en disolución y en estado sólido. Los datos experimentales pudieron ser confrontados con los procedentes de cálculos teóricos a nivel DFT. La simulación de los retículos cristalinos a nivel B3LYP/6-31G* coincidió con la información aportada por las experiencias de difracción de rayos X que revelaron que los tautómeros más estables eran las formas ceto-enamínicas (**118**).¹²⁷



2. Objetivos

“El que quiera hacer algo encontrará el medio, quien no, una excusa”

Stephen Dolley

En esta Tesis Doctoral nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Realizar un estudio estructural de los 2-arilmalondialdehídos dirigido fundamentalmente a 1) determinar sus conformaciones y configuraciones preferentes, 2) valorar el grado de deslocalización electrónica en cada una de ellas, 3) examinar el efecto de los sustituyentes sobre la deslocalización electrónica y 4) estudiar el proceso de transferencia intramolecular de hidrógeno en las conformaciones quelatadas.
2. Estudiar la conversión de los 2-arilmalondialdehídos en 3-alquil(aril)amino-2-arilacroleínas y 1,5-dialquil(aril)-3-arilvinamidinas por reacción con aminas alifáticas y/o aromáticas y llevar a cabo su estudio estructural y la evaluación de la deslocalización electrónica y el efecto de los sustituyentes sobre la misma.
3. Analizar el proceso de transferencia intramolecular de hidrógeno en las conformaciones quelatadas de las 3-alquil(aril)amino-2-arilacroleínas y 1,5-dialquil(aril)-3-arilvinamidinas.

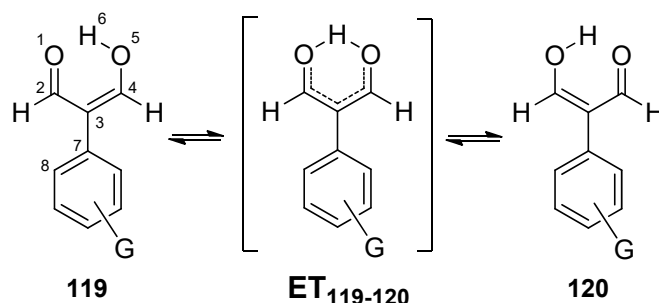
3. 2-Arilmalondialdehídos

“La ilusión despierta el empeño y solamente la paciencia lo termina”

Anónimo

3.1. Estudio estructural de los 2-arilmalondialdehídos

Aunque existe un gran número de publicaciones que trata desde diversas perspectivas el equilibrio tautomérico del malondialdehído y de algunos de sus derivados (véase el capítulo 2. Introducción), hasta donde nosotros sabemos no se ha realizado ningún estudio computacional de los 2-arilmalondialdehídos encaminado a revelar sus preferencias conformacionales y tautoméricas, la influencia de los sustituyentes del grupo arilo sobre la magnitud de la deslocalización electrónica y la fortaleza de los enlaces de hidrógeno O-H----O intramoleculares de las formas quelatadas, o la naturaleza de la transferencia intramolecular de hidrógeno entre dos formas pseudoheterocíclicas equivalentes (Esquema 30).



Esquema 30. Transferencia intramolecular de hidrógeno entre las dos formas pseudoheterocíclicas equivalentes (**119** y **120**) de un 2-arilmalondialdehído.

Con este fin, llevamos a cabo inicialmente el análisis conformacional y configuracional de los compuestos **121-123** (Figura 12). Todos los cálculos se realizaron a nivel DFT¹²⁸ utilizando el método M06-2X¹²⁹ junto con el conjunto de bases 6-311++G(d,p)¹³⁰ implementados en el paquete de programas Gaussian09.¹³¹ La elección del método M06-2X se basó en datos de la literatura científica que destacan la exactitud con la que permite determinar las energías conformacionales de moléculas que presentan interacciones no covalentes.¹³² El conjunto de bases 6-311G describe cada orbital de las capas interiores mediante una contracción de seis funciones primitivas GTO (orbitales gaussianos) mientras que cada orbital de la capa de valencia es descrito por tres contracciones, una de tres primitivas y dos de una primitiva cada una. Este conjunto de bases se modifica añadiendo un conjunto de primitivas *p* a todos los átomos de hidrógeno y un conjunto de primitivas *d* al resto de átomos pesados. Además, la adición de funciones difusas a todos los átomos, representadas por los símbolos ++,

permite describir mejor la función de onda lejos del núcleo, donde se establecen los enlaces de hidrógeno y otras interacciones intermoleculares.

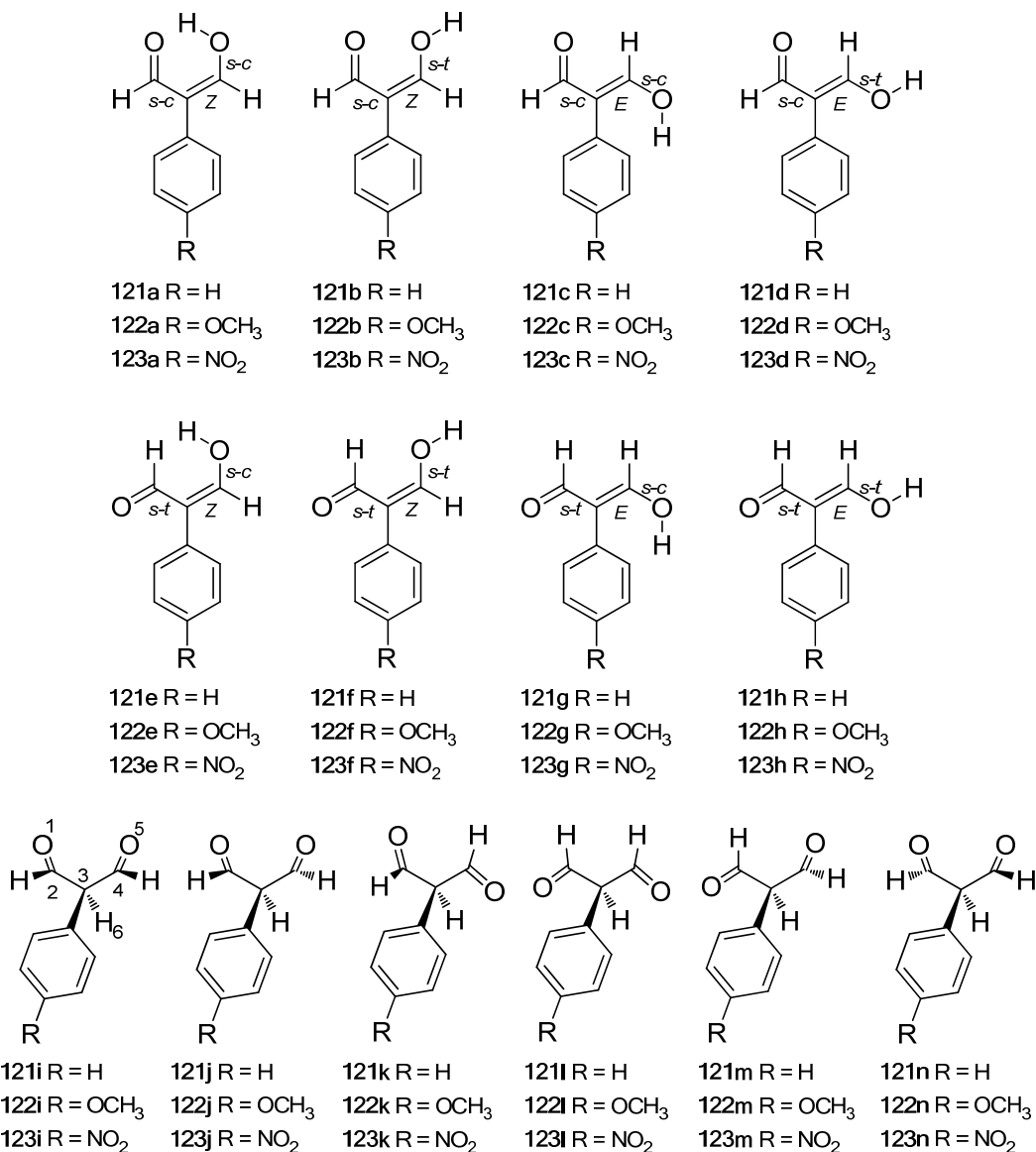


Figura 12. Tautómeros and confórmers (a-n) de los 2-arilmalondialdehídos **121-123**.

Las estructuras **a-d** poseen conformaciones *s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y presentan configuraciones *Z* o *E* en el doble enlace C₃-C₄ así como conformaciones *s-cis* o *s-trans* para el enlace C₄-O₅. Por otra parte, en las estructuras **e-h** el enlace C₂-C₃ adopta una conformación *s-trans* mientras que el doble enlace C₃-C₄ y el enlace C₄-O₅ combinan configuraciones *Z* o *E* y conformaciones *s-cis* o *s-trans* (Figura 12).

Para localizar las conformaciones de mínima energía de los tautómeros cetónicos construimos la superficie de energía potencial (Figura 13) que resulta de rotar 360° los ángulos diedros 6-3-2-1 y 6-3-4-5 de la estructura **121** (véase la numeración de

los átomos en la estructura *i* de la Figura 12). Esta superficie de energía potencial permite observar la existencia de seis estructuras de mínima de energía, que posteriormente fueron optimizadas sin restricción alguna para caracterizar las conformaciones **i-n**.

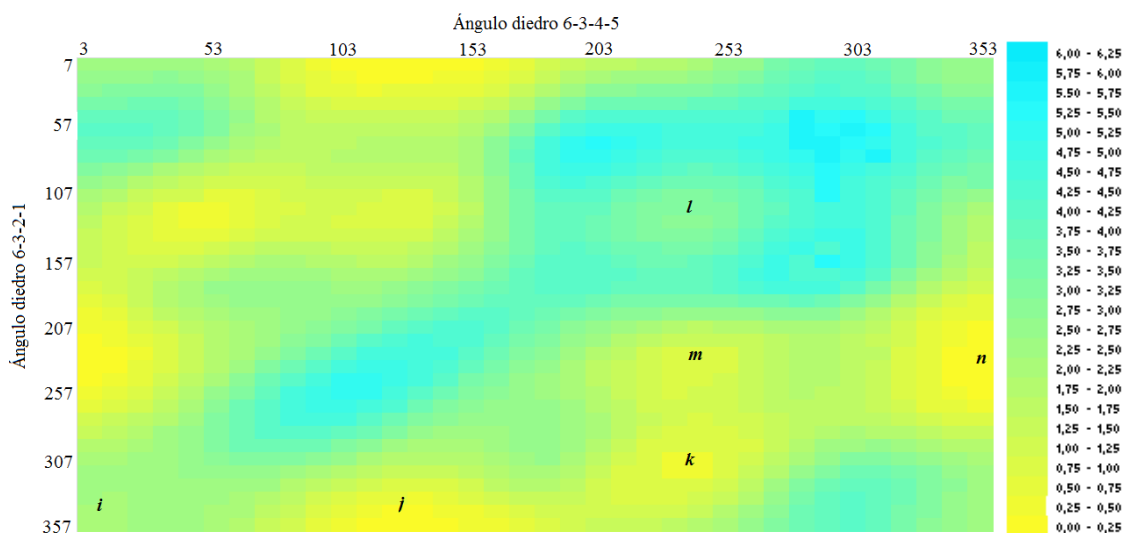


Figura 13. Localización de las conformaciones **i-n** del compuesto **121** sobre la superficie de energía potencial que surge de rotar los ángulos de enlace 6-3-2-1 y 6-3-4-5 en fase gaseosa. Las zonas amarillas corresponden a conformaciones de baja energía como indica la escala de colores que aparece a la derecha. Los valores de ΔE se dan en kcal mol^{-1} .

Los cálculos de frecuencias permitieron confirmar que todas las estructuras optimizadas correspondían a mínimos de energía al carecer de frecuencias imaginarias. Las correcciones térmicas se calcularon a 298,15 K y 1 atm.

Para evaluar el efecto de los disolventes sobre la energía relativa de las estructuras **a-n** hemos utilizado el método SMD (un modelo de solvatación basado en la densidad electrónica del soluto) que realiza un cálculo IEF-PCM (formulación de la ecuación integral del método del continuo polarizable) utilizando los radios y términos no electrostáticos de Truhlar.¹³³ Esta metodología permite simular la polarización electrostática a larga distancia¹³⁴ y los efectos debidos a la cavitación, dispersión y estructuración del disolvente.¹³⁵

La Tabla 10 muestra las energías electrónicas, entalpías y energías libres relativas de las conformaciones y configuraciones **a-n** de **121-123**, considerando como referencia en cada caso la energía electrónica, entalpía y energía libre del isómero más estable. No se proporciona información sobre las estructuras **121I** en cloroformo y **122I**

en dimetilsulfóxido ya que sus geometrías optimizadas presentaron reiteradamente una frecuencia imaginaria.

Tabla 10. Energías electrónicas (ΔE), entalpías (ΔH) y energías libres (ΔG) relativas (en kcal mol⁻¹) de **121a-n**, **122a-n** y **123a-n** en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) simulando el disolvente como un medio continuo polarizable (SMD), a 298,15 K.

Estructura	Fase gaseosa			Cloroformo			Dimetilsulfóxido			Etanol		
	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG
121a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,00	0,45
121b	12,68	12,56	11,74	8,36	8,16	7,05	8,29	8,18	7,27	4,89	4,66	4,43
121c	5,33	5,50	4,78	3,95	4,08	3,11	4,38	4,48	3,67	2,85	2,92	2,72
121d	8,16	8,33	7,74	5,04	5,27	4,73	5,51	5,64	4,95	2,89	3,00	2,95
121e	10,07	10,09	9,46	7,10	7,34	6,83	6,97	6,47	6,28	4,74	4,79	4,43
121f	9,57	9,53	8,68	5,86	5,83	4,96	5,86	5,88	5,05	3,18	3,11	2,76
121g	3,84	4,08	3,55	1,84	1,99	1,49	1,82	1,92	1,17	0,00	0,01	0,00
121h	7,90	8,07	7,58	3,51	3,99	3,73	3,24	3,25	2,26	0,25	0,27	0,01
121i	10,70	10,09	7,98	8,15	7,62	5,21	6,18	5,60	3,55	7,28	6,80	5,14
121j	8,53	7,91	5,87	6,22	5,73	4,03	4,82	4,25	2,68	5,69	5,09	3,68
121k	8,94	8,17	6,63	6,78	6,11	4,52	5,32	4,55	2,99	5,80	4,98	3,95
121l	11,46	10,61	9,07	---- ^c	---- ^c	---- ^c	5,24	4,56	2,97	5,60	4,78	3,30
121m	9,32	8,62	6,91	6,66	6,13	4,81	5,14	4,54	2,61	5,50	4,90	3,78
121n	8,48	7,97	6,10	6,18	5,77	4,09	4,76	4,25	2,87	5,63	5,10	4,03
122a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	0,31	0,88
122b	12,68	12,50	11,74	8,25	8,26	7,99	8,22	8,19	7,90	5,09	5,11	5,39
122c	5,05	4,58	4,63	3,71	3,81	3,16	4,03	4,23	3,94	2,91	2,96	2,93
122d	8,00	7,97	7,30	4,86	4,88	4,50	5,25	5,25	4,95	2,94	2,96	2,93
122e	9,91	9,86	9,35	6,95	7,04	6,61	6,72	6,85	6,53	4,74	4,89	5,08
122f	9,48	9,40	8,66	5,77	5,73	5,01	5,62	5,65	5,20	3,26	3,28	3,17
122g	3,41	3,63	3,44	1,51	1,68	1,54	1,50	1,74	1,20	0,00	0,00	0,00
122h	7,44	7,62	7,30	3,16	3,49	3,51	2,91	3,04	2,69	0,20	0,38	0,64
122i	10,43	9,80	7,89	7,87	7,39	5,36	5,84	5,55	4,55	7,27	6,86	5,18
122j	8,16	7,51	5,70	5,86	5,37	4,41	4,42	4,02	3,45	5,54	5,15	4,84
122k	8,70	7,90	6,52	6,55	5,86	4,80	5,04	4,45	3,80	5,71	5,07	4,75
122l	11,25	10,36	8,95	7,56	6,80	4,90	--- ^c	--- ^c	--- ^c	5,57	4,91	4,10
122m	9,04	8,29	6,72	6,36	5,92	5,13	4,74	4,19	2,98	5,39	4,87	4,29
122n	8,12	7,58	5,98	5,83	5,43	4,47	4,38	4,01	3,59	5,51	5,16	4,75
123a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20
123b	12,41	12,26	11,26	8,23	8,07	6,79	7,57	8,15	7,26	4,69	4,67	4,31
123c	6,30	6,36	5,73	4,98	4,96	4,30	4,73	5,29	4,16	3,56	3,55	3,39
123d	7,55	7,44	6,66	4,87	4,63	3,26	5,00	5,37	4,26	2,83	2,63	1,92
123e	9,53	9,29	8,56	6,88	6,70	5,96	6,36	6,77	6,05	4,55	4,51	4,50
123f	8,72	8,52	7,74	5,50	5,15	3,62	5,14	5,47	4,29	2,94	2,68	2,09
123g	4,31	4,42	4,00	2,59	2,80	2,21	2,15	2,73	1,77	0,69	0,77	0,55
123h	6,83	6,75	6,13	3,03	3,07	2,42	2,63	3,35	2,50	0,20	0,38	0,00
123i	12,05	11,20	8,89	9,29	8,75	6,77	6,35	6,32	4,73	8,34	7,78	5,91
123j	9,91	9,16	6,91	7,73	6,87	4,74	5,42	5,21	3,53	6,99	6,21	4,71
123k	9,50	8,55	6,95	7,45	6,58	4,89	5,31	4,93	2,54	6,45	5,64	4,69
123l	11,28	10,31	8,72	7,91	7,03	5,32	5,03	4,82	2,45	6,08	5,18	3,84
123m	9,95	9,08	7,24	7,55	6,76	4,47	5,38	5,26	3,33	6,43	5,74	4,08
123n	9,91	9,12	6,75	7,70	6,86	4,57	5,38	5,19	3,34	6,94	6,19	4,64

Los datos recogidos en la Tabla 10 indican que el confórmero pseudoheterocíclico **a** está favorecido en fase gaseosa y en disolventes de baja constante dieléctrica, como el cloroformo, independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes. Sin embargo, al aumentar la constante dieléctrica del disolvente, las conformaciones de cadena abierta **g** y **h** aumentan su estabilidad y pueden llegar a predominar en el equilibrio, como se ha demostrado experimentalmente (ver más adelante).

Además, se pone de manifiesto que las formas dicarbonílicas **i-n** no tienen una significativa participación en el equilibrio tautomérico en fase gaseosa, cloroformo o etanol. En cambio, en dimetilsulfóxido, sólo son menos estables que las conformaciones **a, g y h**.

Las Tablas 11 y 12 muestran las entalpías y energías libres de solvatación calculadas como diferencia de la entalpía o energía libre de cada estructura en un determinado disolvente y en fase gaseosa.

$$\Delta H_{\text{solvatación}} = H_{\text{solvatada}} - H_{\text{fase gaseosa}}$$

$$\Delta G_{\text{solvatación}} = G_{\text{solvatada}} - G_{\text{fase gaseosa}}$$

Tabla 11. Entalpías de solvatación (en kcal mol⁻¹) de las estructuras **121a-n**, **122a-n** y **123a-n** en cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) simulando el disolvente como un medio continuo polarizable (SMD), a 298,15 K.

	CHCl ₃	DMSO	EtOH		CHCl ₃	DMSO	EtOH		CHCl ₃	DMSO	EtOH
121a	-8,57	-8,73	-8,79	122a	-9,22	-10,01	-10,21	123a	-10,47	-11,95	-10,95
121b	-12,97	-13,11	-16,69	122b	-13,47	-14,32	-17,92	123b	-14,67	-16,06	-18,55
121c	-9,99	-9,75	-11,36	122c	-9,99	-10,36	-12,14	123c	-11,88	-13,02	-13,77
121d	-11,63	-11,42	-14,12	122d	-12,31	-12,73	-15,53	123d	-13,28	-14,02	-15,76
121e	-11,32	-12,35	-14,09	122e	-12,05	-13,02	-15,50	123e	-13,06	-14,46	-15,73
121f	-12,27	-12,38	-15,20	122f	-12,89	-13,75	-16,64	123f	-13,85	-15,00	-16,80
121g	-10,65	-10,89	-12,85	122g	-11,18	-11,91	-14,16	123g	-12,09	-13,64	-14,61
121h	-12,66	-13,55	-16,59	122h	-13,35	-14,59	-17,76	123h	-14,15	-15,35	-17,33
121i	-11,03	-13,22	-12,07	122i	-11,63	-14,26	-13,46	123i	-12,92	-16,82	-14,37
121j	-10,76	-12,39	-11,61	122j	-11,36	-13,50	-12,89	123j	-12,77	-15,90	-13,91
121k	-10,63	-12,35	-11,98	122k	-11,26	-13,46	-13,35	123k	-12,44	-15,56	-13,86
121l	-----	-14,78	-14,61	122l	-12,79	-----	-15,98	123l	-13,76	-17,44	-16,09
121m	-11,06	-12,81	-12,50	122m	-11,59	-14,10	-13,94	123m	-12,79	-15,76	-14,29
121n	-10,77	-12,45	-11,66	122n	-11,38	-13,58	-12,94	123n	-12,74	-15,88	-13,89

Tabla 12. Energías libres de solvatación (en kcal mol⁻¹) de las estructuras **121a-n**, **122a-n** y **123a-n** en cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) simulando el disolvente como un medio continuo polarizable (SMD), a 298,15 K.

	CHCl ₃	DMSO	EtOH		CHCl ₃	DMSO	EtOH		CHCl ₃	DMSO	EtOH
121a	-8,53	-8,66	-8,76	122a	-9,33	-10,22	-10,28	123a	-10,30	-11,91	-11,28
121b	-13,22	-13,13	-16,51	122b	-13,08	-14,06	-17,51	123b	-14,77	-15,91	-18,44
121c	-10,21	-9,78	-11,28	122c	-10,80	-10,90	-12,85	123c	-11,72	-13,47	-13,81
121d	-11,54	-11,45	-14,00	122d	-12,14	-12,57	-15,54	123d	-13,70	-14,31	-16,23
121e	-11,16	-11,83	-14,24	122e	-12,07	-13,03	-15,43	123e	-12,91	-14,42	-15,54
121f	-12,26	-12,30	-15,14	122f	-12,99	-13,68	-16,66	123f	-14,42	-15,36	-17,13
121g	-10,60	-11,04	-12,77	122g	-11,24	-12,46	-14,60	123g	-12,09	-14,13	-14,93
121h	-12,38	-13,98	-16,78	122h	-13,12	-14,83	-17,82	123h	-14,01	-15,54	-17,61
121i	-11,30	-13,08	-12,05	122i	-11,86	-13,56	-13,87	123i	-12,42	-16,06	-14,46
121j	-10,37	-11,85	-11,41	122j	-10,62	-12,47	-12,02	123j	-12,46	-15,29	-13,68
121k	-10,65	-12,30	-11,89	122k	-11,05	-12,94	-12,93	123k	-12,37	-16,32	-13,74
121l	-----	-14,76	-14,98	122l	-13,38	-----	-16,01	123l	-13,71	-18,18	-16,36
121m	-10,64	-12,96	-12,34	122m	-10,92	-13,96	-13,59	123m	-13,07	-15,82	-14,64
121n	-10,54	-11,89	-11,29	122n	-10,84	-12,61	-12,39	123n	-12,48	-15,32	-13,59

Los datos de las Tablas 11 y 12 sugieren que el proceso de solvatación es isoentrópico ($T\Delta S \sim 0$), lo que debe atribuirse a la metodología utilizada para simular el efecto del disolvente (método SMD).

Por otra parte, la virtual identidad de los datos energéticos (Tablas 10-12) en cloroformo (un débil dador de hidrógeno) y dimetilsulfóxido (un fuerte aceptor de hidrógeno) especialmente para las estructuras **a-h** sugiere que, sorprendentemente, la polaridad del disolvente, es decir, sus propiedades dieléctricas no afectan a la intensidad del enlace de hidrógeno, de manera que, por ejemplo, la interacción del cloroformo y del dimetilsulfóxido con el soluto es esencialmente la misma en la estructura quelatada **a** y en la estructura no quelatada **b**.

Todos estos resultados podrían indicar que el método SMD, que trata al disolvente como un medio continuo y polarizable, no es una herramienta apropiada para describir de manera real el efecto del disolvente cuando éste puede establecer enlaces de hidrógeno con el soluto, ya que no considera las interacciones específicas que pueden establecerse entre las moléculas de soluto y disolvente. Para simular estas interacciones específicas, optimizamos de nuevo las estructuras **121a-121h** a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa coordinadas en cada caso con una molécula de cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol (Tabla 13).

Los datos energéticos recogidos en la Tabla 13 demuestran que el dimetilsulfóxido ejerce una fuerte influencia sobre las energías relativas de **121a-121h** respecto a los valores encontrados en fase gaseosa. Por el contrario, los disolventes dadores de hidrógeno (cloroformo y etanol) apenas alteran las energías relativas encontradas en fase gaseosa.

Tabla 13. Energías electrónicas (ΔE), entalpías (ΔH) y energías libres (ΔG) relativas a las del isómero más estable (en kcal mol⁻¹) de las estructuras **121a-h** calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa y solvatadas específicamente con una molécula de cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, a 298,15 K.

Estructura	Fase gaseosa			Cloroformo			Dimetilsulfóxido			Etanol		
	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG
121a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,74	2,83	1,74	0,00	0,00	0,00
121b	12,68	12,56	11,74	11,58	11,45	11,73	5,41	5,07	4,91	12,36	12,27	11,24
121c	5,33	5,50	4,78	6,01	6,26	3,97	1,93	1,93	1,93	4,91	5,17	5,02
121d	8,16	8,33	7,74	7,75	7,64	6,60	3,97	4,58	2,24	7,76	7,97	7,64
121e	10,07	10,09	9,46	10,06	10,00	8,04	6,25	6,50	5,16	8,94	8,85	8,14
121f	9,57	9,53	8,68	9,83	9,78	7,85	5,41	5,67	3,99	9,17	9,35	9,27
121g	3,84	4,08	3,55	3,99	4,35	3,16	0,00	0,00	0,00	3,29	3,64	3,47
121h	7,90	8,07	7,58	8,00	8,12	6,19	4,68	5,19	1,90	7,19	7,41	6,39

La Figura 14 muestra, a modo de ejemplo, las estructuras optimizadas de **121h** solvatada con una molécula de cada uno de estos disolventes.

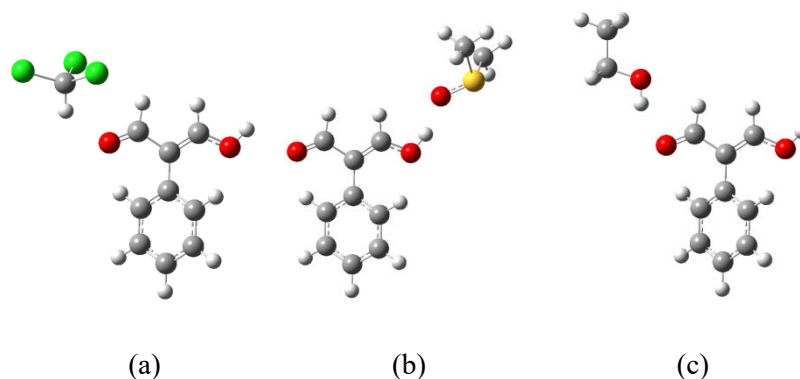


Figura 14. Estructuras optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) de **121h** solvatada con (a) una molécula de cloroformo, (b) una molécula de dimetilsulfóxido y (c) una molécula de etanol.

La Tabla 14 muestra las entalpías y energías libres de solvatación de las estructuras solvatadas **121a-h** que, en este caso, se han obtenido restando a la entalpía o energía libre de cada estructura solvatada, la suma de las entalpías o energías libres de la estructura y de una molécula del correspondiente disolvente optimizadas en fase gaseosa.

$$\Delta H_{\text{solvatación}} = H_{\text{estructura solvatada}} - (H_{\text{estructura en fase gaseosa}} + H_{\text{disolvente}})$$

$$\Delta G_{\text{solvatación}} = G_{\text{estructura solvatada}} - (G_{\text{estructura en fase gaseosa}} + G_{\text{disolvente}})$$

Los valores de la Tabla 14 reflejan la contribución entrópica que deriva de la coordinación del disolvente en un punto específico de la molécula de soluto y ponen de manifiesto la gran estabilización que provoca un disolvente aceptor de hidrógeno, como el dimetilsulfóxido ($\Delta H \lll 0$ y $\Delta G < 0$), en comparación con los disolventes dadores de hidrógeno ($\Delta H < 0$ y $\Delta G > 0$).

Tabla 14. Entalpías y energías libres de solvatación (en kcal mol⁻¹) de las estructuras **121a-h** solvatadas con una molécula de cloroformo, dimetilsulfóxido o etanol, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa a 298,15 K.

	+ 1 molécula de CHCl ₃		+ 1 molécula de DMSO		+ 1 molécula de EtOH	
	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG
121a	-5,77	2,92	-9,05	0,96	-4,83	3,77
121b	-6,88	2,91	-19,37	-7,61	-5,12	3,27
121c	-5,01	2,10	-15,45	-3,64	-5,16	4,00
121d	-6,46	1,78	-15,63	-6,29	-5,19	3,66
121e	-5,87	1,50	-15,47	-5,08	-6,07	2,45
121f	-5,52	2,08	-15,73	-5,48	-5,00	4,35
121g	-5,50	2,52	-15,96	-4,34	-5,27	3,68
121h	-5,73	-1,53	-14,77	-6,47	-5,49	2,58

Llegados a este punto, nos preguntamos si el pequeño o nulo efecto estabilizante que aparentemente ejercían los disolventes dadores de hidrógeno sobre las estructuras **121a-h** era real o, por el contrario, se debía a una deficiente simulación de la solvatación. Para resolver esta cuestión, volvimos a optimizar las estructuras **121a-h** coordinándolas esta vez con cuatro moléculas de cloroformo o etanol próximas a los dos átomos de oxígeno. El coste computacional se redujo utilizando el método ONIOM¹³⁶(M06-2X/6-311++G(d,p):PM3¹³⁷), que nos permitió tratar las cuatro moléculas de disolvente a nivel semiempírico con la excepción del átomo de hidrógeno involucrado en la coordinación. La misma metodología se aplicó también para simular la solvatación de **121a-h** con una molécula de dimetilsulfóxido, tratando exclusivamente los átomos de azufre y oxígeno de la molécula de disolvente a nivel DFT. La Figura 15 muestra las estructuras optimizadas de **121g** solvatadas con cuatro moléculas de cloroformo y etanol.

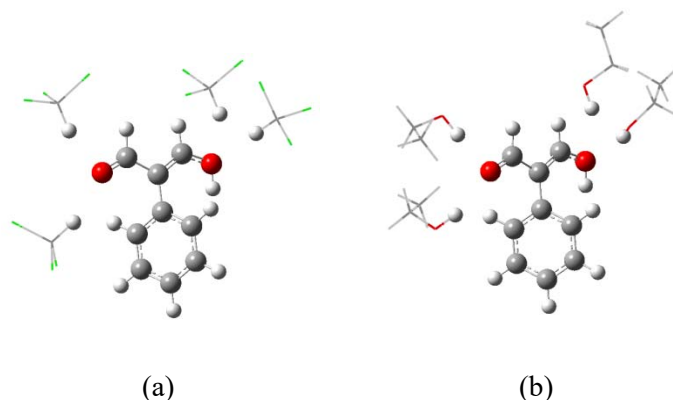


Figura 15. Estructuras optimizadas a nivel ONIOM(M06-2X/6-311++G(d,p):PM3) de **121g** solvatada con (a) cuatro moléculas de cloroformo y (b) cuatro moléculas de etanol.

Las energías electrónicas, entalpías y energías libres calculadas se recogen en la Tabla 15, mientras que la Tabla 16 muestra las energías de solvatación obtenidas restando a la entalpía o energía libre de cada estructura solvatada, la suma de las entalpías o energías libres de la estructura y de cuatro moléculas del correspondiente disolvente (cloroformo y etanol) optimizadas al mismo nivel de teoría en fase gaseosa.

$$\Delta H_{\text{solvatación}} = H_{\text{estructura solvatada}} - (H_{\text{estructura en fase gaseosa}} + 4 H_{\text{disolvente}})$$

$$\Delta G_{\text{solvatación}} = G_{\text{estructura solvatada}} - (G_{\text{estructura en fase gaseosa}} + 4 G_{\text{disolvente}})$$

Tabla 15. Energías electrónicas (ΔE), entalpías (ΔH) y energías libres (ΔG) relativas a las del isómero más estable (en kcal mol⁻¹) de las estructuras **121a-h**, calculadas a nivel ONIOM(M06-2X/6-311++G(d,p):PM3) en fase gaseosa y solvatadas específicamente con cuatro moléculas de cloroformo o etanol y una molécula de dimetilsulfóxido, a 298,15 K

Estructura	Fase gaseosa			+ 4 moléculas de CHCl ₃			+ 1 molécula de DMSO			+ 4 moléculas de EtOH		
	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG
121a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,55	4,43	1,39	4,33	3,07	0,00
121b	12,68	12,56	11,74	6,82	6,53	7,60	8,77	8,45	6,15	6,12	5,06	9,65
121c	5,33	5,50	4,78	5,49	5,48	1,51	2,25	2,16	1,56	4,10	3,38	7,91
121d	8,16	8,33	7,74	3,31	3,33	6,38	3,73	4,18	2,38	0,25	0,13	5,18
121e	10,07	10,09	9,46	8,52	8,33	8,70	7,04	6,97	4,08	5,58	5,18	5,87
121f	9,57	9,53	8,68	7,85	7,06	4,64	6,60	6,51	1,99	8,07	6,90	5,90
121g	3,84	4,08	3,55	2,45	2,51	1,25	0,00	0,00	0,00	0,82	0,31	3,62
121h	7,90	8,07	7,58	2,45	2,28	3,75	5,00	5,17	2,09	0,00	0,00	5,54

Tabla 16. Entalpías y energías libres de solvatación (en kcal mol⁻¹) de las estructuras **121a-h**, calculadas a nivel ONIOM(M06-2X/6-311++G(d,p):PM3) en fase gaseosa y solvatadas específicamente con cuatro moléculas de cloroformo o etanol y una molécula de dimetilsulfóxido, a 298,15 K

	+ 4 moléculas de CHCl ₃		+ 1 molécula de DMSO		+ 4 moléculas de EtOH	
	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG
121a	-2,44	29,70	-9,05	2,25	-5,39	24,16
121b	-8,47	25,56	-19,37	-4,73	-15,97	22,08
121c	-2,46	26,42	-15,45	-2,38	-10,58	27,29
121d	-7,43	28,34	-15,63	-4,50	-16,66	21,60
121e	-4,19	28,95	-15,47	-4,52	-13,37	20,58
121f	-4,91	25,66	-15,73	-5,84	-11,09	21,37
121g	-4,01	27,40	-15,96	-2,70	-12,23	24,22
121h	-8,23	25,87	-14,77	-4,64	-16,53	22,12

Los valores de la Tabla 16 reflejan de nuevo la contribución entrópica de la coordinación del disolvente a puntos específicos de la molécula de soluto ($\Delta G \gg \Delta H$) y evidencian la mayor capacidad donora de hidrógeno del etanol, cuyas entalpías de solvatación superan en ~ 8 kcal mol⁻¹ a las entalpías de solvatación del cloroformo. Por otra parte, los valores de ΔG y ΔH de solvatación calculados para la coordinación con una molécula de dimetilsulfóxido son de la misma magnitud que los mostrados en la Tabla 14, lo que supone una validación de la metodología ONIOM empleada.

Para estimar la influencia del método de cálculo de las frecuencias sobre las energías del punto cero (*ZPE*) y por extensión sobre los valores de las entalpías y energías libres, comparamos la metodología utilizada habitualmente, que sólo considera la aproximación armónica, con el tratamiento anarmónico. Para ello, llevamos a cabo un cálculo de las frecuencias anarmónicas de **121a-h**, que nos permitió calcular los valores de *ZPE*, *H* y *G* y compararlos con los obtenidos a partir de las frecuencias armónicas (Tabla 17).

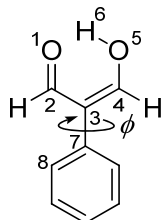
Los datos recogidos en la Tabla 17 ponen de manifiesto que los valores de ΔG y ΔH no varían al aplicar el tratamiento anarmónico de las frecuencias con respecto a los obtenidos mediante el cálculo armónico convencional. Por ello, consideramos que no es necesario aplicar sistemáticamente este protocolo, que eleva innecesariamente el coste computacional.

Tabla 17. Energías del punto cero (ΔZPE), entalpías (ΔH) y energías libres (ΔG) relativas a las del isómero más estable (en kcal mol⁻¹) de las estructuras **121a-h** obtenidas por cálculo de las frecuencias armónica y anarmónica a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa a 298,15 K

Estructura	Armónica			Anarmónica		
	ΔZPE	ΔH	ΔG	ΔZPE	ΔH	ΔG
121a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
121b	12,20	12,56	11,74	12,16	12,55	11,66
121c	5,27	5,50	4,78	5,23	5,48	4,74
121d	8,07	8,33	7,74	8,03	8,31	7,68
121e	9,80	10,09	9,46	9,78	10,08	9,41
121f	9,13	9,53	8,68	9,07	9,51	8,57
121g	3,91	4,08	3,55	3,88	4,06	3,53
121h	7,84	8,07	7,58	7,80	8,05	7,48

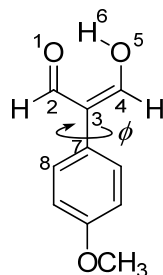
Para llevar a cabo el análisis de la deslocalización electrónica en el fragmento de malondialdehído presente en las estructuras **121-123** en fase gaseosa o en el seno de un medio continuo de constante dieléctrica idéntica a la del cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, era preciso disponer de algunos parámetros geométricos que proporcionan las salidas de los cálculos de optimización de geometrías. Las Tablas 18-20 muestran las distancias O₁-C₂ (d_1), C₂-C₃ (d_2), C₃-C₄ (d_3), C₄-O₅ (d_4), O₁-O₅ (d_5), O₁-H₆ (d_6) and O₅-H₆ (d_7), así como el ángulo diedro C₄-C₃-C₇-C₈ calculados para las estructuras cetoenólicas **a-h** de **121-123** en los medios previamente indicados, mientras que los datos correspondientes a las estructuras dicetónicas **i-n** de **121-123** se recogen como material suplementario en el Anexo (Tablas A1-A3). Por otra parte, las Tablas 21 y 22 recogen los mismos parámetros geométricos para las estructuras **121a-h** solvatadas con cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol mediante interacciones específicas.

Tabla 18. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ ($^\circ$), medidos en las estructuras cetoenólicas **121a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), a 298,15 K, empleando el método SMD para simular el disolvente como un medio continuo polarizable.



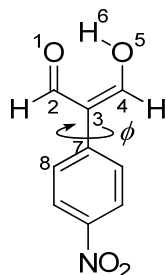
	Medio	Distancias (Å)							ϕ ($^\circ$)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
121a	Fase gaseosa	1,226	1,453	1,363	1,316	2,577	1,709	0,987	44,81
121b		1,204	1,481	1,346	1,338	2,754	3,692	0,960	46,60
121c		1,207	1,477	1,347	1,335	4,133	4,597	0,967	53,38
121d		1,208	1,482	1,343	1,343	4,114	4,509	0,960	42,08
121e		1,205	1,470	1,351	1,341	4,162	3,718	0,962	45,21
121f		1,207	1,479	1,344	1,351	4,009	4,955	0,959	44,00
121g		1,206	1,470	1,348	1,335	4,743	4,829	0,968	49,31
121h		1,205	1,476	1,345	1,344	4,724	5,413	0,960	40,15
121a	Cloroformo	1,230	1,450	1,364	1,318	2,568	1,698	0,989	40,41
121b		1,212	1,472	1,351	1,333	2,763	3,708	0,965	44,79
121c		1,213	1,472	1,349	1,333	4,130	4,614	0,970	51,40
121d		1,214	1,474	1,347	1,336	4,121	4,525	0,965	42,99
121e		1,212	1,464	1,354	1,336	4,180	3,761	0,966	45,21
121f		1,213	1,469	1,350	1,342	4,006	4,961	0,964	45,08
121g		1,213	1,463	1,350	1,332	4,743	4,855	0,970	52,83
121h		1,212	1,465	1,349	1,335	4,714	5,412	0,965	44,52
121a	DMSO	1,232	1,449	1,364	1,318	2,556	1,673	0,990	40,04
121b		1,213	1,472	1,351	1,333	2,779	3,728	0,966	43,44
121c		1,214	1,472	1,349	1,332	4,135	4,614	0,970	50,32
121d		1,214	1,474	1,347	1,336	4,128	4,533	0,966	43,76
121e		1,214	1,464	1,354	1,335	4,176	3,745	0,967	45,21
121f		1,215	1,467	1,350	1,340	4,009	4,964	0,965	46,34
121g		1,214	1,462	1,350	1,332	4,742	4,844	0,970	55,06
121h		1,214	1,464	1,349	1,335	4,712	5,413	0,966	48,83
121a	Etanol	1,233	1,448	1,363	1,320	2,590	1,731	0,986	40,44
121b		1,219	1,464	1,354	1,331	2,750	3,696	0,966	43,35
121c		1,219	1,466	1,351	1,330	4,123	4,623	0,970	49,07
121d		1,220	1,466	1,350	1,332	4,124	4,536	0,967	43,80
121e		1,220	1,458	1,356	1,333	4,199	3,803	0,966	51,10
121f		1,220	1,460	1,353	1,336	4,011	4,968	0,966	47,27
121g		1,220	1,455	1,353	1,329	4,740	4,863	0,970	54,73
121h		1,220	1,456	1,352	1,331	4,707	5,416	0,967	50,04

Tabla 19. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ ($^{\circ}$), medidos en las estructuras cetoenólicas **122a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), a 298,15 K, empleando el método SMD para simular el disolvente como un medio continuo polarizable.



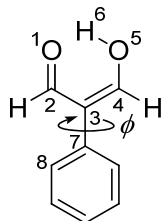
	Medio	Distancias(Å)							ϕ ($^{\circ}$)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
122a	Fase gaseosa	1,226	1,453	1,362	1,317	2,580	1,712	0,987	47,52
122b		1,205	1,481	1,346	1,340	2,755	3,693	0,960	47,67
122c		1,207	1,477	1,347	1,336	4,137	4,596	0,967	54,80
122d		1,208	1,482	1,343	1,345	4,117	4,512	0,960	41,50
122e		1,206	1,469	1,351	1,343	4,162	3,718	0,962	46,10
122f		1,207	1,479	1,344	1,353	4,010	4,953	0,959	44,80
122g		1,206	1,469	1,348	1,336	4,742	4,825	0,968	48,65
122h		1,205	1,476	1,345	1,345	4,725	5,411	0,960	37,62
122a	Cloroformo	1,231	1,450	1,363	1,320	2,573	1,703	0,988	43,85
122b		1,212	1,472	1,350	1,335	2,765	3,710	0,965	47,18
122c		1,214	1,472	1,349	1,333	4,131	4,612	0,969	51,70
122d		1,214	1,474	1,347	1,337	4,122	4,526	0,965	41,96
122e		1,213	1,464	1,354	1,338	4,171	3,741	0,966	49,53
122f		1,214	1,469	1,350	1,343	4,006	4,958	0,964	44,96
122g		1,213	1,463	1,350	1,333	4,742	4,852	0,970	50,58
122h		1,213	1,465	1,349	1,337	4,715	5,412	0,965	41,94
122a	DMSO	1,232	1,449	1,364	1,319	2,560	1,678	0,989	42,64
122b		1,213	1,471	1,351	1,335	2,776	3,725	0,966	45,07
122c		1,214	1,472	1,349	1,334	4,140	4,612	0,970	52,00
122d		1,214	1,474	1,347	1,337	4,132	4,535	0,966	43,02
122e		1,214	1,464	1,354	1,337	4,169	3,734	0,967	48,82
122f		1,215	1,467	1,351	1,342	4,004	4,959	0,965	46,38
122g		1,214	1,462	1,350	1,332	4,741	4,836	0,971	56,31
122h		1,214	1,464	1,350	1,336	4,713	5,411	0,966	46,00
122a	Etanol	1,233	1,449	1,363	1,322	2,600	1,744	0,985	44,55
122b		1,219	1,464	1,354	1,333	2,747	3,693	0,966	45,35
122c		1,220	1,466	1,351	1,332	4,130	4,622	0,970	50,90
122d		1,220	1,466	1,350	1,333	4,128	4,543	0,966	44,17
122e		1,220	1,458	1,356	1,335	4,185	3,778	0,966	49,53
122f		1,221	1,459	1,353	1,338	4,012	4,969	0,965	48,43
122g		1,220	1,456	1,353	1,330	4,741	4,869	0,970	52,30
122h		1,221	1,456	1,352	1,332	4,706	5,415	0,966	48,02

Tabla 20. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ (°), medidos en las estructuras cetoenólicas **123a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), a 298,15 K, empleando el método SMD para simular el disolvente como un medio continuo polarizable.



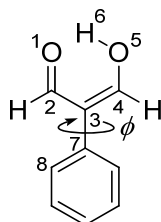
	Medio	Distancias (Å)							ϕ (°)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
123a	Fase gaseosa	1,224	1,455	1,365	1,312	2,573	1,706	0,988	41,97
123b		1,203	1,483	1,348	1,333	2,746	3,683	0,960	44,33
123c		1,205	1,480	1,348	1,332	4,120	4,602	0,966	49,54
123d		1,206	1,484	1,344	1,340	4,107	4,509	0,961	40,58
123e		1,205	1,470	1,352	1,337	4,165	3,728	0,962	43,52
123f		1,206	1,480	1,345	1,346	4,009	4,956	0,960	42,37
123g		1,205	1,472	1,348	1,333	4,744	4,846	0,967	47,26
123h		1,204	1,476	1,345	1,341	4,720	5,417	0,961	39,07
123a	Cloroformo	1,229	1,451	1,366	1,313	2,562	1,690	0,990	37,24
123b		1,210	1,474	1,353	1,328	2,750	3,694	0,966	40,55
123c		1,212	1,475	1,351	1,329	4,113	4,618	0,969	45,98
123d		1,213	1,475	1,349	1,332	4,111	4,517	0,966	40,30
123e		1,212	1,465	1,355	1,332	4,174	3,754	0,967	43,67
123f		1,213	1,470	1,351	1,337	4,007	4,961	0,965	42,02
123g		1,211	1,465	1,352	1,329	4,746	4,882	0,969	47,23
123h		1,212	1,466	1,350	1,332	4,711	5,416	0,966	42,82
123a	DMSO	1,232	1,450	1,367	1,314	2,548	1,662	0,992	36,87
123b		1,212	1,473	1,354	1,329	2,771	3,719	0,967	40,13
123c		1,213	1,474	1,350	1,330	4,123	4,619	0,970	47,74
123d		1,213	1,475	1,349	1,332	4,120	4,525	0,967	41,38
123e		1,213	1,465	1,356	1,331	4,172	3,742	0,968	44,72
123f		1,214	1,468	1,352	1,336	4,006	4,963	0,966	42,52
123g		1,213	1,463	1,351	1,329	4,744	4,860	0,970	52,84
123h		1,213	1,465	1,350	1,332	4,710	5,415	0,967	45,51
123a	Etanol	1,231	1,450	1,366	1,316	2,592	1,736	0,987	37,55
123b		1,218	1,465	1,357	1,326	2,740	3,685	0,967	39,69
123c		1,218	1,468	1,354	1,327	4,114	4,629	0,970	45,97
123d		1,219	1,467	1,353	1,327	4,115	4,530	0,967	40,68
123e		1,218	1,460	1,358	1,328	4,190	3,793	0,967	45,22
123f		1,219	1,461	1,355	1,331	4,007	4,965	0,966	42,57
123g		1,219	1,457	1,354	1,326	4,744	4,888	0,970	51,87
123h		1,219	1,457	1,354	1,327	4,706	5,417	0,967	44,93

Tabla 21. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ (°), medidos en las estructuras cetoenólicas **121a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), a 298,15 K, con solvatación específica de una molécula de cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.



	Solvatada con una molécula de	Bond distances (Å)							ϕ (°)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
121a	Cloroformo	1,232	1,447	1,363	1,315	2,588	1,724	0,985	45,67
121b		1,210	1,475	1,347	1,337	2,749	3,686	0,960	46,29
121c		1,213	1,470	1,349	1,332	4,123	4,590	0,968	55,42
121d		1,213	1,475	1,344	1,342	4,114	4,513	0,960	40,73
121e		1,210	1,463	1,353	1,338	4,159	3,722	0,963	45,75
121f		1,211	1,473	1,346	1,348	4,006	4,952	0,959	44,92
121g		1,211	1,463	1,349	1,333	4,737	4,820	0,968	51,88
121h		1,210	1,469	1,346	1,341	4,716	5,410	0,960	41,77
121a	DMSO	1,223	1,446	1,367	1,302	2,820	2,160	0,992	45,52
121b		1,213	1,473	1,357	1,317	2,762	3,536	1,009	40,57
121c		1,210	1,476	1,359	1,315	4,090	4,671	0,995	45,15
121d		1,216	1,471	1,352	1,321	4,068	4,369	0,983	35,49
121e		1,210	1,473	1,353	1,333	4,180	3,802	0,995	45,57
121f		1,209	1,472	1,352	1,334	4,025	5,003	0,994	41,78
121g		1,209	1,468	1,360	1,314	4,757	4,995	0,999	41,50
121h		1,209	1,467	1,353	1,325	4,728	5,391	0,981	36,22
121a	Etanol	1,234	1,448	1,364	1,315	2,577	1,712	0,987	43,11
121b		1,212	1,474	1,348	1,337	2,736	3,674	0,960	44,95
121c		1,214	1,469	1,349	1,332	4,122	4,589	0,968	52,33
121d		1,215	1,474	1,345	1,341	4,106	4,505	0,960	41,26
121e		1,213	1,462	1,353	1,338	4,150	3,708	0,963	44,84
121f		1,213	1,471	1,346	1,347	4,007	4,952	0,960	45,10
121g		1,213	1,462	1,349	1,332	4,736	4,819	0,968	50,62
121h		1,212	1,468	1,346	1,341	4,716	5,408	0,960	40,81

Tabla 22. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ ($^\circ$), medidos en las estructuras cetoenólicas **121a-h** optimizadas a nivel ONIOM(M06-2X/6-311++G(d,p):PM3), a 298,15 K, con solvatación específica de cuatro moléculas de cloroformo, una molécula de dimetilsulfóxido y cuatro moléculas de etanol.



	Solvatada con	Distancias (Å)							ϕ ($^\circ$)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
121a	Cuatro moléculas de cloroformo	1,231	1,449	1,360	1,323	2,596	1,738	0,985	47,68
121b		1,216	1,466	1,350	1,335	2,721	3,661	0,965	47,59
121c		1,213	1,470	1,347	1,338	4,137	4,597	0,969	54,81
121d		1,215	1,469	1,346	1,338	4,136	4,557	0,961	48,08
121e		1,211	1,464	1,350	1,345	4,171	3,739	0,963	47,38
121f		1,212	1,473	1,345	1,349	4,018	4,969	0,960	47,96
121g		1,212	1,463	1,347	1,339	4,738	4,811	0,969	50,97
121h		1,212	1,465	1,349	1,337	4,716	5,414	0,961	39,40
121a	Una molécula de dimetilsulfóxido	1,220	1,451	1,364	1,306	2,760	2,051	0,987	45,35
121b		1,209	1,473	1,354	1,318	2,757	3,708	0,989	45,64
121c		1,209	1,475	1,357	1,317	4,098	4,633	0,986	45,46
121d		1,214	1,473	1,350	1,322	4,088	4,428	0,977	39,04
121e		1,210	1,471	1,354	1,332	4,185	3,811	0,984	43,88
121f		1,210	1,471	1,352	1,333	4,019	4,986	0,982	42,20
121g		1,209	1,467	1,357	1,317	4,751	4,942	0,989	43,12
121h		1,208	1,467	1,352	1,327	4,727	5,390	0,975	36,96
121a	Cuatro moléculas de etanol	1,233	1,447	1,361	1,323	2,583	1,719	0,986	45,41
121b		1,219	1,462	1,352	1,332	2,682	3,613	0,961	49,14
121c		1,217	1,466	1,352	1,330	4,127	4,593	0,969	50,45
121d		1,215	1,470	1,345	1,341	4,119	4,569	0,966	47,53
121e		1,211	1,464	1,350	1,345	4,160	3,730	0,963	48,19
121f		1,211	1,473	1,342	1,356	4,030	4,979	0,961	52,52
121g		1,212	1,463	1,347	1,340	4,735	4,803	0,969	52,26
121h		1,211	1,465	1,346	1,341	4,706	5,439	0,966	43,04

3.2. Deslocalización electrónica en los 2-arilmalondialdehídos

El modelo de Fringuelli⁴² describe cuantitativamente la deslocalización como la suma de las diferencias de los órdenes de enlace del sistema conjugado:

$$\sum \Delta N = \sum_{i,j} |N_i - N_j|$$

Nosotros calculamos los órdenes de enlace utilizando la ecuación de Gordy:⁴³

$$N = aR^{-2} - b$$

donde R es la longitud de enlace y las constantes a y b (Tabla 23) se estimaron a partir de un sistema ceto-enólico completamente localizado [C=O (1,20 Å), C-O (1,34 Å), C=C (1,32 Å) y C-C (1,48 Å)].

Tabla 23. Constantes a y b usadas en el cálculo de los órdenes de enlace mediante la ecuación de Gordy.

Enlace	a	b
C-C	8,5191	2,8893
C-O	7,2713	3,0495

Para cada estructura también determinamos el porcentaje de $\sum \Delta N$ respecto a un sistema completamente deslocalizado utilizando la expresión:

$$\% \left(\sum \Delta N \right) = 100 \left(1 - \frac{\sum \Delta N}{3} \right)$$

Tabla 24. Órdenes de enlace y suma de las diferencias de órdenes de enlace que describen cuantitativamente la deslocalización en las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** en fase gaseosa (modelo de Fringuelli).

Estructura	N_{1-2}	N_{2-3}	N_{3-4}	N_{4-5}	$\sum \Delta N$	% $\sum \Delta N$
121a	1,791	1,145	1,698	1,150	1,75	41,8
121b	1,963	0,993	1,811	1,011	2,59	13,8
121c	1,941	1,014	1,807	1,030	2,50	16,8
121d	1,935	0,987	1,836	0,979	2,65	11,5
121e	1,956	1,056	1,777	0,992	2,41	19,8
121f	1,944	1,003	1,826	0,932	2,66	11,4
121g	1,951	1,056	1,801	1,030	2,41	19,6
121h	1,962	1,023	1,821	0,977	2,58	13,9
122a	1,789	1,145	1,701	1,141	1,76	41,3
122b	1,960	0,994	1,811	1,003	2,59	13,6
122c	1,938	1,016	1,808	1,025	2,50	16,8
122d	1,934	0,987	1,836	0,971	2,66	11,3
122e	1,953	1,058	1,777	0,983	2,41	19,7
122f	1,941	1,005	1,825	0,924	2,66	11,5
122g	1,948	1,057	1,800	1,025	2,41	19,7
122h	1,958	1,023	1,818	0,969	2,58	14,0
123a	1,804	1,136	1,683	1,178	1,72	42,6
123b	1,975	0,984	1,797	1,040	2,56	14,7
123c	1,955	0,999	1,796	1,046	2,50	16,6
123d	1,948	0,980	1,826	1,001	2,64	12,0
123e	1,961	1,051	1,769	1,019	2,38	20,7
123f	1,944	1,003	1,826	0,932	2,66	11,4
123g	1,959	1,044	1,797	1,044	2,42	19,3
123h	1,968	1,019	1,818	0,997	2,57	14,3

Valores de $\sum \Delta N$ próximos a 0 y de $\% \sum \Delta N$ cercanos a 100 son característicos de sistemas completamente deslocalizados. Los valores de la Tabla 24 indican que las estructuras que presentan mayor deslocalización electrónica en fase gaseosa son las formas quelatadas **a** (~42%), seguidas de las formas **e ~ g** (~20%), **c** (17%), **h ~ b** (~14%) y **d ~ f** (~11%), sin que la naturaleza electrónica del grupo arilo (fenilo, 4-metoxifenilo o 4-nitrofenilo) afecte a estos porcentajes.

La solvatación no modifica la deslocalización electrónica de la forma quelatada **a**, pero la incrementa en las formas abiertas (**b-h**) especialmente en etanol (27-32%), aunque no se observan diferencias de comportamiento al sustituir el cloroformo, un dador débil de hidrógeno, por dimetilsulfóxido, un aceptor moderado de hidrógeno, (20-26%) (Tablas A4-A6).

El índice de Bird⁴⁶ considera el grado de uniformidad estadística de los órdenes de enlace del sistema conjugado y se define como:

$$I_A = 100 \left(1 - \frac{V}{V_k} \right)$$

donde V_k , la variación del orden de enlace, V , se determina a partir de los órdenes de enlace, N , y la media aritmética de estos órdenes de enlace, N_m :

$$V = \frac{100}{N_m} \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (N_i - N_m)^2}$$

Como V depende del tamaño del anillo, que en nuestro caso sería un pseudoanillo de seis miembros, hemos tomado como variación del orden de enlace de referencia (V_k) el valor 33,3 que correspondería a un anillo de seis miembros con enlaces sencillos y dobles alternados.

Por lo tanto valores de V próximos a 0 y en consecuencia valores de I cercanos a 100 serían característicos de sistemas completamente deslocalizados, mientras que valores de V próximos a 33,3 y valores de I cercanos a 0 indicarían que no existe deslocalización electrónica.

La Tabla 25 muestra los valores de V e I calculados para **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, que indican de nuevo, que las

estructuras que presentan mayor deslocalización electrónica en fase gaseosa son las formas quelatadas **a** ($I = 37-39\%$), seguidas de las formas **g**, **c** y **e** ($I = 11-14\%$) y de las formas **b**, **h**, **d** y **f** ($I = 3-9\%$).

La solvatación apenas altera la deslocalización electrónica de la forma quelatada **a**, pero incrementa notablemente el valor de I en las formas abiertas (**b-h**) especialmente en etanol (21-28%).

Tabla 25. Variación del orden de enlace (V) e índice de Bird (I) en fase gaseosa, CHCl_3 , DMSO y etanol en las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) utilizando el método SMD para simular la solvatación.

Estructura	Fase gaseosa		Cloroformo		Dimetilsulfóxido		Etanol	
	V	I	V	I	V	I	V	I
121a	20,75	37,7	20,02	39,9	19,61	41,2	19,89	40,3
121b	30,85	7,4	27,96	16,1	27,61	17,2	25,49	23,5
121c	29,60	11,2	27,74	16,8	27,68	17,0	25,82	22,5
121d	31,56	5,3	28,48	14,6	28,44	14,7	26,02	21,9
121e	29,52	11,4	27,10	18,7	26,76	19,7	24,92	25,2
121f	32,34	3,0	28,62	14,1	27,96	16,1	25,67	23,0
121g	28,78	13,7	26,58	20,2	26,23	21,3	24,30	27,1
121h	31,05	6,8	27,43	17,7	27,01	19,0	24,57	26,3
122a	20,96	37,1	20,32	39,0	19,89	40,3	20,26	39,2
122b	30,98	7,1	28,12	15,7	27,89	16,3	25,67	23,0
122c	29,65	11,1	27,87	16,4	27,82	16,5	26,01	22,0
122d	31,72	4,8	28,70	13,9	28,70	13,9	26,21	21,4
122e	29,64	11,1	27,27	18,2	26,94	19,2	25,15	24,6
122f	32,44	2,7	28,78	13,7	28,08	15,8	25,88	22,4
122g	28,82	13,5	26,65	20,0	26,33	21,0	24,46	26,6
122h	31,16	6,5	27,57	17,3	27,17	18,5	24,65	26,1
123a	20,47	38,6	19,51	41,5	19,00	43,0	19,43	41,7
123b	30,49	8,5	27,49	17,5	27,28	18,2	24,91	25,3
123c	29,72	10,9	27,69	16,9	27,62	17,1	25,59	23,2
123d	31,31	6,1	28,12	15,6	28,13	15,6	25,53	23,4
123e	29,00	13,0	26,61	20,2	26,34	21,0	24,51	26,5
123f	32,34	3,0	28,03	15,9	27,36	17,9	25,09	24,7
123g	28,81	13,6	26,53	20,4	26,17	21,5	24,17	27,5
123h	30,75	7,8	27,09	18,7	26,73	19,8	24,19	27,4

El índice de Pozharskii,⁴⁸ A_{Poz} , o fluctuación media de los órdenes de enlace se obtiene dividiendo la suma de las diferencias de los órdenes de enlace, $\sum \Delta N$, por el número de enlaces, n :

$$A_{Poz} = \frac{\sum \Delta N}{n}$$

Luego, dividiendo el índice A_{Poz} por la media aritmética de los órdenes de enlace, N_m , se obtiene la modificación de Kotolevskii y Prezhdo¹⁵ⁱ al índice de Pozharskii, $A_{Poz,KP}$, que puede expresarse en forma de porcentaje como:

$$A_{Poz,KP} = 100A_{Poz}(N_m)^{-1}\%$$

Como consecuencia de estas definiciones, los índices A_{Poz} y $A_{Poz,KP}$ se aproximan a 0 en sistemas muy deslocalizados, mientras que se acercan a 1 y 100, respectivamente, en ausencia de deslocalización electrónica π .

