

*Síntesis y caracterización del Cis-4, 6-Dimetil-4, 6-Dideutero-1, 3-Ditiano, R-2-Benzoíl-Trans-4,6- Dimetil-Cis-4, 6-Dideutero-1, 3-Ditiano y R-2-Difenilfosfinoíl- Trans-4, 6-Dimetil-Cis-4, 6-Dideutero-1,3-Ditiano**

Karla Elizabeth Ramírez Gualito

Centro de Investigación de Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Instituto Politécnico Nacional

E-mail: probeta02@yahoo.com.mx

Asesor: Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo & Dra. Delia Quintana Zavala

[Recibido: Abril de 2005. Aceptado: Mayo de 2005](#)

RESUMEN

Con la finalidad de explicar el efecto anomérico en el segmento *S-C-P* donde participan átomos de la tercera fila de la tabla periódica y cuya característica es tener un efecto muy estable, se busca obtener más información sobre la naturaleza del puente de hidrógeno propuesto. A fin de explicar el origen de este efecto, se decidió estudiar la interacción *CH—OX* mediante la sustitución isotópica del átomo de hidrógeno por el de *deuterio* a través de la síntesis del *4,6-dimetil-1,3-ditiano deuterado* en las posiciones 4 y 6, preparando dos derivados de esta molécula, en los cuales se estudió dicha interacción y se realizó un estudio minucioso de la topología descrita por la Teoría de Átomos en Moléculas.

Palabras clave: efecto anomérico, puente de hidrógeno, sustitución isotópica, Teoría de átomos en moléculas

ABSTRACT

Focusing in the explanation of the anomeric effect in the *S-C-P* segment where atoms of the third row of the periodic table participate, and whose characteristic is having a very stable effect, it is intended to obtain more information on the nature of the hydrogen bridge proposed. In order to explain the origin of this effect, it was decided to study the interaction *CH—OX* through the isotopic substitution of the atom of hydrogen by that of *deuterium* through the synthesis of *4,6-dimetil-1,3-ditiano deuterated* in positions 4 and 6, preparing two derivatives of this molecule, in which such interaction was studied, making a detailed study of the topology described by the Theory of Atoms in Molecules.

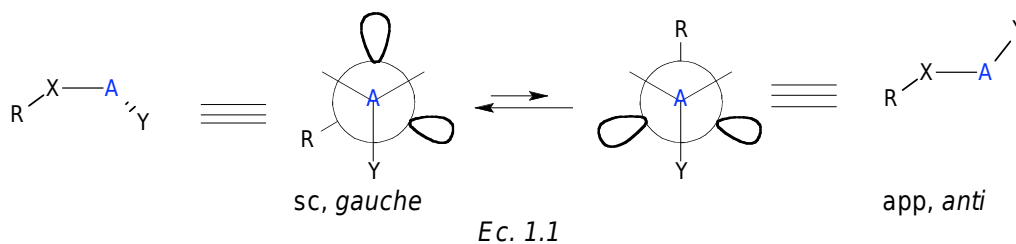
* Trabajo ganador de la Medalla "Hno. Salvador González 2005", Área Ciencias Naturales y Exactas, Nivel Licenciatura, Categoría Avanzada, *XII Jornadas de Investigación*, Universidad La Salle, Abril de 2005.

Key words: anomeric effect, hydrogen bridge, isotopic substitution, Theory of atoms in molecules.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El efecto anomérico en el segmento S-C-P es uno de los más intensos determinados hasta ahora, pues el conformero axial se estabiliza por prácticamente 3.0 kcal/mol. Este efecto anomérico llama la atención debido a que en él participan átomos de la tercera fila de la tabla periódica y por lo tanto debería ser débil.

