



Universidad Nacional de Tucumán  
Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia

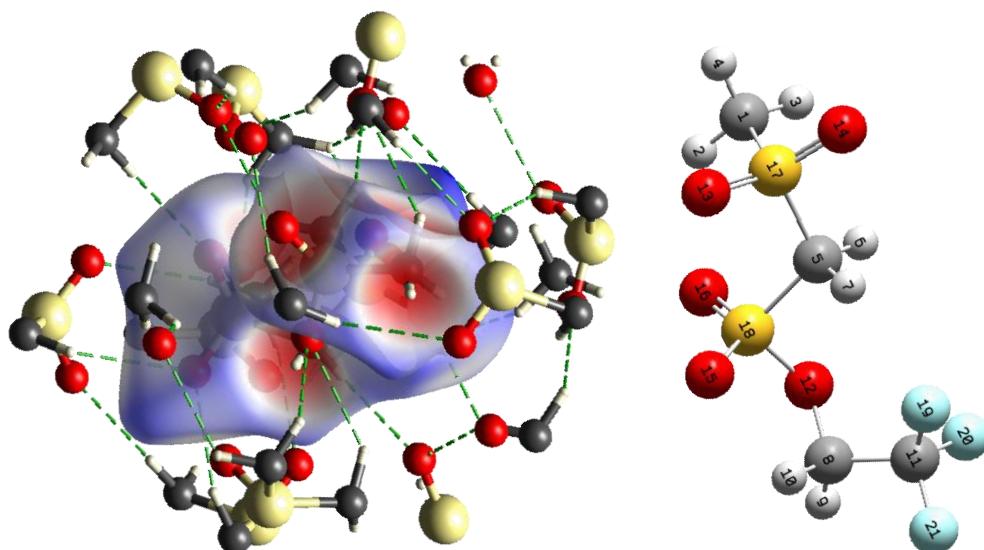


# Estudios estructurales y conformacionales de 2-haloetil metansulfonatos y moléculas relacionadas

*Jorge Edgardo Galván*



Tesis para optar el grado académico superior de  
Doctor en Ciencias Químicas



San Miguel de Tucumán, 2018





### **HONORABLE CONSEJO DIRECTIVO**

Mag. Adriana Correa Zeballos

Dr. Manuel Javier Aybar

Dra. Viviana Andrea Rapisarda

Bioq. Esp. Ana Verónica Oldano

Dra. Ana Lucrecia Iruzubieta Villagra

Dra. María Antonieta Gordillo

Bioq. Esp. Vanesa Estela Quiroga

Sr. Mario Rodríguez

Sr. Joaquín Hernán Vargas

Srta. Elizabeth Abigail Gutiérrez

Srta. Karen Nahir Ríos

### **DECANO**

Dr. Edgardo Hugo Cutin

### **VICE DECANA**

Dra. Inés del Carmen Ramos

### **SECRETARIA DE ASUNTOS ACADEMICOS**

Dra. Marta Elena Cecilia

### **JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

Lic. Marta Inés Quinteros





## **DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

### **AUTORIDADES:**

#### **DIRECTOR:**

Dr. Sergio Enrique Pasteris

#### **CONSEJO TITULAR:**

Dra. Inés del Carmen Ramos

Dra. María Carolina Navarro

Dra. María Cristina Gaudioso

Dra. Paula Andrea Vincent

Dra. María Cristina Rubio

#### **SUPLENTES**

Dra. María Graciela Benzal

Dra. Clara del Valle Silvia de Ruiz

Dra. María Inés Nieva Moreno

Dra. Claudia Alejandra Crespo

Dra. María Angélica Veliz

### **REPRESENTANTE DE POSGRADO ANTE LA SECRETARÍA DE POSGRADO DE LA UNT**

Dra. Paula Andrea Vincent





UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN  
FACULTAD DE BIOQUIMICA QUIMICA Y FARMACIA  
Ayacucho 471 - T. E. 0054 381 4107215 - FAX 0054 381 4248169  
T4000CAN - San Miguel de Tucumán - República Argentina



**TRABAJO DE POSGRADO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO  
ACADEMICO SUPERIOR DE DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS**

**DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS**

Acreditado y Categorizado acreditada A - Resolución CONEAU N° 708 / 13

**DIRECTORA:**

Dra. Aída Ben Altabef

**VICE DIRECTORA:**

Dra. Florencia Fagalde

**COMITÉ ACADÉMICO:**

Dra. Florencia Fagalde

Dra. Carola Schuff

Dra. Margarita Beatriz Villecco





UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMÁN  
FACULTAD DE BIOQUÍMICA QUÍMICA Y FARMACIA  
Ayacucho 471 - T. E. 0054 381 4107215 - FAX 0054 381 4248169  
T4000CAN - San Miguel de Tucumán - República Argentina



**TRABAJO DE POSGRADO TITULADO:**

*Estudios estructurales y conformacionales de 2-haloetil  
metansulfonatos y moléculas relacionadas*

**TESISTA:**

Lic. Jorge Edgardo Galván

**DIRECTORA:**

Dra. Aída Ben Altabef

**CO DIRECTORA**

Dra. María Eugenia Tuttolomondo

**COMISIÓN DE SUPERVISIÓN:**

Dra. María Florencia Fagalde

Dra. María Inés Gómez





El presente trabajo fue desarrollado en los laboratorios de la Cátedra de Fisicoquímica I del Instituto de de Química Física de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán, bajo la dirección de la Dra. Aída Ben Altabef y la Co dirección de la Dra. María Eugenia Tuttolomondo, en el marco del Programa de Posgrado de Ciencias Químicas, Doctorado acreditado y Categorizado A- según Resolución N° 708/2013, ante la Comisión Nacional de Acreditación Universitaria (CONEAU) y se presenta a consideración de las autoridades de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán, para optar por el título académico superior de Doctor en Ciencias Químicas.

San Miguel de Tucumán, Diciembre 2018

Lic. Jorge Edgardo Galván

Dra. María Eugenia Tuttolomondo

Dra. Aída Ben Altabef



Se mide la inteligencia de un individuo por la cantidad  
de incertidumbres que es capaz de soportar.

Immanuel knat



## Agradecimientos

- Ante todo agradezco a mis padres que con un gran esfuerzo me permitieron estudiar y ser un profesional ojala les pudiera devolver un poco de todo lo que hicieron por mí y a mi amor Noelia que me ha apoyado y bancado todo este tiempo.
- A la Doctora Aida Ben Altabef por confiar en mí y abrirme las puertas para realizar este trabajo de tesis, por brindarme sus consejos y experiencia en la carrera científica.
- A la Doctora María Eugenia Tuttolomondo por su gran dedicación y esfuerzo puesto en mi enseñanza y compartir sus conocimientos en el desarrollo de esta tesis.
- A la Doctora Sonia Ulic un agradecimiento especial por haberme recibido en su Laboratorio en La Plata y a todo el grupo de personas maravillosas que trabajan con ella (Elizabeth, Cristian, Edeimis y el Dr. Jorge) que me hicieron sentir como en casa en todo momento. Y a su esposo Roberto (el mejor asador de La Plata).
- A la Doctora Eliana Defonsi Lestard por haberme ayudado activamente en los comienzos de esta tesis y por brindarme su amistad.
- A la Doctora Sonia Díaz por su generosidad en compartir sus conocimientos, por brindarme su amistad y ayuda.
- A mis compañeros de cátedra: Lis, Marta, Norma, Sonia y Diego por estar siempre dispuestos en ayudarme en lo que necesitara y por la amistad que me dieron.
- A mis compañeros de beca Alejandro y Mariana, por su apoyo incondicional y compresión en este camino que transcurrimos juntos.
- A mis amigos y compañeros Hernan, Rafael y Juan Carlos por su amistad, confianza y por los buenos momentos compartidos.

Gracias!!!!





## RESUMEN

### “Estudios estructurales y conformacionales de 2- haloetilmetsulfonatos y moléculas relacionadas”

Se sintetizaron y estudiaron espectroscópicamente por espectroscopias de infrarrojo por Transformadas de Fourier (FTIR) y Raman, 2- haloetilmetsulfonatos, de fórmula general  $RSO_2CXX'SO_2OR'$  ( $R=CH_3$ ;  $X=X'=H$ );  $R'=CH_2CH_2Cl$  (Clomesone),  $CH_2CF_3$  (TFMSMS)) y algunos compuestos derivados del ácido trifluorometansulfónico tal como el  $CF_3SO_2SCH_3$  y otros que contienen el grupo fenilo:  $PhC(O)OSO_2CF_3$ ,  $PhC(CH_2)OSO_2CF_3$ . También se obtuvo  $CH_3SO_2CH_2SO_2CH_2SO_2CH_3$  (BMSMS) y se realizó el estudio de un compuesto comercial,  $CF_3CH_2CH_2SO_2Cl$ .

De todas esas síntesis se pudieron obtener cristales de los compuestos Clomesone y Tris, pudiéndose medir su estructura por difracción de Rayos X. Se realizaron además, estudios espectroscópicos, donde se midieron los espectros de UV-visible, FTIR y Raman en los distintos estados de agregación de los compuestos. Para el tioéster se hicieron mediciones de RMN.

Todos los estudios experimentales se completaron con cálculos mecano cuánticos. Para lo cual se utilizó el programa GAUSSIAN 03. Se utilizaron diferentes niveles de cálculos: *ab-initio* y de la Teoría de los Funcionales de la Densidad.

La información obtenida de los cálculos teóricos nos permitió conocer la estabilidad relativa de las distintas estructuras de las moléculas, los parámetros geométricos, sus orbitales moleculares y la reactividad química de las mismas, los números de onda de los modos normales vibracionales y su representación a través de movimientos atómicos, las constantes de fuerza de simetría y las constantes de fuerza internas o de valencia.

Las estructuras electrónicas de los compuestos estudiados en esta tesis fueron resueltas usando el análisis de NBO (orbitales naturales de enlace) que también está incluido en el paquete Gaussian con el fin de conocer la estabilidad de los confórmeros.

Con el programa AIM2000 se hicieron los cálculos AIM (átomos en moléculas). Los desplazamientos atómicos dados por el programa Gaussian para cada modo vibracional se usaron para comprender cualitativamente la naturaleza de las vibraciones

moleculares, donde los datos correspondientes se representaron gráficamente utilizando el programa GaussView03.

Las superficies de Hirshfeld y sus diagramas de huellas dactilares bidimensionales asociados se obtuvieron con Crystal Explorer 3.1 software que utiliza la información estructural obtenida de la difracción de rayos X.

Del primer grupo de compuestos de los cuales (Clomesone y TFMSMS) se sabe que son particularmente efectivos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas se estudió la interacción del TFMSMS con modelos de membranas biológicas (liposomas) como el DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina). Se estudiaron por espectroscopías de FTIR y Raman los posibles cambios estructurales producidos en las bicapas lipídicas de DPPC por interacción con los haloetilmetsulfonatos. Por espectroscopia FTIR se determinaron los cambios en la temperatura de transición de fase de la bicapa lipídica en presencia de distintas relaciones molares de 2- haloetilsulfonatos. Se realizó también un riguroso estudio del comportamiento vibracional de la cabeza polar del lípido (grupos carbonilo y fosfato) y del interior de la bicapa lipídica.

Palabras claves: *Infrarrojo, Raman, haloetilmetsulfonatos, derivados del ácido trifluorometansulfónico, estructura.*

## ABSTRACT

### “Structural and conformational studies of 2-halo ethylmethane sulfonates and related molecules”

The following compounds were synthesized and spectroscopically studied by means of FTIR infrared spectroscopy and Raman: 2- haloethylmethanesulfonates of general formula  $\text{RSO}_2\text{CXX}'\text{SO}_2\text{OR}'$  ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ;  $\text{X}=\text{X}'=\text{H}$ );  $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (Clomesone),  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ (TFMSMS)). Some were derived from trifluoromethanesulphonic acid such as  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  and others contained the phenyl group like  $\text{PhC(O)OSO}_2\text{CF}_3$  and  $\text{PhC(CH}_2\text{)OSO}_2\text{CF}_3$ .  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  (BMSMS) was also obtained and the study of a commercial compound,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ , was carried out.

Clomesone and Tris crystals were obtained out of all these syntheses and their structure was measured by X-ray diffraction. Additionally, spectroscopic studies were carried out where UV-visible, FTIR and Raman were measured in different states of compound aggregation. RMN measurements were made for the thioester.

All experimental studies were completed with quantum mechanics calculations with the GAUSSIAN 03 program. *Ab-initio* and density functional theory (DFT) levels of calculation were used.

The information obtained from the theoretical calculations showed the relative stability of the different molecular structures, their geometrical parameters, molecular orbitals and chemical reactivity, as well as the normal vibrational wave numbers and their representation through atomic movements, force constants of symmetry and internal or valence force constants.

The electronic structures of the compounds studied in this thesis were found with the NBO analysis also included in the Gaussian package in order to study conformer stability. AIM (atoms in molecules) calculations were carried out with the AIM2000 program. The Gaussian program atomic displacements for each vibrational mode were used to qualitatively understand the nature of the molecular vibrations where the corresponding data were graphically represented with the GaussView03 program.

The Hirshfeld surfaces and their two-dimensional fingerprint plots were obtained with the CrystalExplorer 3.1 software that uses X-ray diffraction structural data.

TFMSMS interaction with biological membranes (liposomes) like Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPtdCho) was studied in compounds of the first group like Clomesone and TFMSMS, known to be effective in the treatment against neoplastic diseases. Possible structural changes in the DPPC lipid bilayers by interaction with halo ethyl methanesulfonates were studied by means of FTIR and Raman spectroscopies. Changes in phase transition temperature of the lipid bilayer in presence of different molar ratios of the 2-haloethylsulfonates were determined by FTIR spectroscopy.

A rigorous study of the vibrational behavior of the lipid polar head (carbonyl and phosphate groups) and inner lipid bilayer was also performed.