Tabla 26. Índices A_{Poz} y $A_{Poz,KP}$ en fase gaseosa, CHCl_3 , DMSO, y etanol para las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) usando el método SMD para simular la solvatación.

Estructura	Fase gaseosa		Cloroformo		Dimetilsulfóxido		Etanol	
	A_{Poz}	$A_{Poz,KP}$	A_{Poz}	$A_{Poz,KP}$	A_{Poz}	$A_{Poz,KP}$	A_{Poz}	$A_{Poz,KP}$
121a	0,44	30,2	0,42	29,2	0,41	28,6	0,41	29,0
121b	0,65	44,8	0,59	40,6	0,58	40,2	0,53	37,1
121c	0,62	43,1	0,59	40,6	0,59	40,6	0,55	38,0
121d	0,66	46,3	0,60	41,9	0,60	41,8	0,55	38,3
121e	0,60	41,6	0,56	38,5	0,55	38,2	0,51	35,6
121f	0,66	46,6	0,59	41,2	0,58	40,2	0,53	37,0
121g	0,60	41,3	0,56	38,3	0,55	37,8	0,51	35,1
121h	0,65	44,6	0,57	39,6	0,57	39,0	0,51	35,5
122a	0,44	30,5	0,42	29,6	0,41	29,0	0,42	29,5
122b	0,65	44,9	0,59	40,8	0,58	40,5	0,53	37,3
122c	0,62	43,2	0,59	40,8	0,59	40,8	0,55	38,2
122d	0,66	46,4	0,60	42,1	0,60	42,1	0,55	38,5
122e	0,60	41,7	0,56	38,7	0,55	38,4	0,51	35,8
122f	0,66	46,6	0,59	41,4	0,58	40,3	0,53	37,2
122g	0,60	41,3	0,56	38,4	0,55	38,0	0,51	35,3
122h	0,64	44,7	0,57	39,7	0,57	39,2	0,51	35,6
123a	0,43	29,7	0,41	28,4	0,40	27,7	0,41	28,3
123b	0,64	44,2	0,58	39,9	0,57	39,6	0,52	36,2
123c	0,63	43,2	0,59	40,5	0,58	40,5	0,54	37,6
123d	0,66	45,9	0,60	41,3	0,59	41,3	0,54	37,6
123e	0,59	41,0	0,55	37,9	0,54	37,6	0,51	35,1
123f	0,66	46,6	0,58	40,5	0,57	39,5	0,52	36,2
123g	0,61	41,4	0,56	38,3	0,55	37,9	0,51	35,0
123h	0,64	44,3	0,57	39,2	0,56	38,7	0,51	35,0

La Tabla 26 muestra los valores de A_{Poz} y $A_{Poz,KP}$ calculados para las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, que subestiman las diferencias en la magnitud de la deslocalización, en comparación con los índices de Fringuelli y Bird.

Para medir el grado de deslocalización y su relación con la intensidad del enlace de hidrógeno en sistemas pseudoheterocíclicos, constituidos por enlaces sencillos y dobles alternados y cerrados por un enlace de hidrógeno, se puede utilizar el parámetro Q^{49} definido como:

$$Q = q_1 + q_2$$

En el sistema que estamos estudiando, q_1 y q_2 son las diferencias de las longitudes de los enlaces sencillos y dobles carbono-oxígeno y carbono-carbono, respectivamente, del esqueleto de malondialdehído:

$$q_1 = d_{C_4-O_5} - d_{O_1-C_2}$$

$$q_2 = d_{C_3=C_4} - d_{C_2-C_3}$$

La Figura 16 muestra una representación de los valores de q_1 frente a los valores de q_2 para los compuestos **121a-h** en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

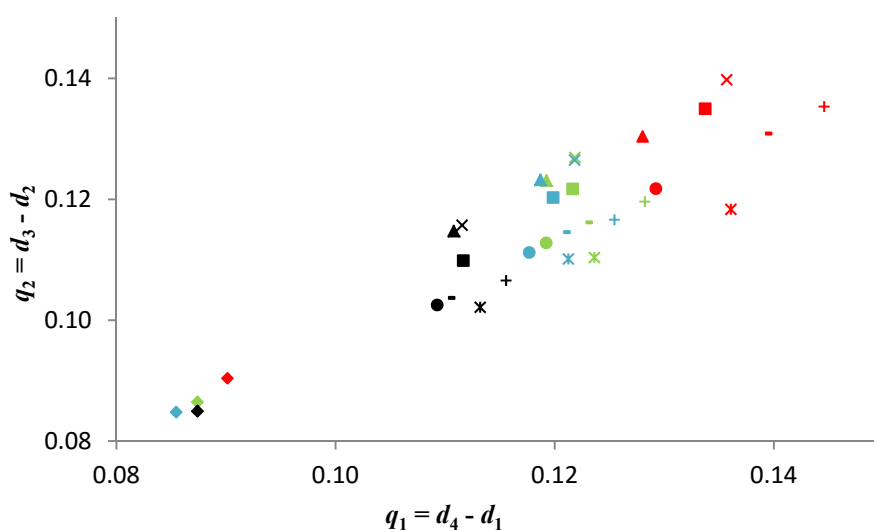


Figura 16. Representación de los valores de q_1 frente a los valores de q_2 para los compuestos **121a-h**. Se han utilizado los siguientes símbolos y colores para identificar las estructuras en los cuatro medios considerados: \diamond = **121a**; \square = **121b**; Δ = **121c**; \times = **121d**; $*$ = **121e**; $+$ = **121f**; \circ = **121g**; $-$ = **121h**; rojo = fase gaseosa; verde = cloroformo; azul = dimetilsulfóxido; negro = etanol.

La Figura 16 pone de manifiesto que, con independencia del medio, la estructura **121a** es la que presenta mayor deslocalización (valores de q_1 y q_2 próximos al centro de coordenadas). Así mismo evidencia que para las estructuras no quelatadas **b-h**, la deslocalización decrece al pasar de etanol a dimetilsulfóxido y cloroformo y es mínima en fase gaseosa. En cada uno de estos cuatro medios la tendencia se repite, siendo la estructura **g** la que presenta más deslocalización y la **f** la menos deslocalizada de las siete formas no quelatadas.

La suma de los valores de q_1 y q_2 para cada estructura proporcionaría el valor de Q que sería máximo ($Q = 0,320$) en un enolal completamente localizado y nulo ($Q = 0$) en un sistema completamente deslocalizado o cuasi-aromático.

Como alternativa al parámetro Q , puede usarse el parámetro de acoplamiento λ ^{49,50} que puede adoptar valores comprendidos entre 0 y 1, de acuerdo con la expresión:

$$\lambda = 1 - \frac{|Q|}{Q_0}$$

Para facilitar la comparación con otros índices de deslocalización, podemos expresar el valor de λ en forma porcentual, en cuyo caso los valores están comprendidos entre 0 y 100 (Tabla 27).

$$\lambda = 100 \left(1 - \frac{|Q|}{Q_0} \right)$$

Como se expuso en la Introducción, la magnitud de la deslocalización también puede ser cuantificada utilizando los índices $HOMA$ ³⁸ y $HOMED$ ⁶¹ que se expresan como:

$$HOMA (HOMED) = 1 - \frac{1}{n} \sum_i \alpha (R_{opt} - R_i)^2$$

La diferencia entre ambos parámetros radica en los valores de α y R_{opt} . Para calcular los valores de R_{opt} utilizados en la determinación del índice $HOMA$ aplicamos la expresión:

$$R_{opt} = \frac{R_s + 2R_d}{3}$$

donde los parámetros R_s y R_d correspondientes al enlace carbono-carbono son las longitudes de los enlaces C-C y C=C del etano (1,52707 Å) y eteno (1,32578 Å) optimizados a nivel M06-2X/6-311++(d,p), mientras que los valores de R_s y R_d del enlace carbono-oxígeno se obtuvieron a partir de la geometría optimizada del ácido fórmico ($R_{C-O} = 1,33820$ Å y $R_{C=O} = 1,19354$ Å).

Tabla 27. Valores de Q y λ en fase gaseosa, CHCl₃, DMSO, y etanol calculados para las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) utilizando el método SMD para simular la solvatación.

Estructura	Fase gaseosa		Cloroformo		Dimetilsulfóxido		Etanol	
	Q	λ	Q	λ	Q	λ	Q	λ
121a	0,181	43,59	0,174	45,67	0,170	46,80	0,172	46,15
121b	0,269	16,03	0,243	23,95	0,240	24,96	0,222	30,78
121c	0,258	19,24	0,242	24,27	0,242	24,41	0,226	29,53
121d	0,275	13,92	0,249	22,26	0,248	22,40	0,227	28,99
121e	0,254	20,50	0,234	26,88	0,231	27,69	0,215	32,72
121f	0,280	12,53	0,248	22,55	0,242	24,35	0,222	30,59
121g	0,251	21,57	0,232	27,49	0,229	28,47	0,212	33,82
121h	0,270	15,58	0,239	25,29	0,235	26,44	0,214	33,12
122a	0,182	43,05	0,176	44,90	0,172	46,13	0,175	45,21
122b	0,270	15,73	0,245	23,59	0,242	24,29	0,223	30,35
122c	0,259	19,13	0,243	23,95	0,243	24,07	0,227	29,10
122d	0,277	13,56	0,250	21,76	0,250	21,78	0,229	28,58
122e	0,255	20,28	0,235	26,51	0,232	27,37	0,217	32,26
122f	0,280	12,38	0,249	22,26	0,243	24,18	0,224	30,15
122g	0,251	21,52	0,232	27,42	0,230	28,23	0,213	33,50
122h	0,271	15,45	0,240	25,07	0,236	26,13	0,214	33,01
123a	0,177	44,57	0,169	47,13	0,165	48,48	0,169	47,33
123b	0,265	17,15	0,239	25,38	0,237	26,00	0,216	32,39
123c	0,259	19,11	0,241	24,56	0,241	24,65	0,223	30,23
123d	0,273	14,58	0,246	23,27	0,246	23,24	0,223	30,30
123e	0,250	21,79	0,230	28,15	0,228	28,83	0,212	33,77
123f	0,280	12,53	0,243	24,01	0,237	25,89	0,218	32,02
123g	0,251	21,47	0,231	27,69	0,229	28,58	0,211	34,08
123h	0,268	16,27	0,236	26,13	0,233	27,13	0,211	34,01

Para el cálculo de los índices *HOMED* se usaron las mismas distancias R_{C-C} y $R_{C=C}$ del etano y eteno y las longitudes R_{C-O} y $R_{C=O}$ del metanol (1,41489 Å) y formaldehído (1,19658 Å), pero los valores de R_{opt} de los enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno se obtuvieron optimizando las estructuras del benceno (1,39169 Å) y del ácido carbónico protonado (1,27664 Å).

Los valores de las constantes de normalización α asociadas a los enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno (Tabla 28) se obtuvieron sustituyendo los respectivos valores de R_{opt} , R_s y R_d en la expresión:

$$\alpha = \frac{2}{(R_{opt} - R_s)^2 + (R_{opt} - R_d)^2}$$

Tabla 28. Parámetros R_{opt} y α utilizados en el cálculo de los índices *HOMA* y *HOMED*.

Parámetro	<i>HOMA</i>		<i>HOMED</i>	
	C-C	C-O	C-C	C-O
R_{opt}	1,393	1,242	1,392	1,277
α	88,85	172,03	88,22	78,36

Los índices *HOMA* and *HOMED* se han calculado para las estructuras **121-123 (a-h)** utilizando el método SMD para simular la solvatación (Tabla 29).

Tabla 29. Índices *HOMA* y *HOMED* de las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, CHCl₃, DMSO y etanol usando el método SMD para simular la solvatación.

Estructura	Fase gaseosa		Cloroformo		Dimetilsulfóxido		Etanol	
	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>
121a	0,65	0,82	0,66	0,83	0,66	0,84	0,64	0,84
121b	0,32	0,60	0,42	0,67	0,43	0,68	0,49	0,73
121c	0,37	0,63	0,43	0,68	0,43	0,68	0,49	0,72
121d	0,27	0,58	0,40	0,66	0,40	0,66	0,47	0,72
121e	0,35	0,65	0,44	0,70	0,45	0,71	0,50	0,75
121f	0,21	0,58	0,37	0,67	0,39	0,68	0,47	0,73
121g	0,40	0,66	0,47	0,71	0,48	0,72	0,53	0,76
121h	0,29	0,61	0,43	0,69	0,44	0,70	0,52	0,76
122a	0,64	0,81	0,64	0,83	0,65	0,84	0,63	0,83
122b	0,31	0,60	0,41	0,67	0,42	0,68	0,48	0,73
122c	0,36	0,63	0,42	0,67	0,42	0,68	0,48	0,72
122d	0,26	0,58	0,38	0,66	0,38	0,66	0,46	0,72
122e	0,34	0,65	0,42	0,70	0,44	0,71	0,49	0,75
122f	0,20	0,57	0,35	0,67	0,38	0,68	0,45	0,73
122g	0,39	0,66	0,46	0,71	0,47	0,72	0,52	0,76
122h	0,28	0,60	0,42	0,69	0,43	0,70	0,51	0,75
123a	0,68	0,82	0,68	0,84	0,69	0,85	0,67	0,84
123b	0,35	0,61	0,46	0,68	0,46	0,69	0,53	0,74
123c	0,38	0,63	0,45	0,67	0,44	0,68	0,51	0,72
123d	0,30	0,59	0,42	0,67	0,42	0,67	0,51	0,72
123e	0,38	0,66	0,47	0,71	0,48	0,71	0,53	0,75
123f	0,21	0,58	0,40	0,68	0,43	0,69	0,50	0,74
123g	0,40	0,65	0,48	0,71	0,49	0,72	0,55	0,76
123h	0,31	0,61	0,45	0,70	0,46	0,71	0,54	0,76

Así mismo, se calcularon los índices *HOMA* y *HOMED* para las estructuras **121a-h** solvatadas con moléculas específicas de CHCl_3 , DMSO y etanol (Tablas 30 y 31).

Tabla 30. Índices *HOMA* y *HOMED* de las estructuras **121a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa y solvatadas mediante interacciones específicas con una molécula de CHCl_3 , DMSO y etanol.

Estructura	Fase gaseosa		Cloroformo		Dimetilsulfóxido		Etanol	
	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>
121a	0,65	0,82	0,68	0,84	0,75	0,85	0,68	0,85
121b	0,32	0,60	0,37	0,64	0,55	0,71	0,38	0,66
121c	0,37	0,63	0,44	0,68	0,55	0,70	0,45	0,69
121d	0,27	0,58	0,33	0,63	0,53	0,72	0,35	0,65
121e	0,35	0,65	0,37	0,65	0,42	0,67	0,43	0,71
121f	0,21	0,58	0,28	0,62	0,42	0,67	0,30	0,64
121g	0,40	0,66	0,45	0,70	0,58	0,73	0,47	0,71
121h	0,29	0,61	0,35	0,65	0,50	0,71	0,37	0,66

Tabla 31. Índices *HOMA* y *HOMED* de las estructuras **121a-h** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa y solvatadas mediante interacciones específicas con cuatro moléculas de CHCl_3 , una molécula de DMSO y cuatro moléculas de etanol.

Estructura	Fase gaseosa		Cloroformo		Dimetilsulfóxido		Etanol	
	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>
121a	0,65	0,82	0,62	0,82	0,71	0,83	0,63	0,83
121b	0,32	0,60	0,44	0,70	0,53	0,70	0,48	0,73
121c	0,37	0,63	0,39	0,67	0,53	0,70	0,49	0,72
121d	0,27	0,58	0,39	0,67	0,51	0,70	0,37	0,66
121e	0,35	0,65	0,35	0,67	0,44	0,68	0,35	0,67
121f	0,21	0,58	0,27	0,62	0,42	0,68	0,20	0,59
121g	0,40	0,66	0,40	0,69	0,56	0,73	0,40	0,69
121h	0,29	0,61	0,42	0,69	0,48	0,70	0,37	0,67

3.3. Efecto de los sustituyentes sobre la deslocalización electrónica

De acuerdo con las hipótesis de Gilli referentes al enlace de hidrógeno asistido por resonancia (*RAHB*),⁴⁹ esperábamos que existiera una cierta correlación entre la estabilización causada por el enlace de hidrógeno intramolecular de los tautómeros pseudo-heterocíclicos (estructuras **a**) y ciertos parámetros geométricos, tales como las distancias $d_{\text{O} \cdots \text{O}}$, $d_{\text{O} \cdots \text{H}}$ y $d_{\text{O}-\text{H}}$. Para verificar esta hipótesis, agrupamos los tautómeros **121a,b-123a,b** con las estructuras **124a,b-136a,b** que también fueron optimizadas al mismo nivel de teoría (Figura 17). La presencia de sustituyentes en posiciones *meta* (estructuras **127-131**) y *orto* (estructuras **132-136**) relativas al fragmento de malondialdehído origina dos conformeros adicionales (designados como **a'** y **b'**) en los

que el sustituyente se localiza cerca del grupo enol, a diferencia de lo que sucede en los conformeros **a** y **b** en los que el sustituyente se posiciona cerca del grupo carbonilo (Figura 17, Tablas A7-A11).

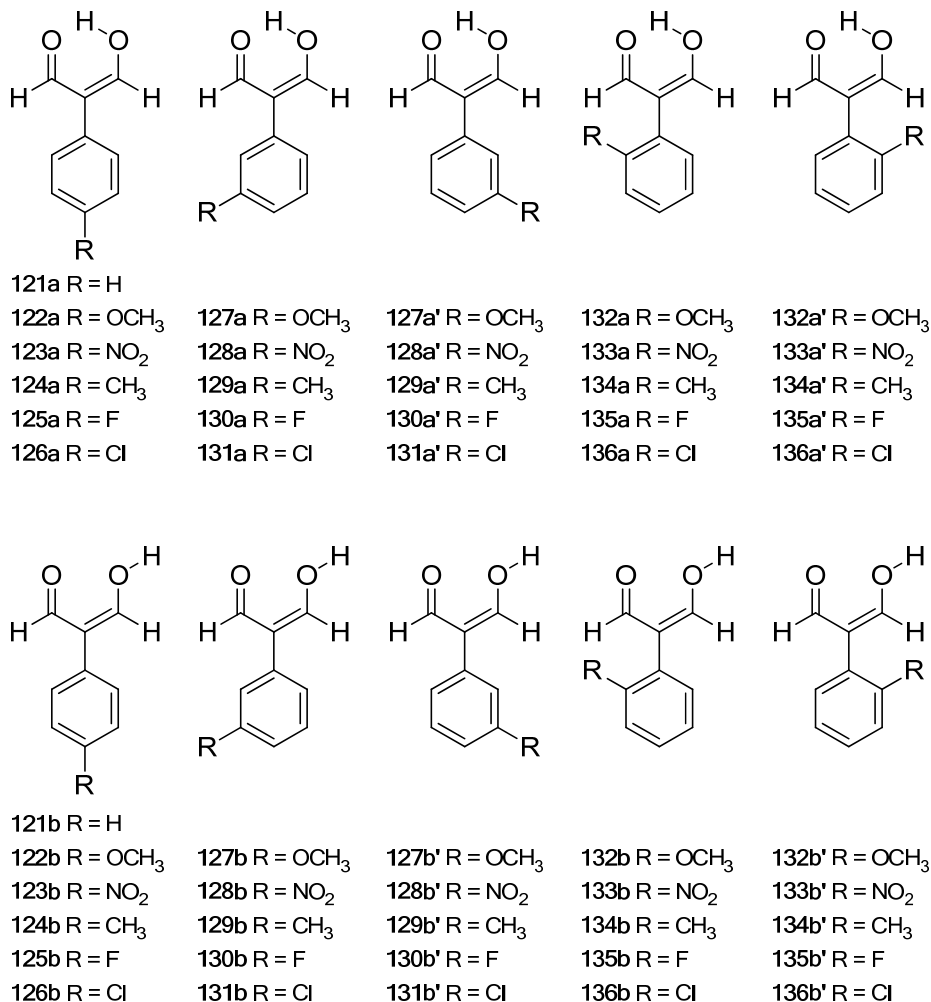


Figura 17. Conjunto completo de conformeros **a**, **a'**, **b** y **b'** de las estructuras **121-136**.

La energía de los enlaces de hidrógeno (ΔE_{EH}) puede determinarse restando las energías de los conformeros **a** y **b** ($\Delta E_{EH} = E_a - E_b$) o **a'** y **b'** ($\Delta E_{EH} = E_{a'} - E_{b'}$) y evidencia la mayor estabilidad de los conformeros **a** y **a'** con independencia de que se encuentren en fase gaseosa o en disolución (12-13 kcal mol⁻¹ en fase gaseosa, 8-9 kcal mol⁻¹ en CHCl₃ y DMSO y 4-5 kcal mol⁻¹ en etanol). Así mismo se pone de manifiesto que los conformeros **b** (y **b'**) se estabilizan con respecto a los conformeros **a** (y **a'**) en CHCl₃ y DMSO (~4 kcal mol⁻¹) y más aún en etanol (~8 kcal mol⁻¹) (Tabla 32). Posiblemente, los valores calculados de ΔE_{EH} se encuentran sobreestimados debido a que en la metodología empleada para su determinación las estructuras de referencia **b** y

b' se encuentran intrínsecamente desestabilizadas por la repulsión de los pares de electrones no compartidos de ambos oxígenos.

Tabla 32. Energías de los enlaces de hidrógeno (ΔE_{EH}) de las estructuras 121-136 (en kcal mol⁻¹) calculadas como diferencias de energía de los conformeros **a** y **b**, o **a'** y **b'**.

Estructuras	Fase gaseosa	Cloroformo	Dimetilsulfóxido	Etanol
121a - 121b	-12,68	-8,35	-8,29	-4,74
122a - 122b	-12,68	-8,26	-8,22	-4,69
123a - 123b	-12,41	-8,21	-8,20	-4,69
124a - 124b	-12,70	-8,36	-8,30	-4,74
125a - 125b	-12,56	-8,28	-8,25	-4,70
126a - 126b	-12,55	-8,28	-8,25	-4,71
127a - 127b	-12,79	-8,33	-8,23	-4,68
127a' - 127b'	-12,66	-8,23	-8,22	-4,63
128a - 128b	-12,58	-8,20	-8,12	-4,64
128a' - 128b'	-12,14	-7,94	-8,09	-4,55
129a - 129b	-12,70	-8,29	-8,38	-4,69
129a' - 129b'	-12,75	-8,29	-8,25	-4,70
130a - 130b	-12,62	-8,20	-8,21	-4,66
130a' - 130b'	-12,55	-8,17	-8,18	-4,69
131a - 131b	-12,64	-8,25	-8,18	-4,66
131a' - 131b'	-12,48	-8,12	-8,15	-4,59
132a - 132b	-12,92	-8,27	-8,04	-4,56
132a' - 132b'	-13,00	-8,57	-8,57	-4,86
133a - 133b	-12,94	-8,20	-7,93	-4,41
133a' - 133b'	-12,20	-7,91	-8,05	-4,52
134a - 134b	-12,43	-8,16	-8,14	-4,59
134a' - 134b'	-12,85	-8,47	-8,40	-4,78
135a - 135b	-12,90	-8,23	-8,01	-4,57
135a' - 135b'	-12,45	-8,14	-8,20	-4,65
136a - 136b	-12,75	-8,07	-7,84	-4,39
136a' - 136b'	-12,58	-8,19	-8,24	-4,61

Además, como se recoge en la Tabla 33 las diferencias de energía de los conformeros **a** y **a'** (o **b** y **b'**) son insignificantes (en general inferiores a 1 kcal mol⁻¹), demostrando que la disposición espacial de los sustituyentes de las posiciones *orto* y *meta* no es relevante para la determinación de las energías de los enlaces de hidrógeno.

Por otra parte, se pone de manifiesto que ni los efectos electrónicos de los sustituyentes que deberían transmitirse a través del espaciador aromático hasta el fragmento de malondialdehído, ni los efectos estéricos que deberían ser notables en los derivados *orto*-sustituídos inducen variaciones significativas de los valores de ΔE_{EH} , sino que tan sólo alteran ligeramente la linealidad de los valores de ΔE_{EH} en cada medio. Esta ausencia de efectos debidos a la presencia de sustituyentes en el anillo aromático debe atribuirse a la falta de coplanaridad existente entre el enolal y el grupo

fenilo unido a su carbono central (véase la magnitud de los ángulos diedros en las Tablas 18-22 y A7-A11).

Tabla 33. Diferencias de energía (ΔE) en kcal mol⁻¹ de los conformeros **a** y **a'**, o **b** y **b'** de las estructuras **127-136**.

Estructuras	Fase gaseosa	Cloroformo	Dimetil sulfóxido	Etanol
127a - 127a'	-0,75	-0,74	-0,71	-0,75
127b - 127b'	-0,59	-0,86	-1,11	-0,97
128a - 128a'	-0,31	-0,31	-0,32	-0,33
128b - 128b'	0,14	-0,22	-0,51	-0,41
129a - 129a'	-0,45	-0,38	-0,32	-0,34
129b - 129b'	-0,88	-0,69	-0,58	-0,54
130a - 130a'	-1,04	-0,82	-0,72	-0,63
130b - 130b'	-0,31	-0,54	-0,83	-0,72
131a - 131a'	-0,76	-0,77	-0,78	-0,78
131b - 131b'	-0,84	-1,07	-1,31	-1,08
132a - 132a'	0,03	0,01	0,01	0,00
132b - 132b'	0,18	0,14	0,04	0,07
133a - 133a'	0,02	0,00	-0,02	0,01
133b - 133b'	0,09	0,03	0,01	-0,02
134a - 134a'	-0,01	-0,01	-0,01	0,01
134b - 134b'	-0,06	-0,02	0,01	0,00
135a - 135a'	0,06	0,00	-0,01	-0,03
135b - 135b'	0,50	0,27	0,02	0,06
136a - 136a'	0,01	0,01	0,00	0,02
136b - 136b'	0,14	0,11	0,02	0,06

Para explorar la relación existente entre los valores de ΔE_{EH} y la deslocalización electrónica π del fragmento de malondialdehído de las estructuras **121a-136a** en fase gaseosa, calculamos los índices de aromaticidad $\%(\Sigma\Delta N)$, I , y $A_{Poz,KP}$ a partir de los órdenes de enlace de Wiberg,¹³⁸ y los índices λ , $HOMA$, y $HOMED$ a partir de las longitudes de enlace (Tabla 34).

Como ejemplo de estas relaciones, las Figuras 18-20 muestran las representaciones de ΔE_{EH} frente los índices de aromaticidad $\%(\Sigma\Delta N)$, λ y $HOMA$ de las estructuras **121a-136a**.

Tabla 34. Índices de deslocalización electrónica en fase gaseosa calculados para **121a-136a**

Estructura	%($\Sigma\Delta N$)	<i>I</i>	<i>A</i> _{Poz,KP}	λ	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>
121a	41,79	37,73	30,19	43,59	0,65	0,82
122a	41,32	37,12	30,48	43,05	0,64	0,81
123a	42,64	38,59	29,66	44,57	0,68	0,82
124a	41,48	37,34	30,37	43,24	0,65	0,82
125a	41,64	37,59	30,24	43,46	0,65	0,82
126a	41,83	37,79	30,13	43,67	0,66	0,82
127a	41,92	37,87	30,13	43,72	0,65	0,82
128a	41,87	37,95	30,05	43,87	0,67	0,82
129a	41,77	37,69	30,22	43,54	0,65	0,82
130a	41,97	37,99	30,05	43,84	0,66	0,82
131a	42,10	38,09	29,99	43,96	0,66	0,82
132a	38,68	34,78	31,87	40,75	0,62	0,80
133a	36,52	32,80	32,86	38,96	0,62	0,78
134a	40,63	36,51	30,80	42,42	0,64	0,81
135a	40,32	36,50	30,93	42,41	0,65	0,81
136a	39,28	35,55	31,44	41,45	0,64	0,80

Las Figuras 18 y 19 son prácticamente idénticas y demuestran que los efectos estéricos relacionados con la sustitución del anillo aromático en posición *orto* (estructuras **132a-136a**) tienen más influencia sobre la deslocalización electrónica que los efectos electrónicos (estructuras **121a-131a**).

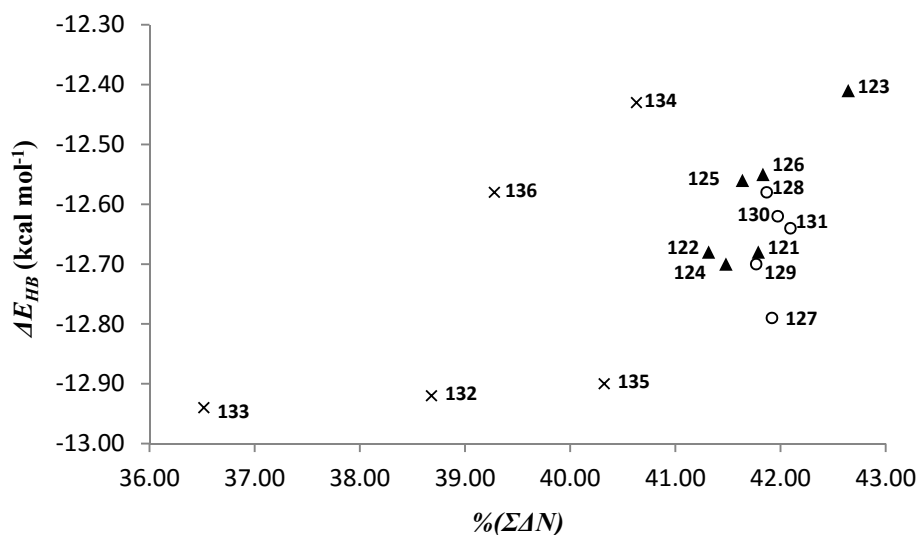


Figura 18. Representación de ΔE_{EH} (kcal mol⁻¹) frente al índice %($\Sigma\Delta N$) de las estructuras **121a-136a** en fase gaseosa. Se han utilizado los siguiente símbolos para identificar las estructuras dependiendo de la posición del sustituyente: ▲ = *para* **121a-126a**; ○ = *meta* **127a-131a**; x = *orto* **132a-136a**.

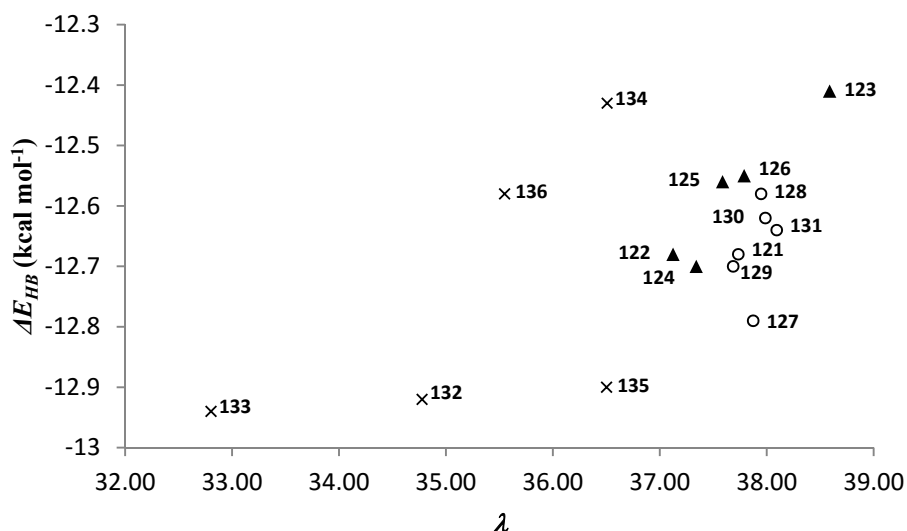


Figura 19. Representación de ΔE_{EH} (kcal mol⁻¹) frente al índice λ de las estructuras **121a-136a** en fase gaseosa. Se han utilizado los siguiente símbolos para identificar las estructuras dependiendo de la posición del sustituyente: **▲** = *para* **121a-126a**; **○** = *meta* **127a-131a**; **x** = *orto* **132a-136a**.

La misma conclusión se obtiene de los valores del índice *HOMA*, aunque éstos permiten comprender mejor los efectos de los sustituyentes al provocar una mayor dispersión de los puntos correspondientes a las estructuras **121a-131a** (Figura 20).

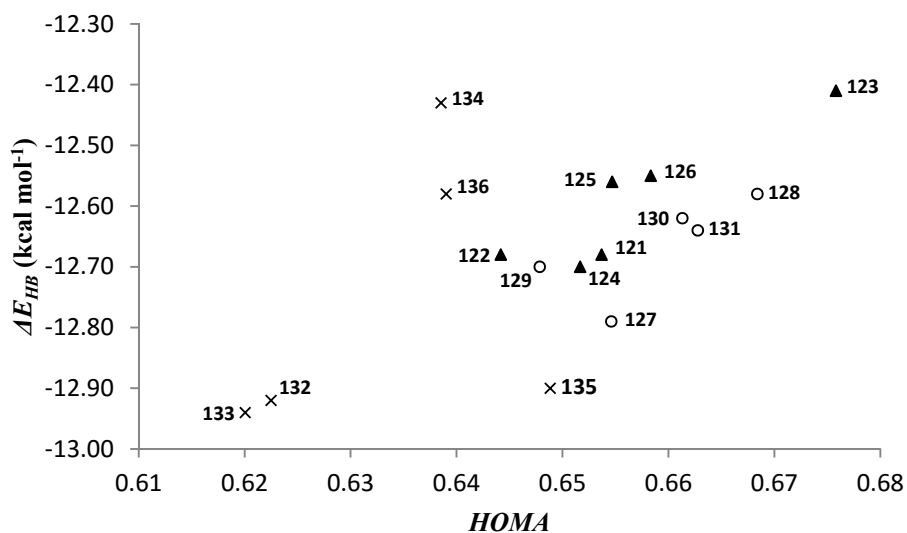


Figura 20. Representación de ΔE_{EH} (kcal mol⁻¹) frente al índice *HOMA* de las estructuras **121a-136a** en fase gaseosa. Se han utilizado los siguiente símbolos para identificar las estructuras dependiendo de la posición del sustituyente: **▲** = *para* **121a-126a**; **○** = *meta* **127a-131a**; **x** = *orto* **132a-136a**.

Este pequeño efecto de los sustituyentes se confirma al representar los valores de ΔE_{EH} frente a las constantes de Hammett,^{1a} lo que da lugar a una correlación muy pobre (Figura 21).

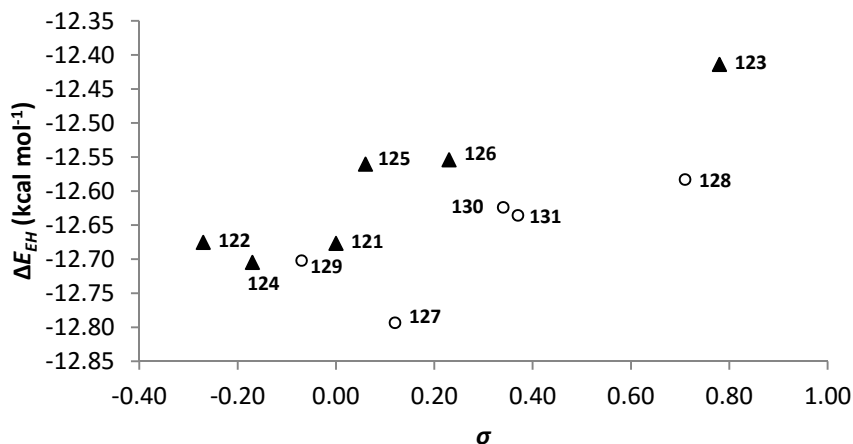


Figura 21. Representación de ΔE_{EH} (kcal mol⁻¹) frente a las constantes σ de Hammett para las estructuras **121a-131a** en fase gaseosa. Se han utilizado los siguientes símbolos para identificar las estructuras dependiendo de la posición del sustituyente: ▲ = para **121a-126a**; ○ = meta **127a-131a**.

La relación entre las energías de los enlaces de hidrógeno y los índices de aromaticidad refleja, al menos parcialmente, el concepto de enlace de hidrógeno asistido por la resonancia que fue inicialmente concebido como un mecanismo sinérgico que anula las cargas parciales de los dos átomos de oxígeno acoplando dos efectos diferentes, lo que equivale a decir que cuanto más fuerte es el enlace de hidrógeno mayor es el grado de deslocalización electrónica π del enolal.

Como establecieron Gilli y col.⁴⁹ al tratar el malondialdehído, una prueba irrefutable del concepto de enlace de hidrógeno asistido por la resonancia es la relación entre la conjugación electrónica y el desapantallamiento de las señales de los protones enólicos en los espectros de resonancia magnética nuclear. Las Figuras 22-24 muestran las correlaciones que hemos encontrado entre los desplazamientos químicos de protón y carbono y los valores de Q de los compuestos **122-126**.

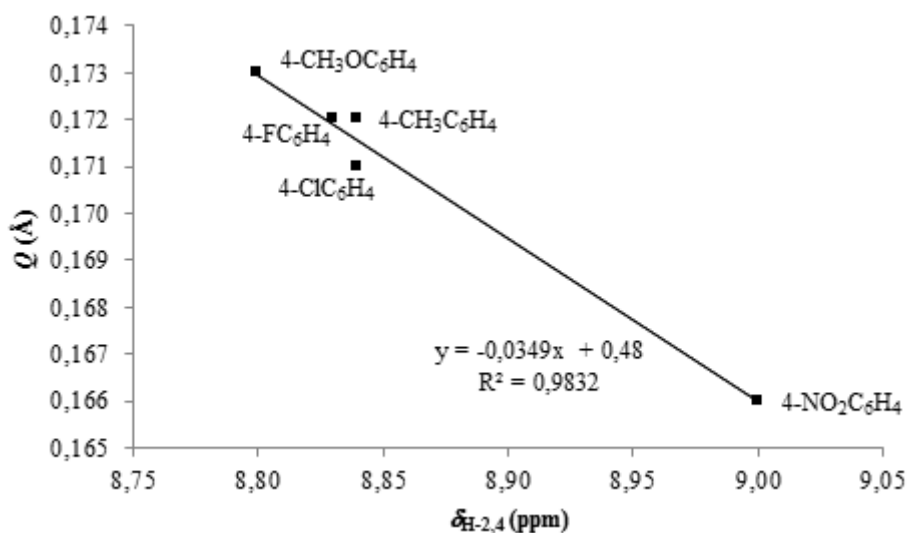


Figura 22. Relación entre los desplazamientos químicos experimentales (en ppm) de los protones H-2 y H-4 (registrados en piridina-*d*₅) frente al grado de deslocalización (Q) del enolal contenido en los 2-arilmalondialdehídos **122-126**.

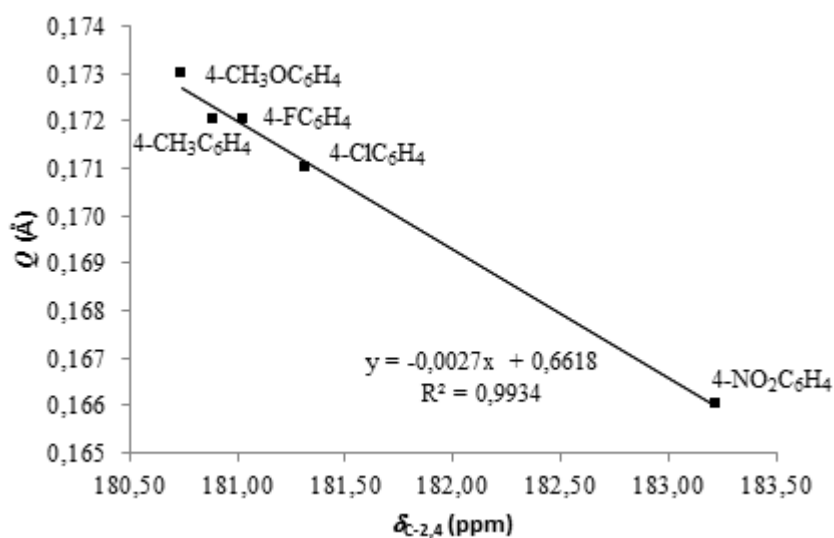


Figura 23. Relación entre los desplazamientos químicos experimentales (en ppm) de los carbonos C-2 y C-4 (registrados en piridina-*d*₅) frente al grado de deslocalización (Q) del esqueleto de enolal contenido en los 2-arilmalondialdehídos **122-126**.

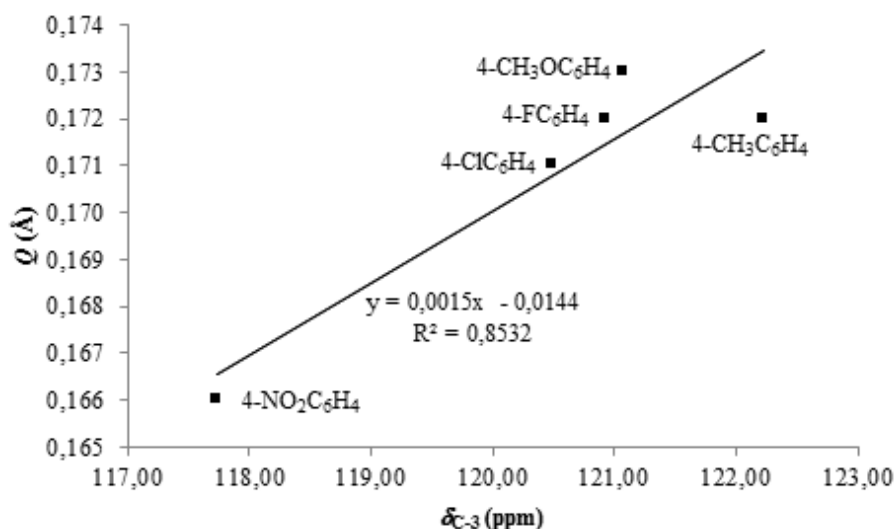


Figura 24. Relación entre los desplazamientos químicos experimentales (en ppm) del carbono C-3 (registrados en piridina-*d*₅) frente al grado de deslocalización (Q) del enolal contenido en los 2-arilmalondialdehídos **122-126**.

3.4. Análisis NBO y enlace de hidrógeno

Para obtener más información sobre la relación del enlace de hidrógeno intramolecular y la conjugación de los electrones π llevamos a cabo el análisis de las interacciones de los orbitales de enlace naturales llenos y vacíos de las estructuras **121a** y **121b**.

Este análisis revela que la energía de estabilización debida a la interacción de uno de los dos pares de electrones no compartidos (PNC) del átomo de oxígeno carbonílico con el orbital antienlazante σ^*_{O-H} [$E(2) = 19,55 \text{ kcal mol}^{-1}$] de **121a**, que obviamente no existe en la forma abierta **121b**, está relacionada principalmente con las variaciones de energía de segundo orden asociadas a las interacciones $\pi_{C3-C4}/\pi^*_{O1-C2}$, $PNC_{O1}/\sigma^*_{C2-C3}$, PNC_{O1}/σ^*_{C2-H} y $PNC_{O5}/\sigma^*_{C3-C4}$, como se deduce de los datos contenidos en la Tabla 35.

Tabla 35. Selección de energías de segundo orden [$E(2)$, kcal mol⁻¹] directamente relacionadas con la deslocalización electrónica de las estructuras **121a** and **121b**.

Estructura	Orbital dador	Orbital aceptor				
		π^*_{O1-C2}	σ^*_{C2-C3}	σ^*_{C2-H}	σ^*_{C3-C4}	σ^*_{O-H}
121a	π_{C3-C4}	36,01				
	PNC_{O1}		14,62	22,56		19,55
	PNC_{O5}				58,81	
121b	π_{C3-C4}	22,60				
	PNC_{O1}		22,67	27,05		---
	PNC_{O5}				45,21	

Estos datos revelan que la estructura quelatada **121a** está reforzada por las interacciones del orbital enlazante π_{C3-C4} y uno de los pares no compartidos de O-5 con los orbitales antienlazantes π^*_{O1-C2} y σ^*_{C3-C4} (Tabla 35). Dicho de otro modo, el aumento de la deslocalización electrónica del esqueleto de malondialdehído es una consecuencia del proceso de formación del enlace de hidrógeno. Esto sugiere que la sinergia entre el enlace de hidrógeno intramolecular y la deslocalización electrónica podría redefinirse como *resonancia asistida por enlace de hidrógeno (HBAR)* como alternativa al concepto de Gilli⁴⁹ de *enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB)*. Esta descripción es fundamentalmente semántica y puede que no sea aplicable a otros sistemas, pero el resultado del análisis de las estructuras de los derivados del malondialdehído es coherente con esta redefinición.

Asimismo, los valores de $E(2)$ encontrados para las interacciones entre orbitales llenos y vacíos en las estructuras **122a-136a** y **122b-136b** (Tabla 36) son esencialmente idénticas a las descritas para **121a** y **121b**, y no revelan que los sustituyentes ejerzan efectos significativos.

Tabla 36. Selección de energías de segundo orden [$E(2)$, kcal mol⁻¹] directamente relacionadas con la deslocalización electrónica de las estructuras **122a-136a** y **122b-136b**.

Donor	Aceptor	122a	123a	124a	125a	126a	122b	123b	124b	125b	126b
π_{C3-C4}	π^*_{O1-C2}	36,08	35,21	36,10	35,87	35,77	22,76	22,08	22,66	22,58	22,49
PNC _{O1}	σ^*_{C2-C3}	14,63	14,88	14,60	14,76	14,77	22,56	23,17	22,60	22,76	22,83
PNC _{O1}	σ^*_{C2-H}	22,66	22,57	22,58	22,70	22,65	27,12	27,12	27,06	27,16	27,13
PNC _{O1}	σ^*_{O-H}	19,17	19,95	19,44	19,23	19,40	---	---	---	---	---
PNC _{O5}	σ^*_{C3-C4}	58,03	61,43	58,41	59,10	59,48	44,65	47,36	44,86	45,51	45,80
		127a	128a	129a	130a	131a	127b	128b	129b	130b	131b
π_{C3-C4}	π^*_{O1-C2}	35,98	35,03	36,15	35,75	35,68	22,51	22,05	22,59	22,43	22,38
PNC _{O1}	σ^*_{C2-C3}	14,54	14,91	14,55	14,72	14,75	22,68	23,18	22,62	22,86	22,92
PNC _{O1}	σ^*_{C2-H}	22,41	22,54	22,53	22,55	22,55	26,92	27,11	27,06	27,07	27,06
PNC _{O1}	σ^*_{O-H}	19,91	19,85	19,63	19,72	19,71	---	---	---	---	---
PNC _{O5}	σ^*_{C3-C4}	58,81	60,84	58,62	59,77	59,81	45,14	46,87	45,01	45,96	46,02
		132a	133a	134a	135a	136a	132b	133b	134b	135b	136b
π_{C3-C4}	π^*_{O1-C2}	33,70	31,22	35,61	34,11	33,95	21,07	20,10	22,26	21,51	21,56
PNC _{O1}	σ^*_{C2-C3}	14,75	15,68	14,73	14,86	15,12	22,77	23,73	22,49	23,08	23,14
PNC _{O1}	σ^*_{C2-H}	22,27	22,63	22,90	22,24	22,64	26,95	27,03	27,41	26,86	27,06
PNC _{O1}	σ^*_{O-H}	19,10	18,56	18,29	19,79	18,68	---	---	---	---	---
PNC _{O5}	σ^*_{C3-C4}	57,11	58,91	57,82	59,41	58,78	43,90	45,48	44,69	45,75	45,55

3.5. Estructura de transición de la transferencia intramolecular de hidrógeno

La interconversión de los tautómeros equivalentes **119** y **120** debe transcurrir mediante un desplazamiento 1,5 de protón a través de estructuras de transición como **ET**₁₁₉₋₁₂₀ (Esquema 30). La Tabla 37 muestra las energías electrónicas (ΔE^\ddagger), entalpías (ΔH^\ddagger) y energías libres (ΔG^\ddagger) relativas de las estructuras de transición **ET**₁₂₁, **ET**₁₂₂ y **ET**₁₂₃, cuyos parámetros geométricos más significativos se recogen en la Tabla 38, mientras que la Tabla 39 reproduce sus índices de aromaticidad.

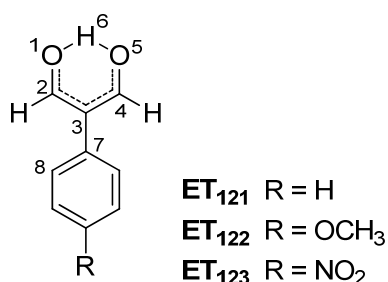


Tabla 37. Energías electrónicas (ΔE^\ddagger), entalpías (ΔH^\ddagger) y energías libres (ΔG^\ddagger) relativas^a (en kcal mol⁻¹) de las estructuras de transición **ET**₁₂₁, **ET**₁₂₂ y **ET**₁₂₃ optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

Estructura	Fase gaseosa			Cloroformo			Dimetilsulfóxido			Etanol		
	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
ET ₁₂₁	3,14	0,37	0,97	2,93	0,21	0,88	2,75	0,05	0,65	3,19	0,43	1,54
ET ₁₂₂	3,21	0,40	0,87	3,00	0,26	1,06	2,81	0,18	1,49	3,48	0,45	1,18
ET ₁₂₃	3,00	0,26	0,88	2,80	0,00	0,42	2,57	-0,20	0,52	3,02	0,20	1,43

^a Relativas a la energía electrónica, entalpía y energía libre de los correspondientes tautómeros **121-123**.

Tabla 38. Distancias de enlace (Å) y ángulo diedro ϕ (°) medidos en las estructuras de transición **ET**₁₂₁, **ET**₁₂₂ y **ET**₁₂₃ optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

	Medio	Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
ET ₁₂₁	Fase gaseosa	1,268	1,404	1,404	1,269	2,345	1,199	1,199	42,76
ET ₁₂₂		1,269	1,403	1,403	1,269	2,345	1,199	1,199	45,22
ET ₁₂₃		1,266	1,405	1,406	1,265	2,345	1,198	1,997	39,91
ET ₁₂₁	Cloroformo	1,273	1,403	1,403	1,273	2,344	1,198	1,198	38,75
ET ₁₂₂		1,273	1,403	1,402	1,274	2,344	1,196	1,199	41,87
ET ₁₂₃		1,270	1,405	1,405	1,270	2,344	1,198	1,198	35,29
ET ₁₂₁	Dimetilsulfóxido	1,274	1,403	1,403	1,274	2,345	1,197	1,197	37,64
ET ₁₂₂		1,275	1,402	1,402	1,275	2,345	1,197	1,197	39,55
ET ₁₂₃		1,271	1,405	1,405	1,271	2,344	1,197	1,197	34,10
ET ₁₂₁	Etanol	1,276	1,402	1,402	1,276	2,345	1,199	1,199	37,55
ET ₁₂₂		1,277	1,401	1,401	1,277	2,345	1,199	1,198	41,35
ET ₁₂₃		1,273	1,405	1,405	1,272	2,345	1,198	1,199	33,58

Tabla 39. Suma de diferencias de órdenes de enlace ($\Sigma\Delta N$), índice de aromaticidad de Bird (I), modificación de Kotelevskii y Prezhdo ($A_{Poz,KP}$) del índice estructural de Pozharskii, parámetros de Gilli (Q and λ), e índices $HOMA$ y $HOMED$ de las estructuras de transición ET_{121} , ET_{122} y ET_{123} optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetil sulfóxido y etanol.

	Medio	$\Sigma\Delta N$	I	$A_{Poz,KP}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$
ET_{121}	Fase gaseosa	0,07	96,2	1,3	0,001	99,7	0,93	0,99
ET_{122}		0,05	97,2	0,9	0,000	100	0,93	0,99
ET_{123}		0,14	92,7	2,4	0,001	99,7	0,94	0,99
ET_{121}	Cloroformo	0,00	99,9	0,0	0,000	100	0,91	0,99
ET_{122}		0,02	98,9	0,4	0,002	99,4	0,91	0,99
ET_{123}		0,07	96,6	1,1	0,000	100	0,93	0,99
ET_{121}	Dimetilsulfóxido	0,02	96,9	0,3	0,001	99,7	0,91	0,99
ET_{122}		0,04	97,8	0,8	0,001	99,7	0,90	0,99
ET_{123}		0,05	94,7	0,9	0,000	100	0,92	0,99
ET_{121}	Etanol	0,06	98,5	1,0	0,000	100	0,90	1,00
ET_{122}		0,08	99,2	1,5	0,001	99,7	0,89	1,00
ET_{123}		0,02	95,7	0,4	0,000	100	0,91	0,99

Todos los valores de ΔE^\ddagger , ΔH^\ddagger y ΔG^\ddagger son bajos como corresponde a procesos de transferencia muy rápida de protones. Pero además, algunos valores de ΔH^\ddagger son excepcionalmente bajos; por ejemplo: $\Delta H^\ddagger = 0,05 \text{ kcal mol}^{-1}$ para la estructura de transición ET_{121} en dimetilsulfóxido, $\Delta H^\ddagger = 0 \text{ kcal mol}^{-1}$ para la estructura de transición ET_{123} en cloroformo, e incluso ΔH^\ddagger es negativo ($-0,20 \text{ kcal mol}^{-1}$) para la estructura de transición ET_{123} en dimetilsulfóxido. La variación de la energía electrónica a lo largo del camino de reacción correspondiente a la transferencia intramolecular del protón de **123** en dimetilsulfóxido, es una curva completamente simétrica (línea azul de la Figura 25), lo que prueba que la geometría encontrada para la estructura de transición ET_{123} corresponde realmente al punto de silla de dicha transformación.

Sin embargo, la variación de la entalpía (línea verde) y de la energía libre (línea violeta) no es paralela a la evolución de la energía electrónica debido a la contribución de la energía del punto cero (línea roja). Así, la evolución de H y G a lo largo del camino de reacción presenta un perfil casi plano que sólo se altera ligeramente cerca del punto de silla, alcanzando su máximo valor. Es decir, el estado de transición de la transferencia intramolecular del protón no se encuentra desplazado en la coordenada de reacción respecto al punto de silla.

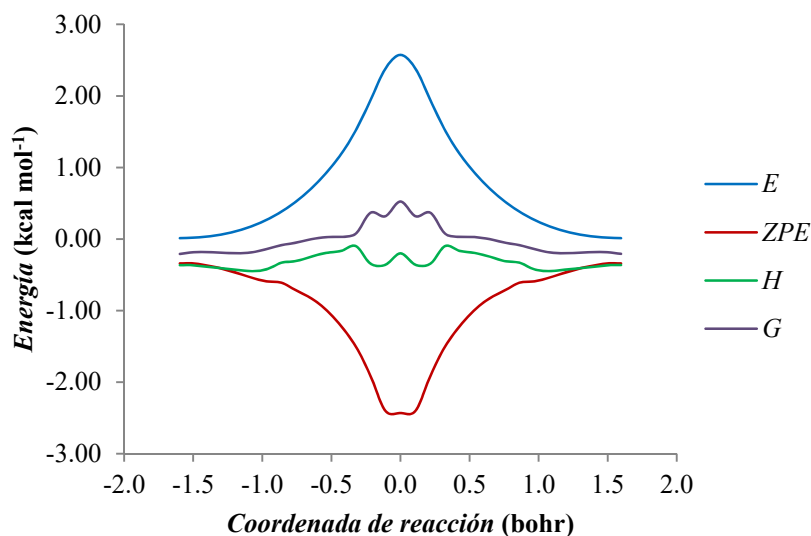


Figura 25. Variación de la energía electrónica (E), energía del punto cero (EPC), entalpía (H) y energía libre (G) para la transferencia intramolecular del protón de **123a** en dimetilsulfóxido.

Debido a la gran influencia de la energía del punto cero sobre la entalpía y energía libre del proceso, hemos analizado los diferentes modos vibracionales para identificar al responsable de la fuerte caída de la energía del punto cero en las proximidades del punto de silla. El modo reactivo corresponde a la tensión del enlace O-H de un tautómero que se debilita a medida que avanza la transferencia del protón. La representación de la frecuencia de la tensión de este enlace a lo largo de la coordenada de reacción muestra una fuerte caída cerca del punto de silla, para intensificarse a continuación, a medida que la reacción se completa con la aparición del nuevo tautómero y con la consiguiente formación de un nuevo enlace O-H (Figura 26).

El resto de modos vibracionales pueden considerarse modo espectadores ya que permanecen prácticamente constantes a lo largo de todo el camino de reacción. La Figura 27 muestra la evolución de las frecuencias de tensión de los enlaces C=O, H-CO y C-NO₂.

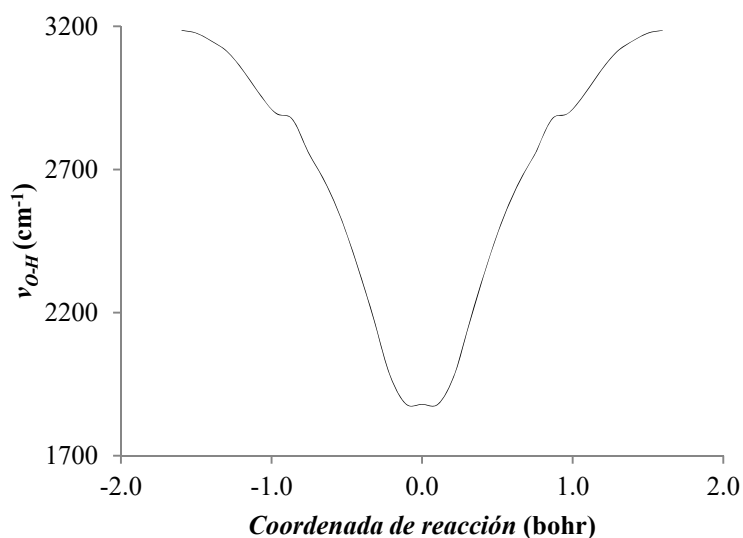


Figura 26. Variación de la frecuencia de tensión del enlace O-H a lo largo del camino de reacción para la transferencia intramolecular del protón en el compuesto **123a** en dimetilsulfóxido.

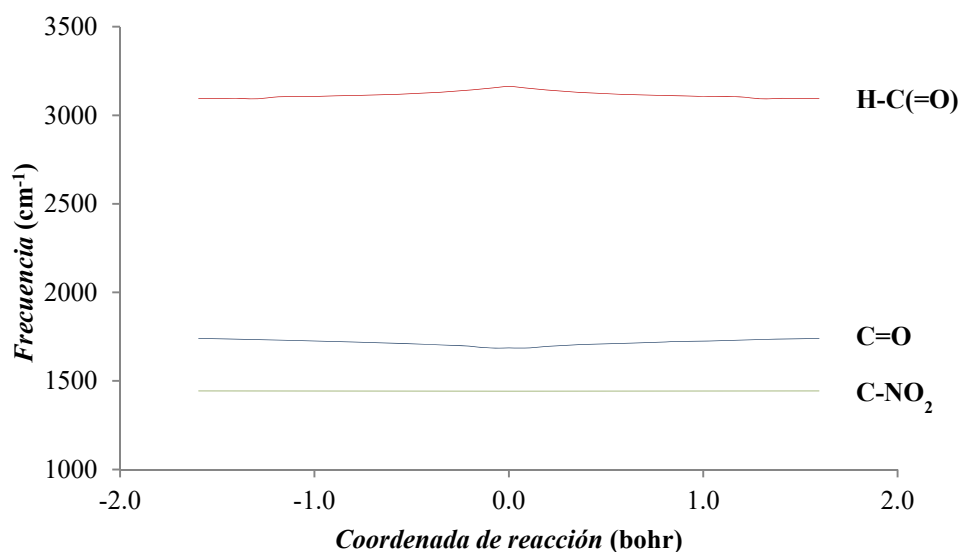


Figura 27. Variación de las frecuencias de tensión de los enlaces C=O, H-C(=O), y C-NO₂ que se comportan como modos espectadores durante la transferencia intramolecular del protón de **123a** en dimetilsulfóxido.