Se define como término "Efecto Anomérico Generalizado" a la preferencia por la posición sinclinal (*sc, gauche*), sobre la antiperiplanar (*app, anti*) en segmentos R-X-A-Y, donde A es un elemento cuya electronegatividad es intermedia (C, P, S, Se, etc.), Y es un átomo con electronegatividad mayor que A (O, N, halógeno, etc.), X corresponde a un núcleo con un par de electrones no compartidos y R es un grupo alquilo o bien un átomo de hidrógeno. (Ec. 1.1)



En 1982 se describió la existencia de anomalías en la preferencia conformacional del 2-difenilfosfinoíl-1,3-ditiano.² (Ec. 1.3) Se propuso que el grupo difenilfosfinoíl del conformero axial es forzado a mantenerse próximo a los átomos de hidrógeno *syn*-diaxiales debido a interacciones tal vez de origen Coulómbico entre el oxígeno parcialmente negativo del grupo fosfinoíl y los hidrógenos parcialmente positivos de los carbonos 4 y 6 $O \cdots H(4,6-ax)$. Estas interacciones electrostáticas proporcionan una alternativa para la racionalización de las determinaciones experimentales.³

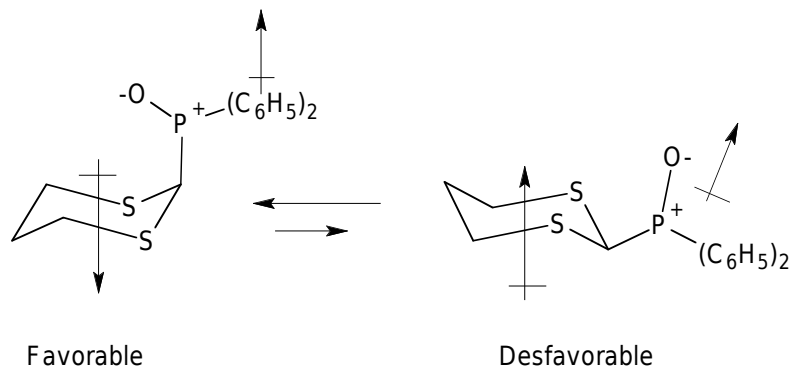
Muchas explicaciones se han dado para determinar el origen del efecto anomérico, sin embargo las racionalizaciones más aceptadas han sido las siguientes:

1. Una interacción desestabilizante entre el par de electrones no compartidos del oxígeno anular y el enlace C(1)-O en posición ecuatorial.⁴
2. Una interacción favorable entre los pares de electrones no compartidos del heteroátomo anular con el orbital de antienlace (σ^*) del sustituyente que favorece la orientación axial.⁵

LOS MODELOS UTILIZADOS PARA EXPLICAR EL EFECTO ANOMÉRICO EN EL SEGMENTO S-C-P-O SON:

1. Interacción dipolo/dipolo

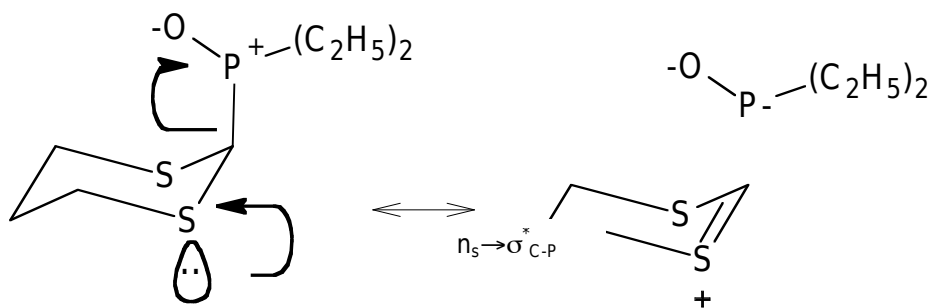
En este modelo, se propone una interacción dipolo-dipolo en donde en el conformero axial, la orientación de los dipolos originados por los sustituyentes presentes en la molécula es antiparalela, por lo que el sistema es más estable con respecto al conformero ecuatorial cuyos dipolos mantienen otra orientación. Este tipo de modelo fue establecido por Edward.¹ (Ec. 1.2)