**Keywords:** Infrared, Raman, haloethylmethanesulfonates, trifluoromethanesulfonic acid derivatives, structure.

## Indice

### Resumen

Introducción.....	1
CAPITULO I: Medidas experimentales .....	4
I.1 Espectroscopia vibracional.....	4
I.2 Espectroscopia de infrarrojo por Transformadas de Fourier (FTIR) .....	4
I.2.1. Medidas experimentales.....	7
I.3. Espectroscopia Raman por Transformadas de Fourier (FT-Raman) .....	8
I.3.1. Medidas experimentales.....	9
I.4. Medidas difraccion de Rayos X .....	9
I.5. Medidas de Resonancia Magnetica Nuclear, RMN .....	10
I.6. Medidas de espectros UV-visible .....	10
I.7. Referencias .....	10
CAPITULO II: Cálculos Computacionales.....	12
II.1. Introducción .....	12
II.2. Cálculos computacionales.....	12
II.3. Métodos .....	15
II.3.1. Método de Hartree-Fock .....	15
II.3.1.1. Correlación electrónica .....	17
II.3.2. Métodos post-HF .....	19
II.3.2.1. Método de Möller-Plesset .....	19
II.3.2.2. Métodos de la Teoría de los Funcionales de la Densidad .....	21
II.4. Conjuntos de funciones base.....	24
II.5. Métodos de cálculo y conjuntos de funciones base .....	27
II.6. Optimización de la geometría molecular .....	27
II.7. Frecuencias vibracionales .....	28
II.8. Cálculo de las constantes de fuerza y predicción de las frecuencias vibracionales .....	29
II.9. Análisis de Orbitales Naturales de Enlace (NBO) .....	33
II. 10. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM).....	35

II.11. Análisis de la barrera interna de rotación .....	37
II.11.1. Descomposición de Fourier de la función de energía potencial .....	37
II.11.2. Contribución de las fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión.....	39
II.11.3. Contribución de la energía de Lewis y de deslocalización electrónica .....	40
II.12.1. Cálculo de la Superficie de Hirshfeld .....	40
II.13. Referencias.....	41
CAPITULO III: Trifluorometanotiosulfonato de metilo:.....	
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> .....	45
III.1. Introducción.....	45
III.2. Síntesis.....	46
III.2.1. Síntesis de precursores .....	46
III.2.1. Síntesis de CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> .....	48
III.3. Detalles computacionales .....	49
III.4. Resultados estructurales .....	49
III.5. Estudio vibracional .....	56
III.6. Análisis del espectro electrónico .....	61
III.7. Análisis de NBO .....	64
III.8. Cálculo de las constantes de fuerza .....	66
III.9. Referencias .....	70
CAPITULO IV: Cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo, .....	
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Cl.....	73
IV.1. Introducción .....	73
IV.2. Parte experimental.....	73
IV.3. Cálculos computacionales .....	74
IV.4. Energía molecular y propiedades estructurales .....	74
IV.5. Análisis de la barrera interna de rotación .....	78
IV.6. Descomposición de Fourier de la función de energía potencial.....	78
IV.7. Contribución de las fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión .....	81
IV.8. Contribución de la energía de Lewis y de deslocalización electrónica .....	83
IV.9. Análisis de las excitaciones electrónicas y del espectro UV-visible.....	87
IV.10. Análisis vibracional .....	89
IV.11. Referencias .....	96

CAPITULO V: Metansulfonato de 2-cloroetil (metilsulfonilo), CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, <i>Clomesone</i> .....	99
V.1. Introducción.....	99
V.2. Síntesis:.....	100
V.3. Difracción de Rayos X (DRX) .....	101
V.4. Cálculos realizados .....	103
V.5. Superficie de Hirshfeld.....	106
V.5. Análisis de la superficie de Hirshfeld.....	109
V.6. Análisis vibracional.....	109
V.7. Análisis de NBO .....	116
V.8. Análisis de AIM.....	120
V.9. Referencias .....	122
CAPITULO VI: Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo), TFMSMS:.....	
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> .....	124
VI.1. Introducción .....	124
VI.2. Síntesis .....	124
VI.3. Análisis conformacional.....	125
VI.4. Análisis vibracional.....	129
VI.5. Análisis de NBO.....	137
VI.6. Análisis de AIM .....	140
VI.7. Referencias .....	142
CAPITULO VII: Bis (metilsulfonimetyl) sulfona, CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , BMSMS .....	
.....	142
VII.1. Introducción .....	144
VII.2. Síntesis .....	144
VII.3. Determinación estructural por difracción de Rayos X.....	145
VII.3. Cálculos realizados .....	150
VII. 4. Superficies de Hirshfeld.....	152
VII.5. Análisis vibracional.....	155
VII.6. Análisis de NBO .....	160
VII.7. Referencias .....	163

CAPITULO VIII: Trifluorometansulfanato de 1-fenil vinilo, PhC=CH <sub>2</sub> OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , TFVi	164
.....	164
VIII.1. Introducción.....	164
VIII.2. Síntesis.....	165
VIII.3. Análisis conformacional .....	166
VIII.4. Análisis vibracional .....	171
VIII.5. Análisis de NBO .....	179
VIII.6. Análisis de AIM.....	181
VIII.7. Referencias .....	183
CAPITULO IX: Trifluorometansulfonato de benzoilo, PhCOOSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , TFBz.....	185
IX.1. Introducción .....	185
IX.2. Síntesis .....	185
IX.3 Resultados estructurales .....	186
IX.4. Análisis vibracional.....	189
IX.5 Análisis de NBO.....	195
IX.6. Análisis de AIM. ....	196
IX.7. Referencias .....	198
CAPITULO X: Interacción con membranas biológicas.....	199
X.1. Introducción.....	199
X.2. Preparación de las muestras.....	201
X.3. Estudio de la región hidrofóbica.....	202
X.3.1. Medidas de FTIR .....	202
X.3.2. Medidas de espectroscopía Raman.....	206
X.4. Estudio de la región hidrofílica. ....	211
X.4.1. Medidas de FTIR .....	211
X.5. Referencias .....	217
CAPITULO XI: Medidas de actividades biológicas .....	220
XI.1. Introducción .....	220
XI.2. Crecimiento bacteriano.....	220
XI.3. Ensayo de formación de biofilm .....	221
XI.4. Ensayo biosensor.....	221
XI.5. Análisis de datos estadísticos .....	222

XI.6. Resultados para ClMSMS (Clomesone) .....	224
XI.7. Resultados para TFMSMS .....	227
XI.8. Resultados para Trifluorometansulfonato de Benzoilo (BzTF), Trifluorometansulfonato de 1-fenil vinilo (TFVi) y Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona (BMSMS) .....	227
XI.9. Referencias .....	230
CAPITULO XII: Conclusiones .....	232
XII.1. Introducción .....	232
XII.2. Comportamiento estructural conformacional y vibracional de la serie $\text{CX}_3\text{SO}_2\text{SCY}_3$ .....	234
XII.3. Estructura y conformación de moléculas con el grupo $\text{R}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Y}$ ( $\text{R}=\text{CF}_3$ , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2$ ; $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ; $\text{Y}=\text{CH}_3$ , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ; $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_6$ ; $\text{C}=\text{CC}_6\text{H}_6$ ) .....	235
XII.4. Estructura y conformación de moléculas con el gruposulfona, $\text{SO}_2$ en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ; $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ .....	237
XII.5. Relación entre las Propiedades vibracionales de los grupos sulfona, $\text{SO}_2$ y sulfonato, $\text{O}-\text{SO}_2$ con el efecto anomérico $\text{LP O} \rightarrow \sigma^*\text{S}=\text{O}$ .....	238
XII.4. Relación de la actividad biológica con el comportamiento vibracional .....	241
XII.5. Interacción con membranas biológica: Metansulfonato de Trifluoroethyl (metilsulfonilo), TFMSMS con dipalmitoilfotidilcolina (DPPC) .....	243
Publicaciones .....	245
Presentaciones a Congresos.....	245

## Introducción

Los objetivos de la siguiente Tesis Doctoral son tres:

- 1 Realizar la síntesis de las moléculas propuestas en el plan de trabajo de esta tesis.
  - 2 Estudiar las propiedades estructurales y vibracionales de las moléculas sintetizadas.
  - 3 Realizar la interaccion de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) con Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo) (TFMSMS).
- 1 La síntesis de compuestos de interés biológico como son los tiosulfonatos ( $CX_3SO_2S-R$ ) que tienen aplicaciones en la investigación del cáncer y como agentes con actividades antivirales; los sulfonatos son buenos agentes alquilantes y actúan entrecruzando las cadenas de ADN donde pueden fijarse ya sea en los heterociclos o en los grupos fosfato. En los sulfonatos se utilizaron varios sustituyentes de interés como son el **grupo benzoilo** que es ampliamente conocido por su propiedad antiviral y que puede ser modulada por la introducción de grupos órgano sulfurados en sus estructuras; el **grupo vinil-fenilo** que pertenece a la familia de los estirenos, son particularmente atractivos desde el punto de vista químico ya que pequeños cambios en la estructura del monómero (posición y / o tamaño de los sustituyentes) afectan dramáticamente las propiedades del polímero correspondiente; el trifluorometilo que es el grupo con flúor más utilizado debido a su fuerte poder de extracción de electrones y alta lipofilicidad. Cabe destacar que en esta tesis se sintetizó por primera vez el Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo) **TFMSMS**, que es un derivado del clomesone también estudiado en esta tesis y es una droga utilizada y altamente efectiva en el tratamiento de enfermedades neoplásicas por las propiedades del grupo trifluorometilo. Además de la síntesis de **TFMSMS** y clomesone como un derivado de las síntesis de estos resultó la obtención del **Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona** perteneciente a la familia de las sulfonas y como tal presenta diversas propiedades, actualmente existe un gran interés en desarrollar nuevos agentes anti-inflamatorios.
- El único compuesto que no fue sintetizado es el Cloruro de 1-sulfonil 3,3,3-trifluoropropano. El grupo sulfonilo es un grupo estable y se utiliza para la protección de aminas y sulfonas. Los cloruros de sulfonilo a menudo se eligen como componentes

básicos en química médica por su capacidad de reaccionar fácilmente con aminas heterocíclicas para crear sulfonamidas complejas.

2 El análisis de los factores que influyen en las propiedades estructurales y conformacionales de moléculas covalentes derivadas de los sulfonatos, sulfonas y del ácido trifluorometansulfónico en el estado electrónico fundamental.

Para determinar las conformaciones más estables se realizó un estudio estructural teórico, el cual se llevó a cabo empleando métodos ab initio y métodos derivados de la Teoría de los Funcionales de Densidad (métodos DFT), a través del estudio de la energía potencial, que es donde se encuentra la información más valiosa de las propiedades conformacionales. Para complementar se realizó el estudio de la barrera de energía potencial mediante el ajuste de la misma usando la descomposición de la Transformada de Fourier de sexto orden. También en algunos casos se uso el concepto de “transferibilidad conformacional” que nos permitió usar resultados experimentales de moléculas relacionadas para comparar con los parámetros geométricos calculados. La estabilidad de los diferentes confórmeros en términos de interacciones hiperconjugativas y de transferencia de carga se ha estudiado a través del análisis de orbitales naturales de enlace NBO. Se complementó este estudio mediante el análisis de las propiedades topológicas locales de la densidad de carga electrónica y de las propiedades atómicas promedio en base a la Teoría de Átomos en moléculas de Bader. Para la molécula de Clomesone y Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona en que se obtuvieron cristales se llevo a cabo la caracterización de la estructura cristalina a través de la difracción de Rayos X y el análisis de la superficie de Hirshfeld.

La espectroscopía vibracional es una de las técnicas más ricas en proporcionar información acerca de diferentes conformaciones. Se estudiaron las propiedades vibracionales de las moléculas mediante las espectroscopías de infrarrojo por Transformadas de Fourier y Raman. Este estudio se complementó con información derivada de cálculos teóricos. Las frecuencias vibracionales teóricas obtenidas se escalaron siguiendo una metodología de escalamiento propuesta por Pulay y otros. Mediante el método del campo de fuerzas mecánico cuántico escalado (SQM) se calcularon las constantes de fuerza y se determinaron los factores de escala para algunos de los compuestos estudiados.

3 El estudio por espectroscopias FTIR y Raman de los posibles cambios estructurales producidos en liposomas multilamelares de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) con Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo) (TFMSMS) en diferentes relaciones molares. Por espectroscopia FTIR se determinaron los cambios en la temperatura de transición de fase de la membrana lipídica libre y en presencia de diferentes relaciones molares de DPPC : TFMSMS. Se realizó un estudio riguroso del comportamiento vibracional de la cabeza polar del lípido (grupo carbonilo y fosfato).

Diagramación de la Tesis Doctoral:

CAPITULO I: Medidas experimentales.

CAPITULO II: Cálculos computacionales.

CAPITULO III: Trifluorometanotiosulfonato de metilo **CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>**

CAPITULO IV: Cloruro de 1-sulfonil 3,3,3 trifluoropropano **CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl**.

CAPITULO V: Metansulfonato de 2-cloroetil (metilsulfonilo), **CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl**, Clomesone.

CAPITULO VI: Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo), **CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>**, TFMSMS.

CAPITULO VII: Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona, **CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**, BMSMS.

CAPITULO VIII: Trifluorometansulfonato de 1-fenil vinilo, **PhC=CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>**, TFVi.

CAPITULO IX: Trifluorometansulfonato de benzoilo, **PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>**, TFBz.

CAPITULO X: Interacción con membranas biológicas: Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo) (TFMSMS) con dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

CAPITULO XI: Medidas de actividades biológicas.

CAPITULO XII: Conclusiones.

# CAPITULO I

# MEDIDAS EXPERIMENTALES



## Medidas experimentales

### I.1 Espectroscopia vibracional <sup>[1-3]</sup>

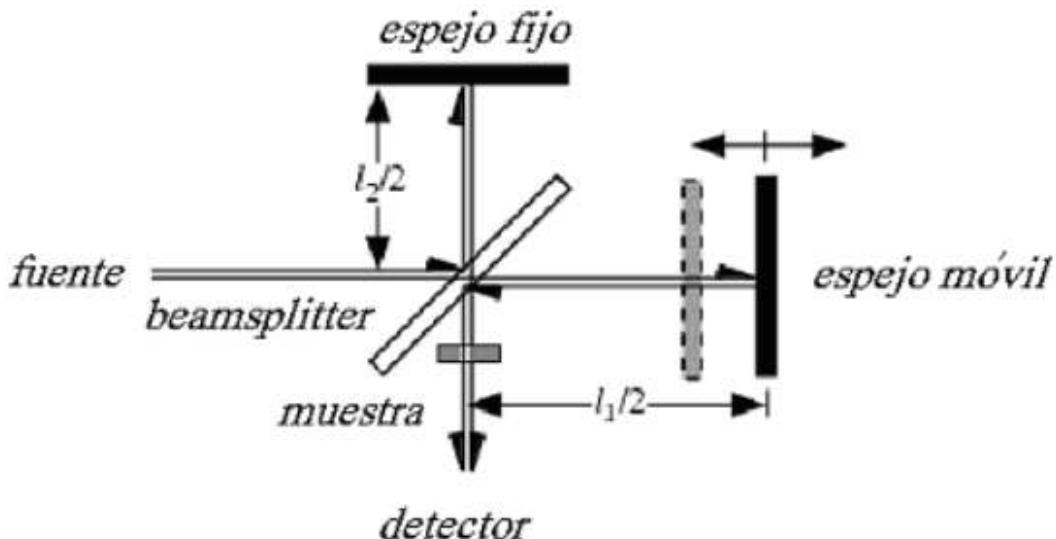
El término espectroscopia hace referencia a la observación y al estudio del espectro de una molécula y se basa en la interacción de la energía radiante con la materia. Esta interacción es tan específica que nos permite explicar la composición de la materia de objetos tan lejanos como las estrellas, hasta muestras orgánicas, inorgánicas o de análisis elemental tanto cualitativo como cuantitativo. La espectroscopia es la herramienta más utilizada en investigación, análisis, control diagnóstico y en muchos ámbitos relacionados con la física, la química, las ciencias biológicas y las ciencias médicas donde el objetivo es la detección temprana de proliferaciones neoplásicas en tejidos humanos.