Aunque el grupo formilo está directamente involucrado en la transferencia intramolecular del protón actuando como grupo aceptor, las frecuencias de tensión de

los enlaces H-C y C=O no sufren variaciones significativas. Por el contrario, aunque el grupo nitro está lejos del fragmento de enolal, sus frecuencias podrían verse afectadas a través del espaciador aromático. Sin embargo, como demuestra la Figura 27 el sustituyente apenas afecta a lo que ocurre en el fragmento carbonílico α,β -insaturado. En definitiva, la pronunciada caída de la energía del punto cero al aproximarnos al punto de silla se debe al hecho de que la energía asociada a los modos transicionales (modos rotacionales y vibracionales diferentes al modo reactivo) no compensa la variación de energía asociada a la vibración de tensión del modo reactivo.

3.6. Determinación de desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS)

Para evaluar la aromaticidad de los sistemas estudiados mediante métodos magnéticos, hemos calculado los desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS) de algunas estructuras seleccionadas que se reproducen en la Figura 28.

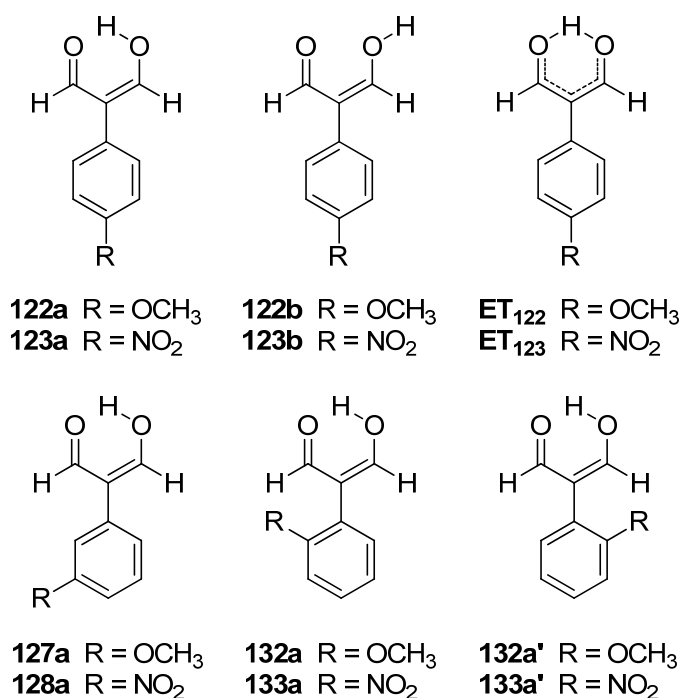


Figura 28. Estructuras modelo optimizadas a nivel M06-2X/6-311G++(d,p) utilizadas para calcular los NICS a nivel M06-2X/6-311G++(2d,p) en cloroformo (método SMD).

Para ello, situamos un núcleo virtual en el centro del pseudoanillo de la estructura, optimizada a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en cloroformo, y otros seis más

por encima del primero separados entre sí por distancias de 0,5 Å. A continuación se realiza el cálculo GIAO de los tensores del apantallamiento magnético a nivel M06-2X/6-311++G(2d,p) también en cloroformo. La Figura 29 muestra, a modo de ejemplo, la disposición de los núcleos virtuales (esferas de color violeta) sobre el fragmento de malondialdehído de la estructura **122a**.

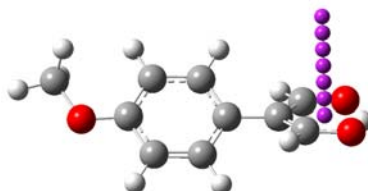


Figura 29. Disposición de los núcleos virtuales añadidos a la estructura **122a** para determinar su desplazamiento químico (NICS).

En la Figura 30, se representa los valores de NICS calculados para la estructura **122a** y en la Tabla 40 se recoge los NICS calculados para todas las estructuras mostradas en la Figura 28.

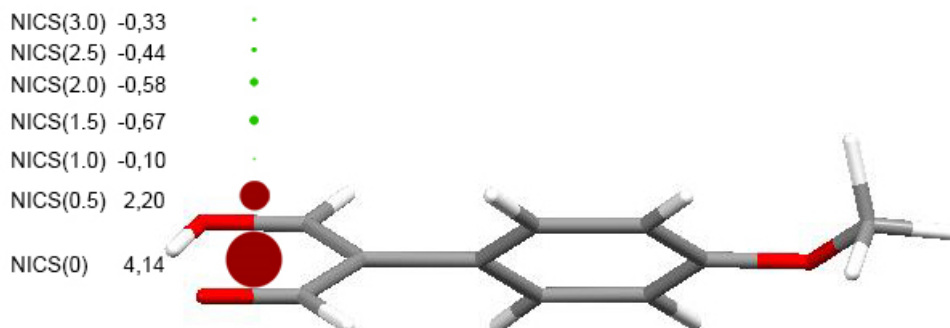


Figura 30. Valores de NICS calculados para la estructura **122a**.

Los valores positivos representados con color rojo, indican la presencia de corrientes de anillo paratrópicas inducidas o "antiaromaticidad" para puntos cercanos al centro del pseudoanillo (<1Å) mientras que los valores negativos (representados con color verde) encontrados denotan corrientes anillo diatrópicas o "aromaticidad" a distancias superiores a 1Å.

Tabla 40. *NICS* (ppm) calculados a 0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 y 3,0 Å del centro del anillo pseudoheterocíclico de las estructuras **122a**, **122b**, **123a**, **123b**, **127a**, **128a**, **132a**, **132a'**, **133a**, **133a'** y de las estructuras de transición **ET**₁₂₂ y **ET**₁₂₃ a nivel M06-2X/6-311++G(2d,p)//M06-2X/6-311++G(d,p).

Estructura	<i>NICS</i> (0)	<i>NICS</i> (0,5)	<i>NICS</i> (1,0)	<i>NICS</i> (1,5)	<i>NICS</i> (2,0)	<i>NICS</i> (2,5)	<i>NICS</i> (3,0)
122a	+4,14	+2,21	-0,10	-0,68	-0,58	-0,44	-0,33
ET ₁₂₂	+3,61	+1,65	-0,62	-1,08	-0,86	-0,62	-0,44
122b	+4,49	+2,82	+0,47	-0,27	-0,32	-0,28	-0,24
123a	+3,92	+2,01	-0,20	-0,75	-0,65	-0,51	-0,40
ET ₁₂₃	+3,74	+1,53	-0,81	-1,18	-0,90	-0,65	-0,48
123b	+4,14	+2,93	+0,82	-0,08	-0,29	-0,30	-0,27
127a	+3,44	+1,80	-0,07	-0,60	-0,56	-0,44	-0,33
128a	+3,85	+1,97	-0,12	-0,63	-0,56	-0,44	-0,34
132a	+4,23	+2,66	+0,44	-0,28	-0,33	-0,28	-0,21
132a'	+4,21	+2,05	-0,14	-0,68	-0,59	-0,44	-0,32
133a	+4,34	+2,78	+0,42	-0,41	-0,63	-0,67	-0,55
133a'	+4,34	+2,03	-0,07	-0,51	-0,38	-0,24	-0,13

Schleyer y col.¹³⁹ construyeron una superficie bidimensional de átomos virtuales separados por distancias de 0,5 Å sobre el benceno y el ciclobutadieno y demostraron que el *NICS*(1,0) es la mejor medida de la aromaticidad y que el modelo de la corriente de anillo explica los desplazamientos a campo bajo y campo alto de los protones de los sistemas aromáticos y antiaromáticos. Ahora bien, los *NICS* engloban las contribuciones de los electrones σ y π . Por ello, en la Tabla 41 mostramos el valor de la coordenada *zz* del tensor del apantallamiento magnético en función de la distancia, que es la que representa fundamentalmente la contribución del sistema de electrones π .

Tabla 41. *NICS*_{zz} (ppm) calculados a 0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 y 3,0 Å del centro del anillo pseudoheterocíclico de las estructuras **122a**, **122b**, **123a**, **123b**, **127a**, **128a**, **132a**, **132a'**, **133a**, **133a'** y de las estructuras de transición **ET**₁₂₂ y **ET**₁₂₃ a nivel M06-2X/6-311++G(2d,p)//M06-2X/6-311++G(d,p).

Estructura	<i>NICS</i> _{zz} (0)	<i>NICS</i> _{zz} (0,5)	<i>NICS</i> _{zz} (1,0)	<i>NICS</i> _{zz} (1,5)	<i>NICS</i> _{zz} (2,0)	<i>NICS</i> _{zz} (2,5)	<i>NICS</i> _{zz} (3,0)
122a	+18,36	+11,96	+2,11	-1,94	-2,53	-2,21	-1,80
ET ₁₂₂	+17,42	+9,37	-0,59	-3,72	-3,59	-2,85	-2,20
122b	+16,30	+11,95	+3,63	-0,70	-1,86	-1,90	-1,68
123a	+19,40	+11,02	+0,97	-2,83	-3,22	-2,73	-2,19
ET ₁₂₃	+18,80	+10,22	-0,57	-3,98	-3,84	-3,05	-2,35
123b	+16,21	+12,41	+4,15	-0,41	-1,74	-1,84	-1,63
127a	+15,59	+10,75	+2,25	-1,37	-1,97	-1,74	-1,41
128a	+15,47	+11,63	+3,29	-0,89	-1,87	-1,81	-1,55
132a	+11,05	+8,50	+3,15	+0,77	-0,15	-0,04	-0,16
132a'	+10,97	+5,79	+0,67	-1,05	-1,16	-0,93	-0,71
133a	+3,33	+3,13	+2,06	+2,03	+1,80	+1,33	+0,96
133a'	+3,33	+1,14	+0,42	+0,90	+1,24	+1,26	+1,14

Todos los $NICS_{zz}(1,0)$ son positivos excepto los correspondientes a las estructuras de transición, lo que sugiere que estas estructuras no se comportan como aromáticas por no ser auténticamente cíclicas y carecer de corriente de anillo.

Esta conclusión no es incompatible con los resultados obtenidos al evaluar otros índices basados en criterios geométricos, que demuestran la existencia de una amplia deslocalización electrónica en el fragmento de malondialdehído, especialmente en sus formas quelatadas y en las estructuras de transición que las interconvierten. Sin embargo, parecería recomendable reservar el término índice de aromaticidad al $NICS$ y emplear el término índice de deslocalización cuando nos referimos a los parámetros basados en distancias y órdenes de enlace.

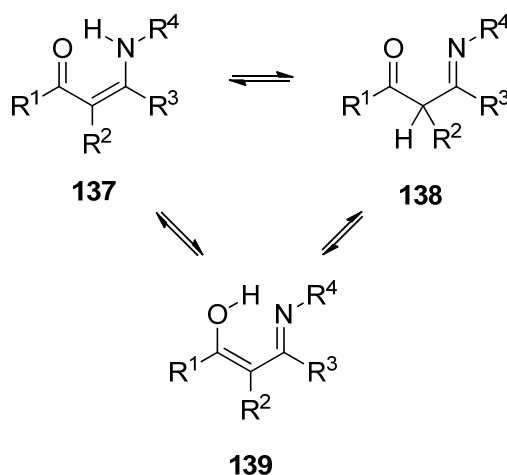
4. Derivados azometínicos de 2-arilmalondialdehídos

*“Lo que sabemos es una gota de agua;
lo que ignoramos es el océano”*

Isaac Newton

4.1. Síntesis y determinación estructural

Las β -carbonilenaminas (**137**) son sistemas heteropentadiénicos tautoméricos en los que pueden ocurrir tres transferencias de protones: dos desplazamientos 1,3 de hidrógeno (enamino-imina y ceto-enol), mediante los que se interconvertirían la β -carbonilenamina (**137**) y la β -carbonilimina (**138**) o la β -carbonilimina (**138**) y la β -enolimina (**139**) y un desplazamiento 1,5 de hidrógeno que interconvertiría la β -carbonilenamina (**137**) y la β -enolimina (**139**) (Esquema 31).



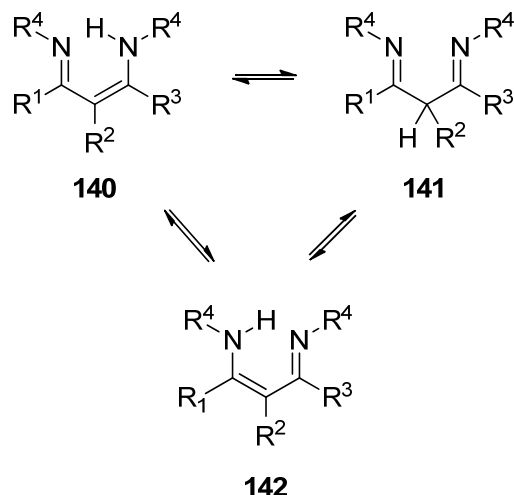
Esquema 31. Interconversión tautomérica de la β -carbonilenamina (**137**), β -carbonilimina (**138**) y β -enolimina (**139**) mediante transferencias intramoleculares 1,3 y 1,5 de hidrógeno.

Análogamente, las vinamidinas (**140**) también son sistemas heteropentadiénicos tautoméricos capaces de sufrir tres transferencias de hidrógeno: dos desplazamientos 1,3 de protón del tipo enamino-imina (**140** \rightleftharpoons **141**) e imina-enamino (**141** \rightleftharpoons **142**) y un desplazamiento 1,5 de hidrógeno que convierte la iminoenamino **140** en la enaminoimino **142** y viceversa (Esquema 32). Cuando los grupos alquilo o arilo unidos a ambos nitrógenos son idénticos, las estructuras **140** y **142** resultan indistinguibles.

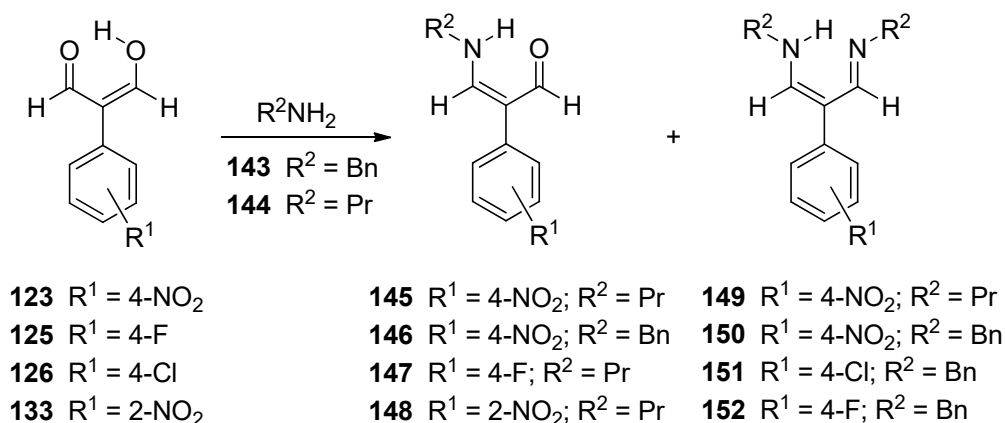
Los 2-arilmalondialdehídos pueden utilizarse como precursores de estos heterodienos nitrogenados a los que conducen por reacción con alquil(aril)aminas.

Así, las reacciones de condensación de los 2-arilmalondialdehídos **123**, **125**, **126** y **133** con bencilamina (**143**) y *n*-propilamina (**144**) realizadas en metanol a temperatura ambiente y en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-

toluensulfónico condujeron a una serie de 3-alkilaminoacroleínas (**145-148**) y/o 1,5-dialquil-3-arylvinamidinas **149-152** (Esquema 33).



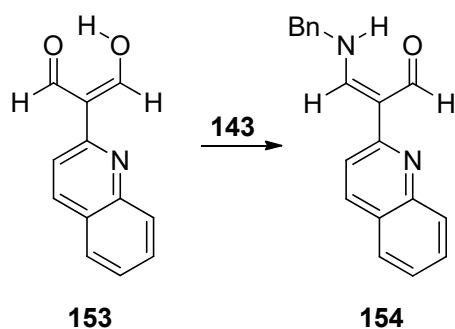
Esquema 32. Interconversión tautomérica de la β-iminoenamina (**140**), β-iminoimina (**141**) y β-enaminoimina (**142**) mediante transferencias intramoleculares 1,3 y 1,5 de hidrógeno.



Esquema 33. Preparación de las 3-alkilamino-2-arylacroleínas (**145-148**) y de las 1,5-dialquil-3-arylvinamidinas (**149-152**) por reacción de los 2-arylmalondialdehídos (**123, 125, 126 y 133**) con bencil- y *n*-propilamina (**143 y 144**).

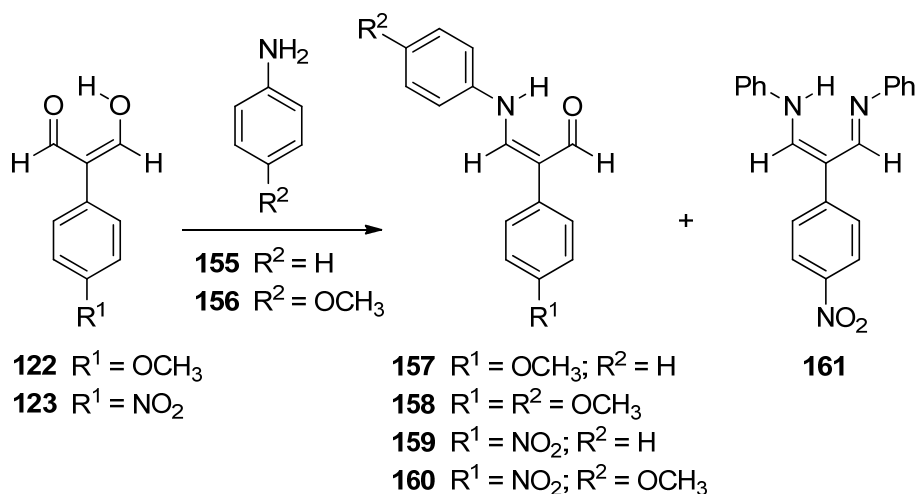
Estas reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina (benceno:acetonitrilo 3:1), y se dieron por finalizadas al desaparecer los materiales de partida.

La reacción también es aplicable a los aldehídos heteroarílicos como lo demuestra la síntesis de la 3-bencilamino-2-(2-quinolil)acroleína (**154**) a partir 2-quinolilmalondialdehído (**153**) y bencilamina (**143**) (Esquema 34).



Esquema 34. Preparación de la 3-bencilamino-2-(2-quinolil)acroleína (**154**) a partir 2-quinolilmalondialdehído (**153**) y bencilamina (**143**).

La misma metodología se aplicó también satisfactoriamente a la síntesis de las 3-arilaminoacroleínas **157-160** y de la vinamidina **161** (Esquema 35) por reacción de los 2-arilmalondialdehídos (**122** y **123**) con las arilaminas **155** y **156**.



Esquema 35. Preparación de las 3-arilaminoacroleínas **157-160** y de la vinamidina **161** por reacción de los 2-arilmalondialdehídos (**122** y **123**) con las arilaminas (**155** y **156**).

4.1. Estudio estructural de derivados azometínicos de 2-arilmalondialdehídos

Los compuestos **145-152**, **154** y **157-161** se caracterizaron mediante la interpretación de sus espectros de resonancia magnética de protón y carbono, junto con la determinación de sus análisis elementales y/o el registro de sus espectros de masas de alta resolución (Capítulo 6. Parte Experimental). Además, las estructuras asignadas a los compuestos **146** y **161** fueron caracterizadas sin ambigüedad mediante difracción de rayos X de monocristal (Figura 31).

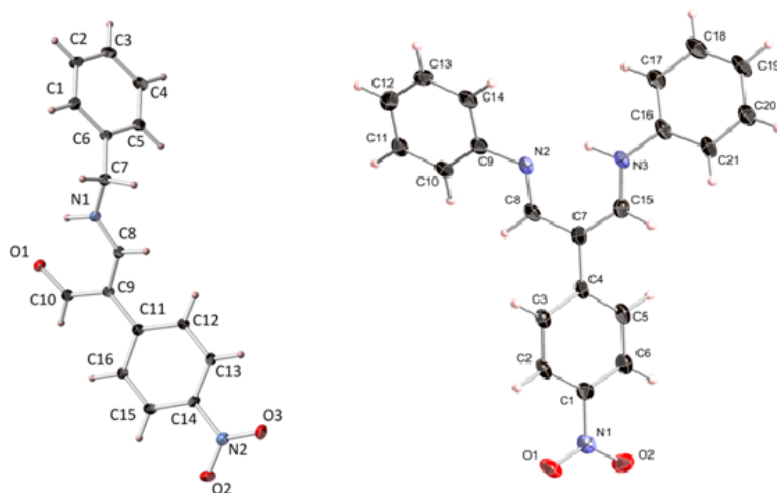


Figura 31. Estructuras de los compuestos **146** (izquierda) y **161** (derecha) determinadas mediante análisis por difracción de rayos X de monocristal. La numeración de los átomos hace referencia exclusivamente a la información cristalográfica (coordenadas atómicas, distancias de enlace y ángulos de enlace) que aparece en el Anexo I (Tablas A12-A21).

La interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono fue sencilla debido al escaso número de señales que presentan. La baja solubilidad de algunos compuestos en CDCl_3 nos obligó a emplear DMSO-d_6 como disolvente. Sin embargo, el cambio de disolvente provocó algunas variaciones en la apariencia de los espectros. Mientras que las 3-aminoacroleínas **145-148**, **154** y **157-160** muestran en CDCl_3 un único conjunto de señales asignables a los hidrógenos de los grupos NH (10-13 ppm), CHO (9-10 ppm), y =CHN (7-8 ppm), los espectros registrados en DMSO-d_6 muestran dos conjuntos de señales bien diferenciados para los mismos protones, revelando la presencia de tautómeros o confórmers en equilibrio (Tabla 42). La misma conclusión pudo obtenerse al analizar los espectros de RMN de ^{13}C ya que los espectros registrados en CDCl_3 mostraron solamente una señal a campo bajo (184-191 ppm) asignable al carbono del grupo CHO y otra a $\delta < 160$ ppm característica del grupo =CHN. Estas resonancias se desdoblaron al registrar los espectros en DMSO-d_6 . La señal de ^{13}C del grupo CHO puede utilizarse como herramienta de caracterización de las 3-aminoacroleínas ya que aparece a campo mucho más bajo que la correspondiente a los carbonos imínicos de las vinamidinas (149-159 ppm), que solo presentan un conjunto de señales en los espectros registrados en CDCl_3 y DMSO-d_6 .

Tabla 42. Desplazamientos químicos (ppm) y multiplicidades^a de las señales más relevantes de los espectros de RMN de los compuestos **145-148, 154** y **157-160**.

Compuesto	NH	HCO	HCN	Proporción (%) ^e	HC=O	=CNH
145^b	10,82sa	9,60d	7,33d		187,89	154,26
145^c	10,72sa	8,98s	7,40sa	49 : 51	186,67	155,48
	7,97sa	9,59d	7,88dd		185,75	159,87
146^b	11,02sa	9,63d	7,42- 7,39 ^d		188,35	153,85
146^c	10,91m	9,62d	8,04dd	46 : 54	187,15	155,83
	8,39m	9,03s	7,55m		186,07	159,90
147^c	7,70sa	8,63s			187,38	
148^c	7,68sa	8,61s			184,53	148,18
149^b	11,13sa	----	7,78s		----	154,43
149^c	11,28sa	----	8,07s		----	155,18
150^b	11,45sa	----	7,88s		----	155,12
150^c	11,50sa	----	8,26s		----	155,93
151^c		----	7,91s		----	154,83
152^b	10,72sa	----	7,63s		----	154,92
152^c	10,70sa	----	7,84s		----	154,83
154^b	12,56sa	9,26s	8,90s		188,64	156,55
154^c	11,01m	10,11d	8,43dd	2 : 98	188,10	135,64
	12,05m	9,21s	8,81d			
157^b	12,02d	9,61d	7,56dd		190,97	142,88
157^c	11,92d	9,61dd	7,93dd	49 : 51	190,06	143,12
	9,21d	9,28s	7,86d		189,09	149,76
158^b	12,10d	9,56d	7,48dd		190,25	144,03
158^c	12,01d	9,53d	7,84dd	17 : 83	189,27	150,72
	9,11d	9,20s	7,73d		188,65	144,09
159^c	12,27d	9,79d	8,27dd	21 : 79	189,25	146,29
	9,70bs	9,34s	8,18sa		188,23	151,21
160^b	12,48d	9,70s	7,71dd		188,93	145,79
160^c	12,40d	9,74s	8,24- 8,17 ^d	28 : 72	188,55	146,84
	9,65s	9,28s	7,94s		187,73	151,93
161^b	13,30sa	----	8,18s		----	149,40
161^c		----	8,50d		----	149,94

^a Se han utilizado las siguientes abreviaturas: sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; m, multiplete; s, singlete. ^b En CDCl₃. ^c En DMSO-*d*₆. ^d Parcialmente oculta por las señales de los hidrógenos aromáticos. ^e Estimada a partir de los espectros de RMN de ¹H registrados en DMSO-*d*₆ a 500 MHz por integración de las señales del grupo HCO.

4.2. Equilibrios tautoméricos de 3-alkil(aril)aminoacroleínas

Para adquirir un conocimiento más detallado de las 3-alkil(aril)aminoacroleínas y 1,5-dialkyl(aril)-3-arylvinamidinas mostradas en los Esquemas 33 y 35, también hemos realizado su estudio estructural de manera computacional a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).^{129,130} Como en el caso ya tratado de los 2-arylmalondialdehídos, elegimos el funcional M06-2X basándonos en resultados de estudios previos que avalan su idoneidad para determinar energías conformacionales dependientes de interacciones no covalentes, ya que llevar a cabo un estudio comparativo de los resultados obtenidos mediante la utilización de diferentes funcionales y conjuntos de base, quedaba fuera del alcance de este trabajo. No obstante, la bondad del método M06-2X fue contrastada comparando sus resultados con los obtenidos al emplear otro funcional ampliamente utilizado durante las dos últimas décadas, el método B3LYP.¹⁴⁰ Con este fin, las estructuras **163** y **164** (véase la Figura 32 y la Tabla 43) también fueron completamente optimizadas en fase gaseosa y en disolución a nivel B3LYP/6-311++G(d,p), obteniendo resultados muy similares a los encontrados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), aunque el funcional B3LYP magnifica en 1-2 kcal mol⁻¹ las diferencias de energía libre (ΔG).

En todos los casos se realizaron los correspondientes cálculos de frecuencias para confirmar la localización de verdaderos mínimos en la superficie de energía potencial. Las correcciones térmicas se calcularon a 1 atm y 298,15 K. El efecto del disolvente se simuló utilizando el método SMD^{133a} tal y como está implementado en el paquete de programas Gaussian09.¹³¹

Para investigar la posible influencia de la naturaleza del grupo arilo sobre la deslocalización electrónica del fragmento de 3-aminoacroleína, consideramos inicialmente una estructura modelo no sustituida (**162**) y dos estructuras con los grupos arilos sustituidos en posición *para* (**163** y **164**) que incorporaban un grupo dador y otro atractor de electrones.

La Figura 32 presenta dos conjuntos de seis conformaciones para las formas tautomeras cetoenamínica (**a-f**) y enolimínica (**g-l**) de las 3-alkil-2-aryl aminoacroleínas **162-164**. Su relación estereoquímica también aparece en la Figura 33 que nos permite comprender como transcurre la interconversión conformacional, mediante rotaciones de enlaces sencillos o mediante la isomerización Z/E del doble enlace C3-C4 (la numeración de los átomos se muestra en las estructuras **a** y **g** de la Figura 32). Además

estos paralelepípedos, pueden acoplarse originando una figura tridimensional que muestra las interconversiones tautoméricas que relacionan los dos conjuntos de estructuras (Figura 34).

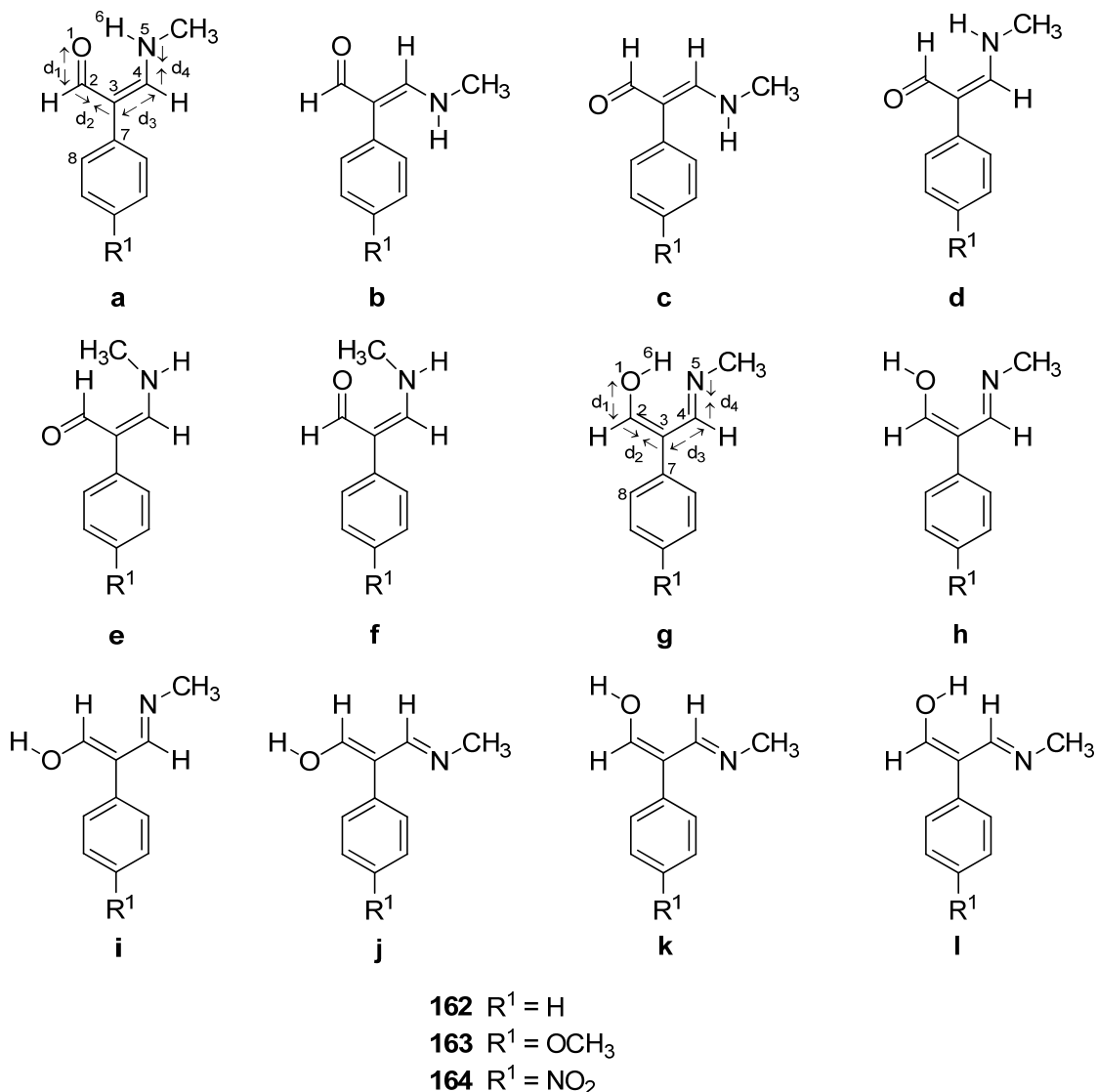


Figura 32. Conformaciones de las formas cetoenamínicas (a-f) y enolimínicas (g-l) de las 3-metil-2-arilaminoacroleínas **162-164**.

En las estructuras modelo **162-164** los grupos bencilo y propilo de los compuestos **145-152** se sustituyeron por un grupo metilo. Para validar esta simplificación, que reduce el coste computacional y evita tener que considerar efectos conformacionales ajenos al propio sistema conjugado, calculamos las energías libres relativas de los conformeros y tautómeros a-l de los compuestos **163** y **164** al mismo nivel de teoría en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol (Tabla 43). Los datos recogidos en la Tabla 43 demuestran que la sustitución de los grupos bencilo y

propilo por el grupo metilo apenas influye en la estabilidad relativa de los confórmers y tautómeros **a-l**. Ni afecta a sus energías libres relativas (ΔG), ya que los valores calculados para los compuestos **145** y **146** (experimentalmente obtenidos) y los de la estructura modelo **164**, que tienen en común un grupo 4-nitrofenilo unido al C-2, difieren en menos de 2 kcal mol⁻¹. Basándonos en este resultado, para realizar el estudio computacional de las 3-alkilaminoacroleínas y de las 1,5-dialquilvinamidinas consideramos exclusivamente las 3-metilaminoacroleínas y las 1,5-dimetilvinamidinas.

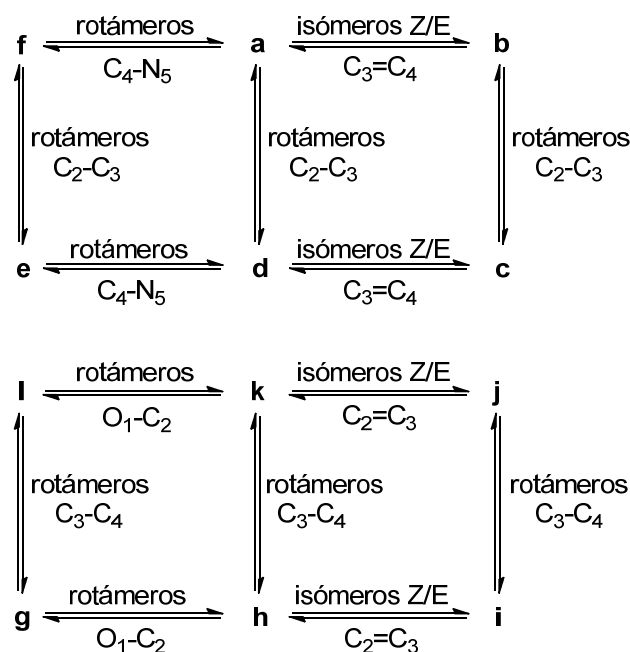


Figura 33. Interconversiones estereoquímicas de los tautómeros cetoenamínicos (**a-f**) y enolimínicos (**g-l**) de las 2-aryl-3-metilaminoacroleínas **162-164**.

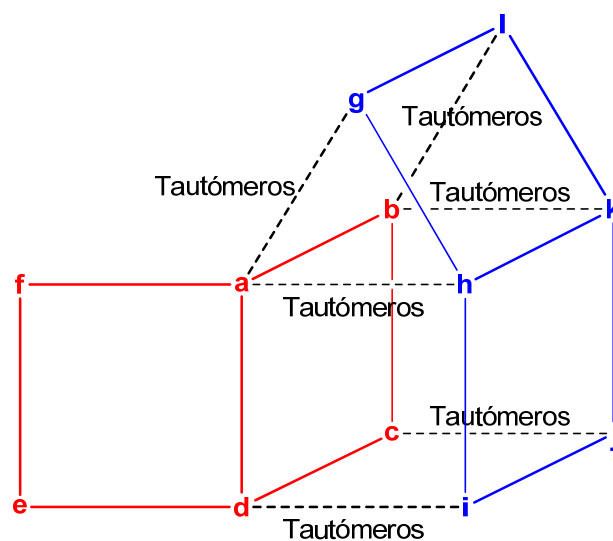


Figura 34. Relación tautomérica (líneas discontinuas) de las conformaciones **a-d** de las formas cetoenamínicas (en rojo) con las conformaciones **g-l** de las formas enolimínicas (en azul) de los compuestos **162-164**.

Tabla 43. Energías libres relativas (ΔG , kcal mol⁻¹)^a en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol de los conforméros y tautómeros **a-l** de las estructuras **145**, **146** y **162-164** calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) y B3LYP/6-311++G(d,p).

	Medio	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
145^b	F. gaseosa	0,0	4,4	2,8	7,7	9,8	8,8	6,0	20,5	16,1	16,1	16,1	16,7
	Cloroformo	0,0	3,2	1,6	5,1	7,4	7,9	7,6	18,7	14,7	15,0	15,3	16,0
	DMSO	0,0	2,5	0,4	3,8	6,5	7,5	8,4	19,3	17,0	14,8	16,3	16,6
	Etanol	1,2	1,5	0,0	2,3	6,1	6,0	8,9	16,6	15,0	13,3	14,4	14,7
146^b	F. gaseosa	0,0	2,5	2,3	5,9	8,7	7,3	5,9	19,0	16,1	14,6	13,8	15,7
	Cloroformo	2,4	3,4	0,0	6,5	9,1	7,9	9,1	19,9	16,5	15,5	15,1	17,2
	DMSO	0,9	1,6	0,0	3,5	6,7	7,2	7,4	19,4	16,4	13,8	15,1	17,2
	Etanol	2,0	1,7	0,0	4,4	7,1	7,7	9,1	17,5	15,5	12,6	14,3	16,3
162^b	F. gaseosa	0,0	3,5	3,0	8,1	10,4	8,9	5,6	19,1	15,9	16,4	15,4	16,4
	Cloroformo	0,0	2,2	1,2	5,5	7,3	7,7	6,7	17,2	14,6	14,4	14,4	15,8
	DMSO	0,0	0,8	0,0	3,7	5,7	4,8	7,7	17,9	15,6	14,3	14,9	15,9
	Etanol	0,5	1,6	0,0	4,0	5,9	7,2	8,7	15,6	14,4	13,0	14,2	15,6
163^b	F. gaseosa	0,0	2,8	2,2	7,4	9,6	8,2	5,2	18,6	14,9	15,3	15,4	15,6
	Cloroformo	0,5	1,9	0,0	5,3	7,8	7,9	7,5	17,2	15,2	13,8	13,5	15,3
	DMSO	1,7	2,9	0,0	5,0	7,1	8,4	9,4	19,5	16,9	14,5	15,8	16,6
	Etanol	2,0	2,4	0,0	5,0	6,5	8,1	10,1	17,3	15,2	13,4	14,8	15,4
163^c	F. gaseosa	0,0	3,9	3,5	8,3	11,2	9,7	6,9	21,2	17,7	17,7	17,7	18,1
	Cloroformo	0,0	1,6	0,6	5,2	7,7	8,5	8,6	19,7	16,7	15,7	16,1	17,4
	DMSO	0,9	1,8	0,0	4,4	7,4	8,4	10,3	21,0	19,0	16,7	17,6	18,2
	Etanol	0,5	1,6	0,0	4,7	7,3	8,6	11,4	19,6	17,5	15,3	17,1	17,5
164^b	F. gaseosa	0,0	4,0	2,6	7,0	9,5	8,5	5,9	19,9	15,9	15,1	15,6	16,1
	Cloroformo	0,0	1,9	0,3	4,6	6,8	7,2	7,7	18,3	15,3	14,2	14,4	16,3
	DMSO	0,3	1,9	0,0	2,6	5,7	7,0	8,7	18,9	17,0	15,4	15,2	16,3
	Etanol	0,2	1,9	0,0	3,9	5,6	6,4	9,3	16,4	15,3	13,0	14,3	15,7
164^c	F. gaseosa	0,0	4,7	4,2	7,9	10,8	10,2	7,3	21,7	18,2	17,8	17,9	18,5
	Cloroformo	0,0	3,0	2,2	4,4	8,3	8,9	9,2	20,5	17,7	16,9	17,3	18,9
	DMSO	0,0	2,5	1,1	3,8	7,0	8,4	9,9	21,0	19,6	17,6	18,2	18,9
	Etanol	0,0	2,8	1,3	4,0	6,8	7,8	10,1	19,5	18,0	15,9	17,5	18,6

^a Relativa en cada caso a la energía libre de la forma más estable. ^b M06-2X/6-311++G(d,p). ^c B3LYP/6-311++G(d,p).

El rasgo estructural que distingue las estructuras modelo **162-164** es la distinta naturaleza de los sustituyentes unidos al átomo de carbono C-2 del esqueleto de aminoacroleína. Sin embargo, los datos recogidos en la Tabla 43 muestran que ni la estabilidad relativa de los conforméros y tautómeros **a-l** de **162-164** ni el valor de sus energías libres están influidos por la naturaleza electrónica del grupo arilo, sino que sólo dependen de las variaciones estructurales que presenta la aminoacroleína. Este hecho puede visualizarse representando los valores de ΔG de algunos conforméros y tautómeros de las estructuras modelo (Figura 35).

La ausencia de efectos electrónicos tiene su origen en la falta de coplanaridad del grupo arilo y el heterodieno. Los ángulos diedros encontrados en las estructuras modelo **162-164**, comprendidos entre 40 y 50°, son similares a los medidos en las

estructuras **145** y **146**. El ángulo diedro medido en la estructura cristalina de **146** fue 28,7°.

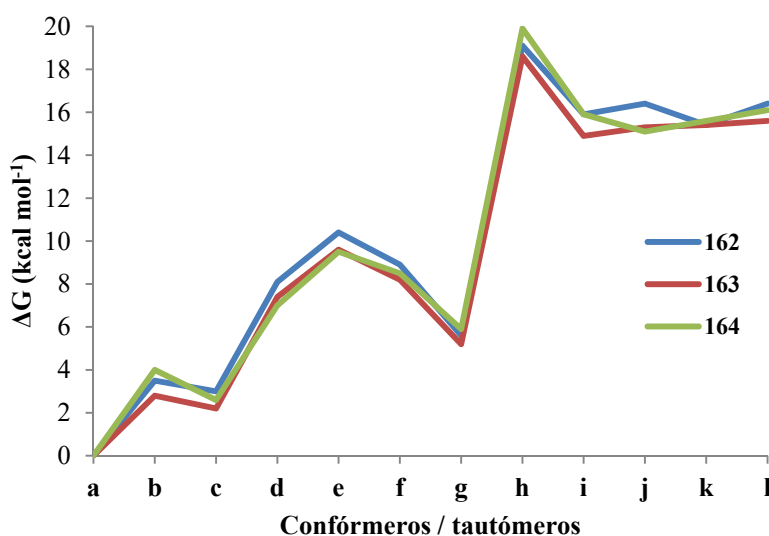


Figura 35. Energías libres relativas (kcal mol^{-1}) de los conformeros y tautómeros (**a-l**) de los compuestos **162-164**, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa.

Las energías libres relativas mostradas en la Tabla 43 se obtuvieron a partir de las energías libres (G) contenidas en la Tabla A22 que nos permitieron además calcular las energías libres de solvatación que aparecen en la Tabla 44. Los valores de ΔG revelan que las formas enolimínicas, es decir, las estructuras **g-l** son considerablemente menos estables que las cetoenamínicas **a-f**. La única excepción a este comportamiento general se encuentra en la estructura **g**, una enolimina de estabilidad similar a la de las estructuras cetoenamínicas. Esta excepcional estabilidad de la estructura **g** debe atribuirse al enlace de hidrógeno intramolecular, un rasgo estructural que sólo comparte con su tautómero **a**. Las diferencias de estabilidad disminuyen al aumentar la polaridad del disolvente y, así, el conformero **c** se convierte en la estructura más estable en dimetilsulfóxido y en etanol.

El análisis de las energías de solvatación (G_{solv}) sugiere que, a diferencia del resto de tautómeros y conformeros, las estructuras pseudoheterocíclicas **g** y, en menor medida **a**, no resultan especialmente estabilizadas por los disolventes. Los tautómeros y conformeros **b-f** y **h-l** muestran estabilidades similares en cloroformo y dimetilsulfóxido, aunque las enolimas **h-l** poseen valores de G_{solv} menores que las

enamionas **b-f** en dimetilsulfóxido. Por el contrario, las estructuras abiertas **b-f** y **h-l** muestran mayores valores de G_{solv} en etanol que en cloroformo o dimetilsulfóxido.

Tabla 44. Energías libres de solvatación (ΔG_{solv} , kcal mol⁻¹) en cloroformo, dimetilsulfóxido sulfóxido y etanol de los conformeros y tautómeros **a-l** de las estructuras **145**, **146** y **162-164** calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) y B3LYP/6-311++G(d,p).

	Medio	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
145^a	CHCl ₃	-14,4	-15,6	-15,6	-16,9	-16,8	-15,2	-12,7	-16,2	-15,7	-15,5	-15,1	-15,0
	DMSO	-14,0	-15,8	-16,4	-17,8	-17,2	-15,2	-11,6	-15,2	-13,0	-15,3	-13,7	-14,1
	Etanol	-13,6	-17,8	-17,6	-20,1	-18,5	-17,6	-11,9	-18,8	-15,8	-17,6	-16,5	-16,8
146^a	CHCl ₃	-17,0	-18,5	-21,7	-18,8	-18,9	-18,7	-16,1	-18,5	-19,0	-18,5	-18,0	-17,8
	DMSO	-16,5	-18,5	-19,8	-19,8	-19,5	-17,6	-16,0	-17,1	-17,3	-18,3	-16,2	-15,9
	Etanol	-17,4	-20,2	-21,7	-20,9	-20,9	-19,0	-16,2	-20,9	-20,0	-21,4	-18,8	-18,7
162^a	CHCl ₃	-11,1	-12,4	-12,8	-13,7	-14,1	-12,3	-10,0	-13,0	-12,4	-13,1	-12,1	-11,7
	DMSO	-10,1	-12,8	-13,0	-14,5	-14,8	-14,1	-8,1	-11,3	-10,4	-12,2	-10,6	-10,6
	Etanol	-12,0	-14,4	-15,4	-16,6	-17,0	-14,1	-9,4	-16,0	-14,0	-15,9	-13,7	-13,3
163^a	CHCl ₃	-11,6	-12,9	-14,2	-14,1	-13,8	-12,4	-9,8	-13,4	-11,7	-13,5	-14,0	-12,3
	DMSO	-11,2	-12,8	-15,2	-15,3	-15,5	-12,8	-8,8	-12,0	-10,9	-13,7	-12,6	-11,9
	Etanol	-13,1	-15,5	-17,3	-17,5	-18,1	-15,2	-10,2	-16,4	-14,8	-16,9	-15,6	-15,2
163^b	CHCl ₃	-11,1	-13,3	-13,9	-14,2	-14,5	-12,3	-9,4	-12,5	-12,0	-13,1	-12,6	-11,7
	DMSO	-10,5	-13,4	-14,8	-15,2	-15,1	-12,6	-7,9	-11,6	-10,1	-12,3	-11,4	-11,2
	Etanol	-13,2	-16,0	-17,2	-17,3	-17,6	-14,9	-9,3	-15,3	-14,0	-16,2	-14,3	-14,3
164^a	CHCl ₃	-12,7	-14,8	-15,1	-15,1	-15,4	-14,0	-10,9	-14,2	-13,3	-13,6	-13,9	-12,5
	DMSO	-13,0	-15,4	-16,0	-17,8	-17,1	-14,9	-10,5	-14,3	-12,3	-13,1	-13,8	-13,2
	Etanol	-14,0	-16,3	-16,8	-17,3	-18,1	-16,3	-10,8	-17,6	-14,8	-16,3	-15,5	-14,6
164^b	CHCl ₃	-12,7	-14,3	-14,7	-16,2	-15,2	-13,9	-10,8	-13,8	-13,1	-13,5	-13,3	-12,2
	DMSO	-13,1	-15,3	-16,2	-17,2	-16,9	-14,9	-10,5	-13,7	-11,6	-13,3	-12,8	-12,6
	Etanol	-14,3	-16,2	-17,2	-18,3	-18,3	-16,6	-11,5	-16,5	-14,5	-16,2	-14,7	-14,2

^a M06-2X/6-311++G(d,p). ^b B3LYP/6-311++G(d,p).

Las Tablas A23-A25 (Anexo) muestran las distancias de enlace O₁-C₂ (d₁), C₂-C₃ (d₂), C₃-C₄ (d₃), C₄-N₅ (d₄), O₁-N₅ (d₅), O₁-H₆ (d₆), N₅-H₆ (d₇) y el ángulo diedro C₄-C₃-C₇-C₈ (ϕ), calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).

Al inspeccionar los conformeros y tautómeros **a-l** (Figura 32) se observan ciertos rasgos estructurales que podrían afectar sustancialmente a su estabilidad relativa y por lo tanto a las poblaciones de sus equilibrios conformacionales y tautoméricos. Una revisión preliminar de las estructuras **a-l** revela la existencia de múltiples diferencias estructurales, que impiden una comparación directa. Supusimos además que una determinada característica estructural podría influir en las demás. Nuestro objetivo era identificar clara y sistemáticamente estas características en las diferentes estructuras y, si era posible, cuantificarlas y relacionarlas con la polaridad del disolvente. Los factores estructurales que diferencian unas formas de otras han sido identificados y clasificados como:

1A. Tautómeros que tienen conformación *s-trans* en torno a los enlaces C₂-C₃ y C₃-C₄.

1B. Tautómeros que tienen conformación *s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y *s-trans* en torno al enlace C₃-C₄.

1C. Tautómeros que tienen conformación *s-trans* en torno al enlace C₂-C₃ y *s-cis* en torno al enlace C₃-C₄.

1D. Tautómeros que tienen conformación *s-cis* en torno a los enlaces C₂-C₃ y C₃-C₄.

2A. Estructuras con un enlace de hidrógeno O-----H-N.

2B. Estructuras con un enlace de hidrógeno O-H-----N.

3A. Isómeros configuracionales E/Z en torno al enlace C₂=C₃ que tienen conformación *s-trans* en torno al enlace C₃-C₄.

3B. Isómeros configuracionales E/Z en torno al enlace C₂=C₃ que tienen conformación *s-cis* en torno al enlace C₃-C₄.

4A. Isómeros configuracionales E/Z en torno al enlace C₃=C₄ que tienen conformación *s-trans* en torno al enlace C₂-C₃.

4B. Isómeros configuracionales E/Z en torno al enlace C₃=C₄ que tienen conformación *s-cis* en torno al enlace C₂-C₃.

5A. Isómeros conformacionales *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ que tienen configuración *Z* en torno al enlace C₃=C₄.

5B. Isómeros conformacionales *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ que tienen configuración *E* en torno al enlace C₃=C₄.

6A. Isómeros conformacionales *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₃-C₄ que tienen configuración *Z* en torno al enlace C₂=C₃.

6B. Isómeros conformacionales *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₃-C₄ que tienen configuración *E* en torno al enlace C₂=C₃.

7. Estructuras que presentan una interacción H-----H.

8. Estructuras que presentan una interacción H-----CH₃.

9. Estructuras que presentan una interacción (C=O)-----CH₃.

Basándonos en esta clasificación, los datos recogidos en la Tabla 45 muestran relaciones cuantitativas entre los tautómeros y conformeros, que son moduladas por el efecto del disolvente. Así, la pareja de estructuras **c/j** representa exclusivamente dos tautómeros diferentes en conformación *s-trans* y la comparación de sus energías libres

nos permite evaluar el peso del factor estructural 1A; es decir, la forma cetoenamínica es $\sim 13 \text{ kcal mol}^{-1}$ más estable que la forma enolimínica, aunque el cambio de disolvente introduce pequeñas variaciones. Del mismo modo, las estructuras **b** y **k** también tienen una relación tautomérica, pero en este caso el fragmento heterodiénico adopta una conformación *s-cis* en la estructura **b** y *s-trans* en la estructura **k**. La contribución energética asociada al factor estructural 1B es $\sim 12 \text{ kcal mol}^{-1}$. Estos valores no son significativamente afectados por el cambio de disolvente ni por la naturaleza del sustituyente arílico.

Tabla 45. Contribuciones cuantitativas de los factores estructurales a las energías libres relativas (ΔG , kcal mol^{-1}) de los tautómeros y conformeros **162-164a-l** en fase gaseosa y en disolventes de variada polaridad.

Factor estructural	162				163				164			
	Fase gas.	CHCl ₃	DMSO	EtOH	Fase gas.	CHCl ₃	DMSO	EtOH	Fase gas.	CHCl ₃	DMSO	EtOH
1A ^a	13,5	13,2	14,3	13,0	13,0	13,8	14,5	13,4	12,5	13,9	15,4	13,0
1B ^b	11,9	12,3	14,1	12,6	12,6	11,5	12,8	12,5	11,7	12,5	12,6	11,8
1C ^c	6,8	7,7	10,8	9,0	7,4	8,1	11,1	9,6	8,4	8,9	13,3	10,0
(1D ^d + 2A ^e) ^f	19,1	17,2	17,5	15,1	18,6	16,6	17,8	15,4	19,6	18,3	18,6	16,2
(2A ^e + 9 ^g) ^h	8,9	7,7	4,5	6,7	8,2	7,3	6,7	6,2	8,3	7,2	6,7	6,3
2B ⁱ	13,5	10,5	10,2	6,9	13,4	9,8	10,2	7,2	14,0	10,7	10,2	7,2
3A ^j	-1,1	0,0	0,6	1,2	0,2	-0,3	1,2	1,5	0,5	0,2	-0,2	1,3
3B ^k	3,2	2,7	2,3	1,2	3,8	2,1	2,6	2,2	3,9	3,0	1,9	1,2
4A ^l	6,2	5,7	4,7	5,4	5,3	7,0	5,8	5,5	4,9	6,2	3,7	5,3
(2A ^e - 4B ^m) ⁿ	3,5	2,2	0,5	1,1	2,8	1,3	1,2	0,4	3,7	1,9	2,2	2,4
(2A ^e - 5A ^o) ^p	7,1	4,1	2,3	2,1	7,2	2,9	2,4	2,4	6,3	2,7	1,2	2,3
5B ^q	0,5	0,9	0,8	1,6	0,6	1,9	2,9	2,4	1,4	1,6	2,5	2,6
6A ^r	3,7	2,8	3,0	1,4	3,2	3,7	3,8	2,5	4,2	3,9	3,7	2,1
6B ^s	-0,5	0,2	1,3	1,4	-0,4	1,4	2,4	1,8	1,5	2,3	2,0	0,0
7 ^t	1,1	1,4	1,0	1,4	0,1	1,8	0,8	0,6	0,5	1,9	1,1	1,4
8 ^u	3,3	3,2	3,0	3,3	2,4	4,3	2,9	2,2	3,0	4,1	4,2	3,1
(9 ^v + 5A ^o) ^x	2,7	0,1	1,8	-0,9	3,5	0,6	-0,1	-0,6	3,0	0,1	0,8	-0,5

^a Tautómeros que tienen conformación *s-trans* en torno al enlace C₂-C₃ y conformación *s-trans* en torno al enlace C₃-C₄, calculada como ($\Delta G_j - \Delta G_c$). ^b Tautómeros que tienen conformación *s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y conformación *s-trans* en torno al enlace C₃-C₄, calculada como ($\Delta G_k - \Delta G_b$). ^c Tautómeros que tienen conformación *s-trans* en torno al enlace C₂-C₃ y conformación *s-cis* en torno al enlace C₃-C₄, calculada como $[(\Delta G_i - \Delta G_d) - (\Delta G_l - \Delta G_k)]$. ^d Tautómeros que tienen conformación *s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y conformación *s-cis* en torno al enlace C₃-C₄. ^e Enlace de hidrógeno O \cdots H-N. ^f $[(\Delta G_g - \Delta G_a) + (\Delta G_h - \Delta G_e)]$. ^g Interacción remota carbonilo-metilo (CO \cdots Me). ^h ($\Delta G_f - \Delta G_a$). ⁱ Enlace de hidrógeno O-H \cdots N, calculada como ($\Delta G_h - \Delta G_g$). ^j Configuración *E/Z* en torno al doble enlace C₂=C₃ y conformación *s-trans* en torno al enlace C₃-C₄, calculada como ($\Delta G_k - \Delta G_j$). ^k Configuración *E/Z* en torno al doble enlace C₂=C₃ y conformación *s-cis* en torno al enlace C₃-C₄, calculada como ($\Delta G_h - \Delta G_i$). ^l Configuración *E/Z* en torno al doble enlace C₃=C₄ y conformación *s-trans* en torno al enlace C₂-C₃, calculada como $[(\Delta G_d - \Delta G_c) + (\Delta G_l - \Delta G_k)]$. ^m Configuración *E/Z* en torno al doble enlace C₃=C₄ y conformación *s-cis* en torno al enlace C₂-C₃. ⁿ ($\Delta G_b - \Delta G_a$). ^o Conformación *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y configuración *Z* en el doble enlace C₃=C₄. ^p $[(\Delta G_d - \Delta G_a) + (\Delta G_l - \Delta G_k)]$. ^q Conformación *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y configuración *E* en el doble enlace C₃=C₄, calculada como ($\Delta G_b - \Delta G_c$). ^r Conformación *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₃-C₄ y configuración *Z* en el doble enlace C₂=C₃, calculada como ($\Delta G_h - \Delta G_k$). ^s Conformación *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₃-C₄ y configuración *E* en el doble enlace C₂=C₃, calculada como ($\Delta G_i - \Delta G_j$). ^t Interacción remota hidrógeno-hidrógeno (H \cdots H), calculada como ($\Delta G_l - \Delta G_k$). ^u Interacción remota hidrógeno-metilo (H \cdots Me), calculada como $[(\Delta G_e - \Delta G_d) + (\Delta G_l - \Delta G_k)]$. ^v Interacción remota carbonilo-metilo (CO \cdots Me). ^x $[(\Delta G_e - \Delta G_f) + (\Delta G_e - \Delta G_d) + (\Delta G_l - \Delta G_k)]$.

La intensidad del enlace de hidrógeno O-H-----N (factor estructural 2B) se puede deducir de la comparación de las estructuras **h** y **g**, cuya diferencia de estabilidad es $\sim 15 \text{ kcal mol}^{-1}$ en fase gaseosa. Como era de esperar, la energía del enlace de hidrógeno disminuye al aumentar la polaridad del disolvente, hasta alcanzar un valor de 7-8 kcal mol^{-1} en etanol. Para el enlace de hidrógeno O-----H-N (factor estructural 2A) no pudo realizarse una comparación estructural directa y su energía se calculó junto con otras características estructurales (véase la Tabla 45).

Las enoliminas de configuración *E* alrededor del doble enlace $\text{C}_2=\text{C}_3$ son más estables ($\Delta G \sim 1,5 \text{ kcal mol}^{-1}$) que sus isómeros *Z* en etanol, independientemente de la conformación adoptada por el enlace sencillo C_3-C_4 . Sin embargo, esta diferencia de energía aumenta hasta $\sim 2,5-3,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ en cloroformo o DMSO cuando el enlace sencillo C_3-C_4 adopta la conformación *s-cis* (factor estructural 3B: formas **c** y **e**), y disminuye a menos de 1 kcal mol^{-1} cuando el enlace sencillo C_3-C_4 adopta la conformación *s-trans* (factor estructural 3A: formas **j** y **k**).

El efecto de la configuración *E/Z* alrededor del doble enlace $\text{C}_3=\text{C}_4$ en los tautómeros cetoenamínicos puede obtenerse a partir de las energías de las estructuras **a** y **b** (factor estructural 4B). Teniendo en cuenta el efecto estabilizador del enlace de hidrógeno intramolecular O-----H, La configuración *E* resulta más estable ($\sim 2 \text{ kcal mol}^{-1}$), que la configuración *Z*.

Las estructuras cetoenamínicas **b** y **c** sólo difieren en la conformación *s-cis/s-trans* del enlace sencillo C_2-C_3 (factor estructural 5B). Sus estabilidades relativas nos indican que la conformación *s-trans* es la más estable en etanol ($\Delta G \sim 2 \text{ kcal mol}^{-1}$). De manera similar, la comparación de las estructuras **i** y **j** permite prever el predominio de la conformación *s-trans* del enlace sencillo C_3-C_4 en las estructuras enolimínicas (factor estructural 6B).