Ec. 1.2

2. Modelo de enlace no enlace o de hiperconjugación negativa

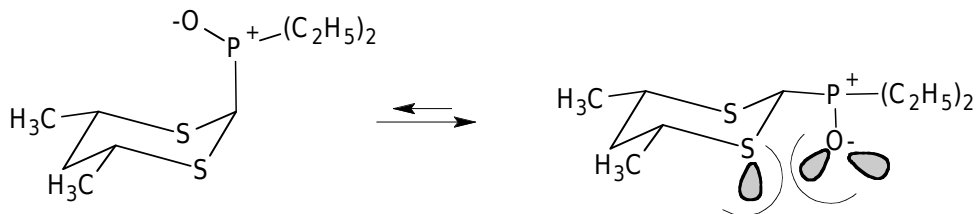
Este modelo sugiere que existe una interacción estabilizante de tipo $n_s \rightarrow \sigma_{C-P}^*$, la cual involucra dos orbitales y dos electrones y se lleva a cabo mediante la deslocalización de un par de electrones no compartidos del heteroátomo endocíclico hacia el enlace polar antiperiplanar adyacente.^{6,7} Este modelo conduce a pensar que debería existir un acortamiento del enlace C-S, lo cual le da un carácter de doble enlace y, por el contrario el enlace C-P(O) debería alargarse debido a su carácter de no enlace. (Ec. 1.3)



Ec. 1.3

3. Modelo de repulsión de los pares electrónicos o Modelo n_3/n_0

Este modelo establece que en el conformero ecuatorial existe una interacción repulsiva entre el par de electrones no compartidos del azufre y el oxígeno del grupo fosfinoilo en posición ecuatorial. Esta desestabilización es producida ya que se tienen dos orbitales ocupados de igual energía que interactúan a través del espacio y generan dos nuevos orbitales con cuatro electrones. Este modelo fue propuesto por Mikolajczyk⁸ (Ec. 1.4) por lo que el conformero menos estable es el que se observa, en este caso el axial.



Ec. 1.4

4. Modelo de interacciones electrostáticas

Todas las observaciones anteriores condujeron a proponer que el grupo difenilfosfinoilo del conformero axial es forzado a mantenerse próximo a los átomos de hidrógeno syn-diaxiales debido a interacciones tal vez de origen Coulómbico entre el oxígeno parcialmente negativo del grupo fosfinoilo y los hidrógenos parcialmente positivos de los carbonos 4 y 6. Esto fue confirmado cuando Mikolajczyk⁹ reportó que las distancias entre el oxígeno y los hidrógenos axiales son menores que la suma de los radios de Van der Waals para dichos átomos. Estas interacciones electrostáticas proporcionan una alternativa para la racionalización de las determinaciones experimentales.^{10,11} (Figura 1). Este modelo fue corroborado a través de estudios de difracción de rayos X.¹²

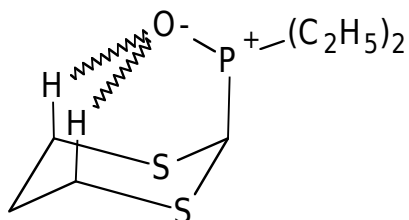


Figura 1. Interacciones electrostáticas

5. Enlace tipo puente de Hidrógeno C-H --- O

La existencia de un enlace por puente de hidrógeno C-H --- O ya ha sido resuelta.^{13,14} Glasstone¹⁵ propuso que los grupo C-H polares son buenos donadores en la formación de enlaces de hidrógeno. Esto se corroboró por la difracción de neutrón de varias moléculas que manifiestan enlaces C-H intramoleculares con átomos de oxígeno, lo cual origina puentes de hidrógeno C-H --- O.¹⁶

Jeffrey determinó que en la estructura del oxalato de dimetilo existe una gran proximidad del oxígeno carbonílico y el grupo metilo, en dirección con los enlaces C-H, sugiriendo de esta forma un enlace polarizado entre el grupo carbonilo y metilo con una distancia de 2.7 Å, por lo que se considera un enlace tipo puente de hidrógeno.¹⁷

Mikolajczyk *et al.*¹⁸ reportaron la estructura cristalina del ácido 5,5-dimetil-1,3-ditian-2-il-carboxílico en el cual se observa que el anillo del 1,3-ditiano adopta una conformación de silla, donde el grupo carboxilo adopta la posición axial y el oxígeno de dicho grupo se sitúa por encima del anillo heterocíclico casi en forma simétrica entre los hidrógenos axiales de C₄ y C₆. Las distancias entre el oxígeno y los hidrógenos axiales son: C₄ 2.564 Å y C₆ 2.697 Å, esto refiere que dichas distancias son menores que la suma de los radios de Van der Waals para los átomos de oxígeno e hidrógeno, lo que lleva a los autores a considerar la existencia de un enlace tipo puente de hidrógeno entre el oxígeno y al menos uno de los hidrógenos axiales.