Tanto los equipos de infrarrojo como Raman producen un espectro que es reflejo de los modos vibracionales de la muestra y, por lo tanto, característico de su estructura molecular pero debido a que están regidas por diferentes reglas de selección, los espectros de infrarrojo y Raman son complementarios, no idénticos.

### I.2 Espectroscopia de infrarrojo por Transformadas de Fourier (FTIR) <sup>[1-6]</sup>

La espectroscopia de infrarrojo tuvo un gran avance con la incorporación de la técnica por Transformadas de Fourier, la cual permite convertir la información obtenida en forma de interferograma en un espectro. Los equipos FTIR se basan en medidas interferométricas y someten a la muestra a la irradiación simultánea proveniente de la fuente de infrarrojo policromática. Los interferómetros están constituidos básicamente por una fuente de luz (“glower” o fuente térmica), un divisor de haz de luz (beam splitter, generalmente de Ge evaporado sobre un sustrato de KBr o de CsI), un par de espejos (uno fijo y uno móvil) y un detector (generalmente de sulfato de triglicina deuterado: DTGS o de Hg, Cd, Te (MCT), enfriado con nitrógeno líquido). El

interferograma está relacionado con el espectro por una operación matemática conocida como Transformada de Fourier.



**Figura I.1.** Esquema del Interferograma de Michelson

La radiación de una fuente de infrarrojo es dirigida a través de un espejo semipermeable (beam splitter) que divide el haz en dos haces parciales que se reflejan en dos espejos uno fijo y otro móvil, estos haces son reflejados y retornan al “beam splitter” (divisor de haz) donde se recombinan en interferencia y son parcialmente transmitidos hacia la fuente y parcialmente reflejados al detector (**Figura I.1**). La energía que llega al detector es la suma de los dos haces. Si la distancia desde el centro del *beam splitter* al espejo fijo es la misma que la distancia desde el *beam splitter* al espejo móvil, los dos haces viajan iguales distancias. Cuando el segundo espejo móvil, se mueve, las longitudes de paso óptico son diferentes. La diferencia de paso se conoce con el nombre de retardo o diferencia de camino óptico (O. P. D: optical path difference) y se representa con  $\delta$ . Dependiendo del retardo, la señal del detector se incrementa o disminuye y el interferograma pasa a través de una serie de máximos y mínimos.

El interferograma resultante representa la intensidad en función del tiempo y puede escribirse como:

$$I(\delta) = \int_0^{+\infty} B(\nu) \cos(2\pi\delta/\lambda) d\nu \quad (I.1)$$

El interferograma resultante representa la intensidad en función del tiempo y puede escribirse como la aplicación de la Transformada de Fourier al interferograma que permite obtener el espectro que expresa la intensidad  $B(\nu)$  en función del número de ondas  $\delta$ :

$$B(\nu) = \int_{-\infty}^{+\infty} I(\delta) \cos(2\pi\delta\nu) d\delta \quad (I.2)$$

Las ecuaciones (1.1) y (1.2) se conocen como Par de Fourier. Como el espectro y su correspondiente interferograma se relacionan por la Transformada de Fourier, la técnica de obtener el espectro a partir del interferograma se conoce como espectroscopía de infrarrojo por Transformadas de Fourier: FTIR.

En la práctica, el movimiento del espejo está limitado a una distancia finita y no es posible integrar sobre los valores de retardo desde  $-\infty$  a  $+\infty$  para obtener un espectro completo. Entonces se utiliza la operación matemática de apodización, que consiste en la convolución del interferograma completo con una función de características determinadas. Estas funciones pueden clasificarse según sus formas en: rectangular (boxcar), triangular, trapezoidal, etc. Los espectrómetros comerciales permiten elegir el tipo de apodización y en algunos instrumentos se pueden introducir funciones arbitrarias.

El espectrofotómetro por Transformadas de Fourier es esencialmente un instrumento de simple haz en el que el espectro de transmisión ( $T\%$ ) resulta de la relación entre el espectro de la muestra y el espectro del background (absorción proveniente de vapor de agua atmosférica y de  $CO_2$ ). Estos dos espectros son generados matemáticamente computando la Transformada de Fourier de sus correspondientes interferogramas.

La mejor resolución teórica de un interferograma dependerá de:  $\Delta\nu = 1/\Delta(cm^{-1})$  donde  $\Delta = \delta_{\max}$  es el desplazamiento máximo del espejo móvil. En la práctica, esta resolución no puede ser alcanzada debido a la apodización. El ruido de un espectro se reduce según la raíz cuadrada del número de scans (barridos) promediados. La calidad espectral (relación señal/ruido) puede mejorarse realizando un mayor número de barridos.

Las principales ventajas de los espectrofotómetros FTIR comparados con los instrumentos dispersivos son: su alta resolución (hasta  $10^{-3}$  cm $^{-1}$ ) y la posibilidad de hacer barridos repetitivos en tiempos cortos debido a que todas las frecuencias son medidas simultáneamente. El FTIR es una técnica extremadamente versátil, ya que permite obtener un espectro reproducible de casi cualquier muestra.

La región espectral más usada para los espectros de infrarrojo por muchos de los químicos es el infrarrojo medio que comprende entre los 4000 y 400 cm $^{-1}$ . Este rango contiene los modos vibracionales fundamentales y es más útil para propósitos cualitativos, pero también es muy usado con fines cuantitativos. La región del infrarrojo lejano (comprendida entre los 400 y 50 cm $^{-1}$ ) es muy usada para medir vibraciones que involucran átomos metálicos. Además de las características de la muestra, la región de medida de un espectro de infrarrojo depende del material de los componentes del equipo. Un *beam splitter* de KBr permite medir hasta 400 cm $^{-1}$ , uno de CsI hasta 210-180 cm $^{-1}$  (las ventanas de CsI del detector DTGS permiten medir hasta 150 cm $^{-1}$ ) pero por debajo de 180 cm $^{-1}$  deben usarse films de polietileno.

### I.2.1. Medidas experimentales

Las medidas de los espectros de infrarrojo de los compuestos estudiados en esta Tesis se realizaron en la Cátedra de Fisicoquímica, de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán, con un equipo FTIR Perkin Elmer, Modelo GX1 en un rango de medida de 4000-400 cm $^{-1}$ . La resolución usada y el número de barridos acumulados se detallan para cada compuesto en los Capítulos correspondientes.

De los compuestos estudiados en esta Tesis tres son sólidos y sus espectros de infrarrojo se registraron usando pastillas de KBr, el resto son líquidos y aceites coloreados. Para medirlos se coloco una gota de los mismos entre dos ventanas de KBr.

Los espectros de infrarrojo para  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  se realizaron en fase gaseosa con 2 cm $^{-1}$  de resolución en el rango de 4000 a 400 cm $^{-1}$  con un equipo LUMEX Infra LUM FT-02 del CEQUINOR (CONICET-UNLP), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

Se usó una celda de gases de 100 mm de camino óptico con ventanas de KBr de 5 mm de espesor utilizando una línea de alto vacío. La concentración en el interior de la celda fue regulada mediante la medida de la presión con un manómetro digital adosado a la línea de vacío.

Los espectros de infrarrojo para el estudio de la interacción de Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo), (TFMSMS) con liposomas de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), fueron medidos con el espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer, Modelo GX1. Las muestras líquidas fueron colocadas entre dos ventanas de ZnSe en un porta ventanas con control de temperatura mediante un sistema tipo Peltier y una termocupla adaptada a un registro de cambio de temperaturas en la ventana que contienen la muestra con una precisión de  $\pm 0,1$  °C. La resolución usada fue de  $1\text{ cm}^{-1}$ .

### **I.3. Espectroscopia Raman por Transformada de Fourier (FT-Raman) <sup>[1-3]</sup>**

La dispersión inelástica débil de la luz por una muestra se conoce como efecto Raman. Tiene la ventaja de que la preparación de la muestra puede ser bastante más simple, ya que el vidrio es un material óptico aceptable para el Raman y el agua es permitida como solvente, con lo cual se puede examinar un rango más amplio de muestras.

El desarrollo de los láseres produjo un cambio en la espectroscopía Raman proporcionando una señal más intensa. La dispersión Raman se mide por excitación con un láser y la luz es analizada por un sistema dispersivo que incluye un monocromador y un tubo fotomultiplicador como detector. Hasta 1990, los láseres que se utilizaban como fuente de excitación eran los de luz visible, que a menudo provocaban la emisión de fluorescencia por parte del material o de las posibles impurezas presentes. La fluorescencia es más eficiente que la dispersión Raman y puede enmascarar completamente su señal. El desarrollo de espectrofotómetros Raman por Transformadas de Fourier (FT-Raman) en combinación con el desarrollo de láseres con una línea de excitación en el infrarrojo cercano (generalmente Nd:YAG, de longitud de onda de 1064 nm) superó en gran parte el problema de la fluorescencia. La menor energía de la luz reduce la fluorescencia en la mayoría de los casos y puede incluso tener la ventaja

de reducir la propia absorción de la señal Raman por muestras de colores muy oscuros y la fotodegradación de la muestra.

### I.3.1. Medidas experimentales

Los espectros Raman de los compuestos en estado sólido y líquido fueron medidos en el rango de 4000 a 100  $\text{cm}^{-1}$  con un equipo de Thermoscientific DXR microscopio Raman. Los datos de Raman se recogieron usando una bomba de diodo y un láser de estado sólido de 532 nm. La resolución del equipo fue de 1  $\text{cm}^{-1}$ . Se realizaron un total de 64 exploraciones para cada experimento y los espectros se analizaron utilizando el software matemático OMNIC v.8.0 proporcionado por el fabricante.

### I.4. Medidas difraccion de Rayos X <sup>[11-12]</sup>

Las mediciones de Difracción de Rayos X (DRX) se realizaron en un difractómetro CCD Oxford Xcalibur, Eos, Gemini con radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) de grafito monocromado del Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Instituto de Física de La Plata (IFLP-CONICET, CCT-La Plata), La Plata, Argentina. Las intensidades de separación de rayos X se recopilaron, se integraron y escalaron con el programa CrysAlisPro. Los parámetros de las celdas unitarias se obtuvieron mediante el refinamiento de cuadrados mínimos (en base a los ajustes angulares para todas las reflexiones recopiladas con intensidades mayores que siete veces la desviación estándar de los errores de medición) utilizando CrysAlisPro. Los datos se corrigieron empíricamente para su absorción utilizando el método de escaneo múltiple implementado en CrysAlisPro. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos utilizando SHELXS en el conjunto de programas SHELX y los modelos moleculares iniciales se refinaron mediante el procedimiento de cuadrados mínimos de matriz completa utilizando SHELXL en el mismo paquete. Los átomos de hidrógeno se colocaron sobre una base estereoquímica y se refinaron con un modelo de conducción.

### I.5. Medidas de Resonancia Magnética Nuclear, RMN

Las medidas de RMN se realizaron con un equipo Bruker Advance 200 de 200 MHz en el Laboratorio LISA, CONICET- Universidad Nacional de Tucumán. La muestra contenida en un capilar de 4 mm fue introducida en un tubo de RMN de 5 mm usando d6-DMSO como referencia externa:  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO)  $\delta$  = 2.34 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz, DMSO)  $\delta$  = 119.27 ppm (d,  $J$  = 327.0 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 17.92 ppm,  $\text{CH}_3$ (s).  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO)  $\delta$  = 2.34 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz, DMSO)  $\delta$  = 119.27 ppm (d,  $J$  = 327.0 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 17.92 ppm,  $\text{CH}_3$ (s).

### I.6. Medidas de espectros UV-visible

Los espectros UV-visible se obtuvieron con un equipo Hewlett Packard 8454-A con arreglo de diodos con un ancho de banda de 2.0 nm, usando una celda de cuarzo de 10 cm de camino óptico en el rango de 200 a 700 nm del Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR) La Plata, Argentina.

### I.7. Referencias

- 1 W. D. Perkins, Fourier Transform Spectroscopy, Part I: Instrumentation, *J. Chem. Educ.*, 1986, 63(1), A5.
- 2 W. D. Perkins, Fourier Transform Spectroscopy, Part II: Advantages of FTIR, *J. Chem. Educ.*, 1987, 64(1), A269.
- 3 W. D. Perkins, Fourier Transform Spectroscopy, Part III: Applications, *J. Chem. Educ.*, 1987, 64(12), A296.
- 4 L. Glasser, Fourier Transform for Chemist, Part I: Introduction to the Fourier Transform, *J. Chem. Educ.*, 1987, 64(10), A228.
- 5 L. Glasser, Fourier Transform for Chemist, Part II: Fourier Transform in Chemistry and Spectroscopy, *J. Chem. Educ.*, 1987, 64(11), A260.

- 6 L. Glasser, Fourier Transform for Chemist, Part III: Fourier Transform in Data Treatment, 1987, 64(12), A306.
- 7 M. Moskovits, Rev. Mod. Phys., 1985, 57, 783
- 8 J. A. Creighton, In Spectroscopy of Surface, R. J. H. Clark, R. E Hester, Wiley: Chichester, 1988, 37.
- 9 K. Kneipp, Y. Wang, H. Kneipp, L. T. Perleman, I. Itzkan, R. R. Dasari, M. S. Feld, Phys. Rev. Lett., 1977, 78, 1667.
- 10 S. Nie, S. R. Emory, Science, 1997, 275, 1102.
- 11 CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd., version 1.171.33.48 (release 15-09-2009 CrysAlis171.NET).
- 12 G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr., 2008, A64, 112–122

# CAPITULO II

## CALCULOS

### COMPUTACIONALES



## Cálculos Computacionales

### II.1. Introducción

A comienzos del siglo XX se llevaron a cabo una serie de experimentos en los que se puso de manifiesto el comportamiento de la materia a nivel atómico y subatómico. Estos resultados, junto con el fracaso de la Mecánica Clásica al predecir correctamente fenómenos como la distribución de frecuencias en la radiación del cuerpo negro o los valores de las capacidades caloríficas de los sólidos, fueron el origen de la Mecánica Cuántica. Esta nueva disciplina, junto con la teoría de la relatividad de Einstein, cambió de forma radical la imagen que el mundo ofrecía de la Física hasta entonces.