La magnitud de la interacción 1,6 entre dos átomos de hidrógeno (factor estructural 7) se puede calcular fácilmente a partir de estructuras **k** y **l** y asciende a menos de 1,5 kcal mol^{-1} en etanol.

La interacción 1,6 entre el átomo de hidrógeno y el grupo metilo (factor estructural 8) junto con la contribución de la variación conformacional *s-cis/s-trans* del enlace sencillo C_4-N presente en la estructura **j** puede estimarse mediante la

comparación de la energía de las estructuras **j** y **d**. Asimismo, la interacción 1,6 carbonilo - metilo (factor estructural 9) presente en la estructura **f**, puede evaluarse en combinación con los factores estructurales 2A y 5A (Tabla 45).

4.3. Equilibrios tautoméricos de las 3-aryl-1,5-dimetilvinamidinas

Un razonamiento similar se puede aplicar a las 1,5-dialquil-3-arylvinamidinas con el fin de evaluar las contribuciones de los factores estructurales y de las interacciones intramoleculares a la estabilidad de sus tautómeros y confórmeros. Debido al patrón de simetría de las 3-aryl-1,5-dimetilvinamidinas **165-167** utilizadas como modelos sencillos para la realización de los cálculos teóricos, sólo consideramos los seis rotámeros (**a-f**) (Figura 36) cuyas relaciones estequímicas aparecen en la Figura 37.

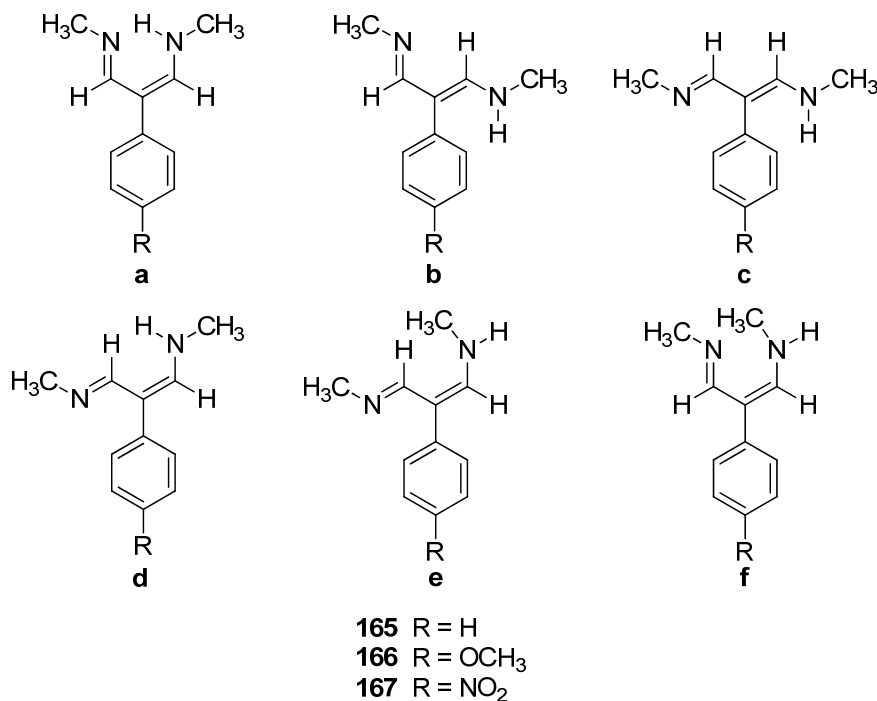


Figura 36. Estructuras **a-f** de las 3-aryl-1,5-dimetilvinamidinas **165-167**.

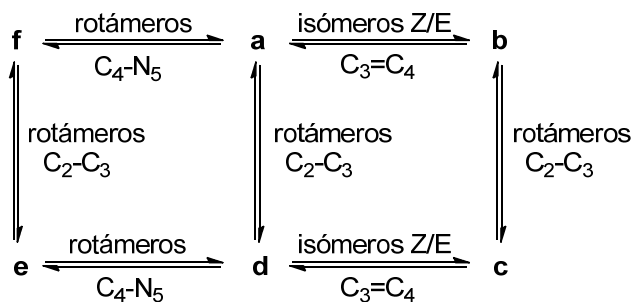


Figura 37. Relaciones estequímicas de las formas **a-f** de las 3-aryl-1,5-dimetilvinamidinas **165-167**.

Al igual que en los derivados de acroleína, se emplearon los valores de G recogidos en la Tabla A26 para determinar las energías libres relativas (ΔG) de las estructuras **165-167a-f** en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol (Tabla 46). Además, las Tablas A27 y A28 muestran las distancias de enlace N_1-C_2 (d_1), C_2-C_3 (d_2), C_3-C_4 (d_3), C_4-N_5 (d_4), N_1-N_5 (d_5), N_1-H_6 (d_6) y N_5-H_6 (d_7) junto con el ángulo diedro $C_4-C_3-C_7-C_8$ (ϕ).

Tabla 46. Energías libres relativas (ΔG , kcal mol⁻¹)^a de las estructuras **165-167a-f** en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

	Medio	a	b	c	d	e	f
165	Fase gaseosa	0,0	5,4	4,3	8,1	10,4	11,1
	CHCl ₃	0,0	3,9	1,6	5,5	7,7	9,0
	DMSO	0,0	2,6	0,4	4,3	5,6	8,1
	EtOH	0,0	3,1	0,5	4,2	5,9	8,6
166	Fase gaseosa	0,0	4,7	4,3	7,4	10,4	10,6
	CHCl ₃	0,0	3,3	2,5	5,2	7,6	9,4
	DMSO	0,0	2,5	0,8	3,3	5,6	8,7
	EtOH	0,0	2,4	0,5	3,2	5,6	8,7
167	Fase gaseosa	0,0	5,9	4,7	7,6	9,7	11,4
	CHCl ₃	0,0	4,6	3,5	5,6	8,3	10,3
	DMSO	0,0	5,1	2,8	4,6	7,5	10,1
	EtOH	0,0	4,6	3,0	4,8	7,3	10,3

^a Relativas a la energía libre de la forma más estable en cada caso.

Un análisis similar al realizado anteriormente para las formas **a-l** de las 3-metil-2-arilaminoacroleínas **162-164** nos ha permitido identificar ocho rasgos estructurales (10-17) que distinguen las formas **a-f** de las 3-aril-1,5-dimetilvinamidinas **165-167**.

- 10) Estructuras con un enlace de hidrógeno N-H-----N.
- 11) Isómeros configuracionales E/Z en torno al enlace $C_3=C_4$ que tienen conformación *s-cis* en torno al enlace C_2-C_3 .
- 12) Estructuras que presentan una interacción (C=N-)-----CH₃.
- 13) Isómeros configuracionales E/Z en torno al enlace $C_3=C_4$ que tienen conformación *s-trans* en torno al enlace C_2-C_3 .
- 14) Estructuras que presentan una interacción H-----CH₃.
- 15) Estructuras que presentan una interacción H-----H.
- 16) Isómeros conformacionales *s-trans/s-cis* en torno al enlace C_2-C_3 que tienen configuración *Z* en torno al enlace $C_3=C_4$.
- 17) Isómeros conformacionales *s-trans/s-cis* en torno al enlace C_2-C_3 que tienen configuración *Z* en torno al enlace $C_3=C_4$.

A diferencia de lo que sucede en las 3-metil-2-arilaminoacroleínas y como se muestra en la Tabla 47, las diferencias estructurales de las formas **a-f** de las vinamidinas **165-167** no se pueden atribuir a un sólo factor estructural sino que responden a sumas o diferencias de dos o más contribuciones. Como la interacción H-----H intramolecular debe ser similar en las 3-metil-2-arilaminoacroleínas y en las vinamidinas, la contribución del factor estructural 15 que aparece en la Tabla 47 es la misma que la contribución calculada para el factor estructural 7 que aparece en la Tabla 45. Esta hipótesis nos permitió cuantificar la estabilidad de las vinamidinas de configuración *E* en torno al doble enlace C₃=C₄ con respecto a sus isómeros *Z* (factor estructural 13) mediante la comparación de las estructuras **c** y **d**. Del mismo modo, las estructuras **b** y **c** solamente se diferencian en la conformación del enlace C₂-C₃, lo que revela que la diferencia de estabilidad de las conformaciones *s-trans* respecto a las *s-cis* es de ~2 kcal mol⁻¹ en etanol, un valor similar al encontrado en las 2-aril-3-metilaminoacroleínas.

Tabla 47. Contribuciones cuantitativas de los factores estructurales a las energías libres relativas (ΔG , kcal mol⁻¹) de los tautómeros y confórmeros **165-167a-f** en fase gaseosa y en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

Factor estructural	165				166				167			
	Fase gas.	CHCl ₃	DMSO	EtOH	Fase gas.	CHCl ₃	DMSO	EtOH	Fase gas.	CHCl ₃	DMSO	EtOH
(10 ^a - 11 ^b) ^c	5,4	3,9	2,6	3,1	4,7	3,3	2,5	2,4	5,9	4,6	5,1	4,6
(11 ^b + 12 ^d) ^e	5,7	5,2	5,5	5,4	5,8	6,1	6,2	6,3	5,5	5,7	4,9	5,7
(10 ^a + 12 ^d) ^f	11,1	9,0	8,1	8,6	10,6	9,4	8,7	8,7	11,4	10,3	10,1	10,3
(13 ^g + 14 ^h) ⁱ	3,4	3,6	2,4	3,0	3,2	4,2	3,1	3,0	2,7	4,6	4,0	3,9
15 ^j	1,1	1,4	1,0	1,4	0,1	1,8	0,8	0,6	0,5	1,9	1,1	1,4
(13 ^g + 15 ^j) ^k	2,7	2,5	2,9	2,3	3,0	1,0	1,7	2,2	2,4	0,2	0,7	0,4
(16 ^l + 12 ^d - 14 ^h) ^m	0,7	1,4	2,5	2,7	0,2	1,8	3,1	3,1	1,6	2,0	2,6	3,0
17 ⁿ	1,1	2,3	2,3	2,6	0,5	0,8	1,8	2,0	1,2	1,1	2,4	1,6

^a Enlace de hidrógeno N-H-----N. ^b Configuración *E/Z* en torno al doble enlace C₃=C₄ y conformación *s-cis* en torno al enlace C₂-C₃. ^c ($\Delta G_b - \Delta G_a$). ^d Interacción imino-metilo remota (C=N-----Me). ^e ($\Delta G_f - \Delta G_b$). ^f ($\Delta G_f - \Delta G_a$). ^g Configuración *E/Z* en torno al doble enlace C₃=C₄ y conformación *s-trans* en torno al enlace C₂-C₃. ^h Interacción hidrógeno-hidrógeno remota (H-----H). ⁱ ($\Delta G_e - \Delta G_c$). ^j Interacción hidrógeno-hidrógeno remota (H-----H), tomada de los datos obtenidos para las 2-aril-3-metilaminoacroleínas (factor estructural 7; Tabla 45). ^k ($\Delta G_d - \Delta G_c$). ^l Conformación *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y configuración *Z* en torno al doble enlace C₃=C₄. ^m ($\Delta G_f - \Delta G_e$). ⁿ Conformación *s-trans/s-cis* en torno al enlace C₂-C₃ y configuración *E* en torno al doble enlace C₃=C₄, calculado como ($\Delta G_b - \Delta G_c$).

4.4. Tautómeros y confórmeros de de 3-alkuil(aril)aminoacroleínas y 3-aril-1,5-dialquilvinamidinas

El análisis estructural que acabamos de describir se extendió a continuación a las 3-arilaminoacroleínas **168** y **169**. La Figura 38 muestra las estructuras tautómeras **a** y **g** junto a los confórmeros **b-f**. Su estabilidad relativa pudo deducirse de los datos que se

recogen en la Tabla 48, que a su vez se obtuvieron a partir de los valores de sus energías libres (Tabla A29), y revelan que las cetoenamina (tautómeros **a**) son significativamente más estables que las enoliminas (tautómeros **g**). La energía relativa de ambas estructuras aumenta a medida que aumenta la polaridad del disolvente y el conformero **c** se convierte en la forma más estable en dimetilsulfóxido y etanol. Debido a razones estéricas (interacciones fenilo-hidrógeno y fenilo-carbonilo), los conformeros **e** y **f** se encuentran desestabilizados. Por otro lado, la naturaleza electrónica de los grupos R¹ no tiene ninguna influencia sobre la estabilidad de las estructuras **a-g**, lo que se puede atribuir una vez más a la falta de coplanaridad entre el fragmento de 3-amilaminoacroleína y el grupo arilo unido al carbono 2 (véase la magnitud de los ángulos diedros en las Tablas A30 y A31).

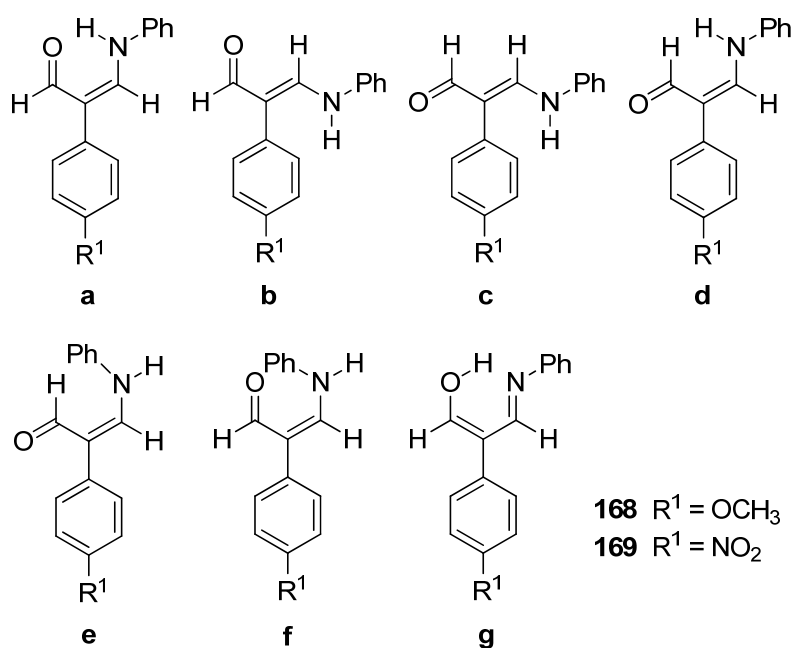


Figura 38. Estructuras **a-g** de las 2-aryl-3-fenilaminoacroleínas **168-169**.

Tabla 48. Energías libres relativas (ΔG , kcal mol⁻¹)^a de las estructuras **168a-g** y **169a-g** calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido sulfóxido y etanol.

	Medio	a	b	c	d	e	f	g
168	Fase gaseosa	0,0	2,6	2,2	7,3	11,0	11,8	5,4
	CHCl ₃	0,0	0,9	0,4	4,9	9,2	9,6	6,9
	DMSO	0,9	0,6	0,0	4,6	8,5	9,4	8,4
	EtOH	1,6	1,8	0,0	4,5	8,6	9,3	9,2
169	Fase gaseosa	0,0	3,9	3,0	7,4	11,1	12,2	5,9
	CHCl ₃	0,0	3,4	1,5	6,2	9,6	10,3	7,6
	DMSO	0,2	3,7	0,0	5,4	9,3	10,5	9,1
	EtOH	0,6	3,0	0,0	5,1	8,5	8,6	9,3

^a Relativas a la energía libre de la forma más estable en cada caso.

La sustitución de un grupo alquilo por fenilo en el átomo de nitrógeno de las 3-aminoacroleínas no afecta a la energía libre relativa de los conformeros más estables, independientemente de la naturaleza electrónica del grupo arilo unido a C-2 (4-metoxifenil en **163** y **168**; 4-nitrofenil en **164** y **169**). Una vez más, la Figura 39 nos permite visualizar este hecho, representando los valores ΔG frente a la estructura de los diferentes conformeros.

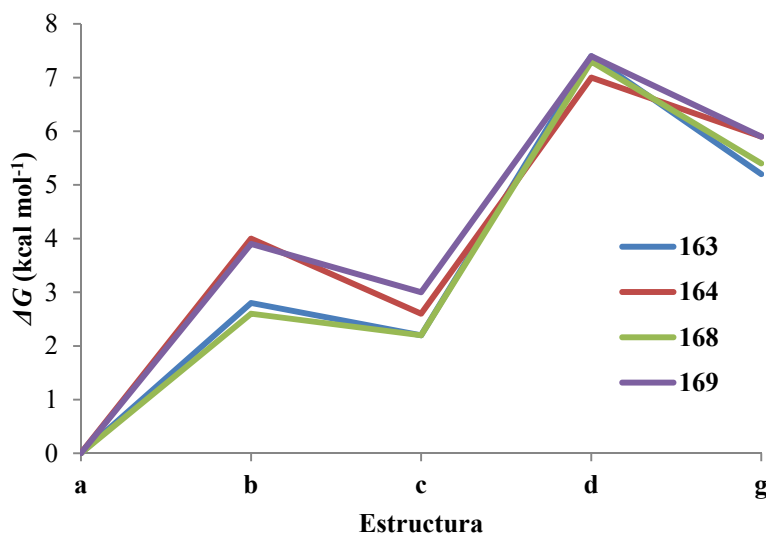


Figura 39. Representación de las energías libres relativas (kcal mol^{-1}) de los conformeros más estables (**a-d**) y del tautómero **g** de las 3-fenilaminoacroleínas **168** y **169** y de las 3-metilaminoacroleínas modelo **163** y **164**, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa.

Prescindiendo de los conformeros menos estables **e** y **f**, procedimos a evaluar la influencia de grupos atractores y donadores de electrones situados en la posición *para* del grupo arilo unido directamente al átomo de nitrógeno (Figura 40).

Mediante la optimización completa de los tautómeros **a** y **g** y de los conformeros más estables **b-d** de los compuestos **158**, **160**, **170** y **171** obtuvimos los valores de las energías libres que se recogen en las Tablas 49 y A32. Las Tablas A33 y A34 muestran una selección de los parámetros geométricos correspondientes a **158**, **160**, **170** y **171**.

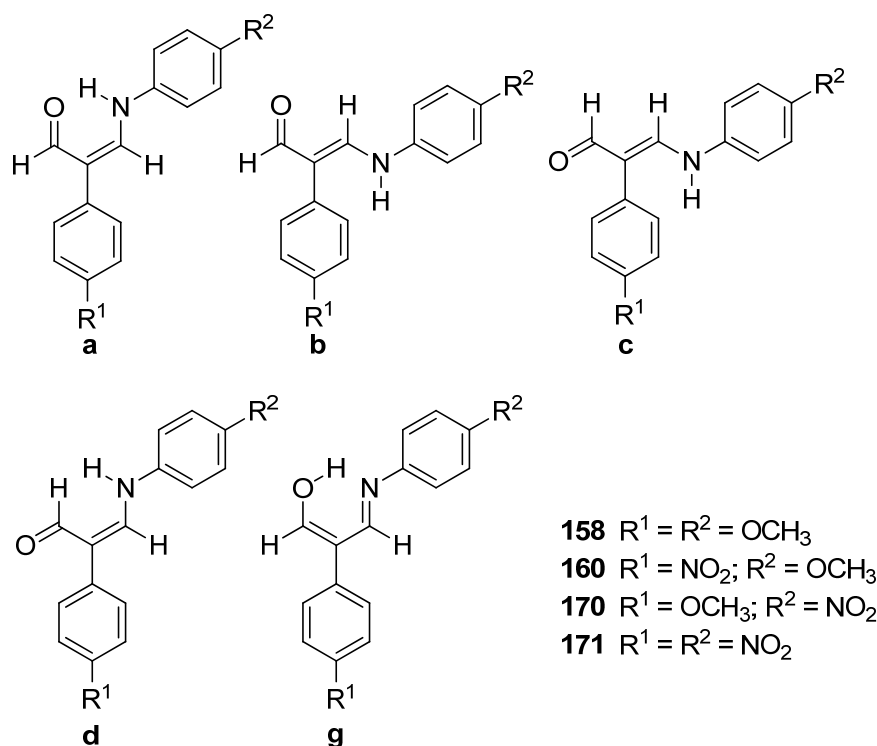


Figura 40. Estructuras **a-d** y **g** de las 2-aryl-3-fenilaminoacroleínas **158**, **160**, **170** y **171**.

Tabla 49. Energías libres relativas (ΔG , kcal mol⁻¹)^a de las estructuras **158a-d** y **g**, **160a-d** y **g**, **170a-d** y **g**, y **171a-d** y **g**, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido sulfóxido y etanol.

	Medio	a	b	c	d	g
158	Fase gaseosa	0,0	2,3	2,2	7,8	4,3
	CHCl ₃	1,0	1,5	0,0	5,8	6,2
	DMSO	1,4	2,1	0,0	5,4	7,5
	EtOH	2,0	2,5	0,0	5,6	8,3
160	Fase gaseosa	0,0	3,3	2,4	6,3	4,6
	CHCl ₃	0,0	2,0	0,3	5,1	6,4
	DMSO	0,9	1,9	0,0	4,1	7,3
	EtOH	0,1	1,8	0,3	3,9	8,1
170	Fase gaseosa	0,0	2,9	2,2	8,2	5,6
	CHCl ₃	0,2	1,2	0,0	6,3	7,3
	DMSO	1,9	2,4	0,0	5,6	9,1
	EtOH	2,2	2,4	0,0	6,4	10,1
171	Fase gaseosa	0,0	3,7	2,6	8,3	5,4
	CHCl ₃	0,0	2,1	0,1	4,8	6,8
	DMSO	1,0	1,9	0,0	4,3	8,2
	EtOH	1,4	2,1	0,0	4,4	9,2

^a Relativas a la energía libre de la forma más estable en cada caso.

La Figura 41 muestra las energías libres relativas de los conformeros **a-d** y del tautómero **g** de las 3-aryl-aminoacroleínas **158**, **160**, **170** y **171** respecto a la forma más

estable en cada medio. Una vez más, podemos observar que la población conformacional y tautomérica no resulta sensiblemente afectada por la naturaleza electrónica de los sustituyentes unidos a C-2 y N-3 del esqueleto heterodiénico.

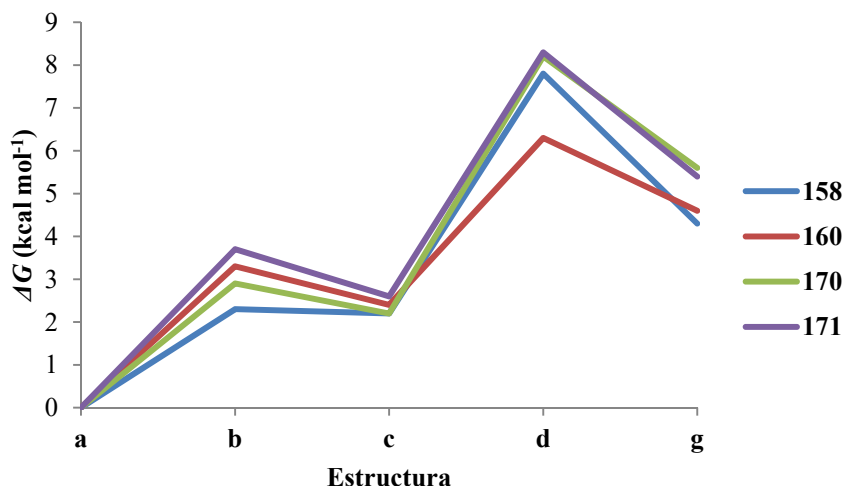


Figura 41. Representación de las energías libres relativas (kcal mol^{-1}) de los conformeros más estables (a-d) y del tautómero g de las 3-arilaminoacroleínas **158**, **160**, **170** y **171**, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa.

Como en el caso de las 3-aril-1,5-dimetilvinamidinas **165-167**, razones de simetría permiten reducir el estudio estructural de las 1,3,5-triarilvinamidinas (**161** y **172**) a la consideración de sólo seis formas (a-f) (Figura 42 y Tablas 50, A35 y A36).

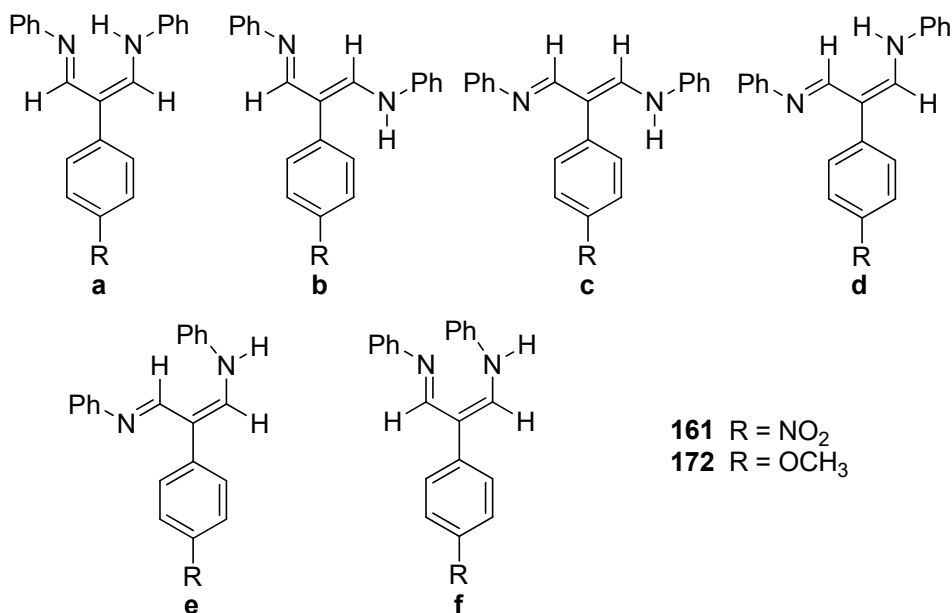


Figura 42. Estructuras a-f de las 3-aril-1,5-difenilvinamidinas **161** y **172**.

Tabla 50. Energías libres relativas (ΔG , kcal mol⁻¹)^a de las estructuras **161a-f** y **172a-f** calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido sulfóxido y etanol.

	Medio	a	b	c	d	e	f
161	Fase gaseosa	0,0	5,3	3,8	6,7	10,2	13,2
	CHCl ₃	0,0	3,2	2,1	4,8	8,3	11,5
	DMSO	0,0	2,1	0,7	2,9	6,8	9,0
	EtOH	0,0	1,8	0,7	2,7	6,5	9,4
172	Fase gaseosa	0,0	4,8	3,9	7,7	10,9	13,6
	CHCl ₃	0,0	2,6	1,3	3,7	7,6	11,7
	DMSO	0,0	2,4	0,1	1,9	7,3	10,3
	EtOH	0,1	1,1	0,0	2,3	7,3	10,3

^a Relativas a la energía libre de la forma más estable en cada caso.

Siguiendo el mismo protocolo aplicado al estudio de las 3-amilinoacroleínas, a continuación nos propusimos evaluar la influencia de grupos dadores y aceptores de electrones localizados en las posiciones *para* de los grupos arilo unidos a los nitrógenos de las 1,3,5-triarilvinamidinas. La Tabla 51 muestra las energías libres relativas de los conformeros **a-d** de los compuestos modelo **173-176** (Figura 43) obtenidas tras su optimización.

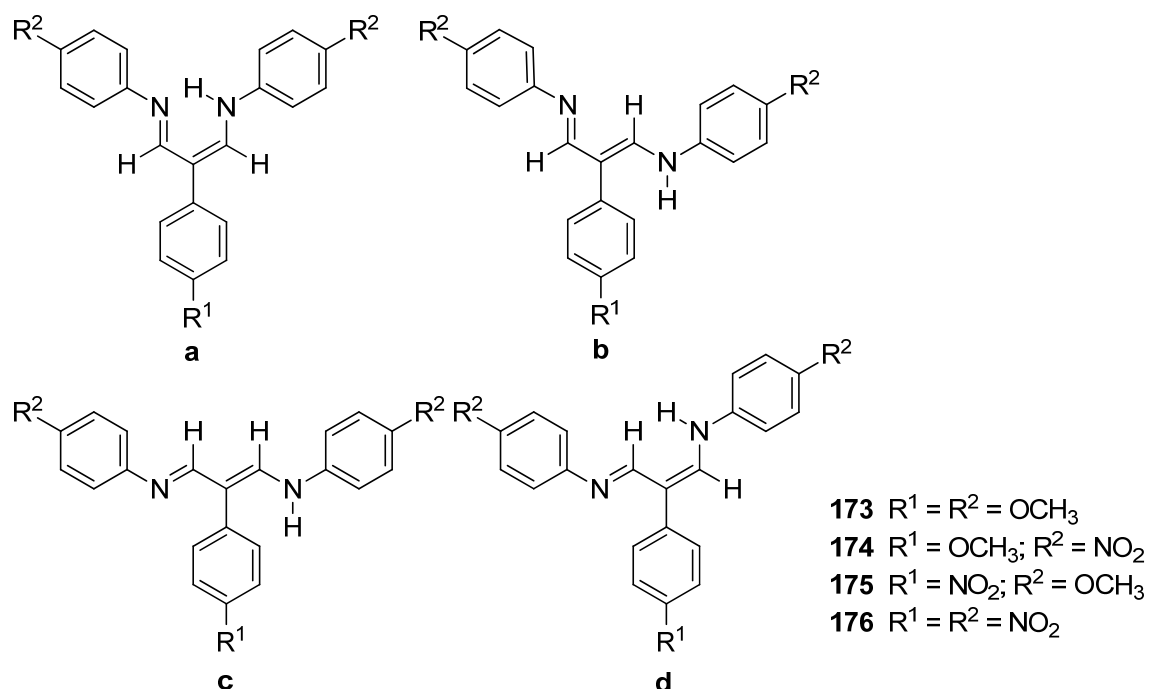


Figura 43. Estructuras **a-d** de las 1,3,5-triarilvinamidinas **173-176**.

Tabla 51. Energías libres relativas (ΔG , kcal mol⁻¹)^a de las estructuras **173-176a-d** calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido sulfóxido y etanol.

	Medio	a	b	c	d
173	Fase gaseosa	0,0	4,7	4,0	7,5
	CHCl ₃	0,0	3,6	2,2	4,6
	DMSO	0,0	1,7	0,1	3,4
	EtOH	0,0	2,1	0,5	2,6
174	Fase gaseosa	0,0	4,1	3,3	8,1
	CHCl ₃	0,0	1,4	1,4	5,2
	DMSO	0,0	2,1	0,9	3,6
	EtOH	0,0	2,8	0,7	4,3
175	Fase gaseosa	0,0	5,5	5,0	7,4
	CHCl ₃	0,0	4,4	3,2	3,8
	DMSO	0,0	3,8	1,3	3,2
	EtOH	0,0	3,4	1,9	3,9
176	Fase gaseosa	0,0	4,8	3,8	7,8
	CHCl ₃	0,0	3,0	1,4	4,6
	DMSO	0,0	3,6	1,8	4,8
	EtOH	0,0	4,3	1,0	4,8

^a Relativas a la energía libre de la forma más estable en cada caso.

En el Anexo pueden encontrarse los valores de las energías libres calculadas para **173-176** (Tabla A37), junto con sus parámetros geométricos más relevantes (Tablas A38-A39).

Estos cálculos muestran que las 1,3,5-triarilvinamidinas adoptan preferentemente una estructura pseudocíclica de iminoenamina (**a**), que se encuentra estabilizada por un enlace de hidrógeno N–H----N intramolecular, en equilibrio con el conformero abierto **c** ($\Delta G < 2$ kcal mol⁻¹), independientemente de cual sea la naturaleza electrónica de los sustituyentes.

Finalmente, para comprobar la correspondencia entre los resultados teóricos y los experimentales, determinamos las constantes de equilibrio de los compuestos **145**, **146** y **157-160** (para los que se detectaron dos conjuntos de señales en sus espectros de ¹H-RMN registrados en DMSO-d₆) y las comparamos con los valores de K_{eq} obtenidos a partir de las energías libres relativas de sus conformeros más estables (**a** y **c**) (Tabla 52). Las discrepancias encontradas deben atribuirse a la probable existencia de más de dos especies de estabilidad similar que se interconvierten rápidamente en la misma escala de tiempos en que se produce el fenómeno de la resonancia.

Tabla 52. Constantes de equilibrio experimentales y calculadas para los conformeros **a** y **c** de los compuestos **145**, **146**, y **157-160**.

Compuesto	Proporción (%) ^a	K_{eq} (exp.)	ΔG^b	K_{eq} (calc.)
145	49 : 51	1.04	-0.4	1.97
146	46 : 54	1.17	0.9	0.22
157	49 : 51	1.04	0.9	0.22
158	17 : 83	4.88	-0.7	3.26
159	21 : 79	3.76	0.2	0.71
160	28 : 72	2.57	-0.1	1.18

^a Estimada por integración de la señal de $H-CO$ en el espectro de RMN registrado in DMSO- d_6 a 500MHz.

^b Calculada en DMSO (método SMD) a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).

5. Aromaticity in 3-alkylaminoacroleins and 3-aryl-1,5-dialkylvinamidines

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”

Albert Einstein

Monoaza- and diaza-derivatives of malondialdehydes, in short aminoacroleins and vinamidines, are prototypical examples of open-chain structures prone to π -electron delocalization, for which intramolecular hydrogen bonding enhances (or diminishes) their pseudo-aromaticity depending on the substitution pattern. This interplay is illustrated herein by DFT-based calculations of aromaticity indices in the gas phase and polar solvents. Elucidation of transition structures involved in tautomeric conversions helps to solve how the intramolecular hydrogen transfer occurs. While TSs exhibit a high degree of aromaticity, the dichotomy between forward and backward pathways point to a complex trajectory. Addition of thermal corrections to the electronic energy decreases both the enthalpy and free energy leading to negative ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger values. This variational effect accounts for the otherwise elusive distinction between transition structures and saddle points (usually overlooked for high electronic barriers). Also, this rationale fits well within the framework of Marcus' theory.

Previously, we have studied in detail the tautomeric and conformational equilibria of mono- [$\text{Ar}^1\text{-NH-CH=CAr}^2\text{-CH=O}$] and di-azaderivatives [$\text{Ar}^1\text{-NH-CH=CAr}^2\text{-CH=N-Ar}^1$] of malondialdehydes, namely acrolein and vinamidines structures with extended conjugation. The tautomeric preferences for these substances could be rationalized by dissecting and quantifying contributions arising from structural fragments and intramolecular interactions (at the M06-2X/6-311++G(d,p) level and including solvent effects via the SMD model). The major stabilizing effect responsible for a favored tautomer or conformer is provided by intramolecular hydrogen bonding (O-H-----N and N-H-----N bonds), which contributes to further electron delocalization. Our theoretical modeling showed that H-bonded structures were largely favored in CDCl_3 , while fully extended (*E*-configured, *s-trans* conformers) enamine derivatives became prevalent as solvent polarity increased (DMSO or ethanol). The latter fully agreed with experimental observations of the corresponding tautomeric and/or conformational equilibria as inferred from NMR monitoring in $\text{DMSO-}d_6$.

We now present a further computational estimation of the intramolecular hydrogen bond that characterizes the pseudo-heterocyclic structure of 2-arylmalondialdehydes and their mono- and di-azaderivatives. The delocalization degree in both the gas phase and standard polar solvents (chloroform, dimethyl sulfoxide, and ethanol) for tautomers **a** and **g** of 2-aryl-3-methyl(aryl)aminoacroleins **158**, **160**, **162-164**, and **168-171**, as well as the chelated forms of 2-arylvinamidines **161**, **165-167**, and

172-176 (Figure 44) have been thoroughly quantified by geometry-based aromaticity indices, and compared with those of 2-arylmalondialdehydes **121-123**.

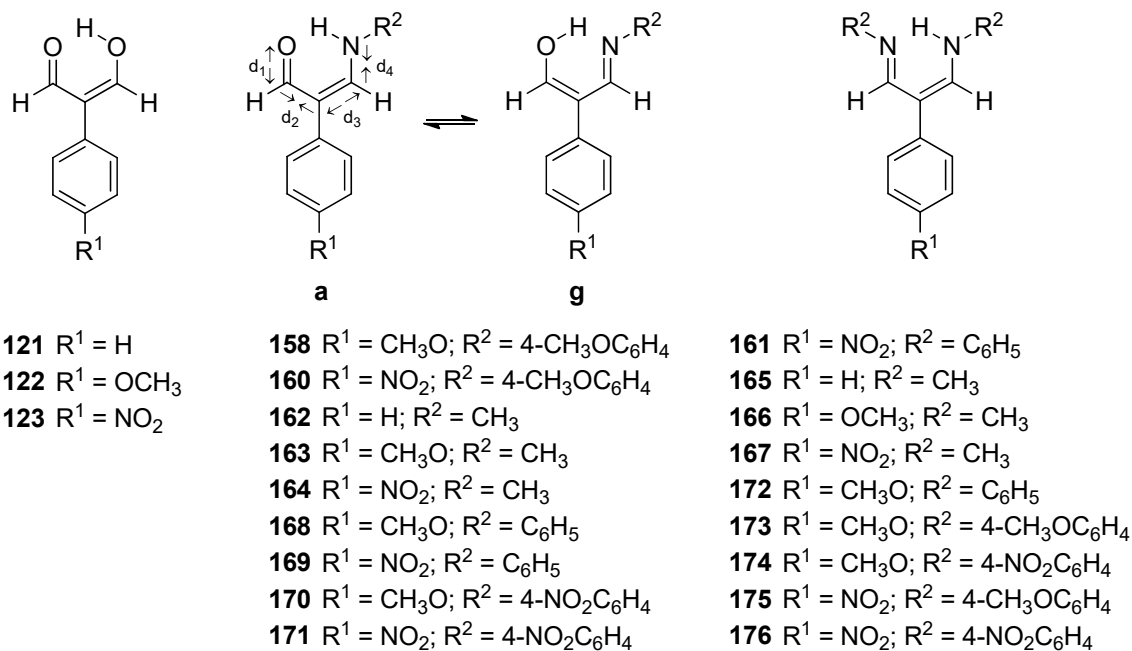


Figure 44

Moreover, this study focuses on the location of transition structures accounting for the hydrogen transfer process. In doing so, some pitfalls and inconsistencies emerge, as documented in previous literature. The apparent dead end has now been satisfactorily settled by detours involving an analysis of variational effects with inclusion of zero-point energy (*ZPE*) corrections.

5.1. Pseudo-aromaticity and aromaticity indices

5.1.1. Molecular geometry indices

As mentioned above, the aromatic character of planar pseudo-heterocycles can adequately be interrogated through a series of indices developed since the early 1970s, all possessing pros and cons, although as a whole they provide a valuable description of cyclic π -electron delocalization. For depicted structures (Figure 44), Table 53 displays the values of the sum of the bond orders differences, $\Sigma\Delta N$,⁴² the Bird's aromaticity index, I ,⁴⁶ the Kotelevskii and Prezhdo modification, $A_{Poz,KP}$,¹⁵¹ of the Pozharskii structural index, A_{Poz} ,⁴⁸ the Gilli parameters, Q and λ ,^{49,50} the harmonic oscillator model of aromaticity, $HOMA$,^{38,141} the harmonic oscillator model of electron delocalization,

5. Aromaticity in 3-alkylaminoacroleins and 3-aryl-1,5-dialkylvinamidines

HOMED,⁶¹ and the new *HOMA* index parametrization for π -electron heterocycles, *HOMHED*.⁶²

Table 53. Aromaticity indices: $\Sigma\Delta N$, I , $A_{P_{Oz,KP}}$, Q , λ , *HOMA*, *HOMED*, and *HOMHED*, calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **121-123**, **158**, and **160-176** in the gas-phase.

Entry	Structure	$\Sigma\Delta N$	I	$A_{P_{Oz,KP}}$	Q	λ	<i>HOMA</i>	<i>HOMED</i>	<i>HOMHED</i>
1	158a	48,68	64,30	58,68	0,193	41,52	0,91	0,87	0,86
2	160a	52,31	64,31	61,70	0,184	44,24	0,91	0,87	0,86
3	162a	55,77	67,08	64,64	0,174	47,27	0,93	0,89	0,88
4	163a	54,94	66,96	63,98	0,176	46,67	0,93	0,89	0,88
5	164a	57,84	66,05	66,34	0,169	48,79	0,92	0,88	0,87
6	168a	44,27	61,99	55,11	0,204	38,18	0,89	0,85	0,85
7	169a	48,64	62,88	58,74	0,193	41,52	0,90	0,86	0,85
8	170a	35,59	57,27	47,82	0,226	31,52	0,85	0,81	0,82
9	171a	39,40	58,45	51,07	0,216	34,55	0,86	0,82	0,82
10	158g	29,49	52,32	42,59	-0,119	50,42	0,60	0,83	0,83
11	160g	31,27	53,16	44,10	-0,113	52,92	0,64	0,84	0,83
12	162g	23,40	48,03	37,90	-0,134	44,17	0,57	0,80	0,79
13	163g	21,62	46,84	36,45	-0,139	42,08	0,55	0,79	0,78
14	164g	25,33	48,70	39,64	-0,128	46,67	0,60	0,80	0,80
15	168g	31,05	53,30	43,84	-0,115	52,08	0,62	0,84	0,83
16	169g	33,20	54,29	45,78	-0,108	55,00	0,66	0,85	0,84
17	170g	35,10	56,03	47,16	-0,105	56,25	0,64	0,86	0,85
18	171g	35,69	56,11	47,85	-0,102	57,50	0,67	0,86	0,85
19	121	26,01	52,51	37,16	0,180	43,75	0,65	0,82	0,82
20	122	25,16	52,08	36,45	0,182	43,13	0,64	0,82	0,82
21	123	26,60	52,55	37,74	0,178	44,38	0,67	0,82	0,82
22	161	33,71	48,10	51,02	0,131	47,60	0,87	0,88	0,86
23	165	29,41	44,50	48,15	0,139	44,40	0,85	0,86	0,84
24	166	27,05	43,87	46,37	0,144	42,40	0,84	0,85	0,84
25	167	33,84	44,57	51,46	0,130	48,00	0,85	0,86	0,84
26	172	29,34	47,66	47,64	0,140	44,00	0,86	0,87	0,87
27	173	31,64	49,09	49,37	0,135	46,00	0,87	0,88	0,87
28	174	25,71	46,30	44,77	0,148	40,80	0,86	0,87	0,86
29	175	37,02	49,60	53,49	0,124	50,40	0,88	0,88	0,87
30	176	29,73	47,29	47,98	0,139	44,40	0,86	0,87	0,86

Some conclusions can be extracted from data gathered in Table 53. Thus, a) the *HOMED* and *HOMHED* indices underestimate the differences in pseudo-cyclic electron delocalization showing in all cases values between 0.80 and 0.89, which shadow the tautomeric structural features. The substituent effect is also underestimated by the *HOMA* index within each structural family. b) Parameters based on bond orders ($\Sigma\Delta N$, I , and $A_{P_{Oz,KP}}$) as well as the *HOMA* index do not afford clear-cut aromaticity relationships. While 3-aminoacroleins (structures **158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a**) exhibit a greater pseudo-aromaticity than other series, small variations and divergences are observed for vinamidines (structures **161**, **165-167**, and **172-176**), malondialdehydes (structures **121-123**), or iminoenols (structures **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g**).

However, parameters based on bond lengths, such as Q and, as a result λ , lead to other conclusive statement. Thus, c) within each of these structural families, the π -electron delocalization is slightly enhanced as the electron-withdrawing character of R^1 increases (see for example, entries 1 and 2, 6 and 7, and 8 and 9). d) Disparate results are instead obtained for the effect caused by R^2 substituents, which varies in each group of structures. While for 3-aminoacroleins (**158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a**) electron delocalization decreases as the electron-withdrawing character of R^2 increases (compare entries 1, 4, 6, and 8 or entries 2, 5, 7, and 9), for iminoenols **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g** the π -delocalization increases as the electron-withdrawing character of R^2 increases too (compare entries 10, 13, 15, and 17 or entries 11, 14, 16, and 18). For vinamidines **161**, **165-167**, and **172-176**, electron delocalization decreases as the electron-withdrawing character of R^2 increases, regardless of the electronic effect of R^1 .

The scarce influence observed for substituents on the pseudo-aromaticity of aminoacroleins and vinamidines can reasonably be ascribed to the lack of coplanarity between the conjugated unit and its aromatic substituents (Figure 45). Thus, for aminoacroleins (**158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a**) the dihedral angle ϕ varies from 34° to 48° while the dihedral angle ψ ranges from 3° to 31° , with lower values measured in structures where R^2 is an electron-withdrawing group (Table A40). On the contrary, enolimine tautomers **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g** show similar ϕ and ψ angles (35° - 46°), irrespective of the electronic nature of R^1 and R^2 groups. For vinamidines **161**, **165-167**, and **172-176**, the calculated dihedral angles ϕ , ψ , and ω show the following variations: $30^\circ < \phi < 47^\circ$, $1^\circ < \psi < 29^\circ$, and $35^\circ < \phi < 43^\circ$ (Table A41). Once again, the presence of electron-withdrawing groups at R^2 gives rise to lower ψ angles. Figure 43 depicts optimized structures for aminoacrolein **171a** and vinamidine **176**, showing for the sake of clarity the above-mentioned dihedral angles.

It has been demonstrated that on decreasing the X-----X(Y) distance, the intramolecular hydrogen bonding becomes stronger.⁴⁹ Table A42 collects all distances calculated for the fragment X-----H-X(Y) in compounds **121-123**, **158**, and **160-176**, both in the gas-phase and polar solvents: chloroform, dimethyl sulfoxide, and ethanol. Such data show that regardless of the medium, the distances X-----H and X-----X(Y) decrease as the electron-withdrawing character of R^1 increases. As expected, the effect of R^2 is noteworthy in H-bonded structures **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g**, for which the intramolecular hydrogen bonds weaken in all media when $R^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$.

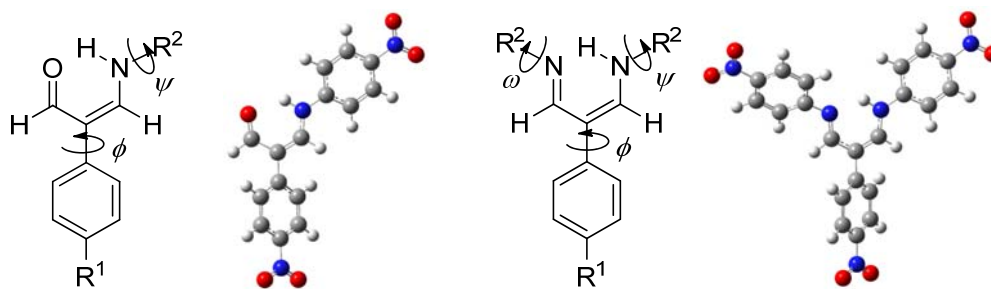


Figure 45. Optimized geometries at the M06-2X/6-311++G(d,p) level for aminoacrolein **171a** ($\phi = 36.7^\circ$ y $\psi = 16.5^\circ$) and vinamidine **176** ($\phi = 36.4^\circ$, $\psi = 1.6^\circ$, and $\omega = 37.4^\circ$) in ethanol.

The influence of these three solvents on the π -delocalization has further been assessed by optimizing structures **121-123**, **158**, and **160-176** at the M06-2X/6-311++G(d,p) level with the SMD model,^{133,142} and then re-calculating the parameters collected in Table 53 from the new bond lengths d_1 - d_4 . These results recorded in Tables A43-A45 show that solvent replacement does not result in a significant alteration of the delocalization indices, a fact particularly noticeable when comparing the results obtained in liquids of different solvation abilities, i.e. chloroform ($\epsilon = 4,71$) and dimethyl sulfoxide ($\epsilon = 46,83$). For instance, Figure 46 shows a comparative picture of the sum of the bond order differences ($\Sigma\Delta N$) for structures **158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a** in chloroform, dimethyl sulfoxide, and ethanol. Data collected in Table A46 enable an additional inspection of the pseudo-aromatic stabilization linked to solvent effects.

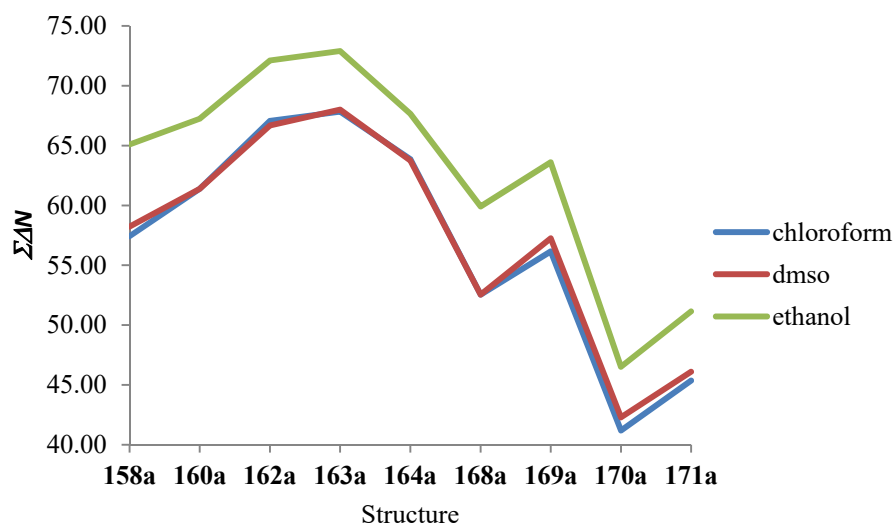


Figure 46. Sum of the bond order differences ($\Sigma\Delta N$) for structures **158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a** in chloroform, dimethyl sulfoxide, and ethanol.

5.1.2. Molecular magnetic index

In order to assess the aromaticity of the pseudo-heterocycle of aminoacroleins and vinamidines by magnetic methods, we applied the *NICS* method to a representative set of these structures shown in Figure 47.

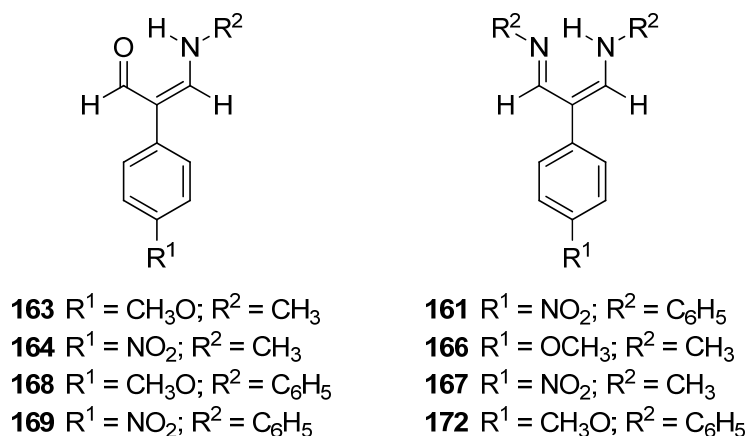


Figure 47

Table 54 shows the total *NICS* at the center of system [*NICS*(0)], and the total *NICS* values at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, and 3.0 Å above the pseudo-ring plane, while the corresponding *NICS*_{zz} components are collected in Table 55.

Table 54. Total *NICS* (ppm) at 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, and 3.0 Å above the pseudo-heterocyclic ring for aminoacroleins **163**, **164**, **168**, and **169**, and vinamidines **161**, **166**, **167**, and **172**, calculated at M06-2X/6-311++G(2d,p)/M06-2X/6-311++G(d,p) level in chloroform.

Structure	<i>NICS</i> (0)	<i>NICS</i> (0.5)	<i>NICS</i> (1.0)	<i>NICS</i> (1.5)	<i>NICS</i> (2.0)	<i>NICS</i> (2.5)	<i>NICS</i> (3.0)
163	+2.52	+1.46	-0.23	-0.75	-0.69	-0.53	-0.40
164	+3.06	+1.49	-0.35	-0.81	-0.72	-0.56	-0.43
168	+3.61	+1.61	-0.29	-0.73	-0.63	-0.51	-0.42
169	+2.55	+1.33	-0.23	-0.64	-0.59	-0.49	-0.42
161	+2.89	+1.97	+0.43	-0.12	-0.22	-0.24	-0.24
166	+1.49	+0.79	-0.49	-0.83	-0.71	-0.55	-0.41
167	+1.99	+0.93	-0.53	-0.89	-0.77	-0.60	-0.46
172	+2.78	+1.71	+0.25	-0.21	-0.25	-0.25	-0.25

Table 55. $NICS_{zz}$ (ppm) at 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, and 3.0 Å above the pseudo-heterocyclic ring for aminoacroleins **163**, **164**, **168**, and **169**, and vinamidines **161**, **166**, **167**, and **172**, calculated at M06-2X/6-311++G(2d,p)//M06-2X/6-311++G(d,p) level in chloroform.

Structure	$NICS_{zz}(0)$	$NICS_{zz}(0,5)$	$NICS_{zz}(1,0)$	$NICS_{zz}(1,5)$	$NICS_{zz}(2,0)$	$NICS_{zz}(2,5)$	$NICS_{zz}(3,0)$
163	+17.36	+12.85	+2.94	-1.97	-2.97	-2.71	-2.24
164	+18.64	+11.81	+1.89	-2.31	-2.98	-2.65	-2.17
168	+21.21	+12.47	+1.55	-2.98	-3.72	-3.39	-2.91
169	+21.12	+12.84	+1.70	-2.93	-3.72	-3.41	-2.94
161	+22.07	+14.60	+3.31	-1.95	-3.18	-3.13	-2.82
166	+18.13	+12.04	+1.55	-3.21	-3.95	-3.49	-2.86
167	+18.71	+12.15	+1.45	-3.34	-4.10	-3.65	-3.02
172	+21.73	+14.33	+3.15	-2.03	-3.20	-3.12	-2.82

As shown in Table 55, all NICS(1.0) values are positive suggesting that these structures do not behave like aromatic cyclic because they lack of ring current.

5.2. Transition structures of intramolecular hydrogen transfer

The location and identification of transition structures (TSs) corresponding to the intramolecular hydrogen transfer provide further insights into the π -delocalization and pseudo-aromaticity of these chelated open-chain molecules. Tables 56-58 show the relative electronic energies, enthalpies, and free energies in the gas phase and polar solvents (chloroform, dimethyl sulfoxide, and ethanol as above) for transition structures accounting for the interconversion of tautomers **a** and **g** in 2-aryl-3-methylaminoacroleins **158**, **160**, **162-164**, and **168-171**, as well as the interconversion of two equivalent forms in malondialdehydes **121-123** and vinamidines **161**, **165-167**, and **172-176** (Figure 48). Furthermore, Table A47 lists X \cdots H-X(Y) distances involved in the hydrogen transfer, whilst Table 59 displays the values of $\Sigma\Delta N$, I , $A_{Poz,KP}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level for transition structures **TS**₁₂₁₋₁₂₃, **TS**₁₅₈ and **TS**₁₆₀₋₁₇₆ in the gas phase, all serving to characterize the delocalization degree. Data obtained for the same transition structures in chloroform, dimethyl sulfoxide and ethanol have been included in Tables A48-A50.



TS_{158a/158g} R ¹ = CH ₃ O; R ² = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄	TS₁₆₁ R ¹ = NO ₂ ; R ² = C ₆ H ₅
TS_{160a/160g} R ¹ = NO ₂ ; R ² = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄	TS₁₆₅ R ¹ = H; R ² = CH ₃
TS_{162a/162g} R ¹ = H; R ² = CH ₃	TS₁₆₆ R ¹ = OCH ₃ ; R ² = CH ₃
TS_{163a/163g} R ¹ = CH ₃ O; R ² = CH ₃	TS₁₆₇ R ¹ = NO ₂ ; R ² = CH ₃
TS_{164a/164g} R ¹ = NO ₂ ; R ² = CH ₃	TS₁₇₂ R ¹ = CH ₃ O; R ² = C ₆ H ₅
TS_{168a/168g} R ¹ = CH ₃ O; R ² = C ₆ H ₅	TS₁₇₃ R ¹ = CH ₃ O; R ² = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄
TS_{169a/169g} R ¹ = NO ₂ ; R ² = C ₆ H ₅	TS₁₇₄ R ¹ = CH ₃ O; R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄
TS_{170a/170g} R ¹ = CH ₃ O; R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	TS₁₇₅ R ¹ = NO ₂ ; R ² = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄
TS_{171a/171g} R ¹ = NO ₂ ; R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	TS₁₇₆ R ¹ = NO ₂ ; R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄

Figure 48

Table 56. Relative electronic energies (ΔE), enthalpies (ΔH), and free energies (ΔG) (kcal mol⁻¹) for transition structures **TS_{158a/158g}**, **TS_{160a/160g}**, **TS_{162a/162g}**-**TS_{164a/164g}**, and **TS_{168a/168g}**-**TS_{171a/171g}** relative to the most stable isomer (**158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a**).

Struct.	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
TS_{158a/158g}	7.26	4.20	4.82	7.97	4.82	4.90	8.33	5.43	6.33	8.72	5.70	6.57
TS_{160a/160g}	7.12	3.95	4.59	7.99	4.75	5.55	8.38	5.18	5.99	8.84	5.71	7.53
TS_{162a/162g}	7.48	4.43	5.69	8.73	5.68	6.86	9.14	5.93	7.19	8.98	6.03	7.32
TS_{163a/163g}	7.52	4.35	5.10	8.70	5.47	6.06	9.12	5.89	6.56	9.71	6.43	7.04
TS_{164a/164g}	7.60	4.45	5.37	9.03	5.79	6.35	9.56	6.24	6.67	10.17	6.82	7.12
TS_{168a/168g}	7.70	4.78	5.77	8.58	5.60	6.37	8.87	5.60	6.37	9.29	6.07	6.67
TS_{169a/169g}	7.46	4.64	5.84	8.45	5.58	7.06	8.80	5.75	7.69	9.19	5.87	7.18
TS_{170a/170g}	8.11	5.14	6.10	9.10	6.03	6.74	9.55	6.30	6.85	9.88	6.74	7.47
TS_{171a/171g}	7.56	4.48	5.54	8.53	5.14	6.00	9.19	5.96	6.66	9.40	6.08	7.23

Table 57. Relative electronic energies (ΔE), enthalpies (ΔH), and free energies (ΔG) (kcal mol⁻¹) for transition structures **TS_{158a/158g}**, **TS_{160a/160g}**, **TS_{162a/162g}**-**TS_{164a/164g}**, and **TS_{168a/168g}**-**TS_{171a/171g}** relative to the less stable isomer (**158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g**).

Structure	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
TS_{158a/158g}	2.37	-0.31	0.06	1.51	-0.91	0.17	1.22	-1.36	-0.46	0.36	-1.90	-0.87
TS_{160a/160g}	2.54	-0.23	-0.12	1.70	-1.02	-0.95	1.46	-1.27	-1.07	1.30	-1.33	-1.10
TS_{162a/162g}	1.95	-0.84	-0.51	1.08	-1.55	-1.32	0.85	-1.79	-1.71	0.78	-1.83	-1.95
TS_{163a/163g}	2.50	-0.26	0.33	2.05	-0.77	-0.56	1.84	-1.19	-1.14	1.79	-1.14	-0.96
TS_{164a/164g}	2.01	-0.70	-0.06	1.51	-1.25	-0.50	1.28	-1.69	-1.23	1.28	-1.69	-1.56
TS_{168a/168g}	2.57	-0.14	0.53	1.97	-0.50	-0.33	1.86	-0.50	0.28	1.68	-0.62	0.25
TS_{169a/169g}	2.71	-0.01	0.47	2.01	-0.54	-0.37	1.71	-0.85	-0.28	1.78	-0.74	-0.38
TS_{170a/170g}	2.00	-0.54	-0.05	1.39	-1.00	-0.82	1.18	-1.15	-0.39	1.16	-1.17	-0.56
TS_{171a/171g}	2.34	-0.47	0.13	1.62	-0.98	-0.84	1.27	-1.21	-0.55	1.37	-1.19	-0.56

Table 58. Relative electronic energies (ΔE), enthalpies (ΔH), and free energies (ΔG) (kcal mol⁻¹) for transition structures **TS**₁₂₁₋₁₂₃, **TS**₁₆₁, **TS**₁₆₅₋₁₆₇, and **TS**₁₇₂₋₁₇₆ relative to their corresponding tautomers (**121-123**, **161**, **165-167**, and **172-176**).