De la misma forma, estudios recientes¹⁹ en la naturaleza del enlace P-O en óxidos de fósforo, sugieren la ausencia de enlaces múltiples. Estudios con base en la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM) indican la existencia de un enlace polarizado σ . Los estudios de Dobado²⁰ sugieren que no hay una clara donación π desde el oxígeno hacia el fósforo y la acumulación de carga sobre el átomo de oxígeno favorecería las interacciones electrostáticas en el conformero axial, resultado de esta forma un enlace tipo puente de hidrógeno. (Figura 2).

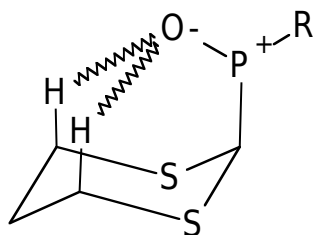


Figura 2. Interacciones electrostáticas tipo puente de Hidrógeno

Recientemente se demostró que a nivel *B3LYP/6-31G(d,p)*, el conformero axial en donde el átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo se encuentra apuntando hacia el centro del anillo es el más estable de todos los rotámeros calculados y reproduce los resultados obtenidos a partir de los estudios de difracción de rayos X en cuanto a la geometría molecular.²¹ El hecho de que los átomos de hidrógeno se encuentren en posición de interacción con el oxígeno y que una interacción electrostática intramolecular sea una contribución estabilizante, permite establecer un origen no estereoelectrónico para esta preferencia conformacional, que se demostró teóricamente pues se determinaron dos trayectorias de enlace $CH-O(P)$ en la densidad electrónica de estas moléculas asociadas a puntos críticos. Las moléculas estudiadas fueron sistemas cíclicos como el *ciclohexano*, *1,3-ditiano*, *1,3,5-tritianos* y en todas ellas la contribución $C-H---O$ es estabilizante para los conformeros axiales.²² (Figura 3).

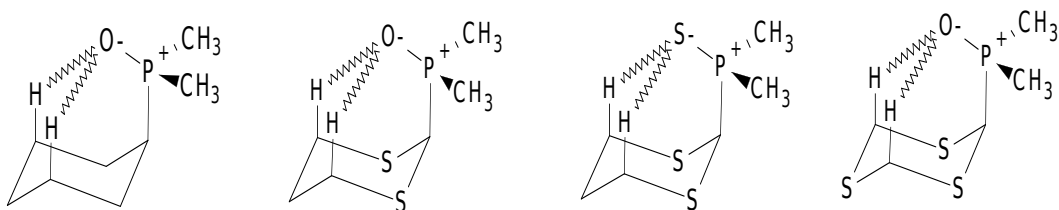


Figura 3. Moléculas estudiadas en el marco de la teoría topológica de Átomos en Moléculas

OBJETIVOS

Con la finalidad de establecer la naturaleza de la interacción $C-H---OX$ ($X=C,P$) se busca:

- Realizar la síntesis del *ditiano anancomérico deuterado* en las posiciones 4 y 6.
- Sintetizar los derivados *r-2-benzoíl-trans-4,6-dimetil-cis-4,6-dideutero-1,3-ditiano*, así como el *r-2-difenilfosfinoíl-trans-4,6-dimetil-cis-4,6-dideutero-1,3-ditiano*.
- Realizar el estudio topológico de la densidad electrónica de todas las moléculas, obteniendo las propiedades de todos los puntos críticos de dichos sistemas.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

La **síntesis** del *ditiano anancomérico* (conformacionalmente anclado) *deuterado* en las posiciones 4 y 6, se logró a partir de la modificación de la técnica descrita por Eliel y Hutchins,²³ ya que en esta ocasión la reducción del material de partida se efectuó con borodeuteruro de sodio ($NaBD_4$). El esquema de síntesis se representa en la Figura 4.