En lo que a la Química Física se refiere, la Mecánica Cuántica trajo una descripción correcta y cuantitativamente precisa del enlace químico. Así en 1944, Eyring, Walter y Kimball publicaron el primer libro con el título *Quantum Chemistry* en el que se aplicaba la nueva mecánica al estudio de la estructura atómica y molecular.<sup>[1]</sup> A partir de aquí comenzaron a permear estas ideas en el ámbito de la química teórica y empezaron a desarrollarse numerosos métodos de precisión y complejidad creciente, acompañados además con un sinfín de siglas (HMO, EH, CNDQ, INDO, SCF, GAUSSIAN, etc.) a las que hoy muy pocos químicos son ajenos.

Esto último está dentro de lo que hoy llamamos Química Computacional, que es un campo emergente dentro de la Química Teórica, que en los últimos años ha ganado gran importancia. Ésto se debe en gran parte al desarrollo que han experimentado desde los años setenta las computadoras digitales. El gran desarrollo de nuevos métodos teóricos cada vez más sofisticados y precisos ha contribuido también a la expansión de la Química Computacional.<sup>[2]</sup>

### II.2. Cálculos computacionales<sup>[2-5]</sup>.

La química computacional está enfocada en obtener resultados relevantes a los problemas químicos y no directamente en desarrollar nuevos métodos teóricos. Existe una fuerte interrelación entre la química teórica tradicional y la química computacional.

Con el desarrollo de nuevos modelos teóricos puede ser posible que nuevos sistemas puedan ser estudiados y que de los resultados de esos cálculos se puedan descubrir limitaciones y sugerir mejoras en la teoría fundamental. Dependiendo de la exactitud buscada y de la naturaleza del sistema a estudiar, hoy se puede obtener información útil para sistemas con un número grande de partículas.

Uno de los problemas más comunes en química computacional es seleccionar el nivel de teoría para un determinado problema y evaluar los resultados obtenidos.

Para sistemas moleculares, incluso de gran tamaño, podemos calcular:

- su geometría o geometrías en equilibrio, que nos indican cuales son las distribuciones atómicas correspondientes,
- sus energías relativas que nos indican su estabilidad,
- sus propiedades moleculares, tales como momento dipolar, frecuencias de vibración, constantes de acoplamiento de RMN, etc.

Una molécula puede ser considerada como un número de electrones alrededor de un grupo de posibles cargas nucleares. La atracción coulombica entre estos dos tipos de partículas forma la base para los átomos y las moléculas. Como los electrones son partículas muy livianas y no pueden ser descriptos por la mecánica clásica, ellos presentan características tanto de partículas como de onda y necesitan ser descriptos en términos de una función de onda. La mecánica cuántica la describe con la ecuación de Schrödinger. La mayoría de los métodos teóricos que tratan de resolver la ecuación de Schrödinger se refieren a la parte electrónica de la ecuación como “cálculos de la estructura electrónica”.

Desde la formulación mecánico cuántica, si se conoce la función de onda del sistema, también puede conocerse la energía y las propiedades fisicoquímicas. Para una molécula diatómica la función de onda electrónica es una función de un solo parámetro: la distancia internuclear. Para moléculas poliatómicas la función de onda electrónica depende de varios parámetros: distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros de rotación en torno a un enlace simple (estos ángulos definen la conformación molecular). Un tratamiento teórico completo de una molécula poliatómica incluye el cálculo de una función de onda electrónica para un intervalo de cada uno de estos parámetros. Las distancias y ángulos de enlace de equilibrio se obtienen como aquellos valores que minimizan la energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear.

Las cuatro aproximaciones más importantes para calcular las propiedades moleculares son: los métodos *ab-initio*, los métodos semiempíricos, el método de los funcionales de la densidad y el método de la mecánica molecular.

Existen varios factores que pueden influir en la elección de un cálculo computacional. El tamaño del sistema en estudio, el elevado costo computacional de cálculos muy sofisticados y la capacidad para reproducir los datos experimentales pueden ser determinantes en la elección de un método apropiado. Así, altos niveles de cálculo y conjuntos de funciones base más completas proporcionan mejores resultados pero resultan muy costosos computacionalmente. El incremento en el tamaño del sistema aumenta significativamente el tiempo de cálculo. Por otro lado, la calidad de un modelo puede variar según la propiedad que se estudie. Por eso, un modelo debe evaluarse por la capacidad de reproducir los parámetros experimentales para una dada propiedad a partir de cálculos con distintos métodos y conjuntos de funciones base y su posterior comparación con los resultados experimentales.

Desde el punto de vista computacional, tres características pueden influir en la realización de un dado cálculo: la velocidad con la que éste se realiza, la memoria y el tiempo de acceso a esta memoria virtual y la capacidad de almacenamiento del disco duro. Operaciones como la diagonalización de las matrices y la integración numérica son muy complicadas y requieren de algún algoritmo para obtener un buen resultado. Para eso, algunos cálculos utilizan lo que se llama algoritmo de escalamiento lineal, que permite que el costo computacional dependa linealmente del tamaño del sistema en estudio.

El primer paso en un estudio teórico de cualquier sistema es la elección de un *Modelo* que se caracteriza por la combinación de un método o procedimiento teórico y un conjunto de funciones base. Existen diferentes métodos teóricos correspondientes a diferentes niveles de aproximación.

Los más exactos son los más costosos computacionalmente. La evaluación de cada uno de ellos se hace a través del análisis de los resultados obtenidos, comparando cuando es posible con los datos experimentales.

## II.3. Métodos

### II.3.1. Método de Hartree-Fock <sup>[2-5]</sup>

La gran mayoría de los tratamientos teóricos de la química computacional están basados en la teoría *ab-initio* de orbitales moleculares. Dentro de ella, las implementaciones prácticas más extendidas son, o se basan, en el método del campo autoconsistente (SCF) de Hartree-Fock (HF) con una función de onda mono determinal. Este método fue introducido por Hartree <sup>[6]</sup> y posteriormente fue modificado por Fock <sup>[7]</sup>, para introducir los términos de intercambio, y Slater <sup>[8,9]</sup>, para considerar las funciones antisimétricas, dando lugar al método Hartree-Fock. Algunos años después, el desarrollo de Roothaan permitió el cálculo práctico de las ecuaciones de HF, utilizando además conjuntos de funciones base para representar los orbitales moleculares (OM).

En esta aproximación, la función de onda puede expresarse como un determinante de Slater de orbitales de un electrón, permitiendo que cada electrón se tome como independiente. El electrón en estudio se encuentra en un campo electrostático que se obtiene al promediar la acción de las partículas restantes del sistema (el núcleo y el resto de los electrones). El método consiste en sustituir el operador hamiltoniano de la ecuación de Schrödinger (que contiene el término de repulsión interelectrónica que no es posible estimar) por el operador de Fock,  $f(i)$  definido como:

$$f(i) = h(i) + \sum_a^{N/2} [2J_a(i) - K_a(i)] \quad (\text{II.1})$$

donde  $h(i)$  es el hamiltoniano monoelectrónico,  $J_a(i)$  es el término de Coulomb, que tiene en cuenta los efectos debidos a las repulsiones interelectrónicas y  $K_a(i)$  es el término de intercambio, que es un efecto puramente cuántico. Así, se obtiene una ecuación de onda para cada electrón ( $i$ ) del sistema, donde el operador de Fock dependerá del potencial promedio de las partículas restantes de sistema:

$$f(i)\{\Phi_i\}\Phi_i = E_i\Phi_i \quad (\text{II.2})$$

donde  $E_i$  es la energía del espin orbital.

Este conjunto de ecuaciones no es independiente y para resolverlas debe aplicarse la aproximación llamada de Campo Autoconsistente de Hartree-Fock (SCF). Este método es un procedimiento iterativo mediante el cual se calculan reiteradamente los coeficientes de la función de onda y la energía asociada a dichas funciones, hasta conseguir la minimización de energía por medio del procedimiento variacional. El procedimiento se aplica a cada uno de los electrones del sistema (ecuaciones del sistema) hasta conseguir la minimización variacional de la energía de todos los electrones del mismo.

Para simplificar el cálculo, Roothaan y Hall introdujeron posteriormente el método de combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA), que consiste fundamentalmente en tomar funciones prueba, denominadas funciones base, que se suelen construir como:

$$\Phi_i = \sum_a c_{ai} \chi_a(r) \quad (\text{II.3})$$

donde  $\chi_a(r)$  son funciones de prueba aceptables y  $c_{ai}$  son coeficientes a determinar. Es conveniente emplear orbitales tipo Gaussiano en lugar de orbitales tipo Slater o hidrógeno, debido a la mayor simplicidad en el tratamiento matemático. Para que la función prueba coincida con la real debería tomarse una función base con infinitos términos (base completa). Existen muchos tipos y formas de construir funciones base, como veremos más adelante. En la práctica, se consiguen buenos resultados cuando se usan funciones base con un número finito de términos convenientemente elegidos.

Utilizando estas funciones base, llegamos a tener un conjunto de ecuaciones que toma la siguiente notación matricial:

$$FC = SCE \quad (\text{II.4})$$

donde  $F$  es el operador de Fock,  $C$  es la matriz de los coeficientes,  $S$  es la matriz de solapamiento y  $E$  es la energía del sistema. Mediante diversas transformaciones matemáticas y empleando un método iterativo se obtiene la resolución del sistema y el valor de los distintos componentes de la ecuación.

Como vimos anteriormente, el método HF usa la función de onda como cantidad central. La razón es que una vez conocida la función de onda (o una buena aproximación de ella), es posible tener acceso a toda la información que se puede conocer acerca del sistema. Su principal problema es que depende de  $4N$  variables, tres variables espaciales y una de espín para cada uno de los  $N$  electrones. Por eso, cualquier tratamiento basado en una función de onda se hace rápidamente inmanejable. La evaluación numérica de las integrales de intercambio de dos electrones y su número dependerán del número de átomos y del conjunto de funciones base elegido.

Otra limitación que se presenta es la naturaleza monoelectrónica del operador de Fock, que excluye la consideración de la correlación electrónica y que puede proporcionar una descripción incompleta desde el punto de vista químico de la molécula o sistema en estudio. Así, por ejemplo, se ha observado que la aplicación del método de Hartree Fock (HF) predice de forma errónea las geometrías de estructuras que contienen enlaces de hidrógeno.

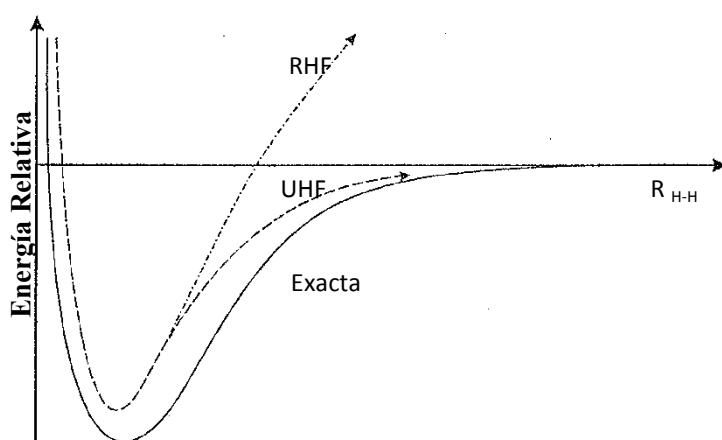
### II.3.1.1. Correlación electrónica [2-5]

La energías calculadas mediante el método HF tienen un error típico de aproximadamente 0,5% para átomos ligeros, en términos absolutos para un químico es demasiado grande, por ejemplo la energía total del átomo de carbono es de unos -1000 eV, y un 0,5% de este valor son 5 eV. Las energías de enlace químico son del orden de 5 eV. No es fiable calcular las energías de enlace como diferencias. La energía de correlación electrónica ( $E_c^{HF}$ ) es la diferencia entre la energía exacta del sistema ( $E_o$ , relativista) y la energía obtenida mediante el método HF ( $E_{HF}$ , no relativista), empleando funciones base con infinitos términos (ecuación II.5). Dado que no es

possible calcular directamente la energía exacta del sistema, se intenta calcular la energía de correlación para obtenerla:

$$E_c^{HF} = E_o - E_{HF} \quad (II.5)$$

Las contribuciones que dan lugar a esta energía todavía no son del todo conocidas. Puede decirse que la correlación es causada principalmente por la repulsión instantánea de los electrones, que no es tenida en cuenta en el potencial de HF. En el método de HF, los electrones se acercan mucho unos con otros porque sufren sólo un campo promedio. Como consecuencia de ésto, la repulsión electrón-electrón es más grande de lo que sería realmente y la  $E_{HF}$  resulta más grande (es decir menos negativa). Usualmente, se la llama energía de correlación dinámica porque está relacionada con los movimientos de los electrones individuales y tiene un efecto a corto rango. La segunda contribución principal es la no-dinámica o estática, que aparece cuando los enlaces se estiran y son de largo alcance. Es la responsable de una representación errónea del comportamiento de disociación de las moléculas en el método HF. Este problema puede solucionarse en parte utilizando el método no restringido (UHF). También se esperan contribuciones debido a la energía cinética y al término núcleo-electrón, ya que si la distancia promedio entre los electrones es muy pequeña, la energía cinética resulta mayor y la atracción núcleo-electrón se vuelve más pequeña. Cada una de estas contribuciones se vuelve significativa dependiendo del caso en particular (**Figura II.1.**).



**FiguraII.1.** Curva de energía potencial para el  $\text{H}_2$

### II.3.2. Métodos post-HF

Los métodos post-HF surgieron con el fin de obtener la energía de correlación. Entre ellos se encuentran los métodos de: Interacción de Configuraciones (IC), Clusters acoplados (CC), Multiconfiguracional (MC-SCF), Möller-Plesset (MP) y la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT). Éstos dos últimos fueron utilizados en la realización de los cálculos en este trabajo, por lo que se discutirán algunos aspectos importantes de su fundamentación teórica en las siguientes secciones.

#### II.3.2.1. Método de Möller-Plesset <sup>[2-5]</sup>

Es uno de los métodos más populares que se conoce para calcular la energía de correlación y fue el más usado hasta la utilización masiva de los cálculos basados en la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT). Consiste en aplicar la Teoría de las Perturbaciones (o también llamada Teoría de las perturbaciones de muchos cuerpos MBPT) al método de HF, corrigiendo la energía de HF del sistema mediante la introducción de la energía de correlación.