Structure	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
TS ₁₂₁	3.14	0.37	0.97	2.93	0.21	0.88	2.75	0.05	0.65	3.19	0.43	1.10
TS ₁₂₂	3.21	0.40	0.87	3.00	0.26	1.06	2.79	0.15	1.09	3.28	0.45	0.94
TS ₁₂₃	3.00	0.26	0.88	2.80	0.00	0.42	2.57	-0.20	0.52	3.02	0.20	1.23
TS ₁₆₁	6.41	2.92	3.28	6.71	3.17	2.80	6.86	3.53	3.99	6.90	3.44	3.46
TS ₁₆₅	6.98	3.68	3.94	7.47	3.98	3.94	7.65	4.00	3.89	7.81	4.25	4.55
TS ₁₆₆	7.11	4.14	4.98	7.60	4.44	4.82	7.79	4.54	4.91	7.96	4.67	4.91
TS ₁₆₇	6.54	3.08	3.61	6.86	3.43	4.05	6.99	3.70	4.01	7.04	3.78	4.23
TS ₁₇₂	6.89	3.63	4.70	7.24	3.74	3.95	7.46	3.93	4.80	7.29	3.87	4.49
TS ₁₇₃	6.60	3.48	4.72	6.90	3.64	4.35	7.13	3.59	4.08	7.21	3.95	5.19
TS ₁₇₄	7.20	4.27	5.45	7.45	3.90	4.09	7.30	3.94	5.84	7.71	4.41	5.92
TS ₁₇₅	6.24	2.79	3.03	6.35	3.10	3.20	6.62	3.20	3.24	6.59	3.16	3.09
TS ₁₇₆	6.73	3.05	3.81	7.01	3.92	4.51	7.01	3.90	5.68	7.26	4.11	5.78

The computational results gathered in Table 58 suggest that intramolecular hydrogen transfer in 2-arylmalondialdehydes **121-123** is faster ($\Delta G^\ddagger < 1,25$ kcal mol⁻¹) than for 2-arylvinamidines **161**, **165-167**, and **172-176** ($3,0$ kcal mol⁻¹ $< \Delta G^\ddagger < 6,0$ kcal mol⁻¹), whose barriers are somewhat lower than those found for the conversion of 3-alkyl(aryl)-2-arylaminoacroleins **158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a** into their tautomers **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g** ($4,5$ kcal mol⁻¹ $< \Delta G^\ddagger < 7,7$ kcal mol⁻¹) (Table 56). However, like in other intramolecular hydrogen transfers occurring on unsymmetrical systems,^{68e} the energy barriers (ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger) found for the opposite process, i.e., for the conversion of **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g** into **158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a**, are < 0 kcal mol⁻¹ (Table 57), which deserves an explanation (see below).

The computed distances between all atoms involved in the intramolecular hydrogen transfer for compounds **121-123**, **158**, and **160-176** (Table A47) not only unravel the transfer evolution, which takes place primarily through the X-----H distance leading to an increase in symmetry for transition structures **TS**₁₂₁₋₁₂₃, **TS**₁₅₈, and **TS**₁₆₀₋₁₇₆, but also a shortening of the distance X-----X(Y) by 0.2-0.3 Å with respect to the corresponding tautomers. The latter results in an increase of the π -delocalization along the unsaturated spacer. The analysis of data shown in Table 59 evidence that all parameters show an increase of π -electron delocalization in the transition structures relative to the parent tautomers (see Tables 53 and A43-A45).

A plot of the electronic energy profiles extracted from Tables 56 and 57, as shown in Figure 49, reveals the lack of symmetry in the tautomerization of 3-alkylaminoacroleins; the energy barrier that separates the transition structure from tautomers **a** and **g** is greater than 7 kcal/mol and less than 3 kcal/mol, respectively. This accounts for the distinctive bond lengths calculated at the saddle point for the O-H (< 1.20 Å) and N-H (> 1.27 Å) bonds.

Table 59. Aromaticity indices: $\Sigma\Delta N$, I , $A_{Poz,KP}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **TS**₁₂₁₋₁₂₃, **TS**₁₅₈, and **TS**₁₆₀₋₁₇₆ in the gas phase

Entry	Structure	$\Sigma\Delta N$	I	$A_{Poz,KP}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$	$HOMHED$
1	TS _{158a/158g}	76,26	79,01	80,79	0,002	99,39	0,91	0,96	0,94
2	TS _{160a/160g}	73,36	75,78	78,46	-0,004	98,79	0,91	0,95	0,93
3	TS _{162a/162g}	67,76	73,00	74,06	-0,019	94,24	0,88	0,91	0,90
4	TS _{163a/163g}	68,31	73,59	74,48	-0,018	94,55	0,88	0,91	0,90
5	TS _{164a/164g}	66,44	70,72	72,99	-0,022	93,33	0,88	0,90	0,88
6	TS _{168a/168g}	79,10	80,84	83,10	0,009	97,27	0,92	0,96	0,95
7	TS _{169a/169g}	75,90	77,17	80,54	0,002	99,39	0,91	0,95	0,94
8	TS _{170a/170g}	87,96	85,52	89,86	0,031	90,61	0,94	0,98	0,97
9	TS _{171a/171g}	84,48	81,69	85,84	0,023	93,03	0,94	0,97	0,96
10	TS ₁₂₁	93,19	93,51	94,23	0,001	99,69	0,93	0,99	0,99
11	TS ₁₂₂	94,02	94,31	94,94	0,000	100	0,93	0,99	0,99
12	TS ₁₂₃	90,45	90,92	91,92	0,001	99,69	0,94	0,99	0,98
13	TS ₁₆₁	72,82	72,08	79,89	0,000	100	0,97	0,97	0,94
14	TS ₁₆₅	70,55	70,00	78,40	0,000	100	0,97	0,96	0,93
15	TS ₁₆₆	71,89	71,36	79,38	0,000	100	0,97	0,96	0,94
16	TS ₁₆₇	65,15	64,55	74,47	0,000	100	0,95	0,93	0,90
17	TS ₁₇₂	78,18	77,56	83,84	0,000	100	0,98	0,98	0,97
18	TS ₁₇₃	78,18	77,56	83,84	0,000	100	0,98	0,98	0,96
19	TS ₁₇₄	81,92	81,67	86,58	-0,002	99,20	0,99	0,99	0,97
20	TS ₁₇₅	71,49	70,71	78,91	0,000	100	0,97	0,96	0,94
21	TS ₁₇₆	76,84	76,19	82,85	0,000	100	0,98	0,98	0,96

Figure 50 shows a similar picture for the intramolecular hydrogen transfer between the tautomers **a** and **g** of 3-alkyl(aryl)-2-arylaminoacroleins **158**, **160**, **162-164**, and **168-171** based on the ΔG^\ddagger values calculated (Tables 56 and 57), which might suggest a more complex reaction path involving at least another relative local minimum and an additional saddle point sandwiched between the transition structure drawn and tautomer **g**.

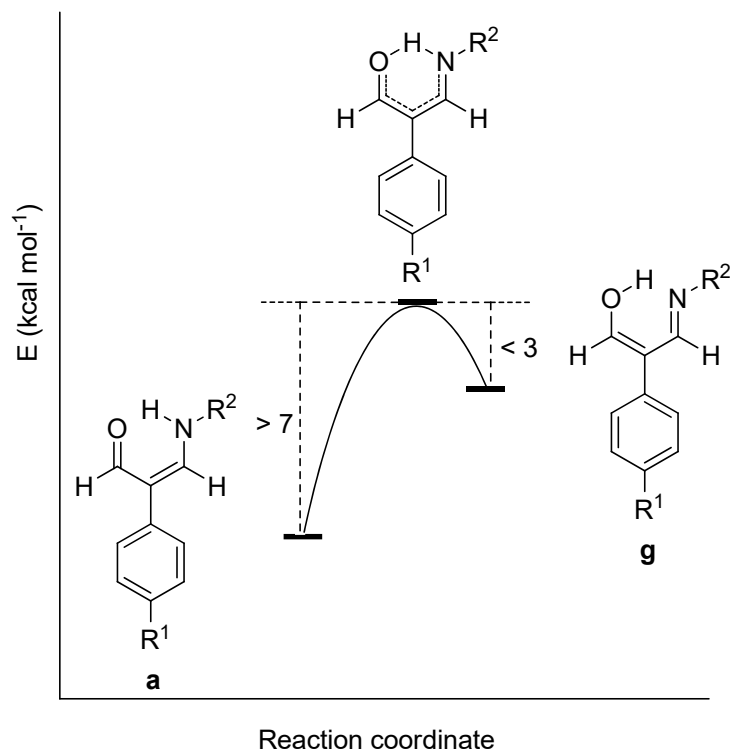


Figure 49. Schematic diagram showing the different stability of tautomers **a** and **g** for 2-aryl-3-methylaminoacroleins **158**, **160**, **162-164**, and **168-171**.

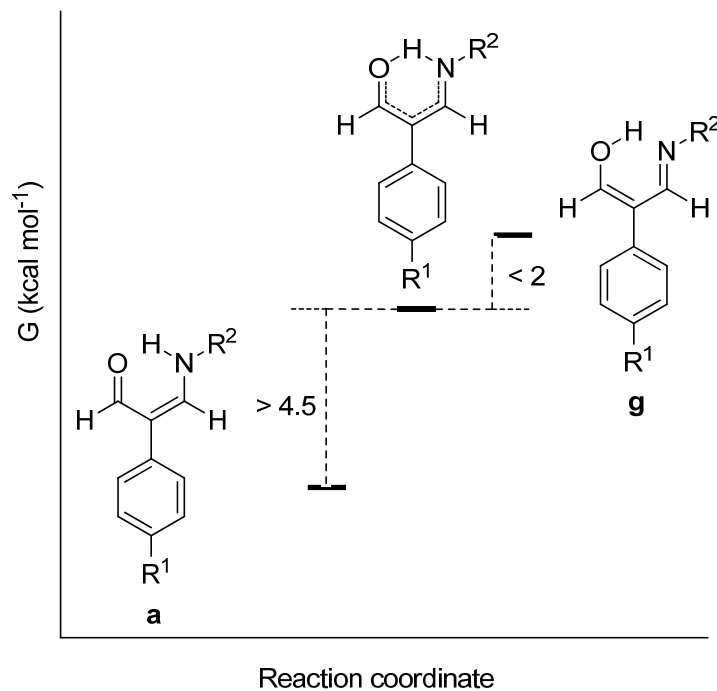


Figure 50. Schematic diagram showing the relative free energy of tautomers **a** and **g** for 2-aryl-3-methylaminoacroleins **158**, **160**, **162-164**, and **168-171**.

In the search for a plausible rationale, we computed the internal reaction coordinate (*IRC*) for $\text{TS}_{164a/164g}$ in ethanol ($\Delta E^\ddagger = 0.78$, $\Delta H^\ddagger = -1.83$, $\Delta G^\ddagger = -1.95$ kcal mol⁻¹), the transition structure corresponding to the tautomerization of one 3-alkyl-2-arylaminoacrolein derivative. Figure 51 shows the electronic energy variation along the reaction pathway as plotted for the equilibrium between **164a** and **164g**. The *IRC* calculation indicated that $\text{TS}_{164a/164g}$ is actually the true saddle point for that prototropy characterized by both a low energy barrier (0.78 kcal mol⁻¹) and a high imaginary frequency (-933.62 cm⁻¹), which cause a sharp drop in the zero point energy (*ZPE*) as shown in Figure 52, constructed from thermochemical data of each structure in the reaction path.

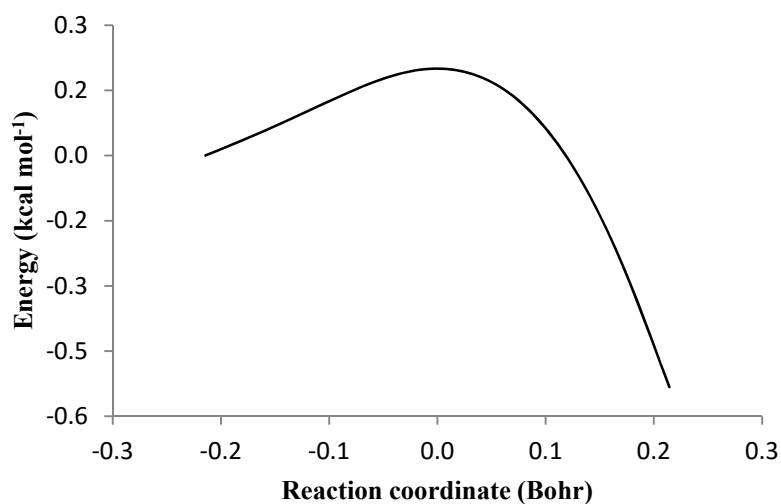


Figure 51. Tautomeric equilibrium between **164a** and **164g** in ethanol. The curve shows the variation of the electronic energy (kcal mol⁻¹) along the reaction pathway.

Addition of thermal corrections, including the *ZPE* correction, to the electronic energy does justify a marked decrease in the internal energy and hence, of the enthalpy and free energy at the saddle point, thus leading to negative values for ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger . This fact shifts the maximum values of ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger (*variational effect*) with respect to the saddle point, which is not particularly evident in the presence of high electronic energy barriers.

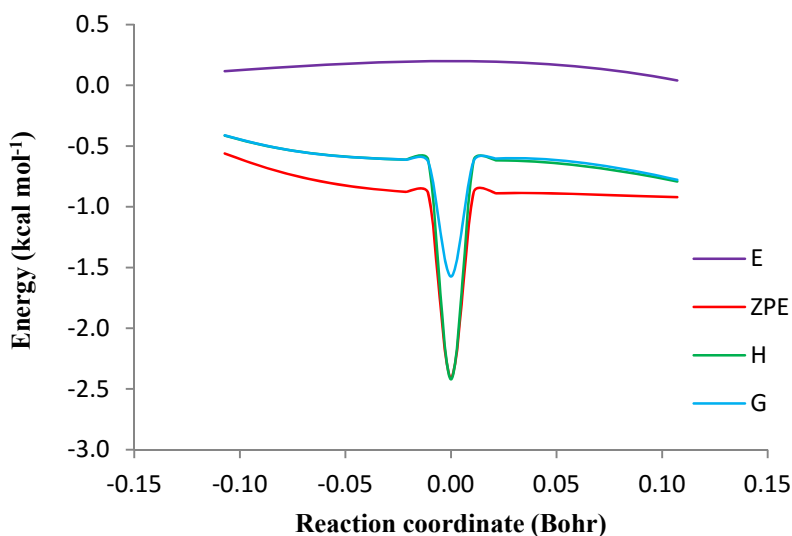


Figure 52. Tautomeric equilibrium between **164a** and **164g** in ethanol. Variations of electronic energy (E), zero point energy (ZPE), as well as enthalpy ($H_{298.15}$) and free energy ($G_{298.15}$) calculated at 298.15 K (in kcal mol^{-1}) near the saddle point.

Similar results are obtained when this methodology is applied to the tautomeric interconversion between forms **a** and **g** of another 3-arylaminoacrolein such as **168**. The internal reaction coordinate (IRC) for $\text{TS}_{168a/168g}$ in chloroform ($\Delta E^\ddagger = 2.05$, $\Delta H^\ddagger = -0.77$, $\Delta G^\ddagger = -0.56 \text{ kcal mol}^{-1}$) shows that $\text{TS}_{168a/168b}$ is the real saddle point for the tautomerization reaction and exhibits a low energy barrier ($2.05 \text{ kcal mol}^{-1}$) plus an imaginary frequency (-466.83 cm^{-1}), which cause a drop in the zero point energy (ZPE) (Figures 53 and 54). A variational effect can newly be invoked as the inclusion of thermal corrections, including the ZPE correction, to the electronic energy decreases the internal energy and accordingly both the enthalpy and free energy at the saddle point.

Finally, it should be emphasized that if the intramolecular hydrogen transfer occurs on a symmetrical substrate, i.e., malondialdehydes like **121-123** or vinamidines like **161**, **165-167**, and **172-176**, the calculate barriers (ΔE^\ddagger , ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger) are low, yet positive (see Table 58), whereas for substrates lacking symmetry such as aminoacroleins **158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a**, their transformation into the corresponding tautomers **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g**, requires more energy and tends to make equal the reaction energy (ΔE° , ΔH° , and ΔG°) to the activation energy (ΔE^\ddagger , ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger).

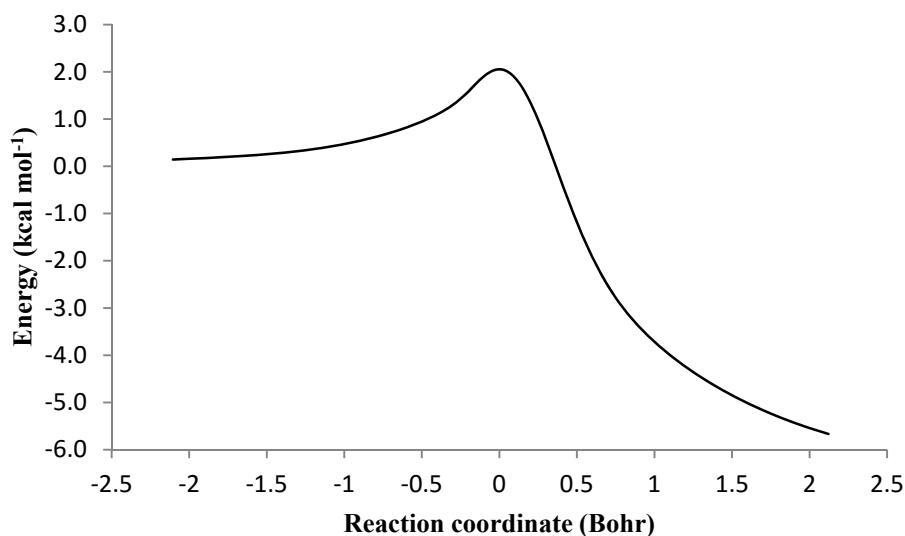


Figure 53. Variation of the electronic energy (kcal/mol) along the reaction coordinate for the tautomeric equilibrium between **168a** and **168g** in chloroform.

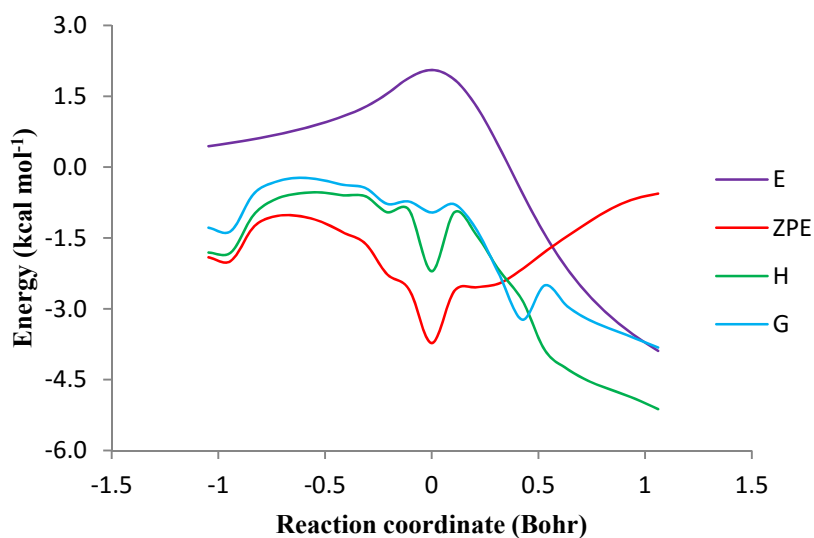


Figure 54. Variations of electronic energy (E), zero point energy (ZPE), and enthalpy ($H_{298.15}$) and free energy ($G_{298.15}$) near the saddle point for the tautomeric equilibrium between **168a** and **168g** in chloroform.

This thermodynamic contribution to the reaction barrier, also responsible for the negative values of ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger as found for the inverse transformation (**158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a** \rightarrow **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g**), does not exist when ΔE° , ΔH° and ΔG° are equal to 0. The necessary correction could then be

5. Aromaticity in 3-alkylaminoacroleins and 3-aryl-1,5-dialkylvinamidines

formulated in terms of the Marcus theory,¹⁴³ by expressing the reaction barrier for proton transfers, ΔX^\ddagger , as function of ΔX^o and ΔX_0^\ddagger , the latter being the value of ΔX^\ddagger when $\Delta X^o = 0$, or “intrinsic kinetic barrier” (X = E, H or G).

$$\Delta X^\ddagger = \Delta X_0^\ddagger + \frac{\Delta X^o}{2} + \frac{(\Delta X^o)^2}{16\Delta X_0^\ddagger}$$

Given the different nature of the atoms involved in proton transfer (N and O), the set of ΔX_0^\ddagger data for aminoacroleins ($\Delta X_{N,O}^\ddagger$) were calculated as the arithmetic mean of the corresponding ΔX_0^\ddagger values for malondialdehydes ($\Delta X_{O,O}^\ddagger$) and vinamidines ($\Delta X_{N,N}^\ddagger$).

Accordingly, the preceding expression should be written as follows:

$$\Delta X^\ddagger = \frac{1}{2}(\Delta X_{O,O}^\ddagger + \Delta X_{N,N}^\ddagger) + \frac{\Delta X^o}{2} + \frac{(\Delta X^o)^2}{8(\Delta X_{O,O}^\ddagger + \Delta X_{N,N}^\ddagger)}$$

Tables 60 and 61 depict the new values for ΔE^\ddagger , ΔH^\ddagger , and ΔG^\ddagger calculated for the transformation **158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a** \rightleftharpoons **158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g** by applying the Marcus theory, and Figures 55 and 56 show, as representative examples, the variations in electronic energy and free energy along the reaction pathway for the intramolecular proton transfer from the iminoenol donor **164g** to the acceptor molecule, aminoacrolein **164a**, in ethanol. In these plots, the reaction coordinate (RC) is defined as the difference between the distances of the O-H and N-H bonds ($RC = d_{O-H} - d_{N-H}$). Then, the *total reaction pathway length* (d) can be estimated as $d = RC_{164a} - RC_{164g}$, while the introduction of the *relative reaction coordinate*, $r = RC - RC_{164g}$, allow us to obtain r values between 0 and d .¹⁴⁴

In the framework of Marcus' theory, the reactant and the product of the hydrogen transfer process are regarded as simple harmonic oscillators with identical force constant, k , though shifted by the pathway length (d), and whose energies can be calculated according to:

$$X_{reac} = \frac{1}{2}kr^2$$

$$X_{prod} = \Delta X^o + \frac{1}{2}k(r - d)^2$$

being ΔX^0 the reaction energy and the force constant of the oscillator (k) calculated as:

$$k = \frac{8\Delta X_0^\ddagger}{d^2}$$

The graphical representations of the above functions give rise to two parabolas crossing at the point that determines the energy and position of the transition structure along the reaction coordinate (Figures 55 and 56).

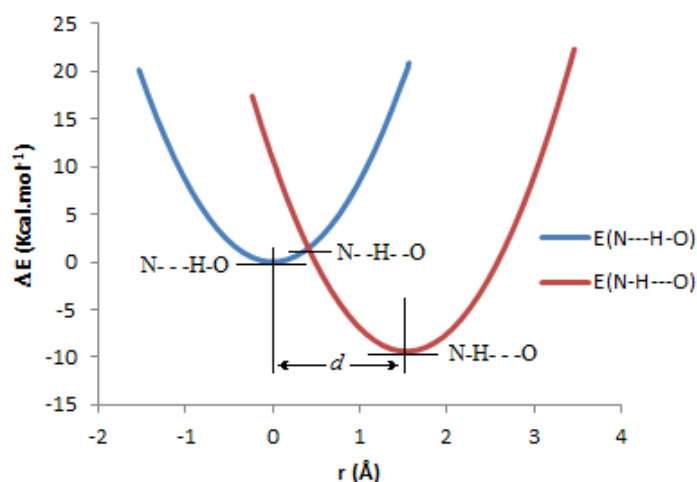


Figure 55. Marcus plot of the electronic energy data for the N-----H-O \rightarrow N-H-----O proton transfer for **164g** \rightleftharpoons **164a** calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level versus the relative reaction coordinate (r). [$k = 17.07 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$; $d = 1.536 \text{ \AA}$; $\Delta E_r = -9.39 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta E_{\text{N---H-O}}^\ddagger \rightarrow \text{N-H---O} = 1.43 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta E_{\text{N-H---O} \rightarrow \text{N-H---O}}^\ddagger = 10.83 \text{ kcal mol}^{-1}$]

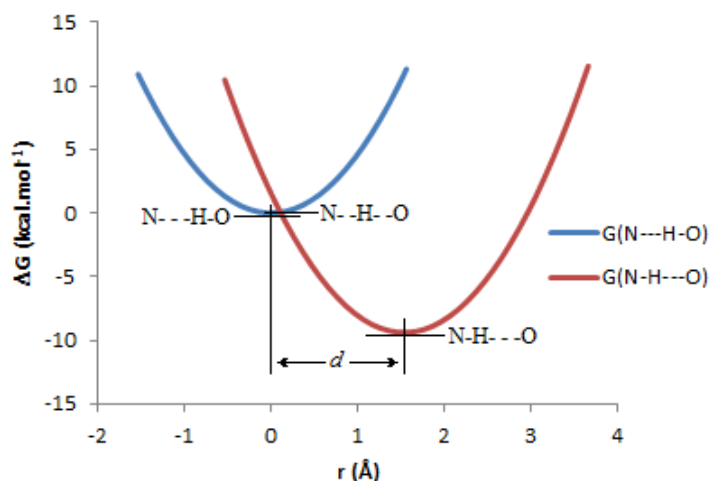


Figure 56. Marcus plot of the free energy data for the N-----H-O \rightarrow N-H-----O proton transfer for **164g** \rightleftharpoons **164a** calculated at M06-2X/6-311++G(d,p) level versus the relative reaction coordinate (r). [$k = 9.25 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$; $d = 1.536 \text{ \AA}$; $\Delta G_r = -9.08 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta G_{\text{N---H-O} \rightarrow \text{N-H---O}}^\ddagger = 0.08 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta G_{\text{N-H---O} \rightarrow \text{N-H---O}}^\ddagger = 9.15 \text{ kcal mol}^{-1}$]

Data shown in Tables 60 and 61 indicate that the hypothetical equilibrium is completely shifted to the left, being 3-alkyl(aryl)-2-arylaminoacroleins (**158a**, **160a**, **162a-164a**, and **168a-171a**) the only species present in solution, particularly in polar solvents, as it has been experimentally confirmed through ^1H - and ^{13}C -NMR experiments. It should finally be pointed out in context that correlations between aromatic stabilization and reactivity in some pericyclic transformations have been discussed in the light of Marcus theory.¹⁴⁵

Table 60. Relative electronic energies (ΔE^\ddagger), enthalpies (ΔH^\ddagger), and free energies (ΔG^\ddagger) (kcal mol^{-1}) for transition structures **TS**_{158a/158g}, **TS**_{160a/160g}, **TS**_{162a/162g}-**TS**_{164a/164g}, and **TS**_{168a/168g}-**TS**_{171a/171g} relative to the most stable isomer (**1a-9a**) obtained by application of the Marcus equation.

Struct.	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
TS _{158a/158g}	7.53	4.72	5.35	8.41	5.52	5.95	8.72	6.01	6.50	9.36	6.50	7.04
TS _{160a/160g}	7.54	4.60	4.97	8.46	5.75	6.40	8.90	6.34	6.43	9.42	6.88	8.10
TS _{162a/162g}	7.94	5.08	6.07	9.44	6.69	6.92	9.91	7.92	7.39	10.66	7.99	8.41
TS _{163a/163g}	7.95	5.14	6.11	9.37	7.28	7.38	9.81	7.29	8.03	10.61	7.91	8.41
TS _{164a/164g}	8.02	5.37	6.14	9.63	7.34	7.71	10.13	8.06	8.39	10.83	8.6	9.15
TS _{168a/168g}	7.99	5.33	6.17	8.91	6.46	7.17	9.17	6.96	7.81	9.77	7.28	7.95
TS _{169a/169g}	7.83	5.38	6.08	8.86	6.84	7.60	9.22	7.46	8.92	9.70	7.56	8.75
TS _{170a/170g}	8.26	5.62	6.60	9.37	6.66	7.35	9.73	7.18	7.95	10.29	7.61	8.47
TS _{171a/171g}	7.82	5.06	5.83	8.97	6.22	7.07	9.57	7.17	7.75	9.94	7.32	8.48

Tables A51 and A52 show the dihedral angles ϕ , ψ , and ω computed for transition structures **TS**_{158a/158g}, **TS**_{160a/160g}, **TS**_{162a/162g}-**TS**_{164a/164g}, and **TS**_{168a/168g}-**TS**_{171a/171g} and **TS**₁₂₁-**TS**₁₂₃, **TS**₁₆₁, **TS**₁₆₅-**TS**₁₆₇, and **TS**₁₇₂-**TS**₁₇₆. Like in their corresponding tautomers, the ψ angle decreases as the electron-withdrawing character of the R² substituents increases, although a narrower variation could be observed ($14^\circ < \psi < 35^\circ$ in **TS**_{158a/158g}, **TS**_{160a/160g}, **TS**_{162a/162g}-**TS**_{164a/164g}, and **TS**_{168a/168g}-**TS**_{171a/171g} and $21^\circ < \psi < 32^\circ$ for **TS**₁₂₁-**TS**₁₂₃, **TS**₁₆₁, **TS**₁₆₅-**TS**₁₆₇, and **TS**₁₇₂-**TS**₁₇₆). Likewise, the values for ϕ oscillate between 32° and 45° for structures **TS**_{158a/158g}, **TS**_{160a/160g}, **TS**_{162a/162g}-**TS**_{164a/164g}, and **TS**_{168a/168g}-**TS**_{171a/171g} and between 25° and 43° for **TS**₁₂₁-**TS**₁₂₃, **TS**₁₆₁, **TS**₁₆₅-**TS**₁₆₇, and **TS**₁₇₂-**TS**₁₇₆.

Table 61. Relative electronic energies (ΔE^\ddagger), enthalpies (ΔH^\ddagger), and free energies (ΔG^\ddagger) (kcal/mol) for transition structures **TS_{158a/158g}**, **TS_{160a/160g}**, **TS_{162a/162g}**-**TS_{164a/164g}**, and **TS_{168a/168g}**-**TS_{171a/171g}** relative to the less stable isomer (**158g**, **160g**, **162g-164g**, and **168g-171g**) obtained by application of the Marcus equation.

Struct.	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
TS_{158a/158g}	2.84	0.38	1.06	2.41	0.20	0.72	2.25	0.08	0.44	2.32	0.17	0.72
TS_{160a/160g}	2.42	0.11	0.32	1.87	0.01	0.03	1.70	0.00	0.04	1.73	0.00	0.01
TS_{162a/162g}	2.83	0.35	0.45	2.22	0.10	0.23	1.99	0.00	0.09	2.04	0.06	0.21
TS_{163a/163g}	2.97	0.56	0.89	2.38	0.14	0.51	2.16	0.13	0.40	2.20	0.15	0.27
TS_{164a/164g}	2.37	0.07	0.27	1.67	0.01	0.05	1.42	0.04	0.01	1.43	0.02	0.08
TS_{168a/168g}	2.78	0.28	0.73	2.38	0.08	0.24	2.14	0.04	0.30	2.27	0.07	0.32
TS_{169a/169g}	2.38	0.04	0.18	1.91	0.01	0.05	1.71	0.02	0.00	1.79	0.00	0.01
TS_{170a/170g}	2.86	0.47	0.97	2.28	0.09	0.25	1.89	0.03	0.82	2.19	0.13	0.63
TS_{171a/171g}	2.61	0.11	0.42	2.06	0.09	0.23	1.65	0.00	0.54	1.91	0.05	0.69

6. Parte experimental

“La paciencia es amarga, pero su fruto es dulce”

Jean Jacques Rousseau

6.1. Métodos generales

Evaporación de disolventes

La evaporación de disolventes se efectuó a temperaturas inferiores a 50° C, y presiones estimadas entre 30 y 50 mm de mercurio.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Barnstead Electrothermal 9100 y están sin corregir.

Análisis elementales

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco® CHNS-932.

Espectros de masas de alta resolución

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se registraron en un espectrómetro Autospec (Micromass) en la Universidad de Sevilla.

Espectros de absorción en el infrarrojo

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Thermo (Electron Corporation) IR-300 en el rango de 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck® para espectroscopia.

Espectros de resonancia magnética nuclear

Se registraron en dos espectrómetros Bruker® Advance 400 y 500 (400 MHz y 500 MHz para ^1H y 100 MHz y 125 MHz para ^{13}C , respectivamente) en dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO- d_6). Los valores de los desplazamientos químicos (δ , ppm) están referidos al tetrametilsilano (Me_4Si , TMS) como referencia interna ($\delta = 0.0$ ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; sa, singlete ancho, d, doblete;

dd, doble doblete; t, triplete; q, cuádruplete; dq, doble cuádruplete; m, múltiplete. La interpretación de los espectros de RMN de ^{13}C se realizó con la ayuda de experiencias DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).

Difracción de Rayos-X

Las difracciones de rayos X de monocristal, cuyos diagramas ORTEP aparecen en esta memoria, se realizaron en el Departamento de Química de la Universidad de Southampton, en el Reino Unido.

Cromatografía en capa fina

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo. Se emplearon cromatoplasmas (7x3 cm) Polygram Sil G/ UV254 suministradas por la casa Aldrich®. Los eluyentes empleados fueron benceno:acetonitrilo (3:1). Como reveladores se emplearon luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm y vapores de yodo.

Cromatografía en columna

Se empleó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como cromatografía en columna de media presión (“flash chromatography”). Como fase estacionaria se empleó Sílica Gel 60 (400-320 mesh) (Merck®). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

Cálculos computacionales

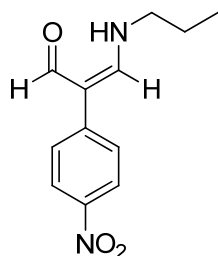
Los cálculos computacionales se realizaron en un clúster compuesto por 38 ordenadores personales (PCs) dotados de procesadores Intel P4 3GHz y sistema operativo LINUX, ubicado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la UEX y en el supercomputador *Lusitania* implantado en el Centro Extremeño de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (CénitS), con sede en Trujillo (Cáceres), que gestiona la Fundación Computación y Tecnologías Avanzadas de Extremadura (COMPUTAEX) dependiente de la Consejería de Economía, Comercio e Innovación de la Junta de Extremadura. *Lusitania* dispone de 128 procesadores Itanium2 Dual Core. Estos 256 núcleos de 64 bits trabajan con una frecuencia de 1,6 GHz cada uno y su memoria total es de 2 TeraBytes. Por otra parte, sus 300 TeraBytes

de almacenamiento son accesibles desde un clúster de 4 servidores que permiten el acceso al sistema de archivos de forma concurrente y balanceada. El sistema se completa con una red de fibra óptica y de cómputo de 10Gb Ethernet. El programa utilizado ha sido GAUSSIAN09.¹³¹

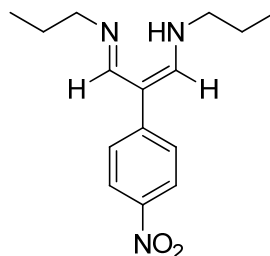
Los puntos estacionarios se caracterizaron mediante cálculos de frecuencias para verificar que los mínimos energéticos y los puntos de silla tenían cero y una frecuencia imaginaria, respectivamente. El cálculo de los desplazamientos químicos se llevó a cabo utilizando el método GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital),¹⁴⁶ implementado en GAUSSIAN09.

6.2. Nuevas Investigaciones

6.2.1. 2-(4-Nitrofenil)-3-(1-propilamino)acroleína (145) y 2-(4-nitrofenil)-1,5-dipropilvinamidina (149)



145



149

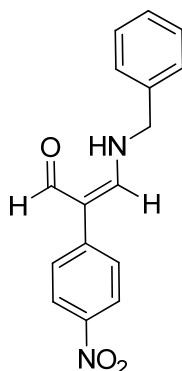
A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)malondialdehído (0,56 g, 2,9 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de *n*-propilamina (0,71 mL, 8,7 mmol) en etanol (10 mL). A la suspensión se le añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,015 g, 0,08 mmol) y se agitó 48 horas más, disolviéndose completamente el sólido. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo oleoso obtenido se disolvió en diclorometano dejándose cristalizar. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (gradiente de benceno:acetonitrilo) aislándose **145** (0,27 g, 40%) y **149** (0,024 g, 12%).

145: p.f. 78-79°C. $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 240 y 370 nm (ϵ 9300 y 17300); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 2965, 2821, 2732, 2131, 1625, 1543, 1495, 735 cm^{-1} ; 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,82 (sa, 1H), 9,60 (d, J 4,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J 9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J 9,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J 3,5 Hz, 1H), 3,36 (q, J 7,0 Hz, J 13,5 Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,01 (t, J 7,5 Hz, 3H) ppm; ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 187,84, 154,19, 145,40, 124,39, 124, 32, 107,79, 51,75, 24,03, 11,02 ppm. Anal.: Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_3$: C, 61,53; H, 6,02; N, 11,96. Encontrado: C, 61,21; H, 5,92; N, 12,00.

149: p.f. 89-90°C. IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3462, 2958, 2872, 1644, 1585, 845 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,13 (sa, 1H), 8,10 (d, J 8,0 Hz, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,29 (d, J 8,4 Hz, 2H), 3,38 (t, J 6,8 Hz, 4H), 1,65 (m, 4H), 0,98 (t, J 7,2 Hz, 3H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154,43, 148,39, 143,59, 124,30, 122,99, 101,94, 56,94, 24,82, 11,57 ppm. Anal.: Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2$: C, 61,53; H, 6,02; N, 11,96.

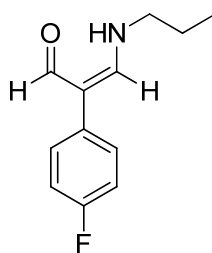
Encontrado: C, 61,21; H, 5,92; N, 12,00. EM: m/z $[M + H]^+$: 276,1712; calculada para $C_{15}H_{22}N_3O_2$: 276,1712.

6.2.2. 3-Bencilamino-2-(4-nitrofenil)acroleína (146)



A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)malondialdehído (0,56 g, 2,9 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de bencilamina (0,63 mL, 5,8 mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,012 g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, obteniendo un sólido (0,18, 22%) que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de benceno:acetonitrilo. P.f. 106-107°C; $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 257, 286 y 364 nm (ϵ 9900, 8600 y 17700); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3446, 3202, 3031, 1649, 1582, 848, 695 cm^{-1} ; 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,02 (sa, 1H), 9,63 (d, *J* 3,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 7,42-7,26 (m, 8H), 4,57 (d, *J* 6,0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 188,34, 153,75, 145,18, 145,10, 136,27, 129,08, 128,31, 127,33, 124,65, 124,33, 108,52, 53,42 ppm. Anal.: Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_3$: C, 68,07; H, 5,00; N, 9,92. Encontrado: C, 68,00; H, 5,00; N, 10,02.

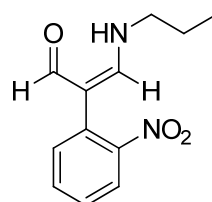
6.2.3. 2-(4-Fluorofenil)-3-(1-propilamino)acroleína (147)



A una disolución de 2-(4-fluorofenil)malondialdehído (0,48 g, 2,9 mmol) en metanol (5 mL) se añadió gota a gota una disolución de *n*-propilamina (0,48 mL, 5,8

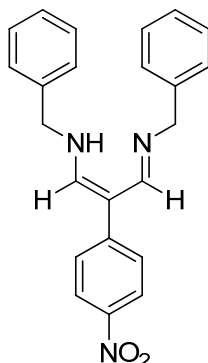
mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,012 g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 72 horas, se concentró a vacío y el residuo aceitoso obtenido cristalizó de diclorometano (0,12 g, 20 %); p.f. 117-118°C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 2935, 2808, 2750, 2651, 2575, 1528, 1504, 1343, 766 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 2H), 8,28 (t, $J_{\text{H-F}}$ 6,5, J 9,0 Hz, 2H), 7,70 (sa, 1H), 6,92 (ma, $J_{\text{H-F}}$ 9,0, J 9,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J 7,5 Hz, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,89 (t, J 7,5 Hz, 3H) ppm, ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 187,98, 127,83d, 113,40d, 112,77, 41,00, 21,05, 11,29 ppm. Anal.: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}$: C, 69,55; H, 6,81; N, 6,76. Encontrado: C, 69,37; H, 6,83; N, 6,62.

6.2.4. 2-(2-Nitrofenil)-3-(1-propilamino)acroleína (148)



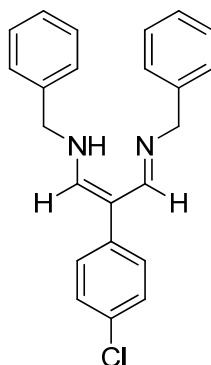
A una disolución de 2-(2-nitrofenil)malondialdehído (0,56 g, 2,9 mmol) en metanol (5 mL) se añadió gota a gota una disolución de *n*-propilamina (0,24 mL, 2,9 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, observándose un fuerte cambio de color de naranja claro a naranja oscuro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar **148** (0,26 g, 39%). Recristalizado de diclorometano presentó p.f. 130°C; λ_{max}^{DMSO} 273 nm (ϵ 27200); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 2969, 2844, 2762, 2586, 1571, 1520, 1367, 725 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 2H), 7,71 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,68 (sa, 1H), 7,63 (dd, J 8,0 Hz, J 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dt, J 7,2, J 7,2, J 1,2 Hz, 1H), 7,16 (dt, J 8,4, J 8,4, J 1,6 Hz, 1H), 2,71 (t, J 7,6 Hz, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,88 (t, J 7,6 Hz, 2H) ppm; ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 184,53, 148,18, 131,92, 130,85, 130,70, 123,81, 123,12, 112,82, 40,37, 20,40, 10,74 ppm. Anal.: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61,53; H, 6,02; N, 11,96. Encontrado: C, 61,48; H, 5,90; N, 12,15.

6.2.5. 1,5-Dibencil-3-(4-nitrofenil)vinamidina (150)



A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)malondialdehído (0,56 g, 2,9 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de bencilamina (0,95 mL, 8,7 mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,018 g, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas separándose un sólido (0,61 g, 57%) que recristalizado de diclorometano presentó: p.f. 146-147 °C. $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 257, 342 y 423 nm (ϵ 14400, 11500 y 15600); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3056, 2892, 1642, 1584, 1492, 1337, 728, 694 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,45 (sa, 1H), 8,11 (d, J 9,2 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,34-7,24 (m, 12H), 4,62 (s, 4H) ppm, ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155,12, 147,92, 139,35, 128,61, 127,21, 127,18, 124,30, 123,51, 103,10, 58,72 ppm. Anal.: Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_2$: C, 74,37; H, 5,70; N, 11,31. Encontrado: C, 73,98; H, 5,80; N, 11,35.

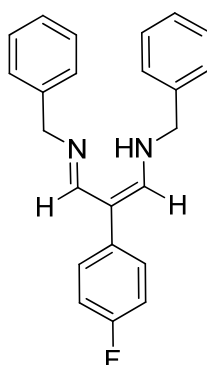
6.2.6. 1,5-Dibencil-3-(4-clorofenil)vinamidina (151)



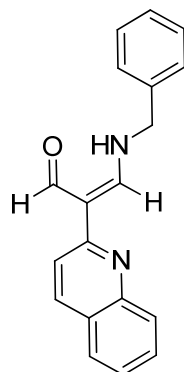
A una disolución de 2-(4-clorofenil)malondialdehído (0,56 g, 2,9 mmol) en metanol (5 mL), se añadió gota a gota una disolución de bencilamina (0,63 mL, 5,8 mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,012 g, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró a

vacío hasta obtener un residuo aceitoso que cristalizó de etanol (0,24 g, 23 %); p.f. 110-111 °C. $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 269, 314 y 358 nm (ϵ 16300, 30700 y 7300); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3439, 3060, 3025, 2884, 2846, 1643, 1568, 826, 728, 693 cm^{-1} ; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (sa, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,32-7,22 (m, 14H), 4,57 (s, 4H) ppm; ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 154,83, 140,19, 139,40, 128,28, 128,17, 127,12, 126,69, 125,65, 101,95, 57,48 ppm. Anal.: Calculado para $C_{23}H_{21}ClN_2$: C, 76,55; H, 5,87; N, 7,76. Encontrado: C, 76,35; H, 5,82; N, 7,61.

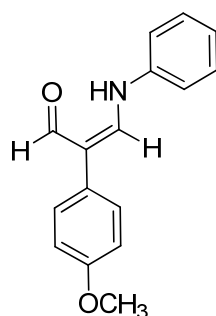
6.2.7. 1,5-Dibencil-3-(4-fluorofenil)vinamidina (152)



A una disolución de 2-(4-fluorofenil)malondialdehído (0,48 g, 2,9 mmol) en metanol (10 mL) se añadió gota a gota una disolución de bencilamina (0,95 mL, 8,7 mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,013 g, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas y se concentró a vacío hasta obtener un residuo aceitoso que cristalizó de diclorometano (0,18 g, 18 %); p.f. 107-108°C; $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 274, 315 y 348 nm (ϵ 21300, 31900 y 16200); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3444, 3060, 3028, 2845, 1644, 1566, 836, 729, 693 cm^{-1} . 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,72 (sa, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,33-7,23 (m, 10H), 7,17 (dd, J 5,2, J 8,4 Hz, 2H), 6,97 (t, J 8,8 Hz, 2H), 4,56 (s, 4H) ppm; ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161,91, 159,50, 154,77, 140,12, 137,00, 128,48, 127,20, 126,91, 126,79, 126,71, 115,28, 115,08, 104,24, 99,95, 58,53 ppm. Anal.: Calculado para $C_{23}H_{21}FN_2$: C, 80,21; H, 6,15; N, 8,13. Encontrado: C, 79,97; H, 6,17; N, 8,30.

6.2.8. 3-Bencilamino-2-(2-quinolil)acroleína (154)

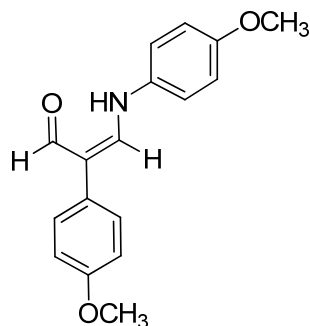
A una suspensión de 2-(2-quinolil)malondialdehído (0,58 g, 2,9 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de bencilamina (0,64 mL, 5,8 mmol) en etanol (10 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras este tiempo se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,012 g, 0,06 mmol) y se agitó 24 horas más, disolviéndose completamente el sólido. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo sólido obtenido se disolvió en etanol y se dejó cristalizar. El sólido obtenido (0,48 g, 57%) presentó p.f. 106-107°C; $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 240, 280 y 364 nm (ϵ 13900, 33000 y 13700); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3035, 2925, 2708, 1591, 754 cm^{-1} ; 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,56 (sa, 1H), 9,26 (sa, 1H), 8,89 (sa, 1H), 8,10-7,35 (m, 11H), 4,72 (d, J 6,0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 188,64, 156,65, 145,86, 136,94, 135,80, 129,12, 129,07, 128,09, 127,44, 127,36, 127,11, 126,14, 125,18, 108,47, 53,44 ppm. Anal.: Calculado para $C_{19}H_{16}N_2O$: C, 79,14; H, 5,59; N, 9,72. Encontrado: C, 78,82; H, 5,86; N, 9,61.

6.2.9. 3-Fenilamino-2-(4-metoxifenil)acroleína (157)

A una disolución de 2-(4-metoxifenil)malondialdehído (0,50 g, 2,8 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de anilina (0,77 mL, 8,42 mmol)

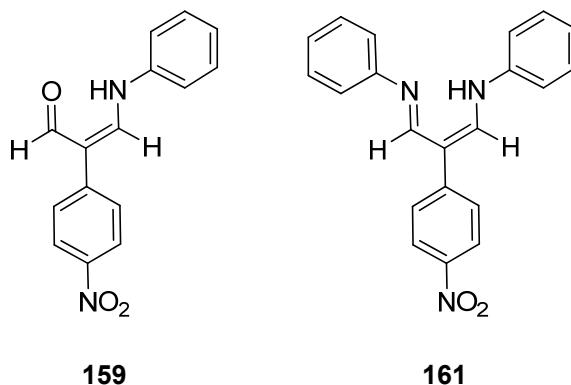
en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,010 g, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas separándose un sólido (0,30 g, 41%) que recristalizado de diclorometano presentó: p.f. 134-135°C; $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 263, 328 y 381 nm (ϵ 18500, 22000 y 10100); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3060, 3003, 2958, 2835, 1657, 1565, 1248, 756 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,02 (d, *J* 12,0 Hz, 1H), 9,61 (d, *J* 3,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* 12,4 Hz, *J* 3,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* 8,4 Hz, *J* 7,2 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* 6,4 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* 6,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H) ppm; ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190,97, 158,33, 142,88, 139,95, 129,95, 129,77, 127,80, 124,03, 116,53, 114,32, 112,46, 55,36 ppm. Anal.: Calculado para $C_{16}H_{15}NO_2$: C, 75,87; H, 5,97; N, 5,53. Encontrado: C, 75,42; H, 5,86; N, 5,66.

6.2.10. 2-(4-Metoxifenil)-3-(4-metoxifenilamino)acroleína (158)



A una disolución de 2-(4-metoxifenil)malondialdehído (0,50 g, 2,8 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de *p*-anisidina (1,04 g, 8,42 mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,016 g, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, separándose un sólido (0,28 g, 35%) que se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de benceno:acetonitrilo y presentó: p.f. 191-192°C. $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 264, 305, 341 y 387 nm (ϵ 15800, 13400, 14400 y 12000); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3451, 2957, 2838, 1654, 1511, 1243, 833 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,10 (d, *J* 12,4, 1H), 9,56 (d, *J* 3,6 Hz), 7,48 (dd, *J* 12,4 Hz, *J* 4,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190,25, 188,58, 159,06, 158,19, 156,62, 156,25, 144,03, 133,45, 133,33, 130,70, 130,17, 127,68, 118,17, 117,79, 115,05, 115,03, 114,78, 114,28, 111,80, 55,57, 55,37 ppm. Anal.: Calculado para $C_{17}H_{17}NO_3$: C, 72,07; H, 6,05; N, 4,94. Encontrado: C, 71,94; H, 6,09; N, 4,72.

6.2.11. 3-Fenilamino-2-(4-nitrofenil)acroleína (159) y 1,5-difenil-3-(4-nitrofenil)-vinamidina (161)

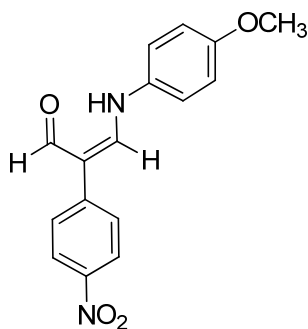


A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)malondialdehído (0,53 g, 2,7 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de anilina (0,79 mL, 8,7 mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,016 g, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se cromatografió en columna utilizando como eluyente un gradiente de benceno:acetonitrilo aislándose **159** (0,50 g, 68%) y **161** (44 mg, 5%).

159: p.f. 182-183 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3446, 1655, 1592, 1570, 1511, 1342, 1311, 854, 761 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,27 (d, J 8,8 Hz, 2H), 8,06 (sa, 1H), 7,61 (d, J 8,8 Hz, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,08 (t, J 7,2 Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 188,23, 151,19, 145,72, 140,82, 140,13, 130,98, 129,53, 129,26, 125,70, 123,72, 123,32, 123,25, 117,54, 116,88, 115,72 ppm. Anal.: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67,16; H, 4,51; N, 10,44. Encontrado: C, 67,32; H, 4,51; N, 10,55.

161: p.f. 180-181°C. IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3072, 1638, 1581, 1544, 1505, 1298, 852, 752 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 13,30 (sa, 1H), 8,21 (d, J 9,0 Hz, 2H), 8,18 (s, 2H), 7,50 (d, J 9,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J 8,5 Hz, 4H), 7,19 (d, 4H), 7,17 (t, 2H) ppm, $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 149,40, 147,16, 145,80, 145,18, 129,58, 125,04, 124,67, 124,36, 118,66, 107,39 ppm. Anal.: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 73,45; H, 4,99; N, 12,24; Encontrado: C, 73,14; H, 5,16; N, 12,43.

6.2.12. 3-(4-Metoxifenilamino)-2-(4-nitrofenil)acroleína (160)



A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)malondialdehído (0,56 g, 2,9 mmol) en metanol (10 mL), se añadió gota a gota una disolución de *p*-anisidina (1,07 g, 8,7 mmol) en etanol (10 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,017 g, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, separándose un producto sólido (0,86 g, 30%) que se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de benceno:acetonitrilo y presentó p.f. 177-178°C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}$ 3449, 1655, 1593, 1566, 1518, 853, 828, 756 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 12,48 (d, *J* 12,5 Hz, 1H), 9,70 (d, *J* 3,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 7,71 (dd, *J* 13,0 Hz, *J* 4,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H) ppm; ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 188,93, 157,52, 145,79, 144,76, 132,53, 125,22, 124,42, 118,90, 115,18, 110,03, 55,61 ppm. Anal.: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39. Encontrado: C, 64,28; H, 4,91; N, 9,52.

7. Conclusiones (Conclusions)

*“Si se siembra la semilla con fe y se cuida con perseverancia,
sólo será cuestión de tiempo recoger sus frutos”*

Thomas Carlyle

Primera

Hemos establecido mediante cálculos DFT, llevados a cabo en fase gaseosa y en disolventes polares, las preferencias conformacionales y tautoméricas de 2-arilmalondialdehídos. Se ha prestado especial atención a la deslocalización electrónica del fragmento de enolal así como a su relación con la intensidad del enlace de hidrógeno intramolecular en los conformeros quelatados. Esto ha podido evaluarse mediante la determinación de diversos índices de aromaticidad o por estimación de las energías de estabilización del enlace de hidrógeno, y su relación con las distancias entre los átomos que forman parte de dicho enlace.

Segunda

Los sustituyentes del grupo arilo unido al carbono 2 (C-2) del malondialdehído no influyen en el grado de deslocalización electrónica ni en la intensidad del enlace de hidrógeno intramolecular, debido a la ausencia de coplanaridad entre el grupo arilo y el esqueleto de malondialdehído.

Tercera

Los disolventes polares disminuyen la estabilidad de las estructuras quelatadas con respecto a sus conformeros de cadena extendida.

Cuarta

El aumento del grado de deslocalización electrónica observado al pasar de las estructuras abiertas a las pseudo-cíclicas, y desde éstas a las estructuras de transición que intervienen en la transferencia de hidrógeno intramolecular, pone de manifiesto una compleja sinergia de diferentes efectos estructurales.

Quinta

El estudio de los orbitales de enlace naturales (NBO) ha permitido determinar la naturaleza de las interacciones estabilizantes que se producen en las estructuras quelatadas. Los resultados revelan que el incremento de la interacción del orbital enlazante π_{C3-C4} y de uno de los pares de electrones no compartidos del átomo de oxígeno O-5 con los orbitales antienlazantes π^*_{O1-C2} y σ^*_{C3-C4} , (claramente vinculados al

enlace de hidrógeno intramolecular), provoca un aumento de la deslocalización electrónica sobre el esqueleto del malondialdehído.

Sexta

El fenómeno global que implica la deslocalización debe describirse como un incremento de la resonancia asistida por el enlace de hidrógeno (HBAR), más que como un incremento de la intensidad del enlace de hidrógeno asistido por la resonancia (RAHB), aunque esta conclusión no puede generalizarse ni extrapolarse todavía a otros sistemas cuasi-aromáticos.

Séptima

Para estudiar las estructuras de transición involucradas en la transferencia intramolecular de hidrógeno, hemos analizado la variación de la energía electrónica, de la energía del punto cero, de la entalpía y de la energía libre a lo largo del camino de reacción. El análisis de los modos vibracionales reveló el origen de la fuerte disminución de la energía del punto cero en las proximidades del punto de silla, atribuido al hecho que el cambio de energía que provoca el modo reactivo (tensión del enlace O-H) no es compensado por otros modos transicionales que se comportan como espectadores.

Octava

Las preferencias tautoméricas y conformacionales de las 3-alkil(aril)amino-2-arilacroleínas y de las 3-aril-1,5-dialquil(aril)vinamidinas se relacionan con las contribuciones de múltiples rasgos estructurales e interacciones intramoleculares. La naturaleza del grupo arilo unido al C-2 de las aminoacroleínas, o al C-3 de las vinamidinas, no ejerce influencia alguna al no ser coplanar con el sistema heterodiénico. El principal efecto estabilizante radica en el enlace de hidrógeno intramolecular (O-H---N, O-----H-N y N-H-----N), que contribuye a aumentar la deslocalización electrónica y cuya intensidad puede relacionarse con parámetros geométricos y energéticos.

Novena

Las formas ceto de las aminoacroleínas muestran mayor deslocalización que las formas de enolimina, a pesar de la existencia de un fuerte enlace de hidrógeno O-H----N intramolecular en estos tautómeros.

Décima

Los modelos teóricos indican que las estructuras pseudo-heterocíclicas están favorecidas en CDCl₃, mientras que las formas enamínicas completamente extendidas (configuraciones *E*, y conformaciones *s-trans*) tienden a predominar al aumentar la polaridad del disolvente (DMSO o etanol). Este hecho está de acuerdo con la observación experimental (RMN) de equilibrios tautoméricos o conformacionales. Así, la existencia de dos conjuntos de señales en los espectros de las aminoacroleínas registrados en DMSO-*d*₆ sugiere la existencia de dos estructuras de estabilidad comparable. Por el contrario, la observación de un único conjunto de señales en CDCl₃ está de acuerdo con una mayor diferencia de energía para estas dos estructuras, justificando el predominio de una de ellas. Sin embargo, esta observación empírica también puede ser consecuencia de una rápida interconversión. Este argumento puede extrapolarse a las vinamidinas para las que sólo se detecta un isómero.

Undécima

Los índices de aromaticidad $\Sigma\Delta N$, I , $A_{Poz,KP}$, Q , λ , *HOMA*, *HOMED*, y *HOMHED* permiten evaluar la deslocalización electrónica de los tautómeros pseudo-heterocíclicos de las 3-alkil(aril)amino-2-arilacroleínas y de las 3-aril-1,5-dialquil(aril)vinamidinas, así como de las estructuras de transición correspondientes a la transferencia intramolecular de hidrógeno. El estudio teórico a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), tanto en fase gaseosa como en medios polares, permite estimar la influencia de los sustituyentes unidos al esqueleto heterodiénico.

Duodécima

Todas las componentes zz de los NICS a 1,0 Å del centro del anillo pseudo-heterocíclico [*NICS*_{zz}(1,0)] de los 2-arilmalondialdehídos, 3-alkil(aril)amino-2-arilacroleínas y 3-aril-1,5-dialquil(aril)vinamidinas son positivos, lo que sugiere que

estas estructuras no se comportan como aromáticas por no ser auténticamente cíclicas y carecer de corriente de anillo.

Décimotercera

Los valores negativos de ΔG^\ddagger encontrados para la transferencia intramolecular de hidrógeno entre las dos formas tautoméricas iminoenólica y aminocetónica de las 3-aminoacroleínas, cuyas estructuras de transición se caracterizan por tener bajas barreras de energía electrónica y grandes frecuencias imaginarias, pueden atribuirse a efectos variacionales, que suelen quedar ocultos en procesos que transcurren a través de elevadas barreras de energía. Estos valores negativos de ΔG^\ddagger pueden ser fácilmente corregidos aplicando la teoría de Marcus.

First

The conformational tautomeric preference of 2-arylmalondialdehydes has been established using DFT calculations carried out in the gas phase and polar solvents. Particular attention has been paid to the electron delocalization across the enolal fragment and its relationship with the intensity of the intramolecular hydrogen bond in the chelated conformers. This analysis has been performed through the calculation of various aromaticity indices or hydrogen-bond stabilizing energies and its relationship with the atomic distances within the aforementioned H-bond.

Second

The substituents of the aryl group attached to C-2 of the malondialdehyde fragment do not affect the degree of electron delocalization, nor do they influence the intensity of intramolecular hydrogen bonding, due to the absence of coplanarity between the aryl group and the malondialdehyde skeleton.

Third

Polar solvents decrease the stability of the chelated structures relative to their extended chain conformers.