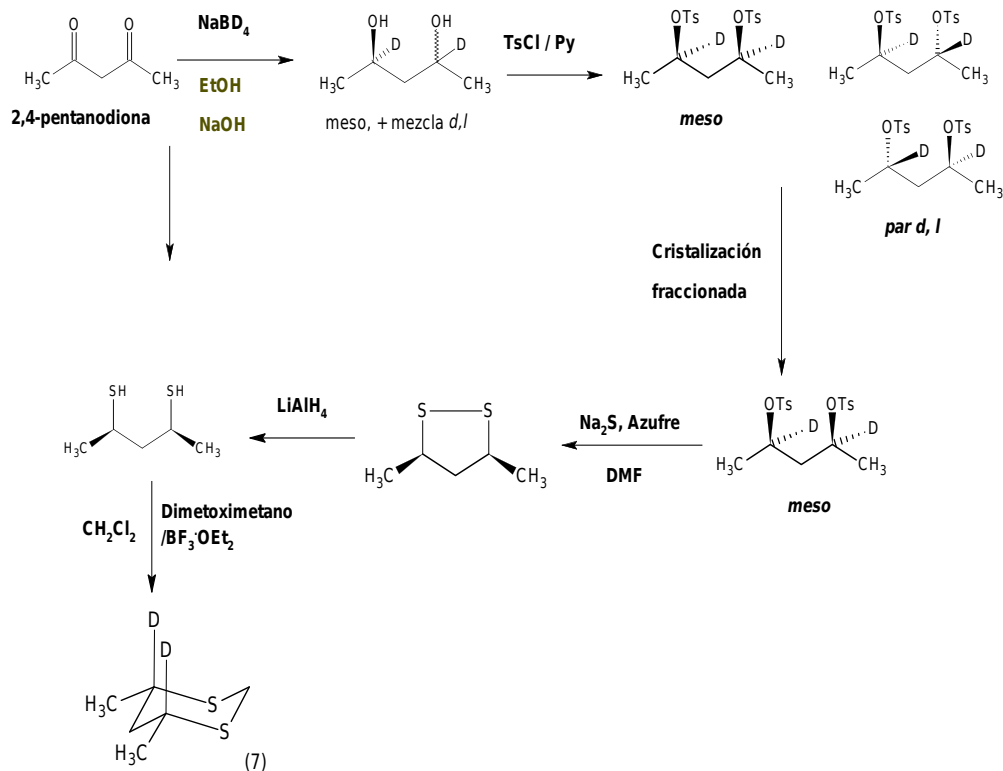


Figura 4. Síntesis del 4,6-dimetil-4,6-dideutero-1,3-ditiano (7).

El ditiano anancomérico deuteroado presenta una forma de agujas blancas con p.f. de 80 °C y fue identificado a través de RMN de ^1H y ^{13}C .

Posteriormente se llevaron a cabo las adiciones de electrófilos al *cis*-4,6-dimetil-4,6-dideutero-1,3-ditiano (7). Para llevar a cabo las adiciones de los electrófilos fue necesario formar el carbanión de litio al cual se le adicionaron los electrófilos correspondientes. Su formación se esquematiza en la Figura 5.

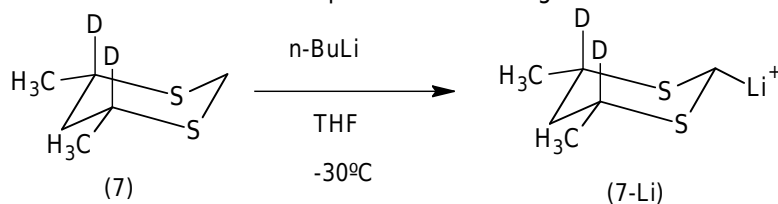


Figura 5. Formación del carbanión de litio

1. Reacción con benzonitrilo

Para llevar a cabo esta reacción es necesario formar el carbanión de litio, el cuál se hace reaccionar con el benzonitrilo previamente disuelto en THF seco también a baja temperatura y en atmósfera inerte, al llevarse a cabo esta reacción se forma la enamina, la cual es hidrolizada con una solución de HCl / acetona al 10%. El producto se purificó por recristalización fraccionada en cloruro de metileno, con lo que se forma un sólido cúbico incoloro con p.f. de 131 °C, y que a similitud de los sistemas que presentan átomos de hidrógeno en las posiciones 4 y 6, presenta al grupo benzoilo en posición axial.