La teoría de las perturbaciones propone introducir progresivamente pequeñas perturbaciones en el sistema original ( $H_o$ ) a través del parámetro  $\lambda$ , cuyo valor oscila entre cero (para el sistema no perturbado) y 1 (para el sistema totalmente perturbado). El hamiltoniano del sistema se puede dividir en dos partes:

$$H_\lambda = H_o + \lambda V \quad (\text{II.6})$$

donde  $H_\lambda$  es el hamiltoniano del sistema perturbado,  $V$  es la perturbación introducida,  $\lambda$  es el grado de perturbación y  $H_o$  es el hamiltoniano del sistema sin perturbar, cuya energía es la  $E_{HF}$  y cuya solución es la función de onda de HF. Luego, la ecuación de onda del sistema puede expresarse como:

$$(H_o + \lambda V)\psi_n(\lambda) = \psi_n(\lambda)E_n(\lambda) \quad (\text{II.7})$$

donde

$$\psi_n(\lambda) = \psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \lambda^3\psi_n^{(3)} \dots \quad (\text{II.8})$$

$$E_n(\lambda) = E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \lambda^3 E_n^{(3)} \dots \quad (\text{II.9})$$

Los superíndices indican el orden de la perturbación y si la perturbación es de segundo orden el método se llama MP2. En general, se usa la denominación MP-N (Möller Plesset), siendo N el nivel de perturbación del cálculo.

En particular, la evaluación del método MP2 para la mayor parte de los programas de cálculo hoy en día es muy rápida, pero depende fuertemente del tamaño del sistema. La energía de correlación toma la forma:

$$E_c^{MP2} = \sum_{i,j,a,b} \frac{2(ia/jb) - (ib/ja)}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} (ia/jb) \quad (\text{II.10})$$

donde en el numerador participan las integrales sobre los orbitales moleculares mientras que el denominador es una combinación lineal de las energías orbitales.

Los métodos MP-N presentan la ventaja sobre los de Interacción de configuraciones (IC) de ser consistentes respecto al tamaño del sistema, por lo cual son particularmente útiles para estudiar la energía de correlación en complejos moleculares con respecto a sus componentes. Sin embargo, presentan el problema de no ser variacionales, por lo cual no convergen monotónicamente hacia la energía real del sistema, sino que pueden estar por encima o por debajo de la misma (por ej.: correcciones de orden superior pueden tener signo opuesto a las correcciones de orden inferior). Por otro lado, la convergencia puede variar mucho de un sistema a otro, incluso en casos en que éstos están íntimamente relacionados (por ej. isómeros). Ésto hace que no necesariamente el porcentaje de energía de correlación recuperado a un nivel determinado sea el mismo en distintos sistemas y puede llevar a notorios errores en la predicción de las energías

relativas. Usualmente MP2 se utiliza para optimizaciones de geometría y para explorar las superficies de energía potencial (SEP). Las energías de correlación más exactas pueden calcularse con los métodos MP3, MP4 o MP5, pero son mucho más costosos computacionalmente.

Para simplificar los cálculos Möller Plesset, se suele congelar el core electrónico, de forma que los orbitales de las capas internas no intervengan en las excitaciones. Esta aproximación recibe el nombre de “frozen core”.

### II.3.2.2. Método de la Teoría de los Funcionales de la Densidad <sup>[2-5]</sup>

La Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) como la conocemos actualmente, nació en 1964 con la aparición de los teoremas de Hohenberg y Kohn. <sup>[10]</sup> Luego fue desarrollada a partir de las ecuaciones de Kohn y Sham.<sup>[11]</sup> Ellos demostraron que la energía electrónica del estado fundamental de un sistema está completa y unívocamente determinada por la densidad electrónica  $\rho(r)$  del mismo.

El presente éxito de DFT se debe a la inclusión de la correlación electrónica. Los cálculos DFT revolucionaron la química computacional debido al desarrollo de nuevos funcionales (funcionales de gradiente corregido), entre ellos el funcional híbrido B3LYP, que remediaron muchas de las deficiencias que presentaba la aproximación de la densidad local. Mientras que otros métodos son intrínsecamente aproximados, la Teoría de los Funcionales de la Densidad es, en principio, exacta; aunque no se conoce la forma exacta de las energías de intercambio y de correlación y por eso en la práctica deben aproximarse.

El método DFT se basa en utilizar la densidad electrónica, en lugar de intentar conocer la función de onda del sistema (método HF), para obtener toda la información sobre el sistema. La densidad electrónica presenta la ventaja de que puede medirse experimentalmente y que depende únicamente de las 3 coordenadas espaciales, mientras que la función de onda molecular depende de las coordenadas de cada una de las N partículas que componen el sistema.

Hohenberg y Kohn postularon que la energía de un sistema de N electrones es un funcional de su densidad electrónica, que puede expresarse como:

$$E(\rho(r)) = T[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr + V_{ee}[\rho(r)] \quad (\text{II.11})$$

donde  $T[\rho(r)]$  es la energía cinética,  $V_{ee}[\rho(r)]$  la energía de repulsión electrón-electrón y  $\int v(r)\rho(r)dr$  es la energía de atracción núcleo-electrón. Un funcional es una función cuyo argumento es una función; por ejemplo, la energía cinética y la energía potencial dependen de la densidad y son funcionales de la densidad.

El primer teorema de Hohenberg y Kohn establece que existe un único funcional de la densidad que determina la energía del estado fundamental del sistema. Es decir, dos sistemas diferentes no pueden tener las mismas densidades electrónicas. El segundo teorema establece que este funcional obedece el principio variacional.

La (II.11) proporciona una expresión exacta para la energía, pero no predice ninguna forma explícita para  $T[\rho(r)]$  y para  $V_{ee}[\rho(r)]$ . La solución a este problema la dieron Kohn y Sham, quienes consideraron un sistema de partículas no interactuantes y desarrollaron un sistema de ecuaciones que pueden ser resueltas con el método autoconsistente de Kohn-Sham. La energía del sistema ahora puede expresarse como:

$$E(\rho(r)) = T[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (\text{II.12})$$

donde  $T[\rho(r)]$  es la energía cinética del sistema no interactuante,  $V_{ne}[\rho(r)]$  es la interacción núcleo-electrón,  $V_{ee}[\rho(r)]$  es la repulsión clásica electrón-electrón y  $E_{xc}[\rho(r)]$  es el funcional de intercambio y correlación que incluye la corrección de energía cinética derivada del sistema interactuante y todas las correcciones no clásicas de la energía de repulsión electrón-electrón. Aunque su forma también es desconocida, puede aproximarse a la suma de dos contribuciones, el potencial de intercambio  $E_x[\rho(r)]$  y el potencial de correlación  $E_c[\rho(r)]$ :

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \quad (\text{II.13})$$

Existen diferentes aproximaciones que permiten obtener los funcionales de intercambio y correlación. Los funcionales obtenidos con la aproximación de densidad local (LSDA) dependen sólo del valor local (en cada punto) de la densidad electrónica  $\rho(r)$ , por ej: VWN (Vosko, Wilk y Nussair). [12]

Los funcionales con corrección de gradiente (GGA) dependen tanto de la densidad electrónica como de su gradiente  $\nabla\rho$ , por ej.: BP86, BLYP, BPW91. Los funcionales híbridos, incluyen una mezcla de funcionales de HF y de la Teoría de los Funcionales de la Densidad:

$$E_{\text{híbrido}}^{XC} = c_{HF} E_{HF}^X + c_{DFT} E_{DFT}^{XC} \quad (\text{II .14})$$

En esta ecuación puede observarse que mientras el método HF contempla el intercambio electrónico pero no la correlación electrónica, los métodos DFT contemplan ambos términos. El funcional híbrido más utilizado es el B3LYP y puede expresarse como:

$$E_{\text{B3LYP}}^{XC} = E_{LDA}^X + c_o (E_{HF}^X - E_{LDA}^X) + c_x \Delta E_{B88}^X + E_{VWN3}^C + c_c (E_{LYP}^C - E_{VWN3}^C) \quad (\text{II.15})$$

para el cual los parámetros  $c_o$ ,  $c_x$  y  $c_c$  se determinan con los valores experimentales de potenciales de ionización, electroafinidades y energías de atomización. También se conocen otros como B3P86, B3PW91, PBE1PBE, etc.

Si bien actualmente, los métodos DFT dan energías que se aproximan o son iguales a las calculadas con los métodos post-HF, se presentan importantes dificultades relacionadas con la fundamentación teórica. Es bien sabido que el método DFT falla en el tratamiento de estados excitados, sistemas altamente degenerados e interacciones débiles por ej.: puentes de hidrógeno. Sin embargo, la mayor desventaja que presenta esta teoría es la incapacidad para mejorar sistemáticamente la exactitud de sus predicciones cuantitativas. Es imposible predecir a priori los errores del método DFT. Si los métodos DFT fallan definitivamente y las razones no se deben a la elección del funcional o las funciones base en particular, no existe un procedimiento riguroso para corregir el defecto porque no se conoce la causa de las fallas en la teoría.

## II.4. Conjuntos de funciones base <sup>[2-5]</sup>

Los conjuntos de funciones base son funciones matemáticas a partir de las cuales se construye la función de onda y que se usan para representar a los orbitales. En principio, los orbitales del tipo Slater (STO) pueden usarse como funciones base. Estas funciones presentan la ventaja de tener una convergencia muy rápida, pero tienen la contrapartida de que no son ortogonales y ésto dificulta la evaluación numérica de dichas integrales aumentando el tiempo de cálculo. Por ello, se sustituyen por combinaciones lineales de funciones del tipo Gaussiana (GTO). Estas funciones son ortogonales, pero no poseen una rápida convergencia como las funciones de Slater. Sin embargo, se prefieren frente a las anteriores debido a que resultan ventajosas a la hora de evaluar integrales multicéntricas.

En coordenadas cartesianas, una función Gaussiana centrada en un núcleo tiene la forma:

$$\phi(r) = N x^i \cdot y^j \cdot z^k \cdot e^{-\alpha r^2} \quad (\text{II.16})$$

donde  $N$  es el factor de normalización,  $r$  es la distancia al núcleo,  $\alpha$  es un exponente que controla la amplitud del orbital, e  $i, j$  y  $k$  son números enteros que determinan el tipo de orbital. Estas funciones se denominan “Gaussianas primitivas” y son adecuadas para cálculos sobre átomos aislados, pero no pueden describir de forma correcta el efecto de la modificación de los orbitales atómicos por la presencia de otros átomos en una molécula. Pueden mejorarse usando una combinación de funciones Gaussianas primitivas que recibe el nombre de orbitales de tipo Gaussiana contraídos (CGTO) que toman la forma general:

$$\phi(x, y, z, \alpha, i, j, k) = \sum_{a=1}^M c_a \phi(x, y, z, \alpha_a, i, j, k) \quad (\text{II.17})$$

donde cada función de base se define por los coeficientes de contracción  $c_a$  y los exponentes  $\alpha_a$  para cada una de las primitivas.  $M$  es el número de Gaussianas usadas en

la combinación lineal. Los coeficientes  $c_a$  se eligen para optimizar la forma de la suma de funciones de base de modo que se aproximen a un orbital del tipo Slater y para asegurar la normalización.

Hehre, Stuart y Pople <sup>[13]</sup> fueron los primeros en sistematizar los conjuntos de funciones base para un gran número de átomos de la Tabla periódica. Según la notación de Pople, si cada orbital atómico es descripto por una sola función base contraída se denomina “base mínima”. La más conocida es la STO-3G que utiliza tres funciones Gaussianas primitivas para el desarrollo de sus orbitales atómicos. Esta base es muy poco flexible y probablemente no describa bien al sistema. Debido a que son los orbitales de valencia los que se modifican en función del tipo de enlace químico, se desarrollaron las llamadas funciones base de “valencia desdoblada” (split valence). Estos conjuntos de funciones base proporcionan más flexibilidad en la descripción de los electrones de la capa de valencia, mientras que los electrones internos vienen descriptos por una única contracción, suponiendo que éstos no participan de forma significativa en la formación del enlace. Un ejemplo de ellas es la función base 6-31G, que también se denomina doble zeta (doble  $\zeta$ ) porque utiliza dos funciones base contraídas para cada orbital atómico de valencia. La función 6-311G, mantiene las características de la capa interna de 6-31G pero utiliza para la descripción de la capa de valencia una función base contraída de tres Gaussianas, más dos Gaussianas primitivas independientes, por eso se denomina triple zeta (triple  $\zeta$ ). Esta función base fue especialmente optimizada para cálculos con correlación electrónica.

Se pueden, a su vez, añadir otras funciones que se denominan polarizadas y difusas. Las funciones polarizadas describen correctamente las zonas alejadas de los núcleos, por lo tanto, son necesarias para la descripción correcta del enlace químico. Generalmente se utilizan funciones d sobre los átomos pesados y funciones p sobre los átomos de hidrógeno y helio. La funciones base 6-31G\*\* o 6-31G(d,p) incorporan funciones d y p sobre los átomos. Estas funciones son especialmente importantes en moléculas que implican átomos del segundo periodo (Na, Ar), para los cuales los orbitales d son accesibles energéticamente.

Las funciones difusas son del tipo d y p, tienen un exponente muy pequeño y permiten la descripción correcta de aniones y enlaces débiles, especialmente de puentes de hidrógeno. Así, la función 6-31+G\* añade a la función 6-31G\* una función difusa del

tipo s y p a cada uno de los átomos pesados y la función 631++G\* añade una función difusa del tipo s y una del tipo p a cada uno de los átomos pesados más una Gaussiana difusa del tipo s a los átomos de hidrógeno.

Más recientemente, se han desarrollado funciones base que utilizan un esquema de contracción general donde un solo conjunto de funciones primitivas se usa en todas las funciones base contraídas pero con diferentes coeficientes en cada una. Éstas se denominan de valencia múltiple y las más conocidas son: cc-pVDZ y cc-pVTZ de Dunning <sup>[14-16]</sup> cuya notación significa capa de valencia (doble o triple) zeta polarizada consistente con la correlación. El hecho que sea consistente con la correlación indica que los exponentes y los coeficientes de contracción están optimizados tanto para funciones de onda HF como para cálculos que incluyen la correlación electrónica. En este caso, las funciones difusas sobre todos los átomos se indican con el prefijo “aug”.

Por último, las funciones bases del tipo Lanl, por ejemplo Lanl2dz, utilizan pseudopotenciales o potenciales de “core” efectivos (ECP) para solucionar el problema de los elementos pesados que tienen muchos electrones. La mayoría de estos electrones no corresponden a la capa de valencia y aumentan notablemente el tiempo de cálculo. Además, un mayor número de electrones implica una mayor cantidad de correlación electrónica. Por último, cabe señalar que los electrones de los elementos más pesados pueden alcanzar velocidades cercanas a la velocidad de la luz y por lo tanto manifestar efectos relativistas. Los pseudopotenciales reemplazan los electrones con funciones analíticas más eficientes que representan al “core” como una combinación de “núcleo+electrones de la capa interna” para los electrones restantes, más los efectos relativistas y así se remueven todos estos problemas de la función de onda de los electrones restantes. Los efectos relativistas se incluyen a partir del segundo período y consisten en contraer los orbitales s y p, y como éstos apantallan más al núcleo, producen una expansión de los orbitales f y d. Estas funciones base generalmente no se usan para elementos del primer y segundo período porque no producen mejoras significativas y el tiempo de cálculo se incrementa demasiado.