Fourth

As a general trend, there is an increase in the degree of electron delocalization going from open-chain structures to pseudo-cyclic ones, and to the corresponding transition structures involved in intramolecular hydrogen transfer, which reveals a complex synergy among different structural effects.

Fifth

Application of the natural bond orbital (NBO) method to interrogate the nature of stabilizing interactions occurring in the chelated structures show that the ever-increasing interaction involving the bonding orbital π_{C3-C4} and one lone-pair on the oxygen atom O-5 with the antibonding orbitals π^*_{O1-C2} and σ^*_{C3-C4} , (clearly linked to intramolecular hydrogen bonding), causes an increase in electron delocalization across the malondialdehyde fragment.

Sixth

Globally considered, the above-mentioned delocalization features should be described as an increase in hydrogen bonding-assisted resonance (HBAR), rather than as an increase in the intensity of the resonance assisted-hydrogen bonding (RAHB), although this conclusion cannot be at present extrapolated to other quasi-aromatic systems.

Seventh

In order to study the nature of transition structures involved in intramolecular hydrogen transfer, the variations in electronic energy, zero-point energy, enthalpy and free energy along the reaction path have been evaluated. Analysis of the vibrational modes revealed the origin of the abrupt decrease in zero-point energy at or near the saddle point, which should be ascribed to the energy shift caused by the reactive mode (O-H bond stretching) that is not counterbalanced by other transitional modes behaving as *spectators*.

Eighth

The tautomeric and conformational preferences of 3-alkyl(aryl)amino-2-arylacroleins and 3-aryl-1,5-dialkyl(aryl)vinamidines are closely related to the contributions of multiple structural parameters and intramolecular interactions. The nature of the aryl group attached to C-2 in aminoacroleins or C-3 in vinamidines, has little or no influence because that group adopts a coplanar disposition with respect to the heterodienic system. The main stabilizing effect lies in the intramolecular hydrogen bond (OH-----N, O-----H-N and N-H-----N), which contributes to increase the electron delocalization and whose intensity can be related to both geometric and energetic parameters.

Ninth

The keto forms of aminoacroleins show greater electron delocalization than enolimine forms, despite the existence of a strong intramolecular hydrogen bond, O-H-----N, in these tautomers.

Tenth

Theoretical models indicate that pseudo-heterocyclic structures are favored in CDCl_3 , while fully extended enamine forms (*E* configurations and *s-trans* conformations) tend to predominate on increasing solvent polarity (DMSO or ethanol). This fact is consistent with the experimental monitoring (by NMR spectroscopy) of tautomeric or conformational equilibria. Thus, the existence of two signal sets for aminoacroleins recorded in $\text{DMSO-}d_6$ suggests the existence of two structures of similar stability. On the contrary, the observation of single signals in CDCl_3 agrees with a greater energy difference between such species, thus explaining the prevalence of one of them. However, this empirical observation could also account for a fast interconversion on the NMR timescale. This argument can be extrapolated to vinamidines for which only one isomer is detected.

Eleventh

The aromaticity indices $\Sigma\Delta N$, I , $A_{Poz,KP}$, Q , λ , *HOMA*, *HOMED*, and *HOMHED* have been used to evaluate the electron delocalization of pseudo-heterocyclic tautomers of 3-alkyl(aryl)amino-2-arylacroleins, 3-aryl-1,5-dialkyl(aryl)vinamidines, and transition structures corresponding to the intramolecular hydrogen transfer. Calculations performed at the M06-2X/6-311++G(d, p) level in the gas phase and polar solvents allowed us to estimate the influence of substituents attached to the heterodiene moiety.

Twelfth

All zz NICS components at 1.0 Å from the center of the pseudo-heterocyclic ring [$NICS_{zz}(1,0)$] of 2-arylmalondialdehydes, 3-alkyl(aryl)amino-2-arylacroleins, and 3-aryl-1,5-dialkyl(aryl)vinamidines are positive, which strongly suggests that these structures do not exhibit aromaticity, lacking cyclic character in strict sense, and are devoid of internal ring current.

Thirteenth

Negative values of ΔG^\ddagger have been found for the intramolecular hydrogen transfer between two tautomeric forms, namely iminoenol and aminoketo, of 3-aminoacroleins whose transition structures are characterized by low electron energy

barriers and high imaginary frequencies. These facts can be attributed to variational effects, which are often hidden in reactions proceeding through high energy barriers. Such negative values of ΔG^\ddagger can be easily corrected by applying the Marcus' theory.

8. Bibliografía

“Daría todo lo que sé por la mitad de lo que ignoro”

René Descartes

- 1 (a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, Reaction, Mechanism and Structure*, 5^a ed.; J. Wiley: New York, 2001. (b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 5^a ed.; Springer: New York, 2007.
- 2 (a) Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*; Springer: New York, 1994. (b) Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry*; Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 1995. (c) Weinstein, H.; Chou, D.; Johnson, C. L.; Kang, S.; Green, J. P. *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 738. (d) Watling, K. J. *The RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction*; RBI: Natick, MA, 1998. (e) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society*; Wiley: New York, 1997.
- 3 Pospisil, P.; Ballmer, P.; Scapozza, L.; Folkers, G. J. *Recept. Signal Transduction* **2003**, *23*, 361-371.
- 4 (a) Kresge, A. J. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 213-221. (b) Capon, B. en Rappoport, H. *The Chemistry of Enols*, Wiley: New York, 1990, p. 307.
- 5 (a) Kresge, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 43-48. (b) Hart, H. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 515-528. (c) Hart, H. Sasaoka, M. *J. Chem. Ed.* **1980**, *57*, 685-688.
- 6 Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 515-520.
- 7 (a) Mills, S. G.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1216-1224. (b) Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N.; Blandamer, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 455-458. (c) Karelson, M.; Maran, U.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11325-11328.
- 8 Meyer, K. H. *Liebigs Ann. Chem.* **1911**, *380*, 212-220.
- 9 Shaik, S.; Shurki, A.; Danovich, D.; Hiberty, P. C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1501-1540.
- 10 (a) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 1133-1143. (b) Lewis, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762-785. (c) Müller, E. *Angew. Chem.* **1953**, *65*, 315-319.
- 11 (a) Pauling, L.; Wheland, G. W. *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 362-374. (b) Wheland, G. *Resonance in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1955.
- 12 (a) Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed.; Cornell University Press: New York, 1960. (b) Guy, J. *Comp. Rend.* **1946**, *223*, 798-800. (c) Arndt, F.; Eistert, B. *Ber.* **1939**, *72B*, 202-209.

- 13 Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2497-2503.
- 14 (a) Hückel, E. *Z. Phys.* **1931**, *70*, 204-286. (b) Hückel, E. *Z. Phys.* **1932**, *76*, 628-648. (c) Hückel, E. *Z. Electrochem.* **1937**, *43*, 752-788.
- 15 (a) Schleyer, P. v. R. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1115-1118. (b) Mitchell, R. H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1301-1315. (c) Gomes, J. A. N. F.; Mallion, R. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1349-1383. (d) Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385-1419. (e) Katritzky, A. R.; Jug, K.; Oniciu, D. C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1421-1449. (f) De Proft, F.; Geerlings, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1451-1464. (g) Schaad, L. J.; Andes Hess, B., Jr. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1465-1476. (h) Schleyer, P. v. R.; Jiao, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209-218. (i) Kotelevskii, S. I.; Prezhdo, O. V. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5715-5729. (j) Randić, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3449-3606. (k) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812. (l) Lazzeretti, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 217-223.
- 16 Faraday, M. *Philos. Trans. R. London*, **1825**, *115*, 440-466.
- 17 Chen, Z.; Wannere, Ch. S.; Corminboeuf, C.; Puchta, R.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842-3888.
- 18 Cyranski, M. K.; Schleyer, P. v. R.; Krygowski, T. M.; Jiao, H.; Hohlneicher, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1657-1665.
- 19 Schleyer, P. v. R.; Puhlhofer, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2873-2876.
- 20 (a) Bühl, M.; Hirsch, A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1153-1183. (b) Hirsch, A. *The Chemistry of the Fullerenes*; Thieme: Stuttgart, Germany, 1994. (c) Hirsch, A. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *199*, 1-65.
- 21 James, F. A. J. L. *Michael Faraday: A very short introduction*; Oxford University Press, 2010, pp. 81.
- 22 (a) Pascal, P. *Ann. Chim. Phys.* **1910**, *19*, 5-69. (b) Pascal, P. *Ann. Chim. Phys.* **1912**, *25*, 289-377.
- 23 Dauben, Jr., H. J.; Wilson, J. D.; Laity, J. L. en *Non-Benzenoid Aromatics*; J. P. Snyder, Ed.; Academic Press: New York, 1971; Vol. II, Cap. 3.
- 24 Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 1111-1118.

- 25 Elvidge, J. A.; Jackman, L. M. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 859-866.
- 26 Oth, J. F. M.; Woo, E. P.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7337-7345.
- 27 Julg, A.; Françoise, P. *Theor. Chim. Acta* **1967**, *7*, 249-261.
- 28 Julg, A. en *Aromaticity, Pseudoaromaticity, Antiaromaticity; Proceedings of an International Symposium*, Jerusalem, 1970; Bergmann, E. D., Pullman, B., Eds.; Israel Academy of Science and Humanities: Jerusalem, 1971; p 383.
- 29 (a) Dauben, Jr., H. J.; Wilson, J. D.; Laity, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 811-813. (b) Dauben, Jr., H. J.; Wilson, J. D.; Laity, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1991-1998.
- 30 Labarre, J.-F.; Crasnier, F. *Top. Curr. Chem.*, **1971**, *24*, 33-54.
- 31 Haddon, R. C. *Aust. J. Chem.*, **1977**, *30*, 1-22.
- 32 Schmalz, T. G.; Gierke, T. D.; Beak, P.; Flygare, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2885-2888.
- 33 Flygare, W. H.; Benson, R. C. *Mol. Phys.*, **1971**, *20*, 225-250.
- 34 Aihara, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2750-2758.
- 35 Gutman, I.; Milun, M.; Trinajstić, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1692-1704.
- 36 (a) Aihara, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 558-560. (b) Aihara, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5913-5917. (c) Aihara, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5704-5706.
- 37 (a) Haddon, R. C.; Haddon, V. R.; Jackman, L. M. *Top. Curr. Chem.*, **1971**, *16*, 103-220. (b) Sondheimer, F. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 81-91. (c) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 393-398.
- 38 Kruszewski, J.; Krygowski, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3839-3842.
- 39 Bastiansen, O.; Traetteberg, M. *Tetrahedron* **1962**, *17*, 147-154.
- 40 Wilson, E. B., Jr.; Decius, J. C.; Cross, P. C. *Molecular Vibrations*; McGraw-Hill: New York, 1955; p 174.
- 41 Jeffrey, G. A.; Ruble, J. R.; McMullan, R. K.; Pople, J. A. *Proc. R. Soc. London* **1987**, *A414*, 47-57.

- 42 Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A.; Grandolini, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 332-337.
- 43 Gordy, W. *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 305-310.
- 44 (a) Krygowski, T. M.; Wieckowski, T. *Croat. Chem. Acta* **1981**, *54*, 193-202. (b) Wieckowski, T.; Krygowski, T. M. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1622-1629. (c) Krygowski, T. M.; Anulewicz, R.; Kruszewski, J. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1983**, *39*, 732-739.
- 45 Krygowski, T. M. en *Structure and Reactivity*; Liebman, J. F., Greenberg, A., Eds.; VCH: Weinheim, 1988; Ch. 6, pp 231-254.
- 46 (a) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409-1414. (b) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 89-92. (c) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8441-8448.
- 47 Bird, C. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4725-4730.
- 48 (a) Pozharskii, A. F. *Teoreticheskie osnovy khimii geterotsiklov (Theoretical Principles of Heterocyclic Chemistry)*; Khimia: Moscú, 1985; p 22. (b) Pozharskii, A. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *21*, 717-749.
- 49 Gilli, G.; Bellucci, F.; Ferretti, V.; Bertolasi, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1023-1028.
- 50 Mezei, M.; Beveridge, D. L. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, *482*, 1-23.
- 51 (a) Krygowski, T. M.; Zachara, J. E. *Theor. Chem. Acc.* **2005**, *114*, 229-234. (b) Krygowski, T. M.; Zachara, J. E.; Moszynski, R. *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 1837-1841.
- 52 (a) Bertolasi, V.; Gilli, P.; Ferretti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4917-4925. (b) Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, P.; Gilli, G.; Issa, Y. M.; Sherif, O. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 2223-2228. (c) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 909-915. (d) Bertolasi, V.; Gilli, P.; Ferretti, V.; Gilli, G. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1998**, *54*, 50-65. (e) Bertolasi, V.; Gilli, P.; Ferretti, V.; Gilli, G.; Vaughan, K. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 1261-1267. (f) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10405-10417. (g) Gilli, G.; Gilli, P. *J. Mol. Struct.* **2000**, *552*, 1-15. (h) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Ferretti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3845-3855.
- 53 Gilli, G.; Gilli, P. *The Nature of the Hydrogen Bond Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*; Oxford University Press: Oxford, 2009.

- 54 Grabowski, S. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 797-802.
- 55 Grabowski, S. J. *J. Mol. Struct.* **2001**, *562*, 137-143.
- 56 Buemi, G.; Zuccarello, F. *Chem. Phys.* **2004**, *306*, 115-129.
- 57 Kveseth, K.; Seip, R.; Kohl, D. A. *Acta Chem. Scand.* **1980**, *A34*, 31-42.
- 58 Andrzejak, M.; Kubisiak, P.; Zborowski, K. K. *Struct. Chem.* **2013**, *24*, 1171-1184.
- 59 Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1713-1722.
- 60 Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 542-553.
- 61 (a) Raczynska, E. D.; Duczmal, K.; Hallmann, M. *Polish J. Chem.* **2007**, *81*, 1655-1666.
(b) Raczynska, E. D.; Hallmann, M.; Duczmal, K. *Polish J. Chem.* **2008**, *82*, 1077-1090.
(c) Raczynska, E. D.; Hallman, M.; Kolczynska, K.; Stepniewski, T. *Symmetry* **2010**, *2*, 1485-1509.
- 62 Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P. *Struct. Chem.* **2012**, *23*, 375-380.
- 63 Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1-S19.
- 64 Schleyer, P. v. R.; Marker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; Hommes, N. J. R. v. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6317-6318.
- 65 (a) Katritzky, A. R.; Karelson, M.; Harris, P. A. *Heterocycles* **1991**, *32*, 329-369. (b) Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 1-84. (c) Friedrichsen, W.; Traulsen, T.; Elguero, J.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 85-156. (d) Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 157-323. (e) Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *77*, 1-50. (f) Shcherbakova, I.; Elguero, J.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *77*, 51-113. (g) Stanovnik, B.; Tisler, M.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *81*, 253-303.
- 66 (a) *The Chemistry of the C=O group*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: London, 1966. (b) *The Chemistry of Enols*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley: New York, 1990. (c) *The Chemistry of the Thiol Group*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: London, 1974. (d) *The Chemistry of Amides*; Zabicky, J., Ed.; John Wiley & Sons: London, 1970. (e) Boyer, J. H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*; Interscience Publishers: New York,

1969. (f) *The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro Compounds and their Derivatives*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1982. (g) *The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups*, Supplement F2; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1996. (h) *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1989. (i) *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1991. (j) *Enamines*, 2^a ed.; Cook, A. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1998. (k) *The Chemistry of Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1975.
- 67 (a) Scheiner, S. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1994**, *45*, 23-56. (b) Kaplan, I. G. *Theory of Molecular Interactions; Studies in Physical and Theoretical Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 1986; Vol. 42.
- 68 (a) Gilli, G.; Bertolasi, V. in *The Chemistry of Enols*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley: New York, 1990; p 713. (b) Gilli, G.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, P. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1993**, *49*, 564-576. (c) Gilli, P.; Ferretti, V.; Bertolasi, V.; Gilli, G. *Adv. Mol. Struct. Res.* **1996**, *2*, 67-102. (d) Bertolasi, V.; Gilli, P.; Ferretti, V.; Gilli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 945-952. (e) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Lyčka, A.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13554-13567.
- 69 (a) Madsen, G. K. H.; Iversen, B. B.; Larsen, F. K.; Kapon, M.; Reisner, G. M.; Herbststein, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10040-10045. (b) Grabowski, S. J. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10739-10746. (c) Grabowski, S. J. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 1373-1380. (d) Wojtulewski, S.; Grabowski, S. J. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2003**, *621*, 285-291.
- 70 Alkorta, I.; Elguero, J.; Mó, O.; Yáñez, M.; Del Bene, J. E. *Mol. Phys.* **2004**, *102*, 2563-2574.
- 71 (a) Bolving, S.; Hansen, P. E. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 19-54. (b) Dziembowska, T.; Rozwadowski, Z. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 289-313.
- 72 Hüttel, R. *Ber.* **1941**, *74*, 1825-1829.
- 73 George, W. O.; Mansell, V. G. *J. Chem. Soc. B* **1968**, 132-134.
- 74 (a) Rowe, W. F., Jr.; Duerst, R. W.; Wilson, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4021-4023. (b) Turner, P.; Baughcum, S. L.; Coy, S. L.; Smith, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2265-2267.

- 75 (a) Chiavassa, T.; Verlaque, P.; Pizzala, L.; Allouche, A.; Roubin, P. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5917-5925. (b) Bauer, S. H.; Wilcox, C. F. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *279*, 122-128.
- 76 Firth, D. W.; Beyer, K.; Dvorak, M. A.; Reeve, S. W.; Grushow, A.; Leopold, K. R. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 1812-1819.
- 77 Wolf, K.; Mikenda, W.; Nusterer, E.; Schwarz, K.; Ulbricht, C. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1418-1427.
- 78 Tuckerman, M. E.; Marx, D. *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *86*, 4946-4949.
- 79 (a) Pashkevich, K. I.; Saloutin, V. I.; Postovskii, I. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **1981**, *50*, 325-354. (b) Buemi, G.; Gandolfo, C. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1989**, *85*, 215-227. (c) Millefiori, S.; Alparone, A. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, *90*, 2873-2879. (d) Bal, P.; Lesyng, B.; Maccammon, J. A. *Chem. Phys.* **1994**, *180*, 271-285. (e) Dannenberg, J. J. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1997**, *401*, 279-286.
- 80 Delchev, V. B.; Nikolov, G. S. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 99-105.
- 81 Ośmiałowski, B.; Raczyńska, E. D.; Gawinecki, R. *Pol. J. Chem.* **2005**, *79*, 1093-1097.
- 82 Bouma, W. J.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3487-3490.
- 83 (a) Jin, A.; Mack, H.-G.; Waterfeld, A.; Oberhammer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7847-7852. (b) Mack, H.-G.; Oberhammer, H.; Della Védova, C. O. *J. Mol. Struct.* **1995**, *346*, 51-61. (c) Schiavoni, M. M.; Mack, H.-G.; Di Loreto, H.; Della Védova, C. O. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1996**, *364*, 189-196.
- 84 Schiavoni, M. M.; Mack, H.-G.; Della Védova, C. O. *J. Mol. Struct.* **1996**, *382*, 155-162.
- 85 Schiavoni, M. M.; Mack, H.-G.; Ulic, S. E.; Della Védova, C. O. *Spectrochim. Acta, Part A* **2000**, *56*, 1533-1541.
- 86 Lyn, D.; Williams, H.; Ling, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 985-986.
- 87 (a) Srinivasan, R.; Feenstra, J. S.; Park, S. T.; Xu, S.; Zewail, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2266-2267. (b) Marvi, J.; Grdadolnik, J. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 2039-2044.
- 88 Andreassen, A. L.; Bauer, A. H. *J. Mol. Struct.* **1972**, *12*, 381-403.

- 89 (a) Pulkkinen, J.; Laatikainen, R.; Vepsäläinen, J. J.; Ahlgrén, M. J. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 119-126. (b) Nagashima, N.; Kudoh, S.; Nakata, M. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *374*, 67-73.
- 90 Iglesias, E. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12592-12599.
- 91 (a) Williams, D. E. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1973**, *29*, 1552-1553. (b) Jones, R. D. G. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1976**, *32*, 1807-1811. (c) Vila, A. J.; Lagier, C. M.; Olivieri, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1615-1618. (d) Tobita, S.; Ohba, J.; Nakagawa, K.; Shizuka, H. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1995**, *92*, 61-67. (e) Griбанov, A. V.; Emelina, E. E.; Ershov, B. A.; Kol'tsov, A. I.; Beloborodova, Ye. B. *Zh. Org. Khim.* **1996**, *32*, 1754-1755. (f) Le, Q. T. H.; Umetani, S.; Suzuki, M.; Matsui, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 643-647.
- 92 (a) Zangger, K.; Sterk, H. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11198-11201. (b) Schiavoni, M. M.; Di Loreto, H. E.; Herman, A.; Mack, H. G.; Ulic, S. E.; Della Védova, C. O. *J. Raman Spectrosc.* **2001**, *32*, 319-329.
- 93 Reichardt, C. *Solvent Effects in Organic Chemistry*; Verlag Chemie: Weinheim, Germany, New York, 1979; p 61.
- 94 Iglesias, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2680-2688.
- 95 (a) Koltsov, A. I. *J. Mol. Struct.* **1998**, *444*, 1-11. (b) Emelina, E. E.; Ershov, B. A.; Griбанov, A. V.; Koltsov, A. I.; Petkov, I.; Petrov, A. A.; Ushakova, I. L.; Weber, G.; Zheglova, D. Kh. *J. Mol. Struct.* **1999**, *475*, 287-293.
- 96 (a) Jios, J. L.; Duddeck, H. *Z. Naturforsch. B: Chem Sci.* **2000**, *55*, 193-202. (b) Jios, J. L.; Duddeck, H. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 512-514.
- 97 (a) Chiavassa, T.; Roubin, P.; Pizzala, L.; Verlaque, P.; Allouche, A.; Marinelli, F. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 10659-10665. (b) Buemi, G. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2000**, *499*, 21-34. (c) Nagashima, N.; Kudoh, S.; Takayanagi, M.; Nakata, M. *J. Phys. Chem.* **2001**, *105*, 10832-10838.
- 98 (a) Power, L. F.; Turner, K. E.; Moore, F. H. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1976**, 249-252. (b) Duus, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 630-638. (c) Gindin, V. A.; Nikolskii, A. L.; Ershov, B. A.; Koltsov, A. I.; Pashkvich, K. I. *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 2039-2043. (d) Millefiori, S.; Di Bella, S. A. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1991**, *87*, 1297-1302. (e) Craw, J. S.; Bacskay, G. B. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1992**, *88*, 2315-2321. (f) Dixit,

- A. N.; Reddy, K. V.; Deshmukh, A. R. A. S.; Rajappa, S.; Ganguly, B.; Chandrasekhar, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1437-1448. (g) Gębicki, J.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4521-4526. (h) Došlić, N.; Sundermann, K.; González, L.; Mó, O.; Giraud-Girard, J.; Kuhn, O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 1249-1257.
- 99 Andresen, B.; Duus, F.; Bolvig, S.; Hansen, P. E. *J. Mol. Struct.* **2000**, *552*, 45-62.
- 100 (a) González, L.; Mó, O.; Yáñez, M. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9710-9719. (b) González, L.; Mó, O.; Yáñez, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2314-2321. (c) Sanz, P.; Yáñez, M.; Mó, O. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4661-4668. (d) Sanz, P.; Yáñez, M.; Mó, O. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4548-4555.
- 101 Bachrach, S. M.; Bapat, A. *Internet J. Chem.* **1999**, *2*, 1-16.
- 102 (a) Minyaev, R. M.; Minkin, V. I. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 776-788. (b) Minkin, V. I.; Minyaev, R. M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1247-1265.
- 103 Fischer, G.; Fabian, J. Z. *Phys. Chem.* **1999**, *209*, 75-92.
- 104 (a) Cromwell, N. H.; Miller, F. A.; Johnson, A. R.; Frank, R. L.; Wallace, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3337-3342. (b) Ueno, K.; Martell, A. E. *J. Phys. Chem.* **1957**, *61*, 257-261. (c) Weinstein, J.; Wyman, M. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1618-1622. (d) Dudek, G. O.; Volpp, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2697-2702. (e) Dąbrowski, J.; Kamińska-Trela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2826-2834. (f) Larsen, J. D.; Bundgaard, H. *Arch. Pharm. Chem. Sci.* **1986**, *14*, 52-63. (g) Fustero, S.; de la Torre, M. G.; Jofré, V.; Carlón, R. P.; Navarro, A.; Fuentes, A. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8825-8836.
- 105 Zhuo, J.-C. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 565-572.
- 106 Söllhuber-Kretzer, M.; Troschütz, R.; Roth, H. J. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1982**, *315*, 199-207.
- 107 (a) Nogueira Eberlin, M.; Takahata, Y.; Kascheres, C. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1990**, *207*, 143-156. (b) Garro, J. C.; Manzanares, G.; Zamarbide, G.; Ponce, C.; Estrada, M.; Jáuregui, E. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2001**, *545*, 17-27.
- 108 Buemi, G.; Zuccarello, F.; Venuvanalingam, P.; Ramalingam, M. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *104*, 226-234.

- 109 (a) Veronese, A. C.; Scrimin, P.; Bergamini, P.; Gambaro, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1013-1018. (b) Gilli, G.; Bertolasi, V.; Veronese, A. C. *Acta Crystallogr.* **1983**, B39, 450-456.
- 110 Lammertsma, K.; Bharatam, P. V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4662-4670.
- 111 Buemi, G.; Zuccarello, F. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2002**, 581, 71-85.
- 112 Buemi, G.; Zuccarello, F.; Venuvanalingam, P.; Ramalingam, M.; Ammal, S. S. C. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, 94, 3313-3319.
- 113 (a) Foffani, A.; Pecile, C.; Ghersetti, S. *Tetrahedron Lett.* **1959**, 1, 16-20. (b) Arnold, G.; Schiele, C. *Spectrochim. Acta* **1969**, 25A, 685-696. (c) Zeif, A. P.; Lipunova, G. N.; Bednyagina, N. P.; Shchegoleva, L. N.; Chernyavskii, L. I. *Zh. Org. Khim.* **1970**, 6, 2590 [*Chem. Abstr.* 74, 63617]. (d) Gill, J. B.; Irving, H. M. N. H.; Prescott, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1683-1687.
- 114 (a) Omelchenko, Yu. A.; Kondrashev, Yu. D.; Ginzburg, S. L.; Neigauz, M. G. *Kristallografiya* **1974**, 19, 522. (b) Omelchenko, Yu. A.; Kondrashev, Yu. D.; Ginzburg, S. L.; Neigauz, M. G. *Sov. Phys. Crystallogr.* **1974**, 19, 323.
- 115 McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2200-2204.
- 116 (a) Minkin, V. I. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2751-2776. (b) Day, J. H. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 65-83. (c) Mustafa, A. *Chem. Rev.* **1948**, 43, 509-523. (d) Samat, A.; De Keukeleire, D.; Guglielmetti, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, 100, 679-700. (e) Malkin, J.; Dvornikov, A. S.; Straub, K. D.; Rentzepis, P. M. *Res. Chem. Intermed.* **1993**, 19, 159-189. (f) Pieroni, O.; Fissi, A.; Angelini, N.; Lenci, F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 9-17. (g) Alarcón, S. H.; Olivieri, A. C.; Nordon, A.; Harris, R. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2293-2296. (h) Ogawa, K.; Kasahara, Y.; Ohtani, Y.; Harada, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7107-7108. (i) Harada, J.; Uekusa, H.; Ohashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5809-5810. (j) Ríos Rodríguez, M. C.; Mosquera, M.; Rodríguez-Prieto, F. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 10249-10260. (e) Ogawa, K.; Harada, J. *J. Mol. Struct.* **2003**, 647, 211-216.
- 117 (a) Brown, N. M. D.; Nonhebel, D. C. *Tetrahedron* **1968**, 24, 5655-5664. (b) Salman, S. R.; Lindon, J. C.; Farrant, R. D.; Carpenter, T. A. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 991-994. (c) Elmali, A.; Kabak, M.; Kavlakoglu, E.; Elerman, Y.; Durlu, T. N. *J. Mol. Struct.* **1999**, 510, 207-214. (d) Sitkowski, J.; Stefaniak, L.; Dziembowska, T.; Grech, E.; Jagodzinska, E.; Webb, G. A. *J. Mol. Struct.* **1996**, 381, 177-180. (e) Król-Starzomska, I.; Rospenk, M.; Rozwadowski, Z.; Dziembowska, T. *Pol. J. Chem.* **2000**, 74, 1441-1446. (f)

- Vargas, V.; Amigo, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1124-1129. (g) Koll, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2003**, *4*, 434-444. (h) Neuvonen, K.; Fülöp, F.; Neuvonen, H.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Pihlaja, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4132-4140. (i) Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877-2884. (j) Dziembowska, T. *Pol. J. Chem.* **1994**, *68*, 1455-1489. (k) Dziembowska, T. *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 193-209. (l) Enchev, V.; Ugrinov, A.; Neykov, G. D. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2000**, *530*, 223-235. (m) de la Hoz, A.; Almena, I.; Foces-Foces, C.; Yáñez, M.; Mó, O.; Alcamí, M.; Jagerovic, N.; Elguero, J. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 12759-12770. (n) Unver, H.; Yildiz, M.; Zengin, D. M.; Ozbey, S.; Kendi, E. *J. Chem. Crystallogr.* **2001**, *31*, 211-216. (ñ) Salman, S. R.; Kamounah, F. S. *Spectrosc. Int. J.* **2003**, *17*, 747-752. (o) Sanz, D.; Perona, A.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 145-154.
- 118 (a) Inabe, T.; Luneau, I.; Mitani, T.; Maruyama, Y.; Takeda, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 612-621. (b) Woźniak, K.; He, H.; Klinowski, J.; Jones, W.; Dziembowska, T.; Grech, E. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1995**, *91*, 77-85. (c) Katritzky, A. R.; Ghiviriga, I.; Leeming, P.; Soti, F. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 518-526. (d) Sekikawa, T.; Kobayashi, T.; Inabe, T. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 644-649. (e) Takeda, S.; Inabe, T.; Benedict, C.; Langer, U.; Limbach, H.-H. *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 335-339. (f) Herzfeld, R.; Nagy, P. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 373-394.
- 119 (a) Alvarez-Santos, S.; Gonzalez-Lafont, A.; Lluch, J. M. *New J. Chem.* **1994**, *18*, 873-877. (b) Takeda, S.; Inabe, T.; Langer, U.; Limbach, H.-H. *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 1358-1369.
- 120 Zhuo, J.-C. *Org. Magn. Reson.* **1999**, *37*, 259-268.
- 121 (a) Kaitner, B.; Mestrovic, E.; Pavlovic, G. *J. Chem. Crystallogr.* **1998**, *28*, 77-82. (b) Kabak, M.; Elmali, A.; Elerman, Y. *J. Mol. Struct.* **1998**, *470*, 295-300. (c) Hokelek, T.; Isiklan, M.; Kilic, Z. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2001**, *57*, 117-119. (d) Kamienski, B.; Schilf, W.; Dziembowska T.; Rozwadowski, Z.; Szady-Chelmieniecka, A. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2000**, *16*, 285-289. (e) Unver, H.; Kabak, M.; Zengin, D. M.; Durlu, T. N. *J. Chem. Crystallogr.* **2001**, *31*, 203-209. (f) Ersanli, C. C.; Albayrak, C.; Odabasoglu, M.; Erdonmez, A. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2003**, *59*, o601-o602. (g) Ogawa, K.; Fujiwara, T. *Chem. Lett.* **1999**, *7*, 657-658. (h) Maciejewska, D.; Pawlak, D.; Koleva, V. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 875-880. (i) Ligtenbarg, A. G. J.; Hage, R.; Meetsma, A.; Faringa, B. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1999**, 807-812. (j) Popovic, Z.; Roje, V.; Pavlovic, G.; Matkovic-Calogovic, D.; Giester, G. *J. Mol. Struct.* **2001**, *597*, 39-47.

- 122 (a) Alarcón, S. H.; Olivieri, A. C.; Labadie, G. R.; Cravero, R. M.; Gonzalez-Sierra, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4619-4626. (b) Galić, N.; Cimerman, Z.; Tomišić, V. *Anal. Chim. Acta* **1997**, *343*, 135-143. (c) Antonov, L.; Fabian, W. M. F.; Nedeltcheva, D.; Kamounah, F. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1173-1179. (d) Schilf, W.; Kamiński, B.; Dziembowska, T. *J. Mol. Struct.* **2002**, *602-603*, 41-47.
- 123 Krygowski, T. M.; Woźniak, K.; Anulewicz, R.; Pawlak, D.; Kołodziejcki, W.; Grech, E.; Szady, A. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9399-9404.
- 124 Krygowski, T. M.; Stępień, B.; Anulewicz-Ostrowska, R.; Dziembowska, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5457-5464.
- 125 Krygowski, T. M.; Stępień, B.; Anulewicz-Ostrowska, R.; Cyrański, M. K.; Grabowski, S. J.; Rozwadowski, Z.; Dziembowska, T. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1797-1806.
- 126 (a) Martínez, R. F.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J. C.; Pérez, E. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5263-5273. (b) Martínez, R. F.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J. C.; Pérez, E. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6224-6232.
- 127 Martínez, R. F.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3137-3145.
- 128 (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford Univ. Press: Oxford. 1989. (b) Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W. Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York. 1991. (c) Andzelm, J.; Wimmer, E. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 1280-1303. (d) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 2155-2160. (e) Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *197*, 499-505. (f) Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 7528-7530. (g) Sosa, C.; Lee, C. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 8004-8011. (h) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Frisch, M. J.; Chabalowski, C. F. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
- 129 Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
- 130 (a) McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639-5648. (b) Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654.

- 131 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*. Revision A.1. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 132 Zhao Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* 2008, **41**, 157-167.
- 133 (a) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396. (b) Ribeiro, R. F.; Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Comput.-Aided Mater.* **2010**, *24*, 317-333. (c) Halim, M. A.; Shaw, D. M.; Poirier, R. A.; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2010**, *960*, 63-72. (d) Saielli, G. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 7261-7265.
- 134 Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1999**, *464*, 211-226.
- 135 Liotard, D. A.; Hawkins, G. D.; Lynch, G. C.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 422-440.
- 136 (a) Dapprich, S.; Komáromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1999**, *462*, 1-21. (b) Vreven, T.; Byun, K. S.; Komáromi, I.; Dapprich, S.; Montgomery Jr., J. A.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *J. Chem. Theory and Comput.*, **2006**, *2*, 815-826. (c) Vreven, T.; Morokuma, K. in *Annual Reports in Computational Chemistry*, Ed. Spellmeyer, D. C., Vol. 2, Elsevier, 2006, 35-51. (d) Vreven, T.; Morokuma, K. in *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*, Ed. Mennucci, B.; Cammi, R., Wiley, 2008. (e) Clemente, F.; Vreven, T.; Frisch, M. J. in *Quantum Biochemistry*, Ed. Matta, C., Wiley VCH, Weinheim, 2010, 61-84.
- 137 (a) Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.*, **1989**, *10*, 209-220. (b) Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.*, **1989**, *10*, 221-264.

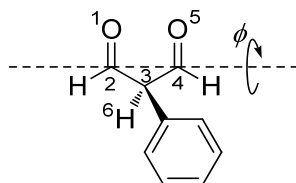
- 138 Wiberg, K. *Tetrahedron* 1968, 24, 1083-1096.
- 139 Schleyer, P. v. R.; Manoharan, M.; Wang, Z. X.; Kiran, B.; Jiao, H.; Puchta, R.; Hommes, N. J. R. v. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2465-2468.
- 140 (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785-789. (c) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, 157, 200-206.
- 141 Krygowski, T. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, 33, 70-78.
- 142 Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 4538-4543.
- 143 Marcus, R. A. *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 891-899.
- 144 Gilli, P.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Antonov, L.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4943-4953.
- 145 (a) Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Breiner, B.; Lewis, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9329-9342. (b) Hayden, A. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4084-4089.
- 146 (a) London, F. *J. Phys. Radium*, **1937**, 8, 397-409. (b) McWeeny, R. *Phys. Rev.*, **1962**, 126, 1028-1034. (c) Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1974**, 27, 789-807. (d) Wolinski, K.; Hilton, J. F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8251-8260. (e) Cheeseman, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.*, **1996**, 104, 5497-5509.

9. Anexo

*“Por muy larga que sea una tormenta, el sol
siempre vuelve a brillar entre las nubes”*

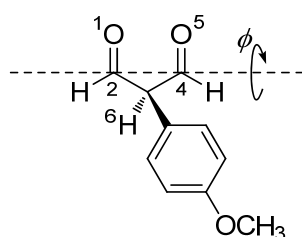
Khalil Gibran

Tabla A1. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ ($^{\circ}$), medidos en las estructuras dicetónicas **121i-n** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), a 298,15 K, empleando el método SMD para simular el disolvente como un medio continuo polarizable.



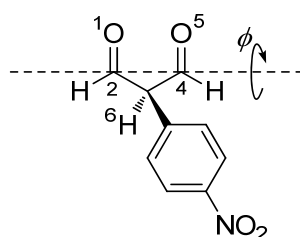
	Medio	Distancias (Å)							ϕ ($^{\circ}$)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	O ₁ -C ₂ -C ₄ -C ₅
121i	Fase gaseosa	1,196	1,527	1,527	1,196	3,920	2,514	2,514	0,00
121j		1,197	1,522	1,519	1,199	3,676	2,521	3,099	97,39
121k		1,198	1,530	1,536	1,194	4,041	2,599	3,072	144,40
121l		1,195	1,530	1,530	1,195	4,243	3,071	3,071	0,00
121m		1,196	1,525	1,525	1,199	3,608	3,094	3,081	-86,75
121n		1,199	1,519	1,522	1,197	3,673	3,107	2,519	-97,80
121i	Cloroformo	1,201	1,522	1,522	1,201	4,051	2,516	2,516	4,05
121j		1,202	1,518	1,517	1,203	3,574	2,534	3,019	84,43
121k		1,202	1,526	1,530	1,199	4,051	2,621	3,032	147,29
121l		1,200	1,523	1,523	1,200	4,366	3,025	3,025	0,00
121m		1,201	1,520	1,520	1,203	3,616	3,091	3,072	-87,38
121n		1,203	1,518	1,517	1,202	3,533	3,022	2,533	-82,04
121i	Dimetilsulfóxido	1,201	1,528	1,528	1,201	3,526	2,534	2,534	0,00
121j		1,202	1,517	1,519	1,204	3,465	2,544	2,985	74,49
121k		1,203	1,525	1,528	1,200	4,076	2,624	3,010	150,49
121l		1,201	1,521	1,521	1,201	4,415	3,007	3,007	4,42
121m		1,202	1,518	1,519	1,205	3,583	3,106	3,087	-82,55
121n		1,204	1,519	1,517	1,202	3,466	2,992	2,543	-75,06
121i	Etanol	1,205	1,518	1,518	1,205	4,163	2,518	2,518	0,00
121j		1,205	1,515	1,514	1,207	3,549	2,537	3,004	82,18
121k		1,205	1,523	1,525	1,202	4,062	2,621	3,014	149,50
121l		1,204	1,519	1,519	1,204	4,392	3,010	3,010	0,00
121m		1,205	1,516	1,516	1,207	3,607	3,084	3,094	-84,75
121n		1,206	1,515	1,514	1,205	3,496	3,005	2,536	-78,99

Tabla A2. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ ($^{\circ}$), medidos en las estructuras dicetónicas **122i-n** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), a 298,15 K, empleando el método SMD para simular el disolvente como un medio continuo polarizable.



	Medio	Distancias (Å)							ϕ ($^{\circ}$)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	O ₁ -C ₂ -C ₄ -C ₅
122i	Fase gaseosa	1,196	1,525	1,525	1,196	3,975	2,515	2,515	0,00
122j		1,197	1,522	1,519	1,199	3,676	2,521	3,099	97,39
122k		1,198	1,530	1,535	1,195	4,049	2,597	3,069	145,07
122l		1,195	1,530	1,530	1,195	4,250	3,068	3,068	0,00
122m		1,196	1,525	1,524	1,200	3,612	3,090	3,087	-86,45
122n		1,200	1,518	1,521	1,198	3,688	3,113	2,520	-99,05
122i	Cloroformo	1,201	1,522	1,522	1,201	4,012	2,513	2,513	0,00
122j		1,202	1,517	1,516	1,204	3,586	2,534	3,027	85,48
122k		1,202	1,526	1,529	1,199	4,055	2,614	3,034	147,56
122l		1,200	1,523	1,523	1,200	4,369	3,023	3,024	-0,26
122m		1,201	1,519	1,519	1,204	3,623	3,083	3,084	-86,77
122n		1,203	1,517	1,516	1,202	3,573	3,030	2,533	-84,74
122i	Dimetilsulfóxido	1,203	1,519	1,518	1,203	4,185	2,532	2,528	2,50
122j		1,203	1,516	1,518	1,204	3,465	2,542	2,993	75,00
122k		1,203	1,525	1,527	1,200	4,072	2,631	3,002	143,95
122l		1,201	1,521	1,521	1,201	4,416	3,006	3,006	0,01
122m		1,202	1,517	1,519	1,205	3,601	3,100	3,085	-83,65
122n		1,204	1,518	1,516	1,203	3,459	2,997	2,541	-75,02
122i	Etanol	1,205	1,517	1,516	1,205	4,175	2,520	2,516	-0,26
122j		1,205	1,515	1,514	1,207	3,549	2,537	3,004	82,18
122k		1,205	1,523	1,525	1,203	4,067	2,614	3,013	150,18
122l		1,204	1,519	1,519	1,204	4,392	3,010	3,010	0,00
122m		1,205	1,516	1,516	1,207	3,606	3,086	3,097	-83,99
122n		1,207	1,514	1,513	1,206	3,561	3,016	2,538	-83,23

Tabla A3. Distancias (Å) y ángulos diedros, ϕ ($^{\circ}$), medidos en las estructuras dicetónicas **123i-n** optimizadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p), a 298,15 K, empleando el método SMD para simular el disolvente como un medio continuo polarizable.



	Medio	Distancias (Å)							ϕ ($^{\circ}$)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	O ₁ -C ₂ -C ₄ -C ₅
123i	Fase gaseosa	1,194	1,531	1,531	1,194	3,876	2,510	2,510	0,00
123j		1,196	1,529	1,521	1,200	3,927	2,514	3,233	132,31
123k		1,197	1,532	1,538	1,194	4,034	2,593	3,085	143,90
123l		1,194	1,532	1,532	1,194	4,195	3,084	3,084	0,00
123m		1,195	1,528	1,527	1,198	3,581	3,101	3,088	-85,05
123n		1,199	1,521	1,526	1,196	3,736	3,144	2,514	-106,56
123i	Cloroformo	1,199	1,526	1,524	1,199	4,023	2,517	2,518	1,59
123j		1,200	1,522	1,520	1,202	3,546	2,531	3,003	82,46
123k		1,201	1,528	1,532	1,198	4,068	2,596	3,046	148,30
123l		1,199	1,525	1,525	1,199	4,319	3,041	3,042	-0,04
123m		1,200	1,522	1,524	1,202	3,588	3,100	3,080	-85,18
123n		1,202	1,519	1,522	1,200	3,565	3,003	2,530	-83,46
123i	Dimetilsulfóxido	1,200	1,530	1,531	1,200	3,527	2,533	2,537	3,53
123j		1,201	1,521	1,521	1,203	3,487	2,543	2,945	73,12
123k		1,202	1,527	1,530	1,199	4,059	2,629	3,023	148,66
123l		1,201	1,523	1,523	1,201	4,384	3,018	3,019	-0,10
123m		1,202	1,519	1,522	1,203	3,579	3,104	3,091	-82,54
123n		1,203	1,520	1,521	1,201	3,490	2,945	2,544	-73,29
123i	Etanol	1,203	1,523	1,522	1,203	4,026	2,512	2,513	2,10
123j		1,204	1,518	1,517	1,205	3,512	2,534	2,985	79,14
123k		1,204	1,525	1,527	1,202	4,069	2,605	3,026	149,78
123l		1,203	1,521	1,521	1,203	4,384	3,016	3,009	1,13
123m		1,204	1,518	1,520	1,206	3,589	3,095	3,086	-84,58
123n		1,205	1,517	1,518	1,204	3,531	2,984	2,534	-80,13

Tabla A4. Órdenes de enlace y suma de las diferencias de órdenes de enlace que describen cuantitativamente la deslocalización en las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** en cloroformo (modelo de Fringuelli).

Estructura	N_{1-2}	N_{2-3}	N_{3-4}	N_{4-5}	$\Sigma\Delta N$	$\% \Sigma\Delta N$
121a	1,754	1,161	1,691	1,138	1,68	44,1
121b	1,903	1,040	1,780	1,040	2,34	21,9
121c	1,890	1,042	1,792	1,046	2,34	21,8
121d	1,885	1,032	1,805	1,026	2,41	19,8
121e	1,897	1,084	1,758	1,024	2,22	25,9
121f	1,889	1,058	1,788	0,990	2,36	21,3
121g	1,896	1,092	1,785	1,050	2,23	25,6
121h	1,897	1,079	1,792	1,029	2,29	23,5
122a	1,752	1,161	1,696	1,126	1,70	43,5
122b	1,900	1,042	1,782	1,031	2,35	21,7
122c	1,888	1,040	1,794	1,041	2,35	21,5
122d	1,884	1,030	1,804	1,016	2,42	19,5
122e	1,894	1,086	1,759	1,014	2,23	25,7
122f	1,886	1,059	1,788	0,980	2,36	21,2
122g	1,894	1,091	1,782	1,045	2,23	25,7
122h	1,894	1,078	1,789	1,020	2,30	23,5
123a	1,764	1,155	1,674	1,167	1,64	45,5
123b	1,914	1,033	1,764	1,071	2,31	23,2
123c	1,903	1,027	1,779	1,066	2,34	22,0
123d	1,896	1,024	1,791	1,051	2,38	20,6
123e	1,903	1,078	1,748	1,051	2,19	26,9
123f	1,895	1,053	1,778	1,019	2,33	22,5
123g	1,905	1,077	1,775	1,068	2,23	25,6
123h	1,904	1,075	1,786	1,050	2,28	24,1

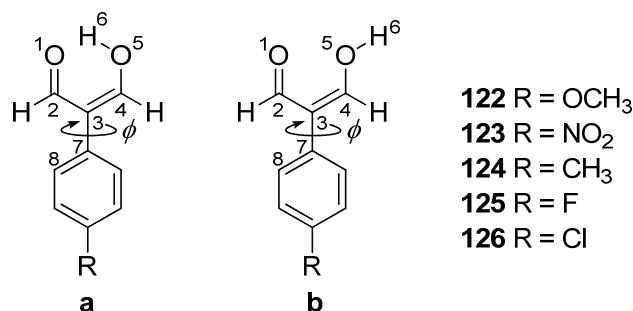
Tabla A5. Órdenes de enlace y suma de las diferencias de órdenes de enlace que describen cuantitativamente la deslocalización en las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** en dimetilsulfóxido (modelo de Fringuelli).

Estructura	N_{1-2}	N_{2-3}	N_{3-4}	N_{4-5}	$\Sigma\Delta N$	% $\Sigma\Delta N$
121a	1,738	1,167	1,687	1,137	1,64	45,3
121b	1,887	1,044	1,775	1,040	2,31	23,0
121c	1,886	1,042	1,793	1,046	2,34	21,9
121d	1,883	1,033	1,804	1,025	2,40	20,0
121e	1,887	1,085	1,758	1,031	2,20	26,6
121f	1,879	1,069	1,782	0,999	2,31	23,1
121g	1,884	1,099	1,783	1,051	2,20	26,6
121h	1,884	1,086	1,790	1,031	2,26	24,7
122a	1,737	1,168	1,691	1,126	1,66	44,7
122b	1,893	1,046	1,776	1,030	2,32	22,5
122c	1,884	1,042	1,795	1,039	2,35	21,7
122d	1,882	1,030	1,804	1,015	2,42	19,5
122e	1,884	1,087	1,757	1,020	2,20	26,5
122f	1,875	1,070	1,780	0,990	2,30	23,2
122g	1,882	1,098	1,784	1,046	2,21	26,4
122h	1,882	1,084	1,787	1,024	2,26	24,5
123a	1,744	1,163	1,669	1,165	1,59	46,9
123b	1,904	1,038	1,760	1,066	2,28	23,9
123c	1,896	1,031	1,784	1,063	2,34	22,0
123d	1,892	1,025	1,792	1,046	2,38	20,7
123e	1,893	1,080	1,747	1,054	2,17	27,6
123f	1,884	1,065	1,769	1,026	2,27	24,5
123g	1,891	1,090	1,779	1,064	2,20	26,5
123h	1,890	1,082	1,784	1,048	2,24	25,2

Tabla A6. Órdenes de enlace y suma de las diferencias de órdenes de enlace que describen cuantitativamente la deslocalización en las estructuras **121a-h**, **122a-h** y **123a-h** en etanol (modelo de Fringuelli).

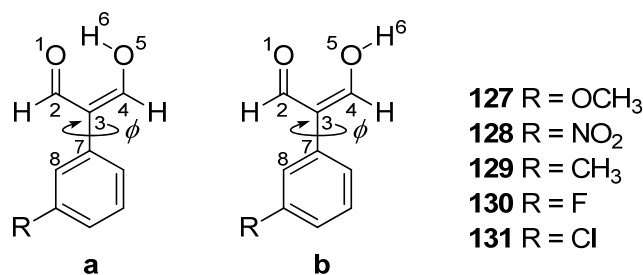
Estructura	N_{1-2}	N_{2-3}	N_{3-4}	N_{4-5}	$\Sigma\Delta N$	% $\Sigma\Delta N$
121a	1,733	1,172	1,693	1,121	1,66	44,8
121b	1,842	1,086	1,757	1,056	2,13	29,0
121c	1,841	1,075	1,776	1,060	2,18	27,2
121d	1,834	1,075	1,784	1,051	2,20	26,6
121e	1,839	1,117	1,744	1,044	2,05	31,7
121f	1,833	1,108	1,763	1,024	2,12	29,4
121g	1,835	1,134	1,767	1,065	2,04	32,1
121h	1,833	1,131	1,771	1,057	2,06	31,4
122a	1,733	1,170	1,699	1,109	1,68	43,9
122b	1,840	1,088	1,759	1,045	2,14	28,8
122c	1,838	1,075	1,778	1,051	2,19	26,9
122d	1,833	1,074	1,783	1,042	2,21	26,4
122e	1,838	1,118	1,743	1,033	2,05	31,5
122f	1,830	1,110	1,764	1,013	2,12	29,2
122g	1,834	1,130	1,763	1,059	2,04	32,0
122h	1,831	1,131	1,769	1,051	2,06	31,5
123a	1,746	1,162	1,676	1,151	1,62	45,9
123b	1,853	1,079	1,739	1,088	2,09	30,5
123c	1,852	1,063	1,761	1,083	2,17	27,8
123d	1,846	1,067	1,767	1,079	2,17	27,8
123e	1,851	1,109	1,731	1,071	2,02	32,6
123f	1,842	1,102	1,749	1,055	2,08	30,6
123g	1,846	1,122	1,759	1,085	2,03	32,2
123h	1,844	1,124	1,760	1,081	2,04	32,1

Tabla A7. Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros ϕ (°) de las estructuras **122-126a** y **122-126b**.



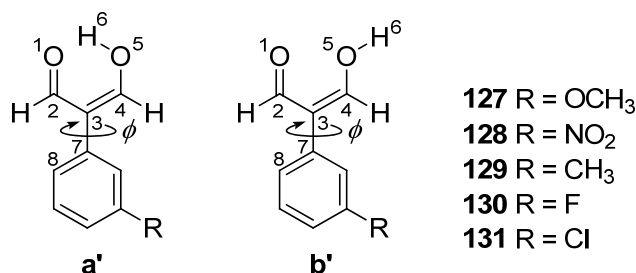
	Medio	Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈	
122a	Fase gaseosa	1,226	1,453	1,362	1,317	2,580	1,712	0,987	47,52	
122b		1,205	1,481	1,346	1,340	2,755	3,693	0,960	47,67	
123a		1,224	1,455	1,365	1,312	2,573	1,706	0,988	41,97	
123b		1,203	1,483	1,348	1,333	2,745	3,683	0,960	44,33	
124a		1,226	1,453	1,362	1,317	2,579	1,712	0,987	45,32	
124b		1,205	1,481	1,346	1,339	2,754	3,693	0,960	46,80	
125a		1,225	1,453	1,363	1,315	2,579	1,712	0,987	46,12	
125b		1,204	1,482	1,346	1,338	2,753	3,691	0,960	47,57	
126a		1,225	1,454	1,363	1,315	2,578	1,711	0,987	44,92	
126b		1,204	1,482	1,347	1,337	2,751	3,689	0,960	46,53	
122a		Cloroformo	1,231	1,450	1,363	1,320	2,573	1,703	0,988	43,85
122b			1,212	1,472	1,350	1,335	2,765	3,710	0,965	47,18
123a	1,229		1,451	1,366	1,313	2,562	1,691	0,990	37,24	
123b	1,210		1,474	1,353	1,328	2,750	3,694	0,966	40,55	
124a	1,231		1,450	1,363	1,319	2,569	1,699	0,988	41,04	
124b	1,212		1,472	1,350	1,334	2,764	3,709	0,965	46,39	
125a	1,230		1,450	1,364	1,318	2,570	1,700	0,988	41,11	
125b	1,211		1,472	1,351	1,333	2,763	3,708	0,965	45,84	
126a	1,230		1,451	1,364	1,317	2,570	1,698	0,989	40,23	
126b	1,211		1,473	1,351	1,332	2,761	3,706	0,965	44,46	
122a	Dimetil sulfóxido		1,232	1,449	1,364	1,320	2,559	1,677	0,990	42,60
122b			1,213	1,471	1,351	1,335	2,776	3,725	0,966	45,07
123a		1,232	1,450	1,367	1,314	2,548	1,662	0,992	36,87	
123b		1,212	1,473	1,354	1,329	2,771	3,719	0,966	40,13	
124a		1,232	1,449	1,364	1,319	2,558	1,675	0,990	40,35	
124b		1,213	1,472	1,351	1,334	2,781	3,729	0,966	43,72	
125a		1,232	1,449	1,364	1,318	2,557	1,675	0,990	40,68	
125b		1,212	1,472	1,351	1,333	2,780	3,729	0,966	44,08	
126a		1,232	1,449	1,365	1,317	2,556	1,673	0,991	39,80	
126b		1,212	1,472	1,352	1,332	2,777	3,726	0,966	42,93	
122a		Etanol	1,233	1,449	1,363	1,322	2,600	1,744	0,985	44,55
122b			1,219	1,463	1,354	1,332	2,750	3,693	0,966	45,34
123a	1,231		1,450	1,366	1,316	2,592	1,736	0,987	37,55	
123b	1,218		1,465	1,357	1,326	2,740	3,685	0,967	39,69	
124a	1,233		1,448	1,363	1,321	2,591	1,732	0,986	40,82	
124b	1,219		1,464	1,354	1,332	2,751	3,697	0,966	43,71	
125a	1,233		1,448	1,363	1,320	2,589	1,730	0,986	40,98	
125b	1,219		1,464	1,354	1,331	2,751	3,696	0,966	43,91	
126a	1,233		1,448	1,364	1,319	2,589	1,730	0,986	40,18	
126b	1,219		1,464	1,354	1,330	2,749	3,695	0,966	43,00	

Tabla A8. Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros ϕ (°) de las estructuras **127-131a** y **127-131b**.



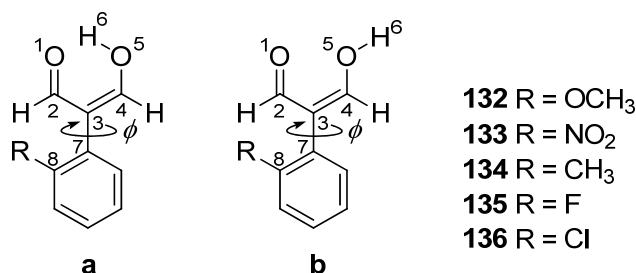
	Medio	Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈	
127a	Fase gaseosa	1,226	1,453	1,363	1,316	2,576	1,707	0,988	43,95	
127b		1,204	1,481	1,346	1,338	2,753	3,691	0,960	45,91	
128a		1,224	1,455	1,364	1,312	2,574	1,707	0,988	43,22	
128b		1,203	1,483	1,347	1,334	2,744	3,682	0,960	45,37	
129a		1,226	1,453	1,363	1,316	2,579	1,711	0,987	44,98	
129b		1,204	1,481	1,346	1,339	2,757	3,696	0,960	46,51	
130a		1,225	1,453	1,363	1,314	2,577	1,709	0,988	44,04	
130b		1,204	1,482	1,347	1,337	2,752	3,690	0,960	45,87	
131a		1,225	1,454	1,363	1,314	2,575	1,707	0,988	44,50	
131b		1,204	1,482	1,347	1,336	2,750	3,688	0,960	46,35	
127a		Cloroformo	1,231	1,450	1,364	1,318	2,572	1,698	0,989	42,74
127b			1,212	1,472	1,351	1,333	2,760	3,706	0,965	45,76
128a	1,229		1,451	1,364	1,315	2,570	1,700	0,989	41,47	
128b	1,210		1,473	1,352	1,330	2,756	3,701	0,965	44,16	
129a	1,230		1,450	1,363	1,319	2,574	1,705	0,988	44,29	
129b	1,212		1,472	1,351	1,334	2,761	3,707	0,965	46,76	
130a	1,230		1,450	1,364	1,317	2,572	1,701	0,989	42,78	
130b	1,211		1,473	1,351	1,332	2,757	3,702	0,965	45,51	
131a	1,230		1,451	1,364	1,316	2,570	1,698	0,989	42,89	
131b	1,211		1,473	1,351	1,331	2,757	3,703	0,965	44,83	
127a	Dimetil sulfóxido	1,233	1,449	1,364	1,318	2,552	1,668	0,991	41,08	
127b		1,213	1,471	1,352	1,333	2,781	3,729	0,966	43,52	
128a		1,231	1,450	1,365	1,316	2,557	1,674	0,991	41,43	
128b		1,212	1,472	1,352	1,331	2,779	3,727	0,966	43,52	
129a		1,232	1,449	1,364	1,318	2,561	1,679	0,990	42,60	
129b		1,213	1,471	1,351	1,334	2,786	3,735	0,966	44,41	
130a		1,232	1,449	1,365	1,317	2,558	1,675	0,991	41,03	
130b		1,212	1,471	1,352	1,332	2,781	3,729	0,966	43,38	
131a		1,232	1,449	1,365	1,316	2,554	1,670	0,991	41,94	
131b		1,212	1,472	1,352	1,332	2,780	3,729	0,966	43,42	
127a	Etanol	1,233	1,448	1,363	1,320	2,592	1,733	0,986	43,14	
127b		1,219	1,463	1,354	1,331	2,758	3,705	0,966	45,35	
128a		1,232	1,449	1,364	1,318	2,592	1,733	0,987	41,50	
128b		1,218	1,464	1,355	1,328	2,736	3,680	0,967	43,52	
129a		1,233	1,448	1,363	1,321	2,595	1,737	0,986	43,65	
129b		1,219	1,464	1,354	1,331	2,754	3,699	0,966	44,30	
130a		1,233	1,448	1,364	1,319	2,593	1,734	0,986	41,93	
130b		1,219	1,464	1,354	1,329	2,746	3,691	0,966	43,66	
131a		1,232	1,449	1,364	1,319	2,590	1,729	0,987	42,83	
131b		1,219	1,464	1,355	1,329	2,749	3,695	0,966	44,83	

Tabla A9. Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros ϕ (°) de las estructuras **127-131a'** y **127-131b'**.