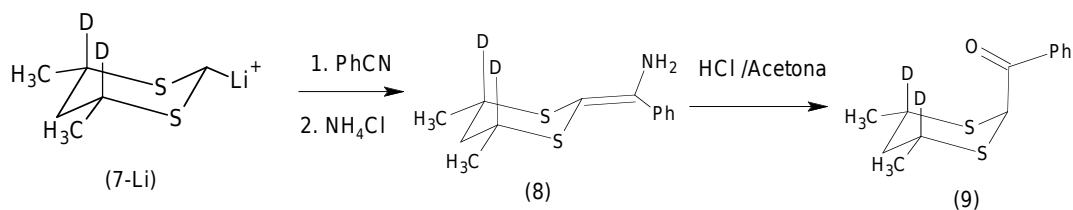


Figura 6. Obtención de la cetona axial del benzoílo

2. Reacción con clorodifenilfosfina

La reacción se lleva a cabo de forma similar a la anterior, ya que el carbanión de litio se hace reaccionar con la clorodifenilfosfina previamente disuelta en THF seco. Transcurrido el tiempo de reacción, se adiciona NH_4Cl como fuente de protones y con posteriores recrystalizaciones fraccionadas, se obtienen cristales amorfos de color blanco y con p.f. de 228 °C. De esta forma se obtiene el producto cuyo sustituyente se encuentra en posición ecuatorial y es caracterizado por diferentes espectroscopias.

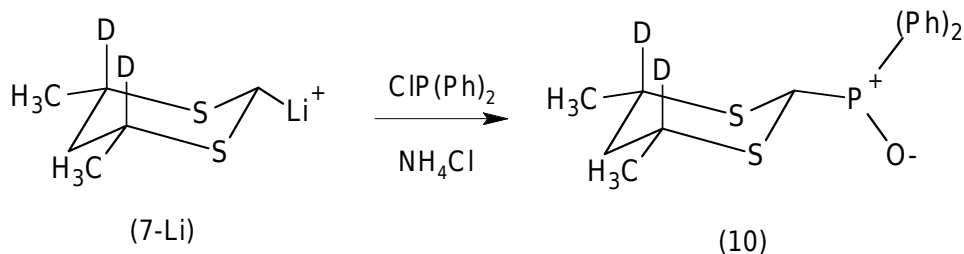


Figura 7. Obtención de *r*-2-difenilfosfinoíl-*c*,4,*c*,6-dimetil-*t*,4,*t*,6-dideutero-1,3-ditiano

2.1 Reacción de epimerización

Para obtener el producto cuyo sustituyente de la posición 2 se encuentra en posición axial, es necesario formar nuevamente el carbanión de litio adicionando *n*-BuLi y tras 1.5 horas de reacción tratarlo con NH_4Cl , esto permite obtener el producto *r*-2-difenilfosfinoíl-*trans*-4,6-dimetil, *cis*-4,6-dideutero-1,3-ditiano (11) cuyas características es ser agujas de color blanco con p. f de 255°C.

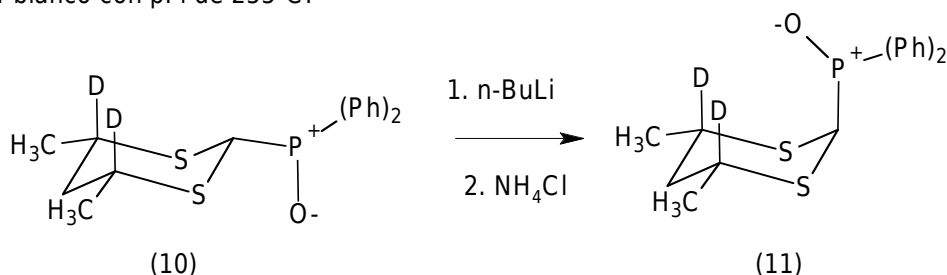


Figura 8. Reacción de epimerización

Dentro de la parte computacional se estudiaron por métodos teóricos el *cis* 4,6-dimetil-1,3-ditiano y sus derivados axiales con los grupos dimetilfosfinoíl y benzoílo. Los compuestos se optimizaron a nivel *B3LYP/6-31G(d,p)* con el programa Gaussian 2003,²⁴ las funciones de onda se analizaron con los programas AIM 2000²⁵ y AIMPAC.^{26,27}

El *cis*-4,6-dimetil-1,3 ditiano muestra una topología sencilla. Es posible localizar el punto crítico de anillo (Figura 9) y una conectividad normal.