## II.5. Métodos de cálculo y conjuntos de funciones base <sup>[2-5]</sup>

Los cálculos computacionales en este trabajo fueron realizados usando el programa Gaussian 03 <sup>[16]</sup>. Este programa permite calcular analíticamente las primeras derivadas de la energía, cuyo cálculo se utiliza para optimizar las geometrías. Los cálculos analíticos de la segunda derivada de la energía se utilizan para obtener las frecuencias vibracionales y para determinar las constantes de fuerza. También pueden calcularse otras propiedades como las polarizabilidades, los momentos dipolares, las cargas atómicas, etc.

Los métodos teóricos utilizados para estos cálculos fueron: HF, MP2, B3LYP y mPW1PW91. Por su parte, los conjuntos de funciones base utilizados fueron: 6-31G y 6-311G, a los cuales se les adicionaron diferentes funciones polarizadas y difusas: (6-31G (d), 6-31+G (d), 6-311G(d), 6-311+G(d), 6-311G(d,p), 6-311++G(d,p)). También se utilizaron conjuntos de funciones base que incluyen funciones de extrapolación como: 6-311G(3df), 6-311G(3df,3pd) y 6-311++G(3df,3pd), con el objetivo de evaluar la influencia en el incremento del conjunto de funciones base.

Con estas combinaciones de métodos y bases se realizaron estudios comparativos dirigidos al estudio de la estructura molecular y las frecuencias vibracionales. La evaluación de los cálculos computacionales se realizó por comparación de los resultados obtenidos con los datos experimentales. Es decir, los datos experimentales sirvieron como guía para la selección del modelo computacional apropiado en cada caso.

## II.6. Optimización de la geometría molecular <sup>[2-5]</sup>

Una de las tareas principales de la química computacional es una predicción confiable de las estructuras moleculares. Las optimizaciones de la geometría son hoy en día de rutina y se ha acumulado mucha experiencia con respecto a la performance de algunos métodos como HF y MP2 en esta área.

La mínima información requerida para especificar una molécula es su fórmula molecular, es decir, los átomos que la componen y la manera en la que están conectados. Actualmente, se toma una visión más general y solamente se requiere de las posiciones relativas de todos los átomos en el espacio. La conectividad o enlace es una

propiedad en sí misma que está abierta a determinación. La determinación de la mejor estructura es la que posee la menor energía posible y una conectividad que sigue las posiciones iniciales. Un sistema está totalmente definido en el espacio si se conocen sus  $3N-6$  (para moléculas no lineales) y  $3N-5$  (para moléculas lineales) coordenadas, donde  $N$  es el número de átomos y 3 son las tres coordenadas cartesianas necesarias para especificar la posición de cada átomo. Las coordenadas se pueden expresar usando longitudes y ángulos de enlace y los ángulos diedros.

Los compuestos estudiados en esta Tesis fueron modelados con el programa Gauss View 3.0. <sup>[17]</sup> Este programa es una interfase gráfica del programa Gaussian 03 <sup>[16]</sup> y tienen una gran versatilidad. La molécula puede construirse a través de átomos, anillos o grupos de átomos. También se pueden usar longitudes y ángulos de enlace estándar y ajustar los ángulos diedros para obtener el confórmero deseado. Las coordenadas internas y las coordenadas cartesianas de los átomos se pueden obtener fácilmente antes y después de la minimización de la energía (optimización de la geometría). Un procedimiento frecuente es optimizar la geometría con un método y un conjunto de funciones base estándar como por ejemplo: HF/6-31G\* que generalmente da geometrías fiables y luego usar un método de nivel más elevado. Sin embargo, para verificar que realmente se ha llegado a un mínimo, se puede seguir la optimización de la geometría con un cálculo de frecuencias. Las (3N-6) para moléculas no lineales o (3N-5) para moléculas lineales frecuencias vibracionales calculadas deben ser reales para tener un mínimo.

## II.7. Frecuencias vibracionales <sup>[2-5]</sup>

El cálculo teórico de las frecuencias vibracionales ayuda a analizar, interpretar y asignar correctamente los espectros vibracionales de moléculas poliatómicas. También permite clasificar un punto estacionario encontrado en una superficie de energía potencial por un método de optimización de geometría como mínimo local (cuando todas las frecuencias de vibración son reales) o como punto de silla (cuando las frecuencias son imaginarias). El análisis de los espectros de infrarrojo y Raman de moléculas relativamente grandes tiene importancia en la determinación de las estructuras y las fuerzas de enlace. La predicción del espectro vibracional proporciona una gran cantidad de información que

puede ser usada para la interpretación de los espectros vibracionales experimentales. La comparación de los espectros teóricos con los experimentales es uno de los procedimientos más usados para asignar los modos normales de vibración con confianza y fiabilidad. Sin embargo, los valores de frecuencias obtenidos directamente de los cálculos en la mayoría de los casos presentan grandes desviaciones con respecto a las correspondientes frecuencias experimentales.

En la práctica, un cálculo de frecuencias está precedido por una optimización de geometría que usa el mismo método y base que el cálculo de frecuencias. El cálculo obtenido con el programa Gaussian 03 <sup>[16]</sup> lista las frecuencias armónicas en orden de valores crecientes y en unidades de  $\text{cm}^{-1}$ . Las frecuencias se relacionan con las especies de simetría y las coordenadas de los desplazamientos para los modos normales correspondientes a cada una de ellas.

La calidad de las frecuencias calculadas es evaluada por medio de la raíz de la desviación cuadrática media, llamada RMSD (root-mean square deviation), que se define como:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_i^n (\nu_i^{calc} - \nu_i^{exp})^2} \quad (\text{II.18})$$

donde  $n$  es el número total de frecuencias vibracionales,  $i$  corresponde al  $i$ -ésimo modo vibracional,  $\nu_i^{calc}$  es el valor de la frecuencia calculada y  $\nu_i^{exp}$  es el valor de la frecuencia observada experimentalmente.

## II.8. Cálculo de las constantes de fuerza y predicción de las frecuencias vibracionales

Para el caso de un sistema de dos átomos, la frecuencia vibracional ( $\nu$ ), derivada del tratamiento mecánico cuántico del oscilador armónico, es función de la constante de fuerza ( $k$ ) y la masa reducida del sistema ( $\mu$ ):

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (\text{II.19})$$

Las constantes de fuerza reflejan la fuerza de los enlaces entre los átomos. Cada uno de los  $3N-6$  posibles modos vibracionales en una molécula no lineal de  $N$  átomos o  $(3N-5)$  modos para una molécula lineal tiene asociada su propia constante de fuerza. Varios parámetros influyen en el valor de la constante de fuerza de cada modo y por lo tanto, en su frecuencia vibracional. <sup>[18]</sup>

Los métodos de la química cuántica proporcionan constantes de fuerza armónicas, sin embargo, las frecuencias observadas son anarmónicas. Por ello, las frecuencias calculadas a partir de los campos de fuerza teóricos difieren apreciablemente de las frecuencias observadas. Ésto se debe en parte a que no tienen en cuenta la anarmonidad y en parte a las aproximaciones en los métodos mecánico cuánticos usados (desprecio de la correlación electrónica y uso de conjuntos de funciones base truncados). <sup>[19]</sup> Para disminuir estas desviaciones, diversos autores propusieron una serie de aproximaciones basadas en el escalamiento de las constantes de fuerza. <sup>[20-28]</sup>

La metodología basada en corregir empíricamente un campo teórico ha sido desarrollada por Pulay y col. <sup>[22-26]</sup> y se denomina método del campo de fuerzas mecánico cuántico escalado (SQM). El concepto de campo de fuerza mecánico cuántico escalado (SQM) es la combinación de la información experimental con la teórica. Este método surgió para solucionar los problemas que derivaban del uso de campos de fuerza vibracionales puramente teóricos o de campos de fuerza puramente empíricos. Los métodos puramente teóricos que pueden alcanzar la exactitud espectroscópica en la predicción de las frecuencias vibracionales como cluster acoplados (CC) son demasiado costosos, especialmente para moléculas grandes. Por su parte, los campos de fuerza empíricos no son lo suficientemente exactos o en algunos casos el ajuste puede converger a una solución físicamente inexistente. Por eso, en la actualidad, los campos de fuerza más confiables se obtienen combinando los métodos experimentales con los métodos teóricos. <sup>[21]</sup>

En su versión original el método SQM de Pulay y col. <sup>[22-26]</sup> estuvo basado en el método HF y en conjuntos de funciones base pequeñas. Sin embargo, debido a que los cálculos HF presentaban grandes fallas para sistemas altamente correlacionados, Rauhut y Pulay <sup>[25, 26]</sup> aplicaron el método SQM a nivel DFT con el mismo propósito, usando el funcional más popular: B3LYP, con la ventaja de introducir la correlación electrónica

sin un significativo incremento del costo computacional. Pulay y col. <sup>[22-26]</sup> establecieron que los cálculos DFT con conjuntos de funciones base doble  $\zeta$  (6-31G (d)) dan constantes de fuerza que son esencialmente correctas y muestran principalmente errores sistemáticos. Estos errores sistemáticos pueden ser fácilmente corregidos usando unos pocos factores de escala empíricos, cuyos valores son optimizados para las frecuencias fundamentales observadas. Ésto puede hacerse a través de un conjunto de coordenadas internas naturales. Aunque todos los sistemas de coordenadas son en principio equivalentes, existen dos ventajas en la utilización de las coordenadas internas. En primer lugar, facilitan la transferencia y la comparación de las constantes de fuerza entre moléculas relacionadas. En segundo lugar, facilitan el cálculo desde el punto de vista matemático. <sup>[29]</sup>

En el procedimiento de escalamiento, las coordenadas internas son agrupadas de acuerdo a su naturaleza y a cada grupo se le asigna un factor de escala común. Por ello, este método recibe el nombre de escalamiento múltiple o selectivo. Luego, las constantes de fuerza diagonales (principales)  $F_{ii}$  y  $F_{jj}$  son multiplicadas por factores de escala  $s_i$  y  $s_j$ , respectivamente. Como resultado, las constantes de fuerza que están fuera de la diagonal (de interacción) son automáticamente escaladas por la media geométrica  $(s_i s_j)^{1/2}$  de los factores de escala para las correspondientes constantes diagonales. Ésto puede expresarse como:

$$F'_{ij} = (s_i s_j)^{1/2} F_{ij} \quad (\text{II.20})$$

donde  $F_{ij}$  es la constante de fuerza original  $F'_{ij}$  es la constante de fuerza escalada y  $s_i, s_j$  son los factores de escala para las coordenadas internas naturales  $i$  y  $j$  respectivamente<sup>[27]</sup> El ajuste de los factores de escala (refinamiento) se realiza mediante el método de cuadrados mínimos a fin de reproducir lo mejor posible las frecuencias experimentales. Debido a que el escalamiento ajusta el campo de fuerzas (armónico) a las frecuencias observadas (anarmónicas), los factores de escala corrigen a su vez la anarmonicidad. Por eso, desde el punto de vista práctico, la reproducción del espectro experimental puede ser mejor con un campo mecánico cuántico escalado (SQM) que con el mejor campo de fuerzas puramente teórico (armónico). <sup>[28]</sup>

Rauhut y Pulay<sup>[25]</sup> derivaron un conjunto de 11 factores de escala transferibles usando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de funciones base de tamaño moderado 6-31G (d), con el cual es posible reproducir óptimamente las frecuencias vibracionales de moléculas orgánicas que contienen átomos de H, C, N y O. Estos factores de escala pueden ser usados para determinar el espectro vibracional de una molécula “a priori”, es decir, sin hacer referencia al espectro observado. Muchos trabajos relacionados sobre este tema se han publicado en los últimos años y los resultados para las moléculas que contienen sólo átomos del primer período son excelentes.

Recientemente, el campo de fuerzas SQM de Pulay basado en métodos DFT<sup>[25, 26]</sup> ha sido extendido por Pongor y col.<sup>[24, 27]</sup> para moléculas que contienen átomos no metálicos del primero y segundo período incluyendo el silicio. Kalinsáck y Pongor<sup>[27]</sup> derivaron un nuevo conjunto de factores de escala que puede ser utilizado para calcular las frecuencias y constantes de fuerza de moléculas orgánicas, inorgánicas y organosilanos.

Aunque el método SQM ha sido aplicado con éxito por varios grupos en un gran número de moléculas<sup>[30-35]</sup>, su uso en moléculas de mayor tamaño está limitado por la laboriosa construcción de las coordenadas internas y el esfuerzo que requiere el procedimiento de escalamiento. La disponibilidad en los últimos años de los programas mecánico cuánticos y el avance tecnológico han facilitado en gran parte este trabajo.

En este trabajo de Tesis se utilizó para el cálculo de las frecuencias vibracionales y las constantes de fuerzas el programa FCARPT.<sup>[36]</sup> Este programa se basa en el método de Wilson de las matrices F y G que consiste en resolver la ecuación secular vibracional<sup>[37]</sup> que puede expresarse en forma matricial como:

$$GFL = L\lambda \quad (\text{II.21})$$

donde  $F$  es la matriz simétrica de las constantes de fuerza teóricas (segundas derivadas de la energía total con respecto a las coordenadas nucleares),  $G$  es la matriz inversa de la energía cinética que depende de las masas de los átomos y de la geometría de la molécula,  $L$  es la matriz de los vectores propios y  $\lambda$  es la matriz de los valores propios que contiene los cuadrados de las frecuencias vibracionales ( $\tilde{\nu} = \sqrt{\lambda}/2\pi c$ , donde  $\tilde{\nu}$  es el número de ondas en  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\lambda$  es la longitud de onda y  $c$  la velocidad de la luz).

<sup>[18]</sup> Introduciendo en la (II.21) los valores de las frecuencias experimentales y escalando el campo de fuerzas teórico por medio del método de SQM de Pulay y col. <sup>[22-26]</sup> es posible obtener las constantes de fuerza, las frecuencias teóricas escaladas y la distribución de energía potencial (DEP).

En la práctica, el campo de fuerzas obtenido de los cálculos en coordenadas cartesianas es transformado a coordenadas de simetría para reducir el orden de las matrices F y G y por consiguiente reducir el orden de la ecuación secular a resolver. Las coordenadas de simetría son combinaciones lineales de coordenadas internas naturales, las cuales pueden ser longitudes de enlace, ángulos de enlace, ángulos diedros, etc. <sup>[22]</sup> El número de coordenadas internas independientes para una dada geometría molecular es igual al número de grados de libertad vibracional del sistema, (3N-5) para moléculas lineales y (3N-6) para las no lineales.

## II.9. Análisis de Orbitales Naturales de Enlace (NBO)

El modelo de enlace de valencia de G. N. Lewis ha sido una de las concepciones más revolucionarias en la química y todavía sigue siendo muy útil. Según este modelo, el enlace covalente puede describirse como pares de electrones compartidos entre átomos, donde cada átomo puede alcanzar individualmente ocho electrones en su capa más externa (regla del octeto).