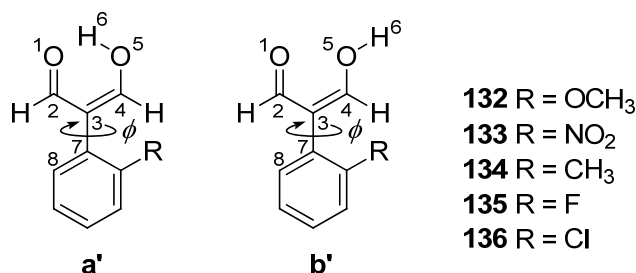
	Medio	Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
127a'	Fase gaseosa	1,226	1,453	1,363	1,316	2,576	1,707	0,988	44,44
127b'		1,205	1,481	1,346	1,338	2,754	3,693	0,960	45,93
128a'		1,224	1,453	1,365	1,312	2,574	1,706	0,988	43,45
128b'		1,203	1,482	1,348	1,334	2,750	3,689	0,960	43,88
129a'		1,226	1,453	1,363	1,316	2,577	1,708	0,987	44,92
129b'		1,205	1,481	1,346	1,339	2,756	3,695	0,960	46,31
130a'		1,225	1,453	1,363	1,314	2,576	1,709	0,987	43,91
130b'		1,204	1,482	1,347	1,337	2,752	3,690	0,960	45,23
131a'		1,225	1,453	1,363	1,314	2,576	1,708	0,988	44,51
131b'		1,204	1,482	1,347	1,336	2,751	3,689	0,960	45,65
127a'	Cloroformo	1,230	1,450	1,363	1,318	2,572	1,701	0,989	42,99
127b'		1,212	1,472	1,351	1,333	2,758	3,704	0,965	45,18
128a'		1,229	1,450	1,365	1,314	2,567	1,694	0,990	41,68
128b'		1,211	1,473	1,352	1,323	2,753	3,698	0,965	43,60
129a'		1,231	1,450	1,363	1,318	2,572	1,702	0,988	44,13
129b'		1,212	1,472	1,350	1,334	2,763	3,708	0,965	46,21
130a'		1,230	1,450	1,364	1,316	2,570	1,700	0,989	42,61
130b'		1,211	1,473	1,351	1,332	2,763	3,707	0,965	44,86
131a'		1,230	1,451	1,364	1,316	2,570	1,698	0,989	42,89
131b'		1,211	1,473	1,351	1,331	2,756	3,701	0,965	44,40
127a'	Dimetil sulfóxido	1,233	1,449	1,364	1,318	2,556	1,671	0,991	41,81
127b'		1,213	1,471	1,351	1,333	2,779	3,728	0,966	44,64
128a'		1,232	1,449	1,365	1,315	2,554	1,670	0,992	41,51
128b'		1,212	1,472	1,352	1,330	2,776	3,724	0,966	43,57
129a'		1,232	1,449	1,364	1,319	2,559	1,677	0,990	42,45
129b'		1,213	1,471	1,351	1,334	2,781	3,730	0,966	44,77
130a'		1,232	1,449	1,365	1,316	2,555	1,672	0,991	40,99
130b'		1,212	1,471	1,352	1,332	2,779	3,728	0,966	43,77
131a'		1,232	1,449	1,365	1,316	2,554	1,669	0,991	41,74
131b'		1,212	1,472	1,352	1,332	2,775	3,724	0,966	43,85
127a'	Etanol	1,233	1,448	1,363	1,320	2,591	1,732	0,986	41,37
127b'		1,219	1,463	1,354	1,330	2,754	3,699	0,966	43,99
128a'		1,232	1,448	1,364	1,317	2,586	1,724	0,987	41,38
128b'		1,218	1,464	1,355	1,327	2,755	3,701	0,966	44,21
129a'		1,233	1,448	1,363	1,321	2,593	1,734	0,986	42,33
129b'		1,219	1,464	1,354	1,332	2,754	3,699	0,966	45,22
130a'		1,236	1,448	1,364	1,319	2,590	1,730	0,986	41,57
130b'		1,219	1,464	1,354	1,329	2,754	3,699	0,966	44,65
131a'		1,232	1,449	1,364	1,319	2,588	1,728	0,987	41,12
131b'		1,219	1,464	1,355	1,329	2,759	3,704	0,966	44,68

Tabla A10. Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros ϕ (°) de las estructuras **132a-136a** y **132b-136b**



	Medio	Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
132a	Fase gaseosa	1,225	1,456	1,360	1,319	2,581	1,713	0,987	52,01
132b		1,204	1,484	1,344	1,341	2,768	3,707	0,960	53,69
133a		1,222	1,460	1,359	1,316	2,582	1,718	0,987	70,19
133b		1,202	1,487	1,344	1,338	2,760	3,701	0,960	72,96
134a		1,225	1,453	1,361	1,318	2,588	1,724	0,986	58,45
134b		1,205	1,481	1,345	1,340	2,774	3,716	0,960	61,23
135a		1,224	1,456	1,362	1,315	2,575	1,706	0,988	48,82
135b		1,203	1,484	1,346	1,337	2,756	3,695	0,960	51,00
136a		1,224	1,456	1,361	1,316	2,580	1,713	0,987	52,97
136b		1,203	1,484	1,345	1,338	2,766	3,707	0,960	59,73
132a	Cloroformo	1,229	1,453	1,360	1,322	2,583	1,716	0,987	51,59
132b		1,211	1,474	1,348	1,337	2,775	3,722	0,965	52,60
133a		1,227	1,455	1,360	1,319	2,586	1,722	0,987	71,02
133b		1,210	1,476	1,348	1,333	2,772	3,719	0,965	71,86
134a		1,230	1,450	1,362	1,320	2,583	1,716	0,987	56,00
134b		1,212	1,473	1,349	1,335	2,779	3,725	0,967	56,31
135a		1,229	1,452	1,362	1,317	2,576	1,707	0,988	49,03
135b		1,211	1,474	1,350	1,332	2,765	3,710	0,965	50,18
136a		1,228	1,452	1,361	1,319	2,583	1,718	0,987	58,56
136b		1,210	1,474	1,349	1,333	2,772	3,719	0,965	59,19
132a	Dimetil sulfóxido	1,231	1,452	1,360	1,312	2,575	1,699	0,988	52,20
132b		1,212	1,474	1,348	1,337	2,802	3,752	0,966	52,11
133a		1,229	1,453	1,360	1,320	2,575	1,700	0,988	70,96
133b		1,210	1,474	1,348	1,334	2,802	3,752	0,966	71,57
134a		1,232	1,450	1,363	1,320	2,567	1,688	0,989	55,41
134b		1,213	1,472	1,350	1,335	2,803	3,753	0,966	57,13
135a		1,231	1,450	1,363	1,317	2,564	1,684	0,990	49,28
135b		1,212	1,472	1,351	1,332	2,792	3,741	0,966	49,56
136a		1,230	1,451	1,362	1,319	2,576	1,700	0,988	57,98
136b		1,211	1,473	1,350	1,333	2,800	3,750	0,966	57,18
132a	Etanol	1,232	1,451	1,360	1,324	2,613	1,761	0,984	53,00
132b		1,219	1,466	1,351	1,334	2,765	3,712	0,966	53,30
133a		1,229	1,452	1,359	1,322	2,612	1,761	0,984	70,52
133b		1,217	1,467	1,351	1,332	2,769	3,717	0,966	69,99
134a		1,233	1,449	1,361	1,323	2,610	1,758	0,984	56,20
134b		1,219	1,464	1,352	1,333	2,766	3,713	0,966	56,24
135a		1,232	1,449	1,362	1,319	2,601	1,746	0,985	49,66
135b		1,218	1,464	1,353	1,329	2,761	3,708	0,966	50,80
136a		1,230	1,450	1,360	1,321	2,615	1,766	0,983	59,01
136b		1,218	1,465	1,352	1,330	2,771	3,718	0,966	58,02

Tabla A11. Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros ϕ (°) de las estructuras **132a'-136a'** y **132b'-136b'**



	Medio	Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -O ₅	O ₁ -O ₅	O ₁ -H ₆	O ₅ -H ₆	C ₂ -C ₃ -C ₇ -C ₈
132a'	Fase gaseosa	1,228	1,449	1,365	1,314	2,558	1,679	0,991	44,35
132b'		1,205	1,480	1,346	1,338	2,743	3,683	0,960	44,78
133a'		1,227	1,450	1,369	1,307	2,552	1,671	0,992	56,34
133b'		1,203	1,482	1,349	1,331	2,734	3,673	0,961	56,61
134a'		1,226	1,453	1,362	1,316	2,573	1,701	0,988	52,51
134b'		1,205	1,481	1,345	1,339	2,758	3,698	0,960	56,23
135a'		1,226	1,451	1,366	1,312	2,563	1,688	0,990	43,55
135b'		1,204	1,481	1,347	1,335	2,748	3,688	0,960	43,76
136a'		1,226	1,450	1,364	1,312	2,569	1,695	0,989	52,24
136b'		1,204	1,480	1,346	1,335	2,757	3,697	0,960	53,47
132a'	Cloroformo	1,232	1,447	1,365	1,317	2,558	1,679	0,991	44,,98
132b'		1,212	1,471	1,351	1,334	2,752	3,698	0,965	45,37
133a'		1,229	1,449	1,363	1,313	2,569	1,697	0,990	49,39
133b'		1,210	1,472	1,350	1,328	2,759	3,705	0,966	51,49
134a'		1,231	1,445	1,363	1,319	2,570	1,697	0,989	51,43
134b'		1,212	1,472	1,349	1,334	2,757	3,703	0,965	51,30
135a'		1,231	1,449	1,365	1,315	2,562	1,686	0,990	44,72
135b'		1,211	1,472	1,351	1,331	2,755	3,701	0,965	44,96
136a'		1,231	1,448	1,364	1,315	2,564	1,689	0,990	54,01
136b'		1,211	1,471	1,350	1,330	2,762	3,708	0,965	54,36
132a'	Dimetil sulfóxido	1,234	1,447	1,365	1,317	2,544	1,653	0,993	44,74
132b'		1,213	1,471	1,351	1,334	2,773	3,722	0,966	46,41
133a'		1,232	1,448	1,363	1,314	2,553	1,667	0,992	51,28
133b'		1,212	1,471	1,349	1,330	2,788	3,736	0,966	55,56
134a'		1,233	1,449	1,363	1,319	2,557	1,672	0,991	50,52
134b'		1,213	1,471	1,350	1,334	2,777	3,726	0,966	51,44
135a'		1,232	1,448	1,365	1,316	2,551	1,664	0,992	45,02
135b'		1,212	1,471	1,352	1,331	2,781	3,730	0,966	46,29
136a'		1,233	1,447	1,364	1,315	2,552	1,665	0,992	53,17
136b'		1,212	1,470	1,350	1,331	2,795	3,744	0,966	56,15
132a'	Etanol	1,234	1,446	1,366	1,320	2,588	1,726	0,987	47,04
132b'		1,220	1,462	1,354	1,330	2,750	3,697	0,966	49,18
133a'		1,232	1,448	1,363	1,316	2,591	1,730	0,987	50,35
133b'		1,218	1,464	1,354	1,326	2,757	3,703	0,967	52,15
134a'		1,233	1,448	1,362	1,322	2,601	1,744	0,985	52,11
134b'		1,220	1,463	1,353	1,332	2,755	3,701	0,966	54,40
135a'		1,233	1,447	1,364	1,318	2,591	1,730	0,987	46,07
135b'		1,219	1,463	1,354	1,328	2,750	3,696	0,966	47,31
136a'		1,233	1,446	1,363	1,318	2,593	1,732	0,987	55,00
136b'		1,219	1,462	1,353	1,328	2,765	3,712	0,967	57,30

Tabla A12. Datos cristalinos y detalles refinados de la estructura.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{14}N_2O_3$
Peso molecular	282.29
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71075 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 4.1847(19)$ Å $b = 13.013(6)$ Å $c = 24.919(11)$ Å $\beta = 93.169(8)^\circ$
Volumen	$1354.9(10)$ Å ³
Z	4
Densidad (calculado)	1.384 g / cm ³
Coefficiente de absorción	0.097 mm ⁻¹
$F(000)$	592
Cristal	Fragmento amarillo
Tamaño del cristal	$0.23 \times 0.21 \times 0.07$ mm ³
θ Rango para la recopilación de datos	$2.91 - 25.02^\circ$
Rangos de índices	$-4 \leq h \leq 4,$ $-14 \leq k \leq 15,$ $-29 \leq l \leq 29$
Número de reflexiones	6477
Reflexiones Independientes	2360 [$R_{int} = 0.0338$]
Corrección de absorción	Semiempírico
Factores de transmisión máxima y mínima	0.9932 y 0.9780
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa F^2
Datos / restricciones / parámetros	2360 / 0 / 194
GOF; F^2	1.119
Índices R final [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$RI = 0.0440, wR2 = 0.1033$
Índices R (todos los datos)	$RI = 0.0553, wR2 = 0.1089$
$\rho_{\text{máx}}; \rho_{\text{mín}}$	0.162 y -0.239 e Å ⁻³

Tabla A13. Coordenadas atómicas [$\times 10^4$], parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] y factor de ocupación (S.o.f.). U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Átomo	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}	S.o.f.
O1	826(3)	9045(1)	320(1)	21(1)	1
O2	-6036(4)	4660(1)	2383(1)	36(1)	1
O3	-7782(4)	5843(1)	2901(1)	38(1)	1
N1	-3207(4)	10387(1)	752(1)	18(1)	1
N2	-6436(4)	5570(1)	2497(1)	25(1)	1
C1	-3623(5)	12953(1)	322(1)	22(1)	1
C2	-2081(5)	13898(1)	353(1)	26(1)	1
C3	-375(5)	14180(2)	821(1)	27(1)	1
C4	-263(5)	13530(2)	1260(1)	27(1)	1
C5	-1823(5)	12594(1)	1229(1)	23(1)	1
C6	-3515(4)	12293(1)	758(1)	18(1)	1
C7	-5295(5)	11286(1)	728(1)	20(1)	1
C8	-3649(4)	9614(1)	1078(1)	18(1)	1
C9	-2164(4)	8651(1)	1072(1)	17(1)	1
C10	18(4)	8435(1)	671(1)	18(1)	1
C11	-3133(4)	7856(1)	1450(1)	18(1)	1
C12	-4427(5)	8115(1)	1941(1)	21(1)	1
C13	-5549(5)	7379(1)	2277(1)	22(1)	1
C14	-5265(5)	6352(1)	2143(1)	20(1)	1
C15	-3937(5)	6056(1)	1673(1)	22(1)	1
C16	-2919(5)	6802(1)	1328(1)	21(1)	1

Tabla A14. Longitudes [\AA] y ángulos [$^\circ$] de enlace.

O1–C10	1.241(2)	C5–C6	1.393(3)
O2–N2	1.231(2)	C6–C7	1.508(3)
O3–N2	1.234(2)	C8–C9	1.399(3)
N1–C8	1.311(2)	C9–C10	1.419(3)
N1–C7	1.460(2)	C9–C11	1.471(3)
N2–C14	1.450(2)	C11–C12	1.405(3)
C1–C6	1.384(3)	C11–C16	1.409(3)
C1–C2	1.388(3)	C12–C13	1.372(3)
C2–C3	1.384(3)	C13–C14	1.385(3)
C3–C4	1.380(3)	C14–C15	1.379(3)
C4–C5	1.382(3)	C15–C16	1.380(3)

C8–N1–C7	122.38(17)	C8–C9–C10	119.20(17)
O2–N2–O3	122.65(17)	C8–C9–C11	119.04(18)
O2–N2–C14	118.68(17)	C10–C9–C11	121.50(17)
O3–N2–C14	118.68(16)	O1–C10–C9	125.44(18)
C6–C1–C2	120.71(18)	C12–C11–C16	116.94(17)
C3–C2–C1	119.94(19)	C12–C11–C9	121.45(17)
C4–C3–C2	119.82(19)	C16–C11–C9	121.56(17)
C3–C4–C5	120.11(19)	C13–C12–C11	121.73(18)
C4–C5–C6	120.72(18)	C12–C13–C14	119.29(18)
C1–C6–C5	118.71(17)	C15–C14–C13	121.24(18)
C1–C6–C7	120.41(17)	C15–C14–N2	119.14(17)
C5–C6–C7	120.84(17)	C13–C14–N2	119.61(18)
N1–C7–C6	113.69(16)	C14–C15–C16	119.02(17)
N1–C8–C9	127.08(19)	C15–C16–C11	121.71(18)

Tabla A15. Parámetros de desplazamiento anisotrópico [$\text{Å}^2 \times 10^3$]. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O1	24(1)	20(1)	19(1)	3(1)	3(1)	-2(1)
O2	54(1)	17(1)	36(1)	3(1)	12(1)	-4(1)
O3	61(1)	30(1)	24(1)	2(1)	18(1)	-8(1)
N1	21(1)	14(1)	18(1)	2(1)	4(1)	0(1)
N2	32(1)	22(1)	21(1)	2(1)	3(1)	-4(1)
C1	21(1)	23(1)	22(1)	1(1)	4(1)	2(1)
C2	30(1)	20(1)	30(1)	7(1)	11(1)	2(1)
C3	28(1)	15(1)	38(1)	-4(1)	10(1)	-2(1)
C4	27(1)	22(1)	30(1)	-8(1)	-1(1)	1(1)
C5	27(1)	19(1)	23(1)	2(1)	1(1)	5(1)
C6	16(1)	15(1)	23(1)	0(1)	6(1)	3(1)
C7	20(1)	17(1)	23(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C8	19(1)	20(1)	17(1)	0(1)	2(1)	-4(1)
C9	20(1)	15(1)	17(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
C10	18(1)	18(1)	19(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
C11	16(1)	18(1)	19(1)	1(1)	0(1)	0(1)
C12	28(1)	16(1)	20(1)	0(1)	2(1)	0(1)
C13	29(1)	22(1)	14(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
C14	24(1)	19(1)	18(1)	5(1)	2(1)	-1(1)
C15	26(1)	15(1)	25(1)	0(1)	4(1)	2(1)
C16	25(1)	19(1)	18(1)	0(1)	6(1)	2(1)

Tabla A16. Coordenadas de hidrógeno [$\times 10^4$] y parámetros de desplazamientos isotrópico [$\text{Å}^2 \times 10^3$].

Átomo	x	y	z	U_{eq}	$S.o.f.$
H901	-1760(50)	10263(16)	478(9)	38(7)	1
H1	-4765	12758	-2	26	1
H2	-2196	14349	53	31	1
H3	716	14821	841	32	1
H4	889	13726	1583	32	1
H5	-1740	12151	1532	27	1
H7A	-6741	11252	1029	24	1
H7B	-6639	11264	389	24	1
H8	-5139	9720	1346	22	1
H10	936	7767	670	22	1
H12	-4528	8817	2042	25	1
H13	-6509	7573	2599	26	1
H15	-3726	5348	1587	26	1
H16	-2051	6601	1000	25	1

Tabla A17. Datos cristalinos y detalles refinados de la estructura.

Fórmula empírica	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂
Peso molecular	343.38
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 21/ <i>c</i>
Dimensiones de la celdilla unidad	<i>a</i> = 8.649(7) Å <i>b</i> = 21.553(15) Å <i>c</i> = 9.886(8) Å β = 109.782(9)°
Volumen	1734(2) Å ³
<i>Z</i>	4
Densidad (calculado)	1.315 g / cm ³
Coefficiente de absorción	0.087 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	720
Cristal	Fragmento naranja
Tamaño del cristal	0.11 × 0.08 × 0.05 mm ³
θ Rango para la recopilación de datos	3.14 – 25.02°
Rangos de índices	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 7, -25 ≤ <i>k</i> ≤ 23, -8 ≤ <i>l</i> ≤ 11
Número de reflexiones	6840
Reflexiones Independientes	3031 [<i>R</i> _{int} = 0.0581]
Corrección de absorción	Semiempírico
Factores de transmisión máxima y mínima	0.9957 y 0.9905
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa <i>F</i> ²
Datos / restricciones / parámetros	3031 / 0 / 239
GOF; <i>F</i> ²	1.208
Índices <i>R</i> final [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)]	<i>R</i> 1 = 0.0889, <i>wR</i> 2 = 0.1428
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> 1 = 0.1207, <i>wR</i> 2 = 0.1557
ρ _{máx} ; ρ _{mín}	0.185 y -0.205 e Å ⁻³

Tabla A18. Coordenadas atómicas [$\times 10^4$], parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] y factor de ocupación (S.o.f.). U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado

Átomo	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}	S.o.f.
O1	-3695(3)	10275(1)	7303(3)	47(1)	1
O2	-3275(3)	10674(1)	5443(3)	52(1)	1
N1	-3190(3)	10238(1)	6282(3)	36(1)	1
N2	-587(3)	6824(1)	5445(3)	27(1)	1
N3	1379(3)	7397(1)	4287(3)	28(1)	1
C1	-2460(4)	9655(2)	6039(4)	29(1)	1
C2	-2323(4)	9162(2)	6984(3)	28(1)	1
C3	-1633(4)	8614(2)	6734(3)	29(1)	1
C4	-1099(4)	8538(2)	5541(3)	26(1)	1
C5	-1243(4)	9056(2)	4639(3)	31(1)	1
C6	-1908(4)	9610(2)	4877(4)	35(1)	1
C7	-455(4)	7937(2)	5243(3)	25(1)	1
C8	-1064(4)	7379(2)	5652(3)	26(1)	1
C9	-1396(4)	6290(2)	5748(3)	27(1)	1
C10	-3035(4)	6296(2)	5700(3)	27(1)	1
C11	-3758(4)	5753(2)	5964(3)	30(1)	1
C12	-2878(4)	5199(2)	6243(3)	33(1)	1
C13	-1267(4)	5191(2)	6273(3)	31(1)	1
C14	-526(4)	5729(2)	6031(3)	30(1)	1
C15	728(4)	7921(2)	4586(3)	28(1)	1
C16	2614(4)	7343(2)	3651(3)	29(1)	1
C17	2883(4)	6755(2)	3181(3)	32(1)	1
C18	4037(4)	6682(2)	2497(4)	39(1)	1
C19	4920(4)	7181(2)	2289(4)	41(1)	1
C20	4680(4)	7762(2)	2790(4)	40(1)	1
C21	3524(4)	7849(2)	3461(4)	35(1)	1

Tabla A19. Longitudes [\AA] y ángulos [$^{\circ}$] de enlace.

O1-N1	1.231(3)	C7-C15	1.385(4)
O2-N1	1.240(3)	C7-C8	1.426(4)
N1-C1	1.462(4)	C9-C14	1.401(4)
N2-C8	1.302(4)	C9-C10	1.402(4)
N2-C9	1.431(4)	C10-C11	1.393(4)
N3-C15	1.339(4)	C11-C12	1.392(4)
N3-C16	1.416(4)	C12-C13	1.383(5)
C1-C6	1.388(4)	C13-C14	1.385(4)
C1-C2	1.393(4)	C16-C21	1.394(4)
C2-C3	1.384(4)	C16-C17	1.395(4)
C3-C4	1.414(4)	C17-C18	1.392(4)
C4-C5	1.408(4)	C18-C19	1.376(5)
C4-C7	1.478(4)	C19-C20	1.387(5)
C5-C6	1.379(4)	C20-C21	1.387(4)

O1-N1-O2	122.8(3)	N2-C8-C7	124.3(3)
O1-N1-C1	119.0(3)	C14-C9-C10	118.9(3)
O2-N1-C1	118.2(3)	C14-C9-N2	117.9(3)
C8-N2-C9	120.1(3)	C10-C9-N2	123.1(3)
C15-N3-C16	127.3(3)	C11-C10-C9	120.0(3)
C6-C1-C2	121.8(3)	C10-C11-C12	120.5(3)
C6-C1-N1	118.9(3)	C13-C12-C11	119.6(3)
C2-C1-N1	119.2(3)	C12-C13-C14	120.5(3)
C3-C2-C1	118.4(3)	C13-C14-C9	120.6(3)
C2-C3-C4	122.0(3)	N3-C15-C7	123.9(3)
C5-C4-C3	116.9(3)	C21-C16-C17	120.0(3)
C5-C4-C7	121.9(3)	C21-C16-N3	122.7(3)
C3-C4-C7	121.2(3)	C17-C16-N3	117.3(3)
C6-C5-C4	122.1(3)	C18-C17-C16	119.5(3)
C5-C6-C1	118.7(3)	C19-C18-C17	120.6(4)
C15-C7-C8	120.9(3)	C18-C19-C20	119.7(3)
C15-C7-C4	120.1(3)	C19-C20-C21	120.8(3)
C8-C7-C4	118.9(3)	C20-C21-C16	119.4(3)

Tabla A20. Parámetros de desplazamiento anisotrópico [$\text{Å}^2 \times 10^3$]. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$.

Átomo	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O1	57(2)	47(2)	50(2)	-3(1)	35(2)	8(1)
O2	79(2)	36(2)	45(2)	8(1)	29(2)	14(2)
N1	34(2)	41(2)	34(2)	-5(2)	13(2)	-1(2)
N2	26(2)	33(2)	24(2)	0(1)	13(1)	-2(1)
N3	26(2)	34(2)	31(2)	-1(1)	17(1)	-1(1)
C1	26(2)	30(2)	31(2)	-4(2)	10(2)	0(2)
C2	24(2)	40(2)	24(2)	-4(2)	14(2)	-4(2)
C3	30(2)	34(2)	27(2)	-1(2)	15(2)	-3(2)
C4	22(2)	34(2)	24(2)	-3(2)	11(2)	-5(2)
C5	32(2)	41(2)	25(2)	2(2)	16(2)	0(2)
C6	35(2)	41(2)	30(2)	1(2)	15(2)	-2(2)
C7	24(2)	32(2)	20(2)	1(1)	7(2)	-3(2)
C8	23(2)	37(2)	20(2)	-1(2)	9(2)	3(2)
C9	30(2)	31(2)	21(2)	-1(2)	11(2)	3(2)
C10	24(2)	33(2)	25(2)	-5(2)	10(2)	0(2)
C11	30(2)	37(2)	25(2)	-5(2)	12(2)	-6(2)
C12	41(2)	34(2)	24(2)	-4(2)	10(2)	-7(2)
C13	37(2)	29(2)	28(2)	-4(2)	11(2)	4(2)
C14	30(2)	40(2)	23(2)	-4(2)	11(2)	3(2)
C15	26(2)	31(2)	27(2)	2(2)	8(2)	-3(2)
C16	19(2)	46(2)	22(2)	2(2)	8(2)	1(2)
C17	24(2)	43(2)	29(2)	-1(2)	8(2)	2(2)
C18	26(2)	60(3)	30(2)	0(2)	9(2)	12(2)
C19	29(2)	68(3)	31(2)	9(2)	18(2)	13(2)
C20	32(2)	52(3)	41(2)	12(2)	20(2)	3(2)
C21	33(2)	45(2)	34(2)	6(2)	20(2)	3(2)

Tabla A21. Coordenadas de hidrógeno [$\times 10^4$] y parámetros de desplazamientos isotrópico [$\text{Å}^2 \times 10^3$].

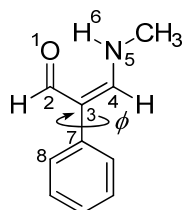
Atom	x	y	z	U_{eq}	$S.o.f.$
H93	940(40)	7032(16)	4590(40)	56(12)	1
H2	-2694	9201	7781	33	1
H3	-1514	8278	7383	35	1
H5	-871	9024	3841	37	1
H6	-1986	9955	4258	41	1
H8	-1870	7413	6104	32	1
H10	-3651	6670	5488	32	1
H11	-4861	5760	5953	36	1
H12	-3380	4829	6411	40	1
H13	-665	4813	6461	37	1
H14	582	5718	6058	36	1
H15	1098	8305	4333	34	1
H17	2282	6408	3328	38	1
H18	4216	6282	2170	47	1
H19	5690	7129	1804	49	1
H20	5315	8104	2673	48	1
H21	3353	8249	3788	42	1

Tabla A22. Valores de G (hartrees) correspondientes a las estructuras **145a-l**, **146a-l** y **162-164a-l** en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) y B3LYP/6-311++G(d,p).

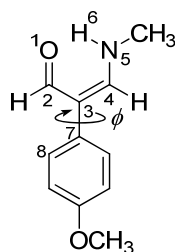
Medio		a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
145 ^a	Fase gaseosa	-800,462434	-800,455411	-800,457939	-800,450189	-800,446854	-800,448436	-800,452830	-800,429701	-800,436789	-800,436752	-800,436852	-800,435836
	CHCl ₃	-800,485304	-800,480279	-800,482823	-800,477170	-800,473552	-800,472705	-800,473126	-800,455521	-800,461828	-800,461449	-800,460957	-800,459751
	DMSO	-800,484706	-800,480645	-800,484090	-800,478603	-800,474330	-800,472716	-800,471266	-800,453971	-800,457536	-800,461070	-800,458714	-800,458281
	EtOH	-800,484111	-800,483701	-800,486019	-800,482296	-800,476364	-800,476408	-800,471820	-800,459630	-800,462040	-800,464805	-800,463098	-800,462644
146 ^a	Fase gaseosa	-952,842799	-952,838739	-952,839106	-952,833424	-952,828949	-952,831178	-952,833375	-952,812505	-952,817069	-952,819497	-952,820815	-952,817830
	CHCl ₃	-952,869873	-952,868247	-952,873636	-952,863305	-952,859093	-952,861018	-952,859105	-952,841938	-952,847293	-952,849007	-952,849517	-952,846193
	DMSO	-952,869162	-952,868154	-952,870670	-952,865053	-952,860022	-952,859184	-952,858840	-952,839676	-952,844603	-952,848695	-952,846658	-952,843210
	EtOH	-952,870502	-952,870886	-952,873636	-952,866676	-952,862331	-952,861435	-952,859190	-952,845773	-952,848871	-952,853572	-952,850839	-952,847581
162 ^a	Fase gaseosa	-517,412421	-517,406853	-517,407706	-517,399505	-517,395872	-517,398235	-517,403459	-517,381932	-517,387049	-517,386230	-517,387896	-517,386223
	CHCl ₃	-517,430112	-517,426669	-517,428136	-517,421318	-517,418409	-517,417849	-517,419449	-517,402675	-517,406886	-517,407157	-517,407153	-517,404925
	DMSO	-517,428484	-517,427175	-517,428481	-517,422598	-517,419466	-517,420781	-517,416293	-517,400019	-517,403702	-517,405738	-517,404757	-517,403087
	EtOH	-517,431492	-517,429731	-517,432314	-517,425971	-517,422949	-517,420781	-517,418427	-517,407505	-517,409407	-517,411603	-517,409672	-517,407429
163 ^a	Fase gaseosa	-631,894424	-631,889904	-631,890903	-631,882701	-631,879163	-631,881327	-631,886107	-631,864754	-631,870761	-631,870129	-631,869851	-631,869637
	CHCl ₃	-631,912841	-631,910500	-631,913568	-631,905155	-631,901222	-631,901057	-631,901673	-631,886150	-631,889414	-631,891600	-631,892100	-631,889247
	DMSO	-631,912296	-631,910380	-631,915052	-631,907117	-631,903802	-631,901674	-631,900141	-631,883946	-631,888119	-631,891936	-631,889957	-631,888618
	EtOH	-631,915290	-631,914676	-631,918434	-631,910550	-631,908028	-631,905491	-631,902325	-631,890834	-631,894278	-631,897109	-631,894783	-631,893865
163 ^b	Fase gaseosa	-632,173563	-632,167411	-632,168054	-632,160385	-632,155783	-632,158059	-632,162542	-632,139768	-632,145322	-632,145291	-632,145380	-632,144781
	CHCl ₃	-632,191188	-632,188582	-632,190202	-632,182960	-632,178937	-632,177600	-632,177480	-632,159766	-632,164508	-632,166158	-632,165511	-632,163385
	DMSO	-632,190226	-632,188723	-632,191643	-632,184631	-632,179924	-632,178193	-632,175163	-632,158201	-632,161366	-632,164959	-632,163591	-632,162602
	EtOH	-632,194666	-632,192873	-632,195487	-632,188030	-632,183804	-632,181842	-632,177337	-632,164220	-632,167594	-632,171146	-632,168244	-632,167520
164 ^a	Fase gaseosa	-721,904952	-721,898607	-721,900759	-721,893753	-721,889814	-721,891362	-721,895593	-721,873326	-721,879591	-721,880821	-721,880029	-721,879245
	CHCl ₃	-721,925191	-721,922168	-721,924757	-721,917885	-721,914289	-721,913751	-721,912974	-721,895997	-721,900809	-721,902543	-721,902203	-721,899209
	DMSO	-721,925694	-721,923185	-721,926196	-721,922095	-721,917107	-721,915081	-721,912347	-721,896084	-721,899155	-721,901672	-721,902007	-721,900273
	EtOH	-721,927268	-721,924533	-721,927550	-721,921394	-721,918655	-721,917294	-721,912803	-721,901398	-721,903233	-721,906772	-721,904752	-721,902520
164 ^b	Fase gaseosa	-722,213704	-722,206228	-722,206946	-722,201053	-722,196502	-722,197520	-722,202056	-722,179117	-722,184723	-722,185363	-722,185191	-722,184251
	CHCl ₃	-722,233879	-722,229073	-722,230419	-722,226834	-722,220721	-722,219731	-722,219256	-722,201182	-722,205596	-722,206925	-722,206348	-722,203739
	DMSO	-722,234512	-722,230540	-722,232734	-722,228517	-722,223393	-722,221203	-722,218803	-722,200990	-722,203254	-722,206537	-722,205584	-722,204364
	EtOH	-722,236519	-722,232049	-722,234430	-722,230218	-722,225672	-722,224049	-722,220364	-722,205454	-722,207764	-722,211149	-722,208607	-722,206817

^a M06-2X/6-311++(d,p). ^b B3LYP/6-311++(d,p).

Tabla A23. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **162a-l** calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).

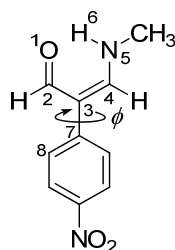


Medio		Distancias de enlace (Å)						ϕ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	O ₁ -N ₅	O ₁ -H ₆		N ₅ -H ₆
162a	Fase gaseosa	1,227	1,444	1,377	1,334	2,682	1,910	1,017	43,58
162b		1,213	1,464	1,362	1,347	4,136	4,738	1,011	49,00
162c		1,210	1,460	1,361	1,351	4,778	5,004	1,011	45,81
162d		1,210	1,460	1,365	1,355	4,185	3,845	1,007	40,42
162e		1,212	1,464	1,368	1,355	4,291	5,269	1,005	40,44
162f		1,216	1,461	1,372	1,344	3,051	3,981	1,006	36,37
162g		1,319	1,360	1,455	1,280	2,579	1,002	1,683	43,06
162h		1,346	1,343	1,475	1,266	2,835	0,959	3,771	41,51
162i		1,353	1,341	1,479	1,266	4,168	0,959	4,560	37,84
162j		1,353	1,343	1,470	1,265	4,772	0,959	5,470	44,08
162k		1,359	1,342	1,471	1,267	4,064	0,959	5,005	46,17
162l		1,350	1,347	1,467	1,266	4,214	0,961	3,764	46,87
162a	CHCl ₃	1,235	1,435	1,386	1,326	2,704	1,948	1,017	41,45
162b		1,224	1,450	1,374	1,333	4,138	4,755	1,013	48,04
162c		1,221	1,445	1,373	1,335	4,773	5,028	1,012	47,98
162d		1,221	1,446	1,378	1,339	4,195	3,877	1,010	40,97
162e		1,222	1,451	1,379	1,340	4,297	5,280	1,009	41,34
162f		1,224	1,451	1,381	1,335	3,060	3,989	1,009	34,12
162g		1,324	1,359	1,458	1,280	2,558	1,009	1,649	40,66
162h		1,344	1,345	1,474	1,269	2,855	0,964	3,799	39,09
162i		1,348	1,343	1,478	1,268	4,186	0,964	4,590	37,00
162j		1,347	1,345	1,468	1,268	4,678	0,964	5,471	46,95
162k		1,353	1,345	1,469	1,269	4,064	0,963	5,015	46,67
162l		1,348	1,348	1,468	1,269	4,215	0,965	3,778	47,33
162a	DMSO	1,235	1,434	1,389	1,323	2,713	1,961	1,016	37,20
162b		1,225	1,447	1,378	1,328	4,140	4,764	1,013	45,87
162c		1,224	1,442	1,377	1,330	4,774	5,037	1,013	48,38
162d		1,224	1,443	1,383	1,332	4,199	3,883	1,012	41,48
162e		1,225	1,449	1,383	1,334	4,320	5,304	1,010	42,84
162f		1,233	1,440	1,388	1,328	3,054	3,980	1,011	33,46
162g		1,322	1,361	1,458	1,281	2,542	1,014	1,621	37,14
162h		1,345	1,345	1,475	1,269	2,900	0,965	3,847	36,21
162i		1,348	1,344	1,478	1,269	4,191	0,965	4,599	37,27
162j		1,346	1,345	1,466	1,270	4,762	0,965	5,469	51,68
162k		1,350	1,346	1,468	1,271	4,061	0,965	5,014	46,13
162l		1,346	1,349	1,468	1,270	4,212	0,966	3,767	47,29
162a	Etanol	1,243	1,426	1,392	1,321	2,721	1,974	1,016	39,99
162b		1,235	1,436	1,382	1,324	4,139	4,759	1,014	47,64
162c		1,234	1,431	1,381	1,326	4,769	5,024	1,013	51,61
162d		1,233	1,433	1,387	1,328	4,203	3,890	1,012	43,16
162e		1,234	1,439	1,386	1,331	4,321	5,306	1,010	45,67
162f		1,233	1,440	1,388	1,328	3,054	3,980	1,011	33,46
162g		1,329	1,358	1,460	1,280	2,552	1,012	1,638	38,05
162h		1,345	1,346	1,473	1,270	2,865	0,965	3,813	39,24
162i		1,349	1,344	1,477	1,270	4,205	0,965	4,623	40,05
162j		1,347	1,345	1,465	1,270	4,764	0,965	5,476	53,69
162k		1,351	1,346	1,468	1,271	4,063	0,964	5,016	46,92
162l		1,349	1,348	1,468	1,271	4,218	0,966	3,790	48,14

Tabla A24. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **163a-l** calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).

Medio		Distancias de enlace (Å)						ϕ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	O ₁ -N ₅	O ₁ -H ₆		N ₅ -H ₆
163a	Fase gaseosa	1,227	1,444	1,376	1,335	2,683	1,912	1,017	45,65
163b		1,214	1,464	1,361	1,348	4,141	4,738	1,011	50,71
163c		1,210	1,460	1,361	1,353	4,777	4,998	1,011	45,47
163d		1,211	1,460	1,365	1,358	4,183	3,838	1,007	40,26
163e		1,212	1,464	1,367	1,356	4,286	5,264	1,005	39,68
163f		1,216	1,461	1,371	1,345	3,055	3,986	1,006	37,82
163g		1,321	1,359	1,456	1,279	2,583	1,000	1,690	45,36
163h		1,348	1,343	1,475	1,266	2,837	0,959	3,770	44,13
163i		1,355	1,340	1,479	1,266	4,172	0,959	4,564	36,14
163j		1,354	1,343	1,470	1,265	4,772	0,959	5,470	43,60
163k		1,361	1,342	1,471	1,268	4,061	0,959	5,003	44,76
163l		1,351	1,347	1,467	1,266	4,216	0,961	3,766	46,18
163a	CHCl ₃	1,235	1,434	1,385	1,327	2,704	1,948	1,017	42,38
163b		1,225	1,449	1,374	1,333	4,138	4,752	1,012	48,96
163c		1,222	1,445	1,373	1,336	4,772	5,021	1,012	48,65
163d		1,222	1,446	1,378	1,340	4,180	3,851	1,010	38,99
163e		1,223	1,450	1,378	1,341	4,295	5,278	1,008	41,84
163f		1,224	1,451	1,380	1,337	3,065	3,997	1,009	36,13
163g		1,326	1,359	1,458	1,280	2,562	1,007	1,654	42,02
163h		1,346	1,345	1,475	1,269	2,867	0,964	3,810	40,14
163i		1,350	1,343	1,478	1,269	4,189	0,963	4,594	36,03
163j		1,349	1,345	1,468	1,268	4,767	0,964	5,471	46,99
163k		1,354	1,345	1,469	1,270	4,061	0,963	5,011	45,99
163l		1,349	1,348	1,468	1,269	4,215	0,965	3,773	47,87
163a	DMSO	1,236	1,433	1,388	1,325	2,718	1,969	1,016	41,05
163b		1,226	1,447	1,377	1,329	4,142	4,761	1,013	47,78
163c		1,225	1,440	1,377	1,330	4,770	5,022	1,013	50,28
163d		1,225	1,442	1,382	1,334	4,182	3,851	1,011	41,81
163e		1,226	1,448	1,383	1,336	4,315	5,300	1,010	42,52
163f		1,225	1,449	1,382	1,334	3,072	4,008	1,010	34,38
163g		1,325	1,359	1,459	1,281	2,551	1,011	1,636	40,24
163h		1,347	1,345	1,476	1,269	2,910	0,964	3,856	37,27
163i		1,350	1,343	1,478	1,269	4,191	0,964	4,601	35,77
163j		1,347	1,345	1,466	1,270	4,761	0,965	5,469	51,98
163k		1,352	1,346	1,469	1,271	4,057	0,964	5,010	46,81
163l		1,347	1,348	1,468	1,270	4,204	0,966	3,754	47,93
163a	Etanol	1,243	1,425	1,391	1,322	2,721	1,977	1,016	42,14
163b		1,236	1,435	1,381	1,325	4,140	4,755	1,014	49,21
163c		1,235	1,429	1,381	1,326	4,764	5,007	1,014	53,55
163d		1,233	1,432	1,386	1,330	4,188	3,862	1,012	44,44
163e		1,234	1,438	1,386	1,332	4,315	5,300	1,010	45,30
163f		1,233	1,439	1,387	1,330	3,060	3,988	1,011	34,82
163g		1,331	1,357	1,460	1,280	2,557	1,011	1,645	40,73
163h		1,347	1,346	1,473	1,271	2,872	0,965	3,821	40,43
163i		1,350	1,343	1,477	1,270	4,204	0,965	4,620	37,87
163j		1,348	1,345	1,465	1,271	4,763	0,965	5,477	53,72
163k		1,353	1,346	1,468	1,271	4,064	0,964	5,017	48,58
163l		1,350	1,348	1,468	1,271	4,211	0,966	3,775	49,03

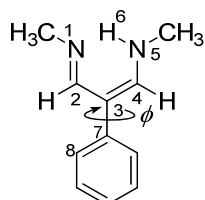
Tabla A25. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **164a-l** calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).



Medio		Distancias de enlace (Å)						ϕ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	O ₁ -N ₅	O ₁ -H ₆		N ₅ -H ₆
164a	Fase gaseosa	1,225	1,446	1,381	1,329	2,675	1,900	1,019	38,92
164b		1,212	1,467	1,366	1,342	4,118	4,736	1,011	44,29
164c		1,209	1,461	1,364	1,347	4,779	5,020	1,011	42,63
164d		1,210	1,460	1,369	1,349	4,182	3,846	1,008	37,10
164e		1,211	1,465	1,370	1,350	4,292	5,270	1,006	37,59
164f		1,214	1,462	1,376	1,339	3,046	3,968	1,007	32,67
164g		1,313	1,363	1,456	1,278	2,562	1,007	1,660	39,32
164h		1,342	1,345	1,477	1,264	2,843	0,960	3,773	38,33
164i		1,349	1,342	1,480	1,265	4,161	0,960	4,557	36,25
164j		1,350	1,343	1,471	1,264	4,767	0,960	5,474	43,46
164k		1,354	1,343	1,472	1,267	4,063	0,959	5,007	44,07
164l		1,345	1,348	1,468	1,265	4,218	0,961	3,776	45,00
164a	CHCl ₃	1,232	1,437	1,391	1,321	2,694	1,931	1,018	35,56
164b		1,222	1,452	1,379	1,327	4,117	4,750	1,012	42,57
164c		1,220	1,447	1,377	1,331	4,776	5,045	1,012	43,84
164d		1,220	1,448	1,383	1,331	4,167	3,830	1,011	33,43
164e		1,221	1,452	1,383	1,335	4,291	5,274	1,009	36,34
164f		1,222	1,453	1,386	1,329	3,052	3,974	1,010	29,61
164g		1,316	1,364	1,459	1,279	2,538	1,016	1,619	35,91
164h		1,339	1,348	1,476	1,267	2,854	0,964	3,794	35,50
164i		1,343	1,345	1,479	1,267	4,176	0,964	4,585	35,85
164j		1,344	1,346	1,468	1,267	4,762	0,964	5,475	46,26
164k		1,348	1,346	1,470	1,269	4,060	0,964	5,013	43,49
164l		1,343	1,349	1,469	1,268	4,202	0,965	3,759	43,64
164a	DMSO	1,233	1,436	1,394	1,318	2,709	1,953	1,017	34,81
164b		1,224	1,450	1,383	1,323	4,121	4,759	1,013	43,32
164c		1,223	1,443	1,382	1,325	4,776	5,050	1,013	45,13
164d		1,223	1,445	1,389	1,325	4,169	3,833	1,012	32,41
164e		1,224	1,449	1,388	1,329	4,288	5,273	1,011	35,14
164f		1,223	1,452	1,390	1,325	3,063	3,988	1,011	27,67
164g		1,316	1,365	1,459	1,280	2,527	1,020	1,598	34,94
164h		1,340	1,348	1,476	1,268	2,892	0,965	3,836	33,69
164i		1,343	1,346	1,479	1,268	4,179	0,965	4,589	34,88
164j		1,343	1,346	1,467	1,269	4,760	0,965	5,472	48,18
164k		1,346	1,347	1,469	1,270	4,058	0,965	5,012	43,12
164l		1,341	1,350	1,469	1,269	4,206	0,967	3,761	44,52
164a	Etanol	1,239	1,430	1,397	1,316	2,711	1,959	1,017	34,97
164b		1,232	1,440	1,386	1,320	4,119	4,755	1,014	44,88
164c		1,231	1,434	1,385	1,322	4,772	5,041	1,013	46,64
164d		1,230	1,437	1,393	1,322	4,171	3,836	1,013	33,80
164e		1,231	1,441	1,391	1,327	4,294	5,279	1,011	37,59
164f		1,230	1,443	1,394	1,322	3,045	3,965	1,012	28,06
164g		1,321	1,362	1,460	1,279	2,535	1,019	1,613	35,34
164h		1,340	1,349	1,475	1,269	2,863	0,965	3,805	34,86
164i		1,342	1,347	1,478	1,269	4,191	0,965	4,611	35,65
164j		1,343	1,347	1,466	1,269	4,762	0,965	5,478	48,21
164k		1,346	1,348	1,469	1,270	4,056	0,965	5,011	43,54
164l		1,343	1,350	1,469	1,269	4,195	0,966	3,754	43,43

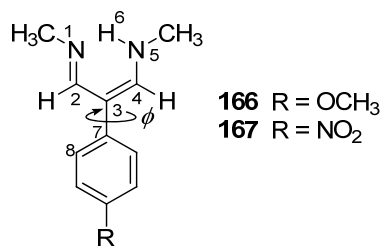
Tabla A26. Energías libres (hartrees) de las estructuras **165-167a-f** calculadas a nivel M06-2X/6-31++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

Medio		a	b	c	d	e	f
165	Fase gaseosa	-536,788463	-536,779812	-536,781562	-536,775614	-536,771873	-536,770741
	CHCl ₃	-536,804881	-536,798737	-536,802346	-536,796137	-536,792681	-536,790494
	DMSO	-536,800662	-536,796456	-536,800112	-536,793875	-536,791668	-536,787683
	EtOH	-536,803821	-536,798835	-536,802995	-536,797061	-536,794475	-536,790190
166	Fase gaseosa	-651,270762	-651,263207	-651,263974	-651,259004	-651,254176	-651,253909
	CHCl ₃	-651,289026	-651,283763	-651,285048	-651,280669	-651,276914	-651,274087
	DMSO	-651,285530	-651,281496	-651,284337	-651,280238	-651,276647	-651,271673
	EtOH	-651,288829	-651,284978	-651,288077	-651,283696	-651,279876	-651,274913
167	Fase gaseosa	-741,282731	-741,273412	-741,275243	-741,270692	-741,267246	-741,264650
	CHCl ₃	-741,302916	-741,295575	-741,297297	-741,294001	-741,289710	-741,286462
	DMSO	-741,301507	-741,293327	-741,297104	-741,294197	-741,289549	-741,285492
	EtOH	-741,303289	-741,295934	-741,298491	-741,295676	-741,291670	-741,286864

Tabla A27. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **165a-f** calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).

Medio		Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		N ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	N ₁ -N ₅	N ₁ -H ₆	N ₅ -H ₆	
165a-f	Fase gaseosa	1,281	1,450	1,371	1,341	2,723	1,933	1,021	40,81
		1,269	1,470	1,356	1,362	4,192	4,775	1,011	43,68
		1,268	1,461	1,355	1,366	4,833	5,023	1,012	50,58
		1,269	1,462	1,358	1,369	4,224	3,862	1,008	42,73
		1,270	1,466	1,359	1,370	4,270	5,257	1,005	41,20
		1,271	1,466	1,360	1,359	3,170	4,151	1,005	54,70
165a-f	CHCl ₃	1,283	1,449	1,376	1,337	2,739	1,960	1,019	38,12
		1,273	1,467	1,363	1,352	4,205	4,801	1,012	41,98
		1,273	1,457	1,362	1,355	4,833	5,051	1,012	53,66
		1,273	1,459	1,365	1,356	4,216	3,868	1,009	42,14
		1,274	1,462	1,367	1,355	4,319	5,305	1,007	42,96
		1,273	1,466	1,364	1,356	3,167	4,147	1,008	52,27
165a-f	DMSO	1,284	1,449	1,378	1,335	2,743	1,970	1,019	36,57
		1,275	1,465	1,367	1,346	4,207	4,812	1,012	41,22
		1,276	1,453	1,366	1,348	4,829	5,059	1,012	54,23
		1,275	1,457	1,370	1,349	4,218	3,880	1,010	41,88
		1,276	1,460	1,371	1,349	4,327	5,315	1,008	43,82
		1,274	1,467	1,365	1,355	3,165	4,146	1,009	49,20
165a-f	EtOH	1,285	1,449	1,378	1,336	2,751	1,979	1,018	37,21
		1,275	1,465	1,366	1,348	4,217	4,817	1,012	41,64
		1,276	1,453	1,365	1,350	4,830	5,056	1,012	56,55
		1,276	1,457	1,368	1,352	4,217	3,876	1,010	43,50
		1,277	1,460	1,370	1,351	4,325	5,313	1,008	45,00
		1,274	1,467	1,364	1,357	3,182	4,168	1,009	50,06

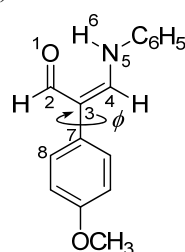
Tabla A28. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **166a-f** y **167a-f** calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).



Medio		Distancias de enlace (Å)						ϕ (°)	
		N ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	N ₁ -N ₅	N ₁ -H ₆		N ₅ -H ₆
166a	Fase gaseosa	1,281	1,450	1,369	1,344	2,729	1,941	1,020	43,43
166b		1,269	1,469	1,355	1,364	4,202	4,778	1,011	46,86
166c		1,268	1,461	1,355	1,368	4,834	5,020	1,012	49,88
166d		1,269	1,462	1,357	1,371	4,229	3,864	1,008	44,36
166e		1,270	1,465	1,359	1,371	4,266	5,252	1,005	40,49
166f		1,271	1,466	1,359	1,362	3,177	4,163	1,005	57,32
166a	CHCl ₃	1,284	1,449	1,374	1,339	2,746	1,972	1,018	41,18
166b		1,273	1,466	1,361	1,354	4,210	4,803	1,012	45,43
166c		1,273	1,457	1,362	1,357	4,834	5,053	1,012	53,48
166d		1,273	1,459	1,364	1,360	4,227	3,877	1,010	43,97
166e		1,274	1,462	1,367	1,358	4,316	5,302	1,007	43,26
166f		1,273	1,466	1,362	1,359	3,174	4,159	1,007	54,82
166a	DMSO	1,285	1,449	1,376	1,337	2,751	1,983	1,018	39,68
166b		1,275	1,465	1,365	1,349	4,214	4,816	1,012	43,27
166c		1,276	1,453	1,365	1,350	4,831	5,062	1,012	54,41
166d		1,276	1,457	1,368	1,354	4,227	3,886	1,011	44,70
166e		1,278	1,459	1,371	1,350	4,360	5,345	1,008	46,74
166f		1,274	1,467	1,363	1,359	3,165	4,151	1,009	51,22
166a	EtOH	1,285	1,449	1,375	1,338	2,760	1,994	1,018	39,99
166b		1,275	1,465	1,364	1,351	4,221	4,818	1,012	44,08
166c		1,276	1,453	1,364	1,352	4,832	5,056	1,012	58,19
166d		1,276	1,457	1,367	1,356	4,223	3,877	1,011	45,49
166e		1,277	1,460	1,370	1,352	4,328	5,316	1,008	45,61
166f		1,274	1,467	1,362	1,360	3,181	4,171	1,009	52,27
167a	Fase gaseosa	1,280	1,451	1,376	1,335	2,712	1,915	1,022	36,14
167b		1,268	1,471	1,360	1,355	4,174	4,776	1,011	40,96
167c		1,267	1,463	1,358	1,361	4,835	5,048	1,011	46,74
167d		1,268	1,463	1,361	1,361	4,224	3,872	1,007	40,32
167e		1,269	1,466	1,363	1,362	4,288	5,273	1,005	38,78
167f		1,270	1,467	1,364	1,353	3,171	4,147	1,006	49,90
167a	CHCl ₃	1,282	1,451	1,382	1,329	2,725	1,939	1,021	34,10
167b		1,272	1,468	1,370	1,341	4,168	4,789	1,011	35,58
167c		1,272	1,458	1,366	1,348	4,837	5,086	1,012	46,85
167d		1,272	1,460	1,371	1,346	4,201	3,855	1,010	35,83
167e		1,273	1,463	1,372	1,348	4,313	5,301	1,008	38,16
167f		1,272	1,467	1,369	1,347	3,169	4,142	1,008	45,99
167a	DMSO	1,283	1,451	1,385	1,327	2,727	1,945	1,021	31,42
167b		1,274	1,466	1,375	1,335	4,165	4,795	1,012	34,34
167c		1,275	1,455	1,372	1,340	4,834	5,096	1,012	47,05
167d		1,275	1,459	1,377	1,339	4,190	3,842	1,011	34,93
167e		1,275	1,462	1,376	1,342	4,310	5,300	1,009	37,08
167f		1,273	1,469	1,371	1,346	3,166	4,138	1,009	41,41
167a	EtOH	1,283	1,451	1,386	1,326	2,732	1,951	1,021	30,67
167b		1,274	1,466	1,376	1,335	4,167	4,795	1,012	33,77
167c		1,275	1,455	1,370	1,342	4,837	5,099	1,012	48,70
167d		1,274	1,459	1,376	1,339	4,179	3,825	1,011	34,39
167e		1,275	1,462	1,376	1,342	4,304	5,294	1,009	36,88
167f		1,273	1,471	1,372	1,345	3,178	4,149	1,009	36,85

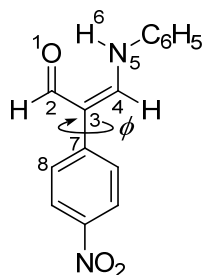
Tabla A29. Energías libres (hartrees) de las estructuras **168a-g** y **169a-g** calculadas a nivel M06-2X/6-31++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

Medio		a	b	c	d	e	f	g
168	Fase gaseosa	-823,560695	-823,556530	-823,557175	-823,549121	-823,543214	-823,541826	-823,552029
	CHCl ₃	-823,584504	-823,583004	-823,583933	-823,576647	-823,569847	-823,569222	-823,573457
	DMSO	-823,582475	-823,583004	-823,583936	-823,576657	-823,570422	-823,568889	-823,570503
	EtOH	-823,584991	-823,584551	-823,587485	-823,580247	-823,573814	-823,572602	-823,572840
169	Fase gaseosa	-913,570550	-913,564277	-913,565799	-913,558766	-913,552792	-913,551088	-913,561144
	CHCl ₃	-913,596805	-913,591437	-913,594358	-913,586867	-913,581575	-913,580473	-913,584766
	DMSO	-913,596895	-913,591352	-913,597192	-913,588608	-913,582328	-913,580525	-913,582679
	EtOH	-913,596285	-913,592465	-913,597192	-913,589052	-913,583645	-913,583445	-913,582360

Tabla A30. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **168a-g** calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).

Medio		Distancias de enlace (Å)						ϕ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	O ₁ -N ₅	O ₁ -H ₆		N ₅ -H ₆
168a	Fase gaseosa	1,224	1,451	1,370	1,347	2,684	1,901	1,019	45,15
168b		1,211	1,469	1,357	1,356	4,147	4,721	1,012	52,80
168c		1,209	1,463	1,358	1,358	4,761	4,953	1,012	48,42
168d		1,209	1,464	1,361	1,365	4,163	3,828	1,008	44,08
168e		1,208	1,475	1,357	1,376	4,173	5,118	1,008	37,03
168f		1,211	1,466	1,365	1,360	2,996	3,909	1,009	40,42
168g		1,318	1,363	1,448	1,288	2,580	1,000	1,689	44,43
168a	CHCl ₃	1,230	1,445	1,375	1,343	2,695	1,919	1,018	42,10
168b		1,220	1,459	1,363	1,349	4,152	4,732	1,014	52,21
168c		1,218	1,452	1,364	1,350	4,761	4,972	1,014	51,16
168d		1,218	1,455	1,367	1,356	4,170	3,852	1,011	45,88
168e		1,216	1,462	1,365	1,364	4,195	5,150	1,011	38,72
168f		1,219	1,457	1,371	1,355	3,014	3,925	1,012	38,34
168g		1,322	1,362	1,449	1,289	2,569	1,003	1,673	43,10
168a	DMSO	1,230	1,445	1,375	1,343	2,708	1,943	1,018	40,89
168b		1,220	1,459	1,365	1,347	4,149	4,740	1,015	48,58
168c		1,220	1,451	1,366	1,348	4,760	4,968	1,015	55,92
168d		1,220	1,453	1,370	1,351	4,174	3,840	1,012	43,00
168e		1,219	1,459	1,368	1,359	4,202	5,164	1,012	38,39
168f		1,220	1,456	1,372	1,353	3,028	3,940	1,013	37,10
168g		1,322	1,363	1,448	1,290	2,559	1,006	1,655	41,70
168a	EtOH	1,236	1,438	1,378	1,340	2,707	1,945	1,018	41,50
168b		1,228	1,449	1,369	1,343	4,149	4,736	1,015	49,85
168c		1,228	1,441	1,369	1,344	4,757	4,972	1,015	54,50
168d		1,227	1,444	1,373	1,347	4,179	3,852	1,013	47,86
168e		1,227	1,448	1,373	1,352	4,226	5,194	1,013	41,07
168f		1,227	1,448	1,376	1,349	3,023	3,935	1,013	37,28
168g		1,327	1,360	1,450	1,288	2,571	1,004	1,676	42,06

Tabla A31. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **169a-g** calculados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p).