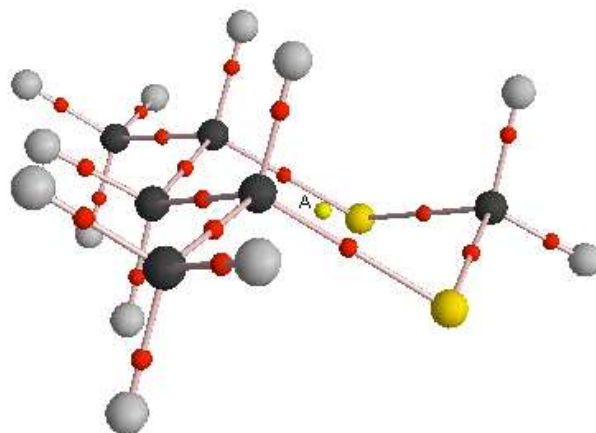


Figura 9. Puntos críticos en la densidad electrónica de *cis*-4,6-dimetil-1,3-ditiano.

El derivado benzoilado muestra una topología compleja. Existen dos puntos críticos de enlace que unen a los átomos de hidrógeno de las posiciones 4 y 6 con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo. Esto ocasiona el cierre de 3 anillos adicionales además del anillo del *1,3-ditiano* (Figura 10).

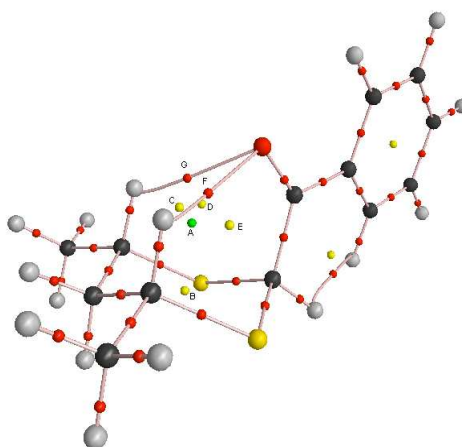


Figura 10. Puntos críticos en la densidad electrónica de *r*-2-benzoíl-*cis*-4,6-dimetil-1,3-ditiano.

Por limitaciones computacionales se estudió al *r*-2-dimetilfosfinoíl-*cis*-4,6-dimetil-1,3-ditiano, en el que se sustituyeron los grupos fenilo por metilos. Su topología es rica como en el caso anterior, pudiendo encontrar los puntos críticos de caja, anillo y enlace que se muestran en la Figura 11.

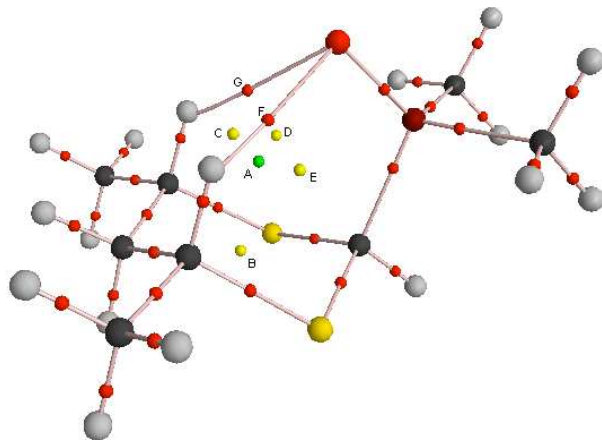


Figura 11. Puntos críticos en la densidad electrónica de *r*-2-dimetilfosfinoíl-*cis*-4,6-dimetil-1,3-ditiano.