Así, la estructura de Lewis es una representación de los pares compartidos y no compartidos de cada configuración atómica de valencia.

Aunque Lewis postuló la teoría muchos años antes de que se desarrollaran los cálculos mecánico cuánticos en moléculas, se han podido obtener estructuras similares a las estructuras de Lewis para muchos tipos de moléculas analizando la función de onda o las densidades electrónicas. Los notables avances en la química computacional hicieron posible construir modelos conceptuales de enlace de valencia mejorados directamente de las funciones de onda exactas *ab-initio* (“primeros principios”). Así el análisis por NBO surgió como una metodología teórica, que permite construir conceptos “cuantitativos” de enlace y de esta forma poder unificar los modelos conceptuales del enlace de valencia con los principios de la química.

El análisis por NBO está basado en el modelo de Lewis, asociando pares de electrones en el diagrama de la estructura de Lewis usando un conjunto de óptimos orbitales naturales de enlace (NBO). Ésto hace posible utilizar los conceptos tradicionales del enlace químico tales como la hibridación (Pauling-Slater), la polarización (Pauling-Slater-Coulson), las interacciones entre pares de electrones localizados y el solapamiento espacial de los orbitales atómicos en el entorno molecular.

Un orbital NBO enlazante ( $\sigma_{AB}$ ) puede escribirse en término de dos orbitales híbridos naturales (NHOs),  $h_A$  y  $h_B$ , sobre los átomos A y B, con los correspondientes coeficientes de polarización  $c_A$  y  $c_B$ ,

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{II.22})$$

llamado orbital de Lewis (L). Los coeficientes de polarización pueden variar lentamente desde el límite covalente ( $c_A = c_B$ ) al iónico ( $c_A \gg c_B$ ). Estos orbitales están llenos y son los que describen la estructura hipotética localizada de Lewis.

Cada orbital NBO enlazante de valencia está apareado con el orbital NBO antienlazante de valencia ( $\sigma_{AB}^*$ ) correspondiente,

$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B \quad (\text{II.23})$$

llamado orbital no-Lewis (NL). Estos orbitales están formalmente vacíos en la estructura de Lewis y juegan un papel importante debido a que están involucrados en la deslocalización de la densidad electrónica. Los orbitales Rydberg, escasamente ocupados, completan el espacio de valencia, pero normalmente contribuyen muy poco a las propiedades moleculares.

La deslocalización electrónica entre los orbitales L y NL pueden interpretarse como transferencias de cargas (CT) entre orbitales llenos (donores) y vacíos (aceptores). Estas interacciones representan las desviaciones de la molécula a partir de la estructura de Lewis y pueden ser usadas como una medida de la deslocalización electrónica. Todas las posibles interacciones entre donar y aceptor ( $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ) pueden determinarse del

análisis de los elementos fuera de la diagonal en la matriz de Fock, calculada por la teoría de perturbación de segundo-orden, para la interacción  $\sigma_i \rightarrow \sigma_j^*$ :

$$E = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F^2(i,j)}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} \quad (\text{II.24})$$

donde el numerador corresponde a los elementos de la matriz de Fock entre los orbitales  $i$  y  $j$  y el denominador corresponde a las respectivas energías orbitales de los NBOs donor y aceptor respectivamente.

El modelo de pares de electrones compartidos y la regla del octeto de Lewis fueron ampliamente aceptados para los elementos de los grupos principales (bloque  $p$ ), los cuales poseen cuatro orbitales de valencia ( $s + 3p$ ).

Las estructuras electrónicas de los compuestos estudiados en esta Tesis fueron investigadas usando el análisis NBO. Los cálculos de orbitales naturales de enlace fueron realizados con el programa NBO 3.0 <sup>[38, 39]</sup> incorporado en el programa Gaussian 03. <sup>[16]</sup>

## II. 10. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM) <sup>[40,41]</sup>

El análisis topológico de la densidad electrónica constituye una excelente herramienta para abordar la investigación profunda de las propiedades de un sistema molecular.

La teoría AIM basada en la topología de la distribución de carga electrónica,  $\rho$ , se describe por medio de puntos críticos, PC, (puntos en donde el gradiente de la densidad se anula,  $\Delta\rho = 0$ ). Los puntos críticos se clasifican por su rango y signatura ( $w, \sigma$ ). El rango  $w$  de un PC es igual al número de valores no nulos de la matriz Hessiana de  $\rho$  y la signatura es la suma algebraica de los signos de los autovalores ( $\lambda_i$ , con  $i = 1, 2, 3$ ). Pueden caracterizarse cuatro puntos críticos con autovalores no nulos (3,-3), (3,-1), (3,+1) y (3, +3) correspondientes a PCs. nucleares (PCN), de enlace (PCE), de anillo (PCA) y de caja (PCC), respectivamente. En cada PCE se origina un par de líneas de gradiente que finalizan su recorrido sobre los núcleos vecinos, definiendo una línea a lo

largo de la cual  $\rho$  es máxima, la cual se denomina línea de interacción o trayectoria de enlace. De acuerdo con Bader, la existencia de una trayectoria de enlace es una condición necesaria y suficiente para la existencia de un enlace. En una molécula o sistema molecular, la red de trayectorias de enlace conforma un grafo molecular. Generalmente, los grafos moleculares coinciden en mostrar una figura similar a la que se obtendría por unión de aquellos pares de átomos que basándonos en argumentos químicos se consideran enlazados. Los PCs. que definen un grafo molecular deben ser consistentes cumpliendo con la relación de Poincaré-Hopf como se expresa en la ecuación II.25:

$$n-b+r-c=1 \quad (\text{II.25})$$

donde  $n$ ,  $b$ ,  $r$  y  $c$  son respectivamente el número total de PCN, PCE, PCA y PCC. Al conjunto de estos números se lo denomina conjunto característico de la molécula.

Mediante la Teoría AIM se puede caracterizar una interacción interatómica a través de una serie de propiedades locales en los PCE localizados sobre la superficie de flujo cero que separa a dos átomos interactuantes, como son: la densidad electrónica  $\rho(r_c)$ ; la función Laplaciana de la densidad  $\nabla^2 \rho(r_c)$  y las curvaturas de  $\rho$  en el PCE,  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ , donde la última corresponde al vector propio tangente a la trayectoria de enlace y las dos primeras a los vectores propios tangentes a la superficie de flujo cero. A partir de estas magnitudes se pueden definir otros parámetros que ayudan a interpretar las características de una determinada interacción. A esta categoría de propiedades pertenece la relación de autovalores  $|\lambda_1| / \lambda_3$  y la elipticidad del enlace,  $\varepsilon$ , que se define por la ecuación II.26:

$$\varepsilon = |\lambda_1 / \lambda_2| - 1 \quad (\text{II.26})$$

Igualmente interesante resulta considerar la relación entre la densidad de energía potencial ( $V(r_c)$ ), en el valor absoluto, con respecto a la densidad de energía cinética ( $G(r_c)$ ),  $|V(r_c) / G(r_c)|$ , ambas determinadas en el PCE.

## II.11. Análisis de la barrera interna de rotación

El análisis de la barrera interna de rotación alrededor de un simple enlace nos permite fundamentar la estabilidad de los diferentes confórmeros, en términos de interacciones estéricas, electrostáticas e hiperconjugativas. El estudio de la barrera de energía potencial consiste en la caracterización de la misma siguiendo tres esquemas distintos: (II.11.1.) Descomposición de Fourier de la función de energía potencial <sup>[42-46]</sup>; (II.11.2.) Contribución de las fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión; (II.11.3.) Contribución de la energía de Lewis y de deslocalización electrónica.

### II.11.1. Descomposición de Fourier de la función de energía potencial

La función de energía potencial  $V(\theta)$  que describe la rotación interna de una parte de una molécula puede ser explicado por una serie de Fourier:

$$V(\theta) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} V_{iN} (1 - \cos iN\theta) \quad (\text{II.27 })$$

donde  $\theta$  es el ángulo de torsión,  $N$  representa el grado de simetría de la molécula. En general, se toma para el ángulo  $\theta$  un valor de  $0^\circ$  para la conformación de menor energía. La descomposición de la función de energía potencial y la contribución de los diferentes términos  $V_i$  nos permite analizar la estabilización de los diferentes conformaciones en un sistema molecular. El valor del coeficiente  $V_1$  está asociado con interacciones entre dipolos locales e interacciones estéricas;  $V_2$  está relacionado con efectos hiperconjugativos y conjugativos que tienen una periodicidad de  $180^\circ$ . El término  $V_3$  está asociado con interacciones enlace-enlace eclipsadas desfavorables, exhibiendo una periodicidad de orden 3 para una torsión que involucra una hibridación  $sp^3$ .  $V_4$  tiene en cuenta interacciones electrostáticas y de Van der Waals. Los términos  $V_5$  y  $V_6$  están relacionados con interacciones electrostáticas.

Por ejemplo, para el etano,  $N$  es igual a 3, debido a que la simetría de los grupos  $\text{CH}_3$  es de orden 3. La función energía potencial para la rotación de los grupos  $\text{CH}_3$ , se escribe como:

$$V(\theta) = \frac{1}{2} V_3 (1 - \cos 3\theta) + \frac{1}{2} V_6 (1 - \cos 6\theta) + \dots \quad (\text{II.28})$$

Comúnmente se asume que el segundo término y los términos siguientes al mismo son mucho menores que el primero. En este caso el valor de  $V_3$  contribuye al valor de la barrera de energía potencial mientras que  $V_6$  no contribuye al valor de la barrera en sí mismo, sino que modifica la forma de la energía potencial. Entonces, por ejemplo, un valor positivo de  $V_6$  lleva a un aumento en el ancho de los máximos y a una disminución del ancho de los mínimos. Por otro lado, un valor positivo de  $V_6$  implica que se requiere mayor energía para la rotación de  $\theta = 0^\circ$  a  $\theta = 30^\circ$  que para la rotación de  $\theta = 30^\circ$  a  $\theta = 60^\circ$ .

Una función de energía potencial del tipo (II.28) se aplica a un rotor con simetría  $C_3$  unido a cualquier grupo molecular. Si consideramos una molécula con simetría  $C_2$  en cuya estructura hay un grupo con simetría local  $C_3$  (por ejemplo el nitroetano), el valor de  $V_3$  desaparece y predomina el término  $V_6$ .

En una molécula con dos grupos metilo equivalentes, por ejemplo el propano, la energía requerida para la rotación de un grupo metilo depende de la orientación del segundo grupo metilo. Este par de rotores modifica la función de energía potencial, la cual puede ser expresada de la siguiente forma:

$$V(\theta_1, \theta_2) = \frac{1}{2} V_3 (1 - \cos 3\theta_1) + \frac{1}{2} V_3 (1 - \cos 3\theta_2) + \frac{1}{2} V_6 (1 - \cos 6\theta_1) + \frac{1}{2} V_6 (1 - \cos 6\theta_2) + \frac{1}{4} V_3' (1 - \cos 3\theta_1)(1 - \cos 3\theta_2) - \frac{1}{4} V_3'' \sin 3\theta_1 \sin 3\theta_2 + \dots \quad (\text{II.29})$$

Donde  $\theta_1$  y  $\theta_2$  son los ángulos de rotación de los dos rotores y los términos  $V_3'$  y  $V_3''$  representan la interacción de los dos rotores. Más específicamente,  $V_3$  es la energía requerida para que un grupo metilo rote  $60^\circ$  con respecto al segundo grupo metilo en su conformación de mínima energía ( $\theta = 0$ ) y  $V_3'$  es la energía adicional requerida para la subsecuente rotación de  $60^\circ$  del segundo grupo. Para la rotación independiente de los grupos,  $V_3'$  es cero.

Una situación similar existe para moléculas en las cuales los rotores son tres grupos metilo equivalentes, por ejemplo el isobutano. En este caso puede escribirse la función de energía potencial en términos de tres ángulos de rotación interna  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  y  $\theta_3$ , obteniéndose una expresión análoga a (II.29) pero con cuatro términos de interacción.

Para moléculas en las cuales el grupo que rota tiene simetría  $C_2$ , por ejemplo el etileno, la función de energía potencial tiene la forma:

$$V(\theta) = \frac{1}{2} V_2 (1 - \cos 2\theta) + \frac{1}{2} V_4 (1 - \cos 4\theta) + \dots \quad (\text{II.30})$$

En moléculas de este tipo está involucrada la rotación alrededor del doble enlace y las magnitudes esperadas son mucho mayores que las involucradas en la rotación alrededor de un simple enlace.

Para moléculas que tengan simetría  $C_s$  o  $C_1$ , como es el caso de las moléculas estudiadas en esta Tesis Doctoral,  $N = 1$ , la función de energía potencial queda descripta de la siguiente forma:

$$V(\theta) = \frac{1}{2} V_1 (1 - \cos \theta) + \frac{1}{2} V_2 (1 - \cos 2\theta) + \frac{1}{2} V_3 (1 - \cos 3\theta) + \dots \quad (\text{II.31})$$

Ya que las expresiones de este tipo son comúnmente cortadas en el tercer término; en un análisis espectroscópico es de interés evaluar los términos de orden superior y por lo tanto, determinar el tamaño adecuado de la expansión para describir adecuadamente la función potencial.

## II.11.2. Contribución de las fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión

El segundo enfoque para la investigación de la barrera de energía está basado en la energía de partición dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta E_T = \Delta E_p + \Delta E_K \quad (\text{II.32})$$

$$\Delta E_p = \Delta E_{nn} + \Delta E_{en} + \Delta E_{ee} \quad (\text{II.33})$$

Esta ecuación describe el cambio de energía total,  $\Delta E$ , entre dos geometrías;  $\Delta E_{nn}$  es el cambio de energía para la repulsión nuclear;  $\Delta E_{en}$  para la atracción núcleo-electrón;  $\Delta E_{ee}$  para la repulsión electrónica y  $\Delta E_k$  es la energía cinética. Esta ecuación describe el cambio de energía total como la suma de las contribuciones potencial y cinética.

### II.11.3. Contribución de la energía de Lewis y de deslocalización electrónica

El tercer enfoque para el análisis de las consecuencias energéticas de la rotación alrededor de un simple enlace puede ser tratado en términos de deslocalización de densidad electrónica.

La barrera de energía puede ser descripta como una función de la fuerza de enlace, la hiperconjugación y la repulsión estérica, como se expresa a continuación:

$$\Delta E = \Delta E_{\text{Lewis}} + \Delta E_{\text{desloc.}} = \Delta E_{\text{estruct}} + \Delta E_{\text{exc}} + \Delta E_{\text{desloc.}} \quad (\text{II.34})$$

Donde  $\Delta E_{\text{estruct}}$  tiene en cuenta cambios en las energías coulombicas y en las energías de enlaces en la estructura clásica.  $\Delta E_{\text{exc}}$  (energía de repulsión de intercambio de Pauli) involucra cambios de energía no coulombicos originadas por el principio de exclusión de Pauli y  $\Delta E_{\text{desloc}}$  describe la estabilización por hiperconjugación.