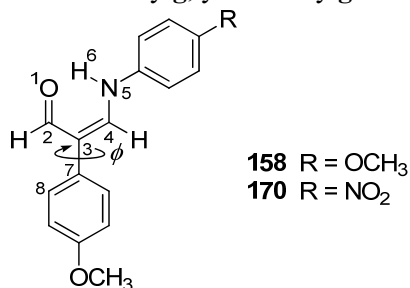


Medio		Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	O ₁ -N ₅	O ₁ -H ₆	N ₅ -H ₆	
169a	Fase gaseosa	1,223	1,451	1,375	1,340	2,679	1,895	1,019	40,25
169b		1,210	1,471	1,361	1,350	4,128	4,724	1,012	46,63
169c		1,208	1,464	1,360	1,353	4,766	4,982	1,012	45,06
169d		1,208	1,464	1,364	1,357	4,173	3,836	1,008	41,51
169e		1,209	1,474	1,363	1,365	4,196	5,155	1,009	33,47
169f		1,210	1,467	1,370	1,352	2,997	3,912	1,009	35,28
169g		1,311	1,366	1,449	1,286	2,564	1,005	1,667	39,44
169a	CHCl ₃	1,228	1,446	1,380	1,336	2,693	1,917	1,019	39,26
169b		1,218	1,461	1,368	1,343	4,127	4,731	1,014	43,04
169c		1,217	1,454	1,367	1,346	4,766	4,995	1,014	47,32
169d		1,217	1,455	1,372	1,347	4,172	3,838	1,012	40,45
169e		1,217	1,462	1,372	1,352	4,212	5,179	1,012	33,00
169f		1,217	1,459	1,376	1,346	3,016	3,929	1,012	32,91
169g		1,314	1,366	1,450	1,287	2,551	1,009	1,645	37,00
169a	DMSO	1,229	1,446	1,381	1,335	2,705	1,933	1,019	37,10
169b		1,219	1,460	1,370	1,341	4,128	4,734	1,015	41,97
169c		1,226	1,444	1,372	1,339	4,763	4,997	1,015	49,02
169d		1,219	1,453	1,375	1,343	4,172	3,838	1,013	39,80
169e		1,218	1,459	1,376	1,348	4,201	5,172	1,013	32,57
169f		1,219	1,457	1,378	1,345	3,025	3,939	1,014	31,23
169g		1,314	1,368	1,449	1,289	2,538	1,013	1,623	35,07
169a	EtOH	1,234	1,440	1,384	1,333	2,705	1,935	1,019	36,67
169b		1,226	1,451	1,373	1,337	4,130	4,735	1,016	42,83
169c		1,226	1,444	1,372	1,339	4,763	4,997	1,015	49,02
169d		1,225	1,446	1,378	1,340	4,178	3,848	1,013	41,69
169e		1,225	1,451	1,379	1,344	4,221	5,195	1,013	33,93
169f		1,225	1,450	1,382	1,341	3,023	3,939	1,014	31,44
169g		1,318	1,365	1,451	1,287	2,551	1,010	1,645	35,26

Tabla A32. Energías libres (hartrees) de las estructuras **158a-d** y **g**, **160a-d** y **g**, **170a-d** y **g**, y **171a-d** y **g** calculadas a nivel M06-2X/6-31++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

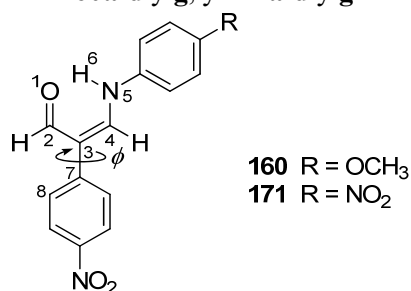
Medio		a	b	c	d	g
158	Fase gaseosa	-938,042538	-938,038806	-938,039095	-938,030099	-938,035698
	CHCl ₃	-938,065965	-938,065110	-938,067545	-938,058262	-938,057619
	DMSO	-938,066146	-938,065129	-938,068435	-938,059850	-938,056502
	EtOH	-938,068493	-938,067615	-938,071623	-938,062661	-938,058423
160	Fase gaseosa	-1028,052225	-1028,046997	-1028,048385	-1028,042263	-1028,044828
	CHCl ₃	-1028,078218	-1028,075077	-1028,077705	-1028,070164	-1028,068067
	DMSO	-1028,077811	-1028,076288	-1028,079238	-1028,072639	-1028,067640
	EtOH	-1028,080596	-1028,077747	-1028,080093	-1028,074424	-1028,067707
170	Fase gaseosa	-1028,053189	-1028,048625	-1028,049618	-1028,040116	-1028,044208
	CHCl ₃	-1028,079635	-1028,077996	-1028,079942	-1028,069928	-1028,068309
	DMSO	-1028,079204	-1028,078478	-1028,082255	-1028,073296	-1028,067839
	EtOH	-1028,080411	-1028,080125	-1028,083971	-1028,073774	-1028,067911
171	Fase gaseosa	-1118,060823	-1118,054938	-1118,056710	-1118,047641	-1118,052197
	CHCl ₃	-1118,088726	-1118,085422	-1118,088629	-1118,081061	-1118,077821
	DMSO	-1118,090309	-1118,088891	-1118,091961	-1118,085154	-1118,078822
	EtOH	-1118,089372	-1118,088179	-1118,091578	-1118,084570	-1118,076966

Tabla A33. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **158a-d y g, y 170a-d y g.**



	Medio	Distancias de enlace (Å)						ϕ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	O ₁ -N ₅	O ₁ -H ₆		N ₅ -H ₆
158a	Fase gaseosa	1,226	1,448	1,373	1,344	2,678	1,898	1,019	44,11
158b		1,212	1,467	1,358	1,353	4,143	4,724	1,012	52,39
158c		1,209	1,462	1,358	1,356	4,764	4,970	1,012	47,90
158d		1,210	1,461	1,363	1,361	4,174	3,840	1,008	43,74
158g		1,319	1,362	1,449	1,287	2,584	0,999	1,694	44,20
158a	CHCl ₃	1,232	1,441	1,378	1,340	2,694	1,926	1,018	43,26
158b		1,221	1,457	1,365	1,345	4,148	4,738	1,014	50,57
158c		1,219	1,451	1,365	1,347	4,763	4,986	1,014	51,81
158d		1,219	1,452	1,370	1,351	4,189	3,869	1,011	46,28
158g		1,323	1,361	1,451	1,288	2,568	1,004	1,670	42,29
158a	DMSO	1,232	1,441	1,379	1,339	2,704	1,942	1,018	41,40
158b		1,222	1,455	1,367	1,344	4,159	4,748	1,015	50,50
158c		1,221	1,448	1,368	1,345	4,764	4,990	1,015	53,57
158d		1,221	1,450	1,373	1,347	4,194	3,881	1,012	46,32
158g		1,323	1,362	1,450	1,289	2,559	1,006	1,653	40,17
158a	EtOH	1,238	1,434	1,381	1,336	2,707	1,948	1,018	42,37
158b		1,230	1,446	1,371	1,340	4,152	4,743	1,015	51,27
158c		1,229	1,439	1,371	1,340	4,758	4,982	1,015	54,60
158d		1,229	1,441	1,376	1,344	4,200	3,894	1,013	49,05
158g		1,329	1,360	1,452	1,288	2,570	1,005	1,672	41,01
170a	Fase gaseosa	1,222	1,458	1,365	1,355	2,680	1,894	1,019	47,36
170b		1,209	1,476	1,352	1,364	4,146	4,717	1,012	54,26
170c		1,206	1,469	1,353	1,367	4,761	4,944	1,013	49,08
170d		1,207	1,469	1,357	1,372	4,168	3,821	1,008	44,66
170g		1,317	1,364	1,443	1,291	2,598	0,994	1,720	46,28
170a	CHCl ₃	1,226	1,453	1,368	1,353	2,700	1,931	1,018	43,90
170b		1,216	1,468	1,357	1,358	4,148	4,731	1,014	49,69
170c		1,214	1,460	1,358	1,360	4,761	4,964	1,015	52,96
170d		1,215	1,462	1,362	1,365	4,185	3,857	1,011	47,06
170g		1,320	1,364	1,444	1,292	2,581	0,999	1,695	42,16
170a	DMSO	1,227	1,453	1,369	1,352	2,708	1,941	1,018	42,97
170b		1,217	1,467	1,359	1,357	4,158	4,745	1,015	48,72
170c		1,217	1,457	1,360	1,358	4,761	4,974	1,016	54,17
170d		1,217	1,461	1,364	1,362	4,189	3,864	1,013	47,16
170g		1,320	1,365	1,444	1,293	2,567	1,002	1,672	41,00
170a	EtOH	1,231	1,448	1,370	1,351	2,712	1,952	1,018	43,21
170b		1,223	1,459	1,361	1,354	4,152	4,739	1,016	49,74
170c		1,223	1,450	1,362	1,355	4,756	4,962	1,016	55,80
170d		1,223	1,454	1,365	1,359	4,194	3,875	1,013	49,08
170g		1,325	1,362	1,445	1,292	2,589	0,998	1,708	41,13

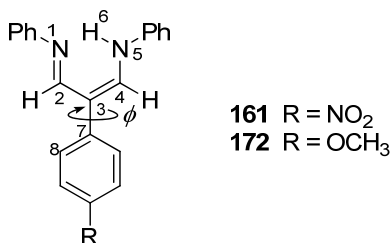
Tabla A34. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **160a-d y g, y 171a-d y g.**



	Medio	Distancias de enlace (Å)						φ (°)	
		O ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	O ₁ -N ₅	O ₁ -H ₆		N ₅ -H ₆
160a	Fase gaseosa	1,224	1,449	1,378	1,337	2,671	1,886	1,020	38,38
160b		1,211	1,469	1,363	1,347	4,125	4,727	1,012	45,96
160c		1,208	1,463	1,362	1,351	4,769	4,997	1,012	44,18
160d		1,209	1,462	1,366	1,354	4,173	3,839	1,008	40,79
160g		1,313	1,365	1,451	1,286	2,568	1,005	1,669	39,46
160a	CHCl ₃	1,230	1,443	1,384	1,332	2,684	1,912	1,019	35,04
160b		1,219	1,459	1,370	1,340	4,129	4,739	1,014	45,05
160c		1,217	1,453	1,369	1,342	4,769	5,014	1,014	44,90
160d		1,218	1,453	1,375	1,343	4,180	3,847	1,012	41,42
160g		1,315	1,366	1,451	1,287	2,546	1,011	1,637	36,19
160a	DMSO	1,230	1,443	1,384	1,332	2,698	1,930	1,019	34,87
160b		1,220	1,458	1,373	1,337	4,125	4,740	1,015	40,98
160c		1,220	1,451	1,371	1,339	4,770	5,020	1,015	46,48
160d		1,221	1,451	1,378	1,340	4,184	3,856	1,013	41,22
160g		1,315	1,367	1,450	1,288	2,533	1,016	1,612	35,30
160a	EtOH	1,236	1,437	1,387	1,329	2,699	1,939	1,019	35,26
160b		1,227	1,449	1,376	1,334	4,123	4,739	1,015	41,84
160c		1,227	1,442	1,374	1,336	4,765	5,010	1,015	49,00
160d		1,227	1,444	1,381	1,337	4,187	3,864	1,013	42,10
160g		1,320	1,365	1,452	1,287	2,548	1,012	1,639	36,10
171a	Fase gaseosa	1,221	1,458	1,369	1,348	2,672	1,882	1,020	40,80
171b		1,208	1,477	1,355	1,358	4,129	4,722	1,012	48,49
171c		1,205	1,470	1,355	1,362	4,765	4,968	1,012	46,27
171d		1,206	1,469	1,359	1,365	4,171	3,823	1,008	43,71
171g		1,311	1,366	1,445	1,288	2,587	0,998	1,704	41,93
171a	CHCl ₃	1,225	1,454	1,373	1,345	2,686	1,913	1,019	36,42
171b		1,215	1,468	1,360	1,353	4,138	4,733	1,014	47,65
171c		1,214	1,461	1,360	1,355	4,765	4,987	1,014	48,33
171d		1,214	1,462	1,365	1,357	4,184	3,847	1,012	44,60
171g		1,314	1,367	1,445	1,290	2,571	1,002	1,680	39,30
171a	DMSO	1,226	1,453	1,373	1,345	2,703	1,931	1,019	37,60
171b		1,216	1,467	1,362	1,351	4,147	4,746	1,015	45,93
171c		1,216	1,458	1,362	1,352	4,766	4,994	1,015	49,66
171d		1,217	1,460	1,367	1,354	4,187	3,856	1,013	44,66
171g		1,313	1,368	1,445	1,291	2,554	1,007	1,651	37,38
171a	EtOH	1,230	1,448	1,375	1,343	2,698	1,932	1,019	36,67
171b		1,222	1,459	1,364	1,349	4,143	4,741	1,016	47,35
171c		1,222	1,451	1,364	1,350	4,761	4,983	1,016	51,47
171d		1,222	1,454	1,369	1,352	4,193	3,868	1,014	45,60
171g		1,318	1,366	1,446	1,290	2,580	1,001	1,695	37,65

Tabla A35. Energías libres (hartrees) de las estructuras **161a-f** y **172a-f** calculadas a nivel M06-2X/6-31++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

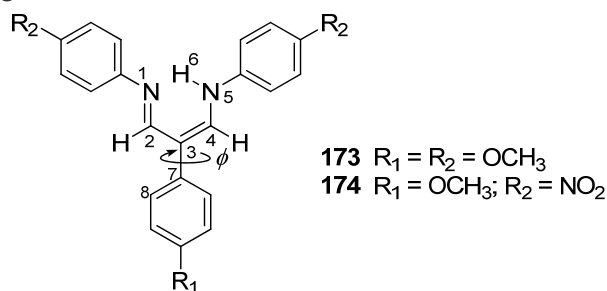
		a	b	c	d	e	f
161	Fase gaseosa	-1124,616128	-1124,607767	-1124,610130	-1124,605532	-1124,599885	-1124,595077
	CHCl ₃	-1124,647701	-1124,642549	-1124,644299	-1124,640001	-1124,634437	-1124,629424
	DMSO	-1124,641999	-1124,638609	-1124,640932	-1124,637450	-1124,631134	-1124,627743
	EtOH	-1124,643764	-1124,640851	-1124,642649	-1124,639449	-1124,633340	-1124,628866
172	Fase gaseosa	-1034,606967	-1034,599318	-1034,600724	-1034,594759	-1034,589540	-1034,585299
	CHCl ₃	-1034,635849	-1034,631779	-1034,633756	-1034,630011	-1034,623677	-1034,617279
	DMSO	-1034,630220	-1034,626335	-1034,630002	-1034,627279	-1034,618663	-1034,613745
	EtOH	-1034,633988	-1034,632347	-1034,634069	-1034,630470	-1034,622452	-1034,617594

Tabla A36. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **161a-f** y **172a-f**.

	Medio	Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		N ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	N ₁ -N ₅	N ₁ -H ₆	N ₅ -H ₆	
161a	Fase gaseosa	1,286	1,447	1,373	1,343	2,711	1,904	1,024	39,37
161b		1,276	1,463	1,360	1,357	4,164	4,744	1,011	43,18
161c		1,274	1,456	1,358	1,360	4,814	5,016	1,011	47,86
161d		1,275	1,458	1,361	1,365	4,160	3,821	1,008	38,42
161e		1,274	1,464	1,359	1,374	4,185	5,152	1,008	36,20
161f		1,275	1,460	1,364	1,362	3,022	3,960	1,008	47,87
161a	CHCl ₃	1,288	1,446	1,377	1,340	2,718	1,920	1,023	37,11
161b		1,280	1,460	1,365	1,351	4,159	4,736	1,013	38,50
161c		1,279	1,451	1,364	1,354	4,810	5,013	1,013	50,95
161d		1,279	1,455	1,367	1,356	4,170	3,819	1,011	38,01
161e		1,280	1,458	1,368	1,359	4,185	5,167	1,012	35,10
161f		1,278	1,457	1,368	1,358	3,047	3,979	1,011	46,16
161a	DMSO	1,289	1,446	1,378	1,340	2,722	1,929	1,023	35,68
161b		1,282	1,457	1,367	1,348	4,166	4,755	1,014	41,22
161c		1,283	1,447	1,366	1,350	4,810	5,024	1,014	51,74
161d		1,281	1,452	1,370	1,352	4,171	3,819	1,013	36,98
161e		1,280	1,457	1,368	1,359	4,185	5,165	1,013	33,52
161f		1,281	1,455	1,370	1,356	3,052	3,981	1,013	45,05
161a	EtOH	1,289	1,446	1,378	1,340	2,725	1,933	1,023	35,32
161b		1,282	1,457	1,368	1,348	4,165	4,749	1,014	39,58
161c		1,282	1,448	1,366	1,351	4,805	4,812	1,014	51,48
161d		1,281	1,453	1,370	1,352	4,169	3,815	1,013	36,97
161e		1,280	1,458	1,368	1,359	4,185	5,167	1,012	34,28
161f		1,281	1,456	1,370	1,356	3,060	3,990	1,013	44,99
172a	Fase gaseosa	1,288	1,446	1,368	1,350	2,723	1,928	1,022	45,15
172b		1,277	1,461	1,356	1,362	4,178	4,744	1,012	50,71
172c		1,276	1,454	1,357	1,364	4,806	4,983	1,012	49,79
172d		1,276	1,457	1,358	1,373	4,167	3,846	1,008	42,51
172e		1,275	1,464	1,355	1,384	4,170	5,125	1,008	39,13
172f		1,276	1,459	1,360	1,370	3,009	3,937	1,008	54,11
172a	CHCl ₃	1,290	1,445	1,371	1,349	2,733	1,947	1,021	43,17
172b		1,282	1,458	1,361	1,357	4,183	4,763	1,013	46,49
172c		1,280	1,449	1,361	1,358	4,805	4,990	1,013	55,51
172d		1,280	1,454	1,362	1,366	4,176	3,851	1,011	44,23
172e		1,278	1,460	1,359	1,377	4,174	5,137	1,011	38,93
172f		1,279	1,457	1,363	1,368	3,034	3,962	1,011	50,20
172a	DMSO	1,291	1,444	1,372	1,348	2,732	1,949	1,021	41,21
172b		1,284	1,456	1,363	1,355	4,185	4,762	1,014	45,66
172c		1,284	1,446	1,364	1,355	4,803	4,993	1,014	56,26
172d		1,283	1,452	1,364	1,361	4,182	3,836	1,012	45,57
172e		1,280	1,457	1,361	1,371	4,175	5,142	1,012	40,58
172f		1,281	1,455	1,365	1,366	3,043	3,968	1,012	48,83
172a	EtOH	1,291	1,444	1,371	1,348	2,743	1,963	1,021	42,50
172b		1,284	1,456	1,362	1,355	4,186	4,762	1,014	45,85
172c		1,284	1,446	1,363	1,355	4,806	5,004	1,014	58,20
172d		1,282	1,452	1,364	1,361	4,181	3,839	1,012	46,33
172e		1,280	1,457	1,361	1,371	4,177	5,146	1,012	41,08
172f		1,281	1,455	1,364	1,366	3,053	3,979	1,012	49,56

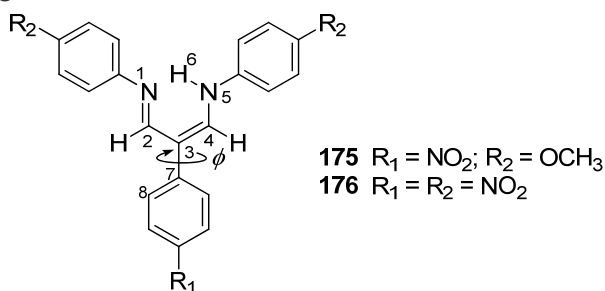
Tabla A37. Energías libres (hartrees) de las estructuras **173-176a-d** calculadas a nivel M06-2X/6-31++G(d,p) en fase gaseosa, cloroformo, dimetilsulfóxido y etanol.

	Medio	a	b	c	d
173	Fase gaseosa	-1263,570283	-1263,562752	-1263,563985	-1263,558365
	CHCl ₃	-1263,602452	-1263,596752	-1263,598948	-1263,595076
	DMSO	-1263,597062	-1263,594392	-1263,596986	-1263,591575
	EtOH	-1263,601462	-1263,598108	-1263,600622	-1263,597308
174	Fase gaseosa	-1443,592468	-1443,585989	-1443,587141	-1443,579641
	CHCl ₃	-1443,627190	-1443,625027	-1443,624933	-1443,618972
	DMSO	-1443,626052	-1443,622743	-1443,624643	-1443,620374
	EtOH	-1443,627210	-1443,622765	-1443,626110	-1443,620444
175	Fase gaseosa	-1353,580406	-1353,571589	-1353,572497	-1353,568698
	CHCl ₃	-1353,614649	-1353,607658	-1353,609515	-1353,608668
	DMSO	-1353,610096	-1353,604029	-1353,607995	-1353,604943
	EtOH	-1353,612591	-1353,607212	-1353,609628	-1353,606352
176	Fase gaseosa	-1533,598436	-1533,590847	-1533,592383	-1533,586062
	CHCl ₃	-1533,637265	-1533,632519	-1533,635105	-1533,629895
	DMSO	-1533,638663	-1533,632858	-1533,635847	-1533,630957
	EtOH	-1533,637223	-1533,630421	-1533,635619	-1533,629661

Tabla A38. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **173a-d** y **174a-d**.

Medio		Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		N ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	N ₁ -N ₅	N ₁ -H ₆	N ₅ -H ₆	
173a	Fase gaseosa	1,289	1,445	1,369	1,348	2,718	1,922	1,022	44,67
173b		1,278	1,460	1,357	1,361	4,176	4,744	1,011	47,79
173c		1,276	1,454	1,358	1,363	4,811	5,001	1,011	48,87
173d		1,276	1,457	1,359	1,371	4,160	3,835	1,008	41,54
173a	CHCl ₃	1,291	1,444	1,373	1,346	2,725	1,938	1,022	43,08
173b		1,282	1,457	1,362	1,355	4,176	4,749	1,013	46,86
173c		1,281	1,449	1,363	1,356	4,811	5,012	1,013	54,26
173d		1,280	1,454	1,364	1,363	4,175	3,842	1,010	42,55
173a	DMSO	1,291	1,444	1,374	1,346	2,722	1,931	1,022	40,90
173b		1,284	1,456	1,364	1,352	4,177	4,757	1,014	43,33
173c		1,284	1,446	1,365	1,352	4,810	5,020	1,014	55,18
173d		1,283	1,451	1,367	1,358	4,183	3,848	1,012	43,17
173a	EtOH	1,291	1,443	1,373	1,346	2,741	1,960	1,021	42,08
173b		1,284	1,455	1,364	1,353	4,182	4,759	1,014	44,76
173c		1,284	1,445	1,365	1,353	4,809	5,016	1,014	56,54
173d		1,283	1,451	1,366	1,359	4,180	3,842	1,012	44,55
174a	Fase gaseosa	1,289	1,446	1,365	1,356	2,724	1,928	1,021	46,36
174b		1,278	1,460	1,354	1,366	4,174	4,735	1,012	50,54
174c		1,276	1,453	1,356	1,368	4,796	4,950	1,013	53,25
174d		1,277	1,458	1,356	1,378	4,146	3,821	1,008	42,33
174a	CHCl ₃	1,291	1,445	1,368	1,355	2,728	1,941	1,022	44,02
174b		1,283	1,456	1,358	1,362	4,182	4,745	1,015	49,75
174c		1,282	1,448	1,359	1,363	4,794	4,963	1,015	55,70
174d		1,281	1,453	1,360	1,372	4,163	3,836	1,012	42,74
174a	DMSO	1,291	1,444	1,369	1,354	2,724	1,937	1,023	42,21
174b		1,284	1,455	1,360	1,360	4,176	4,748	1,016	46,80
174c		1,285	1,445	1,361	1,360	4,795	4,977	1,016	55,77
174d		1,284	1,451	1,363	1,367	4,161	3,814	1,013	43,59
174a	EtOH	1,291	1,446	1,368	1,355	2,738	1,953	1,021	41,72
174b		1,285	1,455	1,359	1,361	4,184	4,751	1,016	48,12
174c		1,285	1,445	1,360	1,361	4,795	4,975	1,016	57,69
174d		1,283	1,451	1,362	1,369	4,155	3,808	1,013	43,91

Tabla A39. Parámetros geométricos e índices de deslocalización de las estructuras **175a-d** y **176a-d**.



Medio		Distancias de enlace (Å)							ϕ (°)
		N ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -N ₅	N ₁ -N ₅	N ₁ -H ₆	N ₅ -H ₆	
175a	Fase gaseosa	1,287	1,446	1,375	1,340	2,701	1,900	1,024	37,37
175b		1,276	1,463	1,361	1,355	4,156	4,739	1,011	41,12
175c		1,275	1,456	1,360	1,359	4,816	5,024	1,011	47,54
175d		1,275	1,458	1,362	1,363	4,176	3,848	1,008	38,96
175a	CHCl ₃	1,289	1,445	1,378	1,338	2,721	1,938	1,023	35,00
175b		1,280	1,460	1,367	1,348	4,155	4,747	1,013	38,88
175c		1,279	1,451	1,365	1,352	4,816	5,037	1,013	49,00
175d		1,279	1,455	1,368	1,354	4,181	3,851	1,011	38,44
175a	DMSO	1,290	1,445	1,381	1,336	2,713	1,924	1,023	33,41
175b		1,282	1,458	1,370	1,345	4,157	4,752	1,014	37,46
175c		1,283	1,447	1,368	1,348	4,815	5,042	1,014	50,35
175d		1,282	1,452	1,372	1,349	4,191	3,848	1,013	39,17
175a	EtOH	1,289	1,446	1,381	1,336	2,719	1,932	1,023	33,65
175b		1,282	1,458	1,370	1,345	4,154	4,750	1,014	36,77
175c		1,283	1,448	1,368	1,348	4,816	5,042	1,014	49,96
175d		1,281	1,453	1,371	1,350	4,181	3,833	1,013	39,94
176a	Fase gaseosa	1,287	1,447	1,369	1,348	2,715	1,910	1,023	41,68
176b		1,277	1,462	1,357	1,361	4,161	4,740	1,012	46,81
176c		1,275	1,455	1,356	1,364	4,805	4,988	1,012	50,39
176d		1,276	1,458	1,358	1,371	4,169	3,845	1,009	41,05
176a	CHCl ₃	1,289	1,446	1,371	1,348	2,729	1,940	1,022	39,08
176b		1,281	1,458	1,361	1,356	4,163	4,750	1,014	45,44
176c		1,280	1,449	1,361	1,359	4,804	5,002	1,014	51,71
176d		1,280	1,454	1,363	1,364	4,180	3,859	1,012	39,59
176a	DMSO	1,290	1,445	1,374	1,346	2,708	1,912	1,024	36,38
176b		1,282	1,457	1,362	1,354	4,163	4,765	1,015	43,58
176c		1,284	1,446	1,362	1,356	4,803	5,003	1,015	56,35
176d		1,282	1,451	1,365	1,359	4,191	3,846	1,013	41,06
176a	EtOH	1,290	1,445	1,374	1,347	2,710	1,915	1,024	41,05
176b		1,282	1,457	1,361	1,355	4,178	4,780	1,015	44,96
176c		1,283	1,446	1,362	1,357	4,803	5,010	1,015	52,49
176d		1,282	1,452	1,364	1,360	4,188	3,841	1,013	41,79

Table A40. ϕ , ψ , and ω dihedral angles ($^{\circ}$) for structures **158, 160, 162-164, and 168-171**

Structure	Gas phase		Chloroform		Dimethyl sulfoxide		Ethanol	
	ϕ	ψ	ϕ	ψ	ϕ	ψ	ϕ	ψ
158a	44.1	28.2	43.3	30.1	41.4	28.4	42.4	29.2
160a	38.4	30.4	35.0	30.8	34.9	21.4	35.3	28.6
162a	43.6	---	41.5	---	38.1	---	40.0	---
163a	45.6	---	42.9	---	41.0	---	42.1	---
164a	38.9	---	43.1	---	34.8	---	35.0	---
168a	45.1	19.8	42.1	17.1	40.9	16.8	41.5	18.3
169a	40.2	21.4	39.3	16.4	37.1	3.6	37.1	6.1
170a	47.4	10.9	43.9	10.7	43.0	8.2	43.2	10.2
171a	40.8	16.3	36.4	17.1	37.6	3.0	36.7	16.5

Structure	Gas phase		Chloroform		Dimethyl sulfoxide		Ethanol	
	ϕ	ψ	ϕ	ψ	ϕ	ψ	ϕ	ψ
158g	44.2	37.2	42.3	35.9	40.2	34.4	41.0	35.7
160g	39.5	36.2	36.2	35.6	35.3	29.6	36.1	34.8
162g	43.1	---	40.7	---	37.1	---	38.0	---
163g	45.4	---	42.0	---	40.2	---	40.7	---
164g	39.3	---	35.9	---	34.9	---	35.3	---
168g	44.4	38.7	43.1	36.6	41.7	35.8	42.1	36.8
169g	39.4	38.3	37.0	37.0	35.1	35.9	35.3	36.9
170g	46.3	41.5	42.2	39.7	41.0	38.6	41.1	39.8
171g	41.9	42.1	39.3	40.6	37.4	39.0	37.6	40.6

Table A41. ϕ , ψ , and ω dihedral angles ($^{\circ}$) for structures **161, 165-167, and 172-176**

Struct.	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	ϕ	ψ	ω	ϕ	ψ	ω	ϕ	ψ	ω	ϕ	ψ	ω
161	39.4	12.6	41.5	37.1	9.7	39.8	35.7	8.7	38.8	35.3	9.2	39.2
165	40.8	---	---	38.1	---	---	36.6	---	---	37.2	---	---
166	43.4	---	---	41.2	---	---	39.7	---	---	40.0	---	---
167	36.1	---	---	34.1	---	---	31.4	---	---	30.7	---	---
172	45.1	16.4	41.2	42.2	11.3	39.2	41.2	10.4	37.8	41.2	11.2	39.1
173	44.7	22.4	37.9	43.1	22.4	37.2	40.9	10.5	36.0	42.1	13.2	36.9
174	46.6	8.9	42.8	44.0	9.6	38.9	42.2	6.8	36.9	41.7	0.4	41.3
175	37.4	28.1	38.4	35.0	28.7	37.9	33.4	18.5	35.7	33.7	19.5	36.9
176	41.7	8.0	42.6	39.1	7.4	43.0	36.4	2.1	36.6	36.4	1.6	37.4

Table A42. X----H-X(Y) and X----X(Y) distances (Å) for structures **121-123, 158, and 160-176**

Struct.	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	O---H	H-N	O---N	O---H	H-N	O---N	O---H	H-N	O---N	O---H	H-N	O---N
158a	1.898	1.019	2.678	1.926	1.018	2.694	1.942	1.018	2.704	1.948	1.018	2.707
160a	1.886	1.020	2.671	1.912	1.019	2.684	1.930	1.019	2.698	1.939	1.019	2.699
162a	1.910	1.017	2.682	1.948	1.017	2.704	1.958	1.017	2.711	1.974	1.016	2.721
163a	1.912	1.017	2.683	1.949	1.017	2.704	1.969	1.016	2.718	1.977	1.016	2.721
164a	1.902	1.018	2.676	1.931	1.018	2.694	1.953	1.017	2.709	1.959	1.017	2.711
168a	1.901	1.019	2.684	1.919	1.018	2.695	1.943	1.018	2.708	1.945	1.018	2.707
169a	1.895	1.019	2.679	1.917	1.019	2.693	1.933	1.019	2.705	1.945	1.019	2.711
170a	1.894	1.019	2.680	1.931	1.018	2.700	1.941	1.018	2.708	1.952	1.018	2.712
171a	1.882	1.020	2.672	1.913	1.019	2.686	1.931	1.019	2.703	1.932	1.019	2.698

Struct.	O-H	H---N	O---N	O-H	H---N	O---N	O-H	H---N	O---N	O-H	H---N	O---N
158g	0.999	1.694	2.584	1.004	1.670	2.568	1.006	1.653	2.559	1.005	1.672	2.570
160g	1.005	1.669	2.568	1.011	1.637	2.546	1.016	1.612	2.533	1.012	1.639	2.548
162g	1.002	1.683	2.579	1.009	1.649	2.558	1.014	1.621	2.542	1.012	1.638	2.552
163g	1.000	1.690	2.583	1.007	1.654	2.562	1.011	1.636	2.551	1.011	1.645	2.557
164g	1.007	1.660	2.562	1.016	1.619	2.538	1.020	1.598	2.527	1.019	1.613	2.535
168g	1.000	1.689	2.580	1.003	1.673	2.569	1.006	1.655	2.559	1.004	1.676	2.571
169g	1.005	1.667	2.564	1.009	1.645	2.551	1.013	1.623	2.538	1.013	1.623	2.538
170g	0.994	1.720	2.598	0.999	1.695	2.581	1.002	1.672	2.567	0.998	1.708	2.589
171g	0.998	1.704	2.587	1.002	1.680	2.571	1.007	1.651	2.554	1.001	1.695	2.580

Struct.	O---H	H-O	O---O	O---H	H-O	O---O	O---H	H-O	O---O	O---H	H-O	O---O
121	1.709	0.987	2.577	1.698	0.989	2.568	1.673	0.990	2.556	1.731	0.986	2.590
122	1.713	0.987	2.580	1.703	0.988	2.573	1.677	0.990	2.559	1.744	0.985	2.600
123	1.706	0.988	2.573	1.691	0.990	2.562	1.662	0.992	2.548	1.736	0.987	2.592

Struct.	N---H	H-N	N---N	N---H	H-N	N---N	N---H	H-N	N---N	N---H	H-N	N---N
161	1.904	1.024	2.711	1.920	1.023	2.718	1.929	1.023	2.722	1.933	1.023	2.725
165	1.933	1.021	2.723	1.960	1.019	2.739	1.970	1.019	2.743	1.979	1.018	2.751
166	1.941	1.020	2.729	1.972	1.018	2.746	1.983	1.018	2.751	1.994	1.017	2.760
167	1.915	1.022	2.712	1.939	1.021	2.725	1.945	1.021	2.727	1.951	1.021	2.732
172	1.928	1.022	2.723	1.947	1.021	2.733	1.949	1.021	2.732	1.963	1.021	2.743
173	1.922	1.022	2.718	1.938	1.022	2.725	1.931	1.022	2.722	1.960	1.021	2.741
174	1.928	1.021	2.724	1.941	1.022	2.728	1.937	1.023	2.724	1.953	1.021	2.738
175	1.900	1.024	2.701	1.938	1.023	2.721	1.924	1.023	2.713	1.932	1.023	2.719
176	1.910	1.023	2.715	1.940	1.022	2.729	1.912	1.024	2.708	1.915	1.024	2.710

Table A43. Aromaticity indices: $\Sigma \Delta N$, I , $A_{P_{Oz,KP}}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **121-123, 158, and 160-176** in chloroform.

Structure	$\Sigma \Delta N$	I	$A_{P_{Oz,KP}}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$	$HOMHED$
158a	57.42	69.40	65.69	0.171	48.18	0.94	0.90	0.89
160a	61.38	68.73	68.94	0.161	51.21	0.94	0.90	0.88
162a	67.07	73.07	73.66	0.140	57.58	0.96	0.92	0.91
163a	67.84	73.48	74.29	0.141	57.27	0.96	0.93	0.91
164a	63.87	71.03	71.14	0.135	59.09	0.95	0.91	0.90
168a	52.54	66.83	61.71	0.183	44.55	0.92	0.88	0.88
169a	56.16	66.76	64.73	0.174	47.27	0.92	0.88	0.87
170a	41.18	60.81	52.31	0.212	35.76	0.88	0.84	0.84
171a	45.36	61.77	55.81	0.201	39.09	0.89	0.85	0.84
158g	27.43	51.02	40.66	-0.125	47.92	0.57	0.82	0.82
160g	31.68	53.22	44.26	-0.113	52.92	0.63	0.84	0.83
162g	20.37	45.96	35.14	-0.143	40.42	0.52	0.78	0.78
163g	19.93	45.51	34.69	-0.145	39.58	0.51	0.77	0.77
164g	24.16	47.69	38.32	-0.132	45.00	0.58	0.79	0.79
168g	29.45	52.28	42.33	-0.120	50.00	0.59	0.83	0.83
169g	32.37	53.72	44.90	-0.111	53.75	0.64	0.84	0.83
170g	34.27	55.38	46.29	-0.108	55.00	0.62	0.85	0.85
171g	36.18	56.28	48.00	-0.102	57.50	0.66	0.86	0.85
121	28.84	54.30	39.34	0.174	45.63	0.65	0.83	0.83
122	28.05	53.88	38.58	0.176	45.00	0.64	0.83	0.83
123	30.46	55.26	40.84	0.169	47.19	0.69	0.84	0.84
161	36.33	50.22	54.63	0.121	51.60	0.88	0.89	0.87
165	35.45	46.73	52.49	0.127	49.20	0.86	0.87	0.85
166	33.82	46.86	51.25	0.130	48.00	0.86	0.87	0.86
167	40.65	45.99	56.38	0.116	53.60	0.86	0.87	0.85
172	38.73	49.63	50.23	0.133	46.80	0.88	0.88	0.87
173	36.33	51.32	52.71	0.126	49.60	0.89	0.89	0.88
174	29.41	48.37	47.36	0.141	43.60	0.87	0.88	0.87
175	41.03	51.44	56.36	0.116	53.60	0.89	0.89	0.88
176	32.41	48.91	49.83	0.134	46.40	0.87	0.88	0.87

Table A44. Aromaticity indices: $\Sigma \Delta N$, I , $A_{P_{Oz,KP}}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **121-123, 158, and 160-176** in dimethyl sulfoxide.

Structure	$\Sigma \Delta N$	I	$A_{P_{Oz,KP}}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$	$HOMHED$
158a	58.23	69.55	66.34	0.169	48.79	0.94	0.90	0.89
160a	61.38	68.73	68.94	0.161	51.21	0.94	0.90	0.88
162a	66.69	73.22	73.38	0.133	59.70	0.96	0.93	0.91
163a	68.01	74.05	74.41	0.134	59.39	0.96	0.93	0.91
164a	63.75	71.18	71.05	0.127	61.52	0.95	0.92	0.90
168a	52.54	66.83	61.71	0.183	44.55	0.92	0.88	0.88
169a	57.25	67.14	65.58	0.171	48.18	0.93	0.89	0.88
170a	42.28	61.37	53.16	0.209	36.67	0.88	0.85	0.85
171a	46.09	62.41	56.40	0.199	39.70	0.89	0.85	0.85
158g	28.77	51.78	41.69	-0.122	49.17	0.58	0.83	0.82
160g	33.01	53.98	45.28	-0.110	54.17	0.64	0.84	0.84
162g	22.25	47.01	36.58	-0.138	42.50	0.54	0.79	0.78
163g	20.01	45.78	34.69	-0.144	40.00	0.52	0.78	0.77
164g	25.04	48.16	38.92	-0.130	45.83	0.58	0.80	0.79
168g	30.78	53.03	43.36	-0.117	51.25	0.60	0.84	0.83
169g	34.56	54.96	46.53	-0.106	55.83	0.65	0.85	0.84
170g	35.13	55.87	46.90	-0.106	55.83	0.63	0.86	0.85
171g	37.27	56.99	48.83	-0.099	58.75	0.67	0.86	0.86
121	29.94	55.15	40.22	0.171	46.56	0.66	0.84	0.84
122	29.69	54.91	39.97	0.172	46.25	0.65	0.84	0.84
123	32.46	56.63	42.38	0.164	48.75	0.69	0.85	0.85
161	37.00	50.77	55.33	0.119	52.40	0.88	0.89	0.88
165	37.85	47.47	54.22	0.122	51.20	0.87	0.87	0.86
166	36.22	47.68	52.97	0.125	50.00	0.87	0.87	0.86
167	42.32	46.46	57.54	0.110	56.00	0.87	0.87	0.85
172	39.77	50.85	51.68	0.129	48.40	0.88	0.89	0.88
173	37.00	51.44	53.17	0.125	50.00	0.89	0.89	0.88
174	30.99	49.19	48.57	0.138	44.80	0.87	0.88	0.87
175	44.07	52.23	58.54	0.110	56.00	0.89	0.90	0.88
176	36.05	50.52	52.47	0.127	49.20	0.88	0.89	0.88

Table A45. Aromaticity indices: $\Sigma \Delta N$, I , $A_{Poz.KP}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **121-123**, **158**, and **160-176** in ethanol.

Structure	$\Sigma \Delta N$	I_5	$A_{Poz.KP}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$	$HOMHED$
158a	65.09	74.18	71.90	0.151	54.24	0.96	0.93	0.92
160a	67.24	72.75	73.65	0.143	56.67	0.95	0.92	0.91
162a	72.12	78.05	77.69	0.112	66.06	0.97	0.95	0.93
163a	72.90	78.62	78.33	0.113	65.76	0.98	0.95	0.94
164a	67.66	74.39	74.15	0.110	66.67	0.96	0.93	0.91
168a	59.92	71.63	67.67	0.164	50.30	0.95	0.91	0.91
169a	63.60	71.02	70.67	0.155	53.03	0.95	0.91	0.90
170a	46.51	64.48	56.60	0.198	40.00	0.90	0.87	0.87
171a	51.14	65.74	60.49	0.186	43.64	0.91	0.88	0.87
158g	25.10	49.18	38.51	-0.133	44.58	0.53	0.80	0.80
160g	29.55	51.71	42.33	-0.120	50.00	0.59	0.83	0.82
162g	17.80	44.13	32.78	-0.151	37.08	0.48	0.76	0.76
163g	16.81	43.52	31.94	-0.154	35.83	0.46	0.76	0.76
164g	21.48	46.12	35.98	-0.140	41.67	0.54	0.78	0.77
168g	26.46	50.19	39.80	-0.129	46.25	0.55	0.81	0.81
169g	30.46	52.43	43.19	-0.117	51.25	0.61	0.83	0.83
170g	31.58	53.58	43.96	-0.116	51.67	0.58	0.84	0.84
171g	34.27	54.97	46.29	-0.108	55.00	0.63	0.85	0.85
121	29.65	55.00	39.93	0.172	46.25	0.65	0.84	0.84
122	28.66	54.22	38.96	0.175	45.31	0.63	0.83	0.84
123	30.83	55.46	40.97	0.169	47.19	0.67	0.84	0.84
161	36.91	50.77	55.33	0.119	52.40	0.88	0.89	0.88
165	37.89	47.87	54.17	0.122	51.20	0.87	0.88	0.86
166	35.22	47.51	52.23	0.127	49.20	0.87	0.87	0.86
167	41.97	46.44	57.29	0.108	56.80	0.87	0.87	0.85
172	39.77	50.72	51.22	0.130	48.00	0.88	0.89	0.88
173	36.91	51.77	53.17	0.125	50.00	0.89	0.89	0.88
174	28.84	47.94	46.90	0.142	43.20	0.86	0.87	0.87
175	43.12	51.29	57.85	0.112	55.20	0.89	0.89	0.88
176	35.71	50.36	52.18	0.128	48.80	0.88	0.89	0.88

Table A46. Relative electronic energies (ΔE), enthalpies (ΔH), and free energies (ΔG)^a (kcal mol⁻¹) in gas phase, chloroform, dimethyl sulfoxide, and ethanol for structures **121-123**, **158**, and **160-176**.

Struct.	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG	ΔE	ΔH	ΔG
158a	0.00	0.00	0.00	-15.94	-15.82	-14.70	-15.09	-15.16	-14.81	-16.82	-16.93	-16.29
160a	0.00	0.00	0.00	-17.06	-16.89	-16.31	-16.81	-16.70	-16.06	-17.32	-17.53	-17.80
162a	0.00	0.00	0.00	-11.30	-11.35	-11.10	-10.52	-10.45	-10.08	-12.18	-12.25	-11.97
163a	0.00	0.00	0.00	-11.85	-11.89	-11.56	-11.61	-11.66	-11.21	-13.47	-13.57	-13.09
164a	0.00	0.00	0.00	-13.18	-13.13	-12.70	-13.52	-13.51	-13.02	-14.13	-14.26	-14.00
168a	0.00	0.00	0.00	-15.28	-15.38	-14.94	-13.90	-13.95	-13.67	-15.41	-15.57	-15.25
169a	0.00	0.00	0.00	-16.44	-16.51	-16.48	-15.65	-15.75	-16.53	-15.97	-16.03	-16.15
170a	0.00	0.00	0.00	-17.06	-17.15	-16.60	-16.86	-16.89	-16.32	-17.23	-17.55	-17.08
171a	0.00	0.00	0.00	-18.63	-18.33	-17.51	-19.43	-19.37	-18.50	-18.52	-18.59	-17.91
158g	0.00	0.00	0.00	-14.63	-14.84	-13.76	-13.30	-13.57	-13.05	-14.46	-14.95	-14.26
160g	0.00	0.00	0.00	-15.58	-15.64	-14.58	-14.72	-14.85	-14.31	-14.75	-15.14	-14.36
162g	0.00	0.00	0.00	-9.19	-9.49	-10.03	-7.72	-7.89	-8.05	-8.68	-9.05	-9.39
163g	0.00	0.00	0.00	-9.84	-9.98	-9.77	-8.93	-9.08	-8.81	-10.05	-10.40	-10.18
164g	0.00	0.00	0.00	-10.88	-11.09	-10.91	-10.47	-10.78	-10.51	-10.39	-10.91	-10.80
168g	0.00	0.00	0.00	-13.95	-14.05	-13.45	-12.07	-12.07	-11.59	-13.11	-13.41	-13.06
169g	0.00	0.00	0.00	-14.94	-15.02	-14.82	-13.58	-13.65	-13.51	-13.51	-13.82	-13.31
170g	0.00	0.00	0.00	-15.37	-15.73	-15.12	-14.42	-14.90	-14.83	-14.53	-15.22	-14.87
171g	0.00	0.00	0.00	-16.93	-17.15	-16.08	-16.73	-17.15	-16.71	-15.70	-16.27	-15.54
121	0.00	0.00	0.00	-8.47	-8.57	-8.53	-8.69	-8.73	-8.66	-8.65	-8.79	-8.76
122	0.00	0.00	0.00	-9.06	-9.22	-9.33	-9.82	-10.01	-10.22	-9.90	-10.21	-10.28
123	0.00	0.00	0.00	-10.40	-10.47	-10.30	-11.85	-11.95	-11.91	-10.75	-10.95	-11.28
161	0.00	0.00	0.00	-20.68	-20.61	-19.81	-17.10	-17.08	-16.23	-18.20	-18.24	-17.34
165	0.00	0.00	0.00	-10.78	-10.78	-10.30	-8.22	-8.25	-7.65	-10.11	-10.09	-9.64
166	0.00	0.00	0.00	-11.33	-11.46	-11.46	-9.36	-9.50	-9.27	-11.41	-11.50	-11.34
167	0.00	0.00	0.00	-12.50	-12.70	-12.67	-10.85	-11.41	-11.78	-12.02	-12.63	-12.90
172	0.00	0.00	0.00	-19.62	-19.47	-18.12	-15.52	-15.58	-14.59	-17.69	-17.66	-16.96
173	0.00	0.00	0.00	-20.84	-21.03	-20.19	-18.10	-18.17	-16.80	-20.42	-20.54	-19.57
174	0.00	0.00	0.00	-23.21	-23.14	-21.79	-21.25	-21.53	-21.07	-21.76	-22.32	-21.80
175	0.00	0.00	0.00	-21.70	-21.87	-21.49	-19.37	-19.48	-18.63	-20.70	-21.09	-20.20
176	0.00	0.00	0.00	-25.11	-25.54	-24.37	-24.15	-24.69	-25.24	-23.34	-24.10	-24.34

^a Relative in every case to the electronic energy, enthalpy and free energy, respectively, calculated in the gas phase.

Table A47. X---H---X(Y) and X---X(Y) distances (Å) for transition structures **TS₁₂₁₋₁₂₃**, **TS₁₆₁**, **TS₁₆₅₋₁₆₇**, and **TS₁₇₂₋₁₇₆**

Struct.	Gas phase			Chloroform			Dimethyl sulfoxide			Ethanol		
	N---H	H---O	N---O	N---H	H---O	N---O	N---H	H---O	N---O	N---H	H---O	N---O
TS_{158a/158g}	1.270	1.197	2.394	1.282	1.186	2.396	1.290	1.179	2.398	1.293	1.177	2.398
TS_{160a/160g}	1.279	1.189	2.395	1.295	1.175	2.398	1.299	1.170	2.398	1.308	1.165	2.400
TS_{162a/162g}	1.271	1.196	2.394	1.295	1.175	2.398	1.303	1.169	2.400	1.312	1.162	2.402
TS_{163a/163g}	1.268	1.199	2.393	1.289	1.180	2.397	1.296	1.174	2.399	1.306	1.167	2.401
TS_{164a/164g}	1.280	1.189	2.395	1.309	1.163	2.400	1.319	1.155	2.403	1.330	1.148	2.406
TS_{168a/168g}	1.274	1.194	2.394	1.283	1.186	2.395	1.291	1.178	2.397	1.297	1.174	2.398
TS_{169a/169g}	1.283	1.187	2.395	1.295	1.175	2.396	1.303	1.168	2.398	1.310	1.164	2.399
TS_{170a/170g}	1.276	1.190	2.392	1.287	1.180	2.393	1.294	1.173	2.394	1.299	1.172	2.395
TS_{171a/171g}	1.279	1.188	2.392	1.294	1.174	2.394	1.302	1.167	2.396	1.308	1.165	2.397
	O---H	H---O	O---O	O---H	H---O	O---O	O---H	H---O	O---O	O---H	H---O	O---O
TS₁₂₁	1.199	1.199	2.345	1.198	1.198	2.344	1.197	1.197	2.345	1.199	1.199	2.345
TS₁₂₂	1.200	1.198	2.345	1.199	1.196	2.344	1.197	1.197	2.345	1.199	1.199	2.345
TS₁₂₃	1.200	1.198	2.345	1.198	1.198	2.344	1.197	1.197	2.345	1.199	1.199	2.345
	N---H	H---N	N---N	N---H	H---N	N---N	N---H	H---N	N---N	N---H	H---N	N---N
TS₁₆₁	1.271	1.271	2.439	1.267	1.275	2.439	1.272	1.272	2.440	1.272	1.272	2.440
TS₁₆₅	1.273	1.273	2.440	1.273	1.273	2.441	1.273	1.274	2.441	1.274	1.274	2.443
TS₁₆₆	1.273	1.272	2.439	1.273	1.273	2.441	1.273	1.273	2.441	1.273	1.273	2.442
TS₁₆₇	1.273	1.273	2.441	1.273	1.273	2.441	1.274	1.274	2.442	1.274	1.274	2.443
TS₁₇₂	1.271	1.271	2.439	1.266	1.275	2.438	1.272	1.272	2.439	1.272	1.272	2.440
TS₁₇₃	1.271	1.272	2.440	1.272	1.272	2.440	1.269	1.273	2.439	1.274	1.273	2.441
TS₁₇₄	1.275	1.267	2.439	1.268	1.275	2.439	1.266	1.280	2.441	1.265	1.282	2.442
TS₁₇₅	1.270	1.270	2.439	1.270	1.270	2.439	1.275	1.270	2.440	1.271	1.271	2.440
TS₁₇₆	1.271	1.271	2.439	1.272	1.272	2.440	1.272	1.272	2.439	1.274	1.274	2.440

Table A48. Aromaticity indices: $\Sigma\Delta N$, I , $A_{Poz.KP}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **TS**₁₂₁₋₁₂₃, **TS**₁₆₁, **TS**₁₆₅₋₁₆₇, and **TS**₁₇₂₋₁₇₆ in chloroform.

Structure	$\Sigma\Delta N$	I	$A_{Poz.KP}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$	$HOMHED$
TS _{158a/158g}	67.92	75.02	88.78	-0.020	93.94	0.87	0.96	0.95
TS _{160a/160g}	65.99	72.14	88.36	-0.024	92.73	0.87	0.95	0.93
TS _{162a/162g}	54.82	65.97	85.13	-0.053	83.94	0.81	0.92	0.91
TS _{163a/163g}	55.07	66.59	85.38	-0.052	84.24	0.81	0.92	0.91
TS _{164a/164g}	53.54	63.96	85.15	-0.055	83.33	0.81	0.91	0.89
TS _{168a/168g}	70.69	76.66	89.43	-0.013	96.06	0.88	0.97	0.95
TS _{169a/169g}	68.33	73.72	89.04	-0.018	94.55	0.88	0.95	0.94
TS _{170a/170g}	80.84	82.58	91.88	0.012	96.36	0.91	0.98	0.97
TS _{171a/171g}	77.62	79.09	91.28	0.005	98.48	0.91	0.97	0.96
TS ₁₂₁	96.17	96.34	96.74	0.000	100	0.91	0.99	0.99
TS ₁₂₂	96.44	96.82	96.97	-0.002	99.37	0.91	0.99	0.99
TS ₁₂₃	93.45	93.74	94.43	0.000	100	0.93	0.99	0.98
TS ₁₆₁	70.98	70.04	78.43	0.000	100	0.97	0.97	0.94
TS ₁₆₅	68.69	67.97	76.93	0.000	100	0.96	0.96	0.94
TS ₁₆₆	70.04	69.33	77.92	0.000	100	0.97	0.97	0.94
TS ₁₆₇	60.02	59.11	70.55	0.000	100	0.93	0.93	0.90
TS ₁₇₂	77.65	77.23	83.38	-0.001	99.60	0.98	0.98	0.96
TS ₁₇₃	77.29	76.88	83.13	-0.002	99.20	0.98	0.98	0.96
TS ₁₇₄	81.65	81.02	86.33	0.000	100	0.99	0.99	0.97
TS ₁₇₅	69.64	68.67	77.44	0.000	100	0.96	0.96	0.94
TS ₁₇₆	76.31	75.53	82.38	0.000	100	0.98	0.98	0.96

Table A49. Aromaticity indices: $\Sigma\Delta N$, I , $A_{Poz.KP}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **TS**₁₂₁₋₁₂₃, **TS**₁₆₁, **TS**₁₆₅₋₁₆₇, and **TS**₁₇₂₋₁₇₆ in dimethyl sulfoxide.

Structure	$\Sigma\Delta N$	I_5	$A_{Poz.KP}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$	$HOMHED$
TS _{158a/158g}	66.18	74.21	72.45	-0.024	92.73	0.86	0.96	0.94
TS _{160a/160g}	65.09	71.81	71.57	-0.026	92.12	0.86	0.95	0.93
TS _{162a/162g}	52.32	64.45	61.36	-0.059	82.12	0.80	0.91	0.90
TS _{163a/163g}	52.86	64.98	61.77	-0.058	82.42	0.80	0.91	0.90
TS _{164a/164g}	51.04	62.48	60.32	-0.062	81.21	0.79	0.90	0.88
TS _{168a/168g}	69.20	75.99	74.96	-0.017	94.85	0.87	0.96	0.95
TS _{169a/169g}	67.60	73.29	73.65	-0.020	93.94	0.87	0.95	0.94
TS _{170a/170g}	79.08	81.90	82.95	0.008	97.58	0.91	0.98	0.97
TS _{171a/171g}	76.12	78.60	80.57	0.001	99.70	0.90	0.97	0.96
TS ₁₂₁	96.71	96.85	97.20	0.000	100	0.91	0.99	0.99
TS ₁₂₂	97.25	97.60	97.65	-0.001	99.69	0.90	0.99	0.99
TS ₁₂₃	93.99	94.25	94.88	0.000	100	0.92	0.99	0.98
TS ₁₆₁	70.98	70.04	78.43	0.000	100	0.97	0.97	0.94
TS ₁₆₅	67.47	66.61	75.96	0.000	100	0.96	0.96	0.93
TS ₁₆₆	69.42	68.66	77.43	0.000	100	0.96	0.96	0.94
TS ₁₆₇	58.81	57.74	69.57	0.000	100	0.93	0.93	0.90
TS ₁₇₂	78.36	77.60	83.87	0.000	100	0.98	0.98	0.97
TS ₁₇₃	77.03	76.22	82.88	0.000	100	0.98	0.98	0.96
TS ₁₇₄	81.73	81.04	86.35	0.000	100	0.99	0.99	0.97
TS ₁₇₅	69.03	67.99	76.95	0.000	100	0.96	0.96	0.94
TS ₁₇₆	75.70	74.85	81.89	0.000	100	0.98	0.98	0.96

Table A50. Aromaticity indices: $\Sigma\Delta N$, I_5 , $A_{Poz.KP}$, Q , λ , $HOMA$, $HOMED$, and $HOMHED$, calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level for structures **TS₁₂₁₋₁₂₃**, **TS₁₆₁**, **TS₁₆₅₋₁₆₇**, and **TS₁₇₂₋₁₇₆** in ethanol.

Structure	$\Sigma\Delta N$	I_5	$A_{Poz.KP}$	Q	λ	$HOMA$	$HOMED$	$HOMHED$
TS_{158a/158g}	60.35	70.97	67.63	-0.040	87.88	0.82	0.94	0.93
TS_{160a/160g}	59.98	69.36	67.39	-0.040	87.88	0.83	0.94	0.92
TS_{162a/162g}	45.80	61.16	55.93	-0.077	76.67	0.74	0.89	0.88
TS_{163a/163g}	46.04	61.24	56.12	-0.077	76.67	0.74	0.89	0.88
TS_{164a/164g}	45.77	59.99	55.95	-0.076	76.97	0.75	0.88	0.87
TS_{168a/168g}	62.87	72.48	69.72	-0.034	89.70	0.83	0.95	0.94
TS_{169a/169g}	62.49	70.86	69.48	-0.034	89.70	0.84	0.94	0.93
TS_{170a/170g}	73.96	79.33	78.77	-0.006	98.18	0.88	0.97	0.96
TS_{171a/171g}	72.01	76.62	77.23	-0.010	96.97	0.88	0.96	0.95
TS₁₂₁	98.34	98.41	98.58	0.000	100	0.90	1.00	0.99
TS₁₂₂	98.87	99.10	99.27	-0.001	99.69	0.89	1.00	0.99
TS₁₂₃	95.06	95.27	95.78	0.000	100	0.91	0.99	0.98
TS₁₆₁	70.36	69.36	77.94	0.000	100	0.97	0.97	0.94
TS₁₆₅	68.08	67.29	76.45	0.000	100	0.96	0.96	0.93
TS₁₆₆	69.42	68.66	77.43	0.000	100	0.96	0.96	0.94
TS₁₆₇	58.81	57.74	69.57	0.000	100	0.93	0.93	0.90
TS₁₇₂	78.36	77.60	83.87	0.000	100	0.98	0.98	0.97
TS₁₇₃	78.00	77.58	83.63	-0.002	99.20	0.98	0.98	0.97
TS₁₇₄	82.71	82.06	87.09	-0.001	99.60	0.99	0.99	0.98
TS₁₇₅	69.03	67.99	76.95	0.000	100	0.96	0.96	0.94
TS₁₇₆	75.70	75.18	81.90	0.001	99.60	0.98	0.98	0.96

Table A51. ϕ and ψ dihedral angles ($^\circ$) for transition structures **TS_{158a/158g}**, **TS_{160a/160g}**, **TS_{162a/162g}**-**TS_{164a/164g}**, and **TS_{168a/168g}**-**TS_{171a/171g}**

Struct.	Gas phase		Chloroform		Dimethyl sulfoxide		Ethanol	
	ϕ	ψ	ϕ	ψ	ϕ	ψ	ϕ	ψ
TS_{158a/158g}	43.0	28.9	39.7	26.5	38.1	13.9	38.8	26.5
TS_{160a/160g}	36.3	29.4	34.4	27.5	32.8	26.9	33.9	27.6
TS_{162a/162g}	40.3	---	36.1	---	35.2	---	35.8	---
TS_{163a/163g}	42.7	---	40.4	---	38.5	---	39.2	---
TS_{164a/164g}	36.0	---	32.2	---	31.8	---	32.1	---
TS_{168a/168g}	44.0	31.5	43.6	33.1	40.5	27.5	41.5	28.7
TS_{169a/169g}	37.6	32.7	34.5	34.8	33.2	29.2	33.4	30.8
TS_{170a/170g}	44.5	26.9	42.2	27.3	40.4	25.3	41.1	27.0
TS_{171a/171g}	38.9	29.2	35.3	29.0	34.3	27.0	34.7	28.7

Table A52. ϕ , ψ , and ω dihedral angles ($^{\circ}$) for transition structures **TS₁₆₁**, **TS₁₆₅-TS₁₆₇**, and **TS₁₇₂-TS₁₇₆**

Struct.	ϕ	ψ	ω	ϕ	ψ	ω	ϕ	ψ	ω	ϕ	ψ	ω
TS₁₆₁	35.3	31.2	31.1	31.6	30.7	25.8	30.0	23.9	23.9	29.3	24.7	24.7
TS₁₆₅	37.1	---	---	34.9	---	---	33.0	---	---	33.6	---	---
TS₁₆₆	40.1	---	---	37.2	---	---	34.7	---	---	35.2	---	---
TS₁₆₇	32.5	---	---	27.0	---	---	25.3	---	---	24.7	---	---
TS₁₇₂	41.1	29.7	29.6	39.4	30.9	26.0	36.9	23.0	22.8	38.2	24.2	23.3
TS₁₇₃	40.3	32.1	30.0	38.5	31.2	27.8	36.2	27.0	23.4	35.0	30.5	27.2
TS₁₇₄	43.0	27.0	26.0	38.7	25.0	22.4	37.2	20.2	13.4	37.8	21.1	12.5
TS₁₇₅	33.9	31.8	31.8	31.1	30.1	30.1	28.9	26.1	21.7	28.6	27.0	27.0
TS₁₇₆	38.2	28.7	28.7	35.7	23.4	23.4	32.8	21.5	21.5	34.0	24.2	22.3