CONCLUSIONES

- Se llevó a cabo la síntesis del *ditiano anancomérico deuterado* en las posiciones 4 y 6 con un rendimiento del 50%.
- Se realizó la síntesis de los ditianos de interés, *r*-2-benzoíl-*trans*-4,6-dimetil-*cis*-4,6-dideutero-1,3-ditiano, así como el *r*-2-difenilfosfinoíl-*trans*-4,6-dimetil-*cis*-4,6-dideutero-1,3-ditiano, con rendimientos superiores al 60%.
- Por medio de cálculos de estructura electrónica, se determinó que en estos compuestos existe la interacción $C-H\cdots OX$ ($X=C,P$) que será estudiada posteriormente.
- La interacción de tipo puente de hidrógeno se puede corroborar a través del valor de la constante de acoplamiento $^1J_{C-D}$; que es de 21.26 Hz, en el ditiano sin sustituyente y 21.28 Hz en el derivado con el grupo difenilfosfinoílo en posición ecuatorial, pero que al sufrir la interacción se incrementa; así en el derivado benzoilado el valor de esta constante es de $^1J_{C-D} = 22.30$ Hz y en el derivado axial del difenilfosfinoílo el valor de la constante es $^1J_{C-D} = 24.12$ Hz.

REFERENCIAS

1. Juaristi E.; Cuevas, G. "The Anomeric Effect"; 1ª. Edición, USA, CRC Press: Boca Ratón, pp. 53, 1995.
2. Juaristi, E.; Valle, L.; Mora-Uzeta, C.; *Abstract of Papers*, 183rd National Meeting of the American Chemical Society; American Chemical Society, 1982.
3. Juaristi, E.; Valle, L.; Mora-Uzeta, C.; Valenzuela, B.A.; Joseph-Nathan, P.; Fredrich, M.F. *J. Org. Chem.* 47, 5038, 1982.
4. Edward, J.T. *Chem. Ind.*, 1102, 1955.
5. Alabugin, I.V.; Zeidan, T.A. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 3175, 2002.
6. Altona, C.; Knobler, C.; Romers, C., *Acta Cryst.*, 16, 1217, 1963.
7. Altona, C.; Romers, C., *Acta Cryst.*, 16, 1225, 1963.

8. Mikolajczyk, M.; Gracyk, P.; Kabachnik, M.I.; Baranov, A.P. *J. Org. Chem.*, 54, 2859, 1989.
9. Mikolajczyk, M., Gracyk, P. *Heteroatom. Chem.*, 3, 625, 1992.
10. Juaristi, E.; Valle, L. Valenzuela, B. A.; Aguilar M.A. *J. Am. Chem. Soc.* 108, 2000, 1986.
11. Taylor, R.; Kennard, O. *J Am. Chem. Soc.*, 104, 5063, 1982.
12. Scheleyer, P.V.R.; Jemmis, E.D.; Spitznagel, G.W. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6369, 1985.
13. Taylor, R.; Kennard, O. *J Am. Chem. Soc.*, 104, 5063, 1982.
14. Desiraju, G.R.; *Acc. Chem. Res.*, 24, 290, 1991.
15. Glasstone, S. *Trans Faraday . Soc.*, 33, 200, 1937.
16. Donohue, J. *In Structural Chemistry and Molecular Biology*; Rich, A. Davison, N., Eds.; W.H. Freeman: San Francisco, 459, 1968.
17. Jeffrey, G.; Doughill; Maryon, W. *Acta Cryst.* 6, 831, 1953.
18. Chesnut, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 10504, 1998.
19. Dobado, J.A.; Martínez-García, H.; Molina, J.M.; Sundberg, M.R. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8461, 1998.
20. Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 692, 2000.
21. Cortes, F.; Tenorio, J.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.*, 66, 2918, 2001.
22. Eliel, E.; Rao, S., Hutchins, O., *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 10, 1969.
23. *Gaussian 03*, Revision B.04, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
24. Biegler-Körning, F. W. *J. Comput. Chem.*; Vol. 21, Núm. 12; 1040-1048. 2000.

25. Biegler-Körning, F. W.; Bader, R. F. W.; Tang T.H. *J. Comput. Chem.* 3, 317, 1982.
26. AIMPAC: A suite of programs for the Theory of Atoms in Molecules; R. F. W. Bader and coworkers (Eds.), McMaster University, Hamilton, Ont., Canada L8S 4M1.
27. Bader, R. F. W.; Carroll, M. T.; Cheeseman, J. R.; Chang, C, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7968, 1987.