### II.12.1. Cálculo de la Superficie de Hirshfeld

Las superficies de Hirshfeld y sus gráficos bidimensionales de huellas dactilares asociadas<sup>47-50</sup> se obtuvieron con el software CrystalExplorer 3.1<sup>51</sup>; usando la información estructural obtenida de la difracción de Rayos X.

La  $d_{\text{norm}}$  (distancia de contacto normalizada) de la superficie y el desglose de los gráficos bidimensionales de huellas dactilares se utilizan para descodificar y cuantificar las interacciones intermoleculares en la red cristalina. La  $d_{\text{norm}}$  es una función simétrica de las distancias que existe desde los núcleos dentro de la superficie hasta la superficie de

Hirshfeld (di) y de la distancia desde el atomo que están por fuera de la superficie hasta la misma superficie de Hirshfeld (d), en relación con sus respectivos radios de Van Der Vals. Las superficies en 3D se mapearon en una escala de color fija de 0.08 a.u. (rojo) a 0.6 Å a.u. (azul), índice de forma en el rango de color de 1.0 a.u. (cónvexo) a 1.0 a.u. (convexo) Å, y curvatura normal en el rango de 4.0 a.u. (plano) a 0.01 a.u. (singular) A. La gráfica de huellas dactilares 2D se muestra utilizando el rango traducido de 0,6–2,6 Å e incluye contactos recíprocos

### II.13. Referencias

- 1 H. Eyring, J. Walter, G. E. Kimball, *Quantum Chemistry*, Wiley, 1944.
- 2 I. Levine, *Quantum Chemistry*, 5º Ed., Allyn and Bacon, Boston, 2001.
- 3 C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, John Wiley & Sons, New York, USA, 2002.
- 4 W. Koch and M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2º Ed., Wiley–VCH, Germany, 2002.
- 5 A. F. Jalbout, F. Nazari, L. Turker, *J. Mol Struct.*, 2004, 671,1-21.
- 6 R. Hartree, *poc. Cambridge Phylos.*, 1928, 24, 89.
- 7 V. Fock, *Z. Phys.*, 1930, 61, 126.
- 8 J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 1929, 34, 1293.
- 9 J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 1930, 35, 509.
- 10 P. Hohenberg, W. Konh, *Phys. Rev.*, 1964, 864B, 136.
- 11 W. Konh, L.J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, 1133A, 140.
- 12 S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nussair, *Can. J. Phys.* 1980, 58, 1200.
- 13 W. J. Hehre, L. Radom. P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986, p 429.
- 14 T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 1989, 90,1007.
- 15 D. E. Woon, T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, 1358.

- 16 Gaussian 03, Revision B.01, 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. Tomási, 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. M. Cheng, W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, U.S.A., 2003.
- 17 B. Nielsen and A. J. Holder, GaussView 3.0, User's Reference, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, U.S.A., 2003.
- 18 I. N. Levine, Molecular Spectroscopy, Wiley, New York, 1975.
- 19 T. Sundius, Vib. Spectrosc., 2002, 29, 89.
- 20 C. E. Blom and C. Altona, Mol. Phys., 1976, 31, 1377.
- 21 A. Scott and L. Radom, J. Phys. Chem., 1996, 100, 16502.
- 22 P. Pulay, G. Fogarasi, G. Pang and J. E. Boggs, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 2550.
- 23 P. Pulay, G. Fogarasi, G. Pongor, J. E. Boggs and A. Vargha, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 7037.
- 24 G. Fogarasi, X Zhou, P. W. Taylor and P. Pulay, J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 8191.
- 25 G. Rauhut and P. Pulay, J. Phys. Chem., 1995, 99, 3093.
- 26 G. Rauhut and P. Pulay, J. Phys. Chem., 1995, 99, 14572.
- 27 F. Kalincsák and G. Pongor, Spectrochim. Acta A., 2002, 58, 999.
- 28 J. Baker, A. Jarzecki and P. Pulay, J. Phys. Chem. A., 1998, 102, 1412.

- 29 G. Pongor, G. Fogarasi, I. Magdó, J. E. Bogas, G. Keresztury and I. S. Ignatyev, *Spectrochim. Acta A.*, 1992, 48(1), 111.
- 30 G. Fogarasi, *Spectrochim. Acta A.*, 1997, 53, 1211.
- 31 X Zhou, G. Fogarasi, R. Liu and P. Pulay, *Spectrochim. Acta A.*, 1993, 49(10), 1499.
- 32 A. A. Jarzecki, P. M. Kozlowski, P. Pulay, B-H. Ye and X-Y. Li, *Spectrochim. Acta A.*, 1997, 53, 1195. J. R. Durig, X Zhu and G. A. Guirgis, *Spectrochim. Acta A*, 2004, 60, 829.
- 33 D. T. Durig, M. S. Durig and J. R. Durig, *Spectrochim. Acta A.*, 2005, 61, 1287.
- 34 Z. Kolos, D. Knausz, J. Rohonczy, E. Vass, G. Tarczay and G. Pongor, *Chem. Phys.*, 2005, 318, 191.
- 35 J. R. Durig and C. Zheng, *Spectrochim. Acta A.*, 2007, 68, 783.
- 36 W. B. Collier, Program FCARTP (version 1.10) (QCPE # 631), Department of Chemistry, Oral Roberts University, Tulsa, OK, USA, 1992.
- 37 E. B. Wilson, J. C. Decius and P. C. Cross, *Molecular Vibrations*, McGraw-Hill, New York, USA, 1955.
- 38 <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>.
- 39 E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter and F. Weinhold, *NBO Version 3.1*, 1998.
- 40 R. F. W. Bader y H. Essen, *J. Chem. Phys.*, 1984, 80, 5.
- 41 R. F. W. Bader, Oxford Science Publications, Clarendon Press, London, 1990
- 42 Duncan J. L., *Mol. Phys.*, 1974, 28, 1177.
- 43 Millefiori S., Alparone A., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1998, 94, 25.
- 44 Radom L., Hehre W. J., Pople J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2371.
- 45 Radom L., Pople J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 4786.
- 46 Bond D., Schleye P. v. R., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1003.
- 47 M. A. Spackman and D. Jyatilaka, *Cryst. Eng. Comm.*, 2009, 11, 19–32.
- 48 M. A. Spackman and J. J. McKinnon, *Cryst. Eng. Comm.*, 2002, 4, 378–392.
- 49 J. J. McKinnon, M. A. Spackman and A. S. Mitchel, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 2004, 60, 627–668.

- 50 J. J. McKinnon, D. Jayatilaka and M. A. Spackman, *Chem. Commun.*, 2007,  
3814–3816.
- 51 S. K. Wolff, D. J. Green Wod, J. J. Mc Kinnon, M. J. Tuner,D. Jayactilaka and  
M. A. Packman, *CrystalExplorer3.1* software, University Western Australia.,  
2012.

# CAPITULO III

$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$



**Trifluorometanotiosulfonato de metilo:****III.1. Introducción**

Los tiosulfatos (CX<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>S-R) son importantes en química orgánica y en bioquímica<sup>[1]</sup>. Sus aplicaciones más fuertes se ven en la investigación del cáncer y como agentes con actividades antivirales. Los reactivos de metanotiosulfonato se desarrollaron como herramientas para sondear las estructuras y funciones de las proteínas, especialmente las proteínas de membrana como los canales iónicos<sup>[2]</sup>. Los reactivos reaccionan selectiva y rápidamente con tioles (sulfhidrilos) para formar enlaces disulfuro y, por lo tanto, son agentes de marcaje altamente eficientes para residuos de cisteína en proteínas<sup>[3]</sup>. Se han publicado artículos que describen las aplicaciones de metanotiosulfonatos en la investigación del cáncer<sup>[1]</sup> y como agentes quimiopreventivos para la neoplasia hepática cuando se administran en combinación con fenobarbital<sup>[4]</sup>, un reactivo bio-antimutagénico<sup>[5, 6]</sup>.

Las propiedades estructurales y conformacionales de CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub><sup>[7]</sup> (MMTS) fueron previamente estudiados en este laboratorio. El análisis de difracción de electrones en fase gaseosa de MMTS dio como resultado estructuras gauches con un ángulo diédrico CSSC de 80.1°. Hemos ampliado nuestra investigación a la molécula CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub><sup>[8]</sup>, los resultados estructurales pronosticaron una conformación gauche (92.9°) como la más estable. El conocimiento de las propiedades fisicoquímicas y los sitios de reacción de los estudios teóricos de compuestos bioactivos es esencial para obtener una visión más profunda de sus propiedades y, por lo tanto, ayudar en el diseño de nuevos fármacos con efectos terapéuticos. Por lo tanto, la interacción MMTS con bicapas DPPC se estudió mediante una combinación de la transformada de Fourier de infrarrojo (FTIR) y espectroscopia SERS con simulaciones de MD (Dinámica Molecular) y cálculos cuánticos, comparando los espectros FTIR y Raman simulados y experimentales<sup>[9, 10]</sup>.

Debido al amplio y variado campo de aplicación de este compuesto, estudiamos un nuevo derivado de tiosulfonato: trifluorometanotiosulfonato de metilo, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, sintetizado según la literatura publicada<sup>[11]</sup>. Su estructura se determinó mediante el estudio de la barrera de energía potencial alrededor del enlace S-S y se comparó con

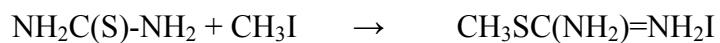
sulfonatos relacionados [7, 8, 12-14]. La barrera a la rotación interna sobre el enlace S-S se calculó usando una variedad de enfoques computacionales (tanto ab initio como DFT) y se ajustó a una expansión de tipo Fourier. La naturaleza de la función potencial se analizó y la conformación preferida de la molécula se evaluó con esta metodología. El estudio se complementó con análisis de orbitales naturales de enlace (NBO) para determinar la presencia de interacciones hiperconjugativas que favorecían una conformación particular. Además, los espectros de infrarrojo y Raman fueron registrados y complementados por cálculos químico cuánticos para obtener una geometría optimizada y las frecuencias correspondientes de los modos normales de vibración.

### III.2. Síntesis

El trifluorometanosulfonato de metilo, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, se obtuvo por reacción de CH<sub>3</sub>SCl y Zn (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> basado en la literatura<sup>[11]</sup> con algunas modificaciones.

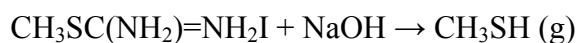
#### III.2.1. Síntesis de precursores

##### 1) Síntesis de CH<sub>3</sub>SC(NH<sub>2</sub>)=NH<sub>2</sub>I



Se disolvieron 2,05 g de tiourea en etanol y luego se agregaron 2,1 mL de CH<sub>3</sub>I. La mezcla se calentó a reflujo a 105 °C hasta obtener un sólido blanco: CH<sub>3</sub>SC(NH<sub>2</sub>)=NH<sub>2</sub>I.

##### 2) Síntesis de metanotiol: CH<sub>3</sub>SH



Al mezclar CH<sub>3</sub>SC(NH<sub>2</sub>)=NH<sub>2</sub>I con NaOH se observó un intenso burbujeo al comienzo de la reacción; 35 minutos más tarde la temperatura se aumentó a 110 °C y el desprendimiento de gas continuó pero más débilmente. El producto gaseoso se condensó en una trampa enfriada a -10 °C, observándose una gran cantidad de líquido incoloro. El producto se secó por destilación en vacío.

*3) Síntesis de cloruro de metanotiol: CH<sub>3</sub>SCl*



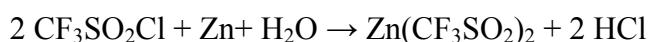
La cloración se llevó a cabo en una trampa conectada a una línea de vacío, donde previamente se colocó CH<sub>3</sub>SH (48 gr). Luego se condensaron 88 torr de Cl<sub>2</sub> (80 gr), en tres etapas (considerando un exceso de 20% de Cl<sub>2</sub>), en la trampa enfriada con N<sub>2</sub> líquido. La reacción se llevó a cabo a una temperatura de -13 °C durante una hora, obteniéndose un líquido de color rojizo, el cual se purificó por destilación trampa a trampa.

*4) Síntesis de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl*



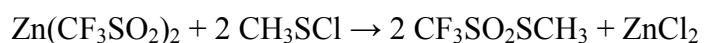
7,35 gr de PCl<sub>5</sub> se colocaron en un matraz de dos bocas conectado a un equipo de reflujo por una de sus bocas. El matraz se dejó en un baño de glicerina para calentar a reflujo, se añadió el CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OH muy cuidadosamente ya que la reacción es exotérmica. La misma se inició a los 80 °C hasta alcanzar 121 °C después de una hora. El matraz fue cubierto con papel de aluminio para evitar la pérdida de calor. La reacción se detuvo después de dos horas y el CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl se aisló extrayendo los productos volátiles a través de la línea de vacío.

*5) Síntesis de Zn(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>*



3 mL de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl , 3 gr de Zn y 6 mL de H<sub>2</sub>O se colocaron en un erlenmeyer enfriado en baño de hielo y se agitó durante una noche. El sólido se filtró con un embudo Büchner , se lavó 6 veces en agua destilada y se evaporó en rotavapor a 40 °C . Después se lavó con acetona y se secó en una línea de vacío a temperatura ambiente para eliminar completamente el agua. Se obtuvieron 0,63 gr de sal de Zn de color rosado.

### III.2.1. Síntesis de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>



El CH<sub>3</sub>SCl (5 mmol) se condensó, a través de una línea de vacío, en una trampa que contenía Zn(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (2 mmol) y se agitó durante 24 hs. a -20 °C. El producto se aisló por destilación trampa a trampa enfriadas con nitrógeno líquido a -65, -100 y -196°C, quedando en la de -65 °C un líquido incoloro. La pureza del producto se comprobó por espectroscopias FTIR y Raman. Como el trifluorometansulfonato de metilo es bastante sensible a las condiciones atmosféricas y a la temperatura, el compuesto se almacenó en un recipiente sellado en ampollas de vidrio bajo nitrógeno líquido en un recipiente Dewar.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en fase gaseosa con 2 cm<sup>-1</sup> de resolución en el rango de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup> con un equipo LUMEX Infra LUM FT-02. Se usó una celda de gases de 100 mm de camino óptico con ventanas de KBr de 5 mm de espesor. Los espectros Raman se obtuvieron a temperatura ambiente con un espectrofotómetro Thermo Scientific con 4 cm<sup>-1</sup> de resolución y con una radiación de 780 nm de un láser de diodos. La muestra líquida se colocó en capilares sellados a la llama de 4 mm de diámetro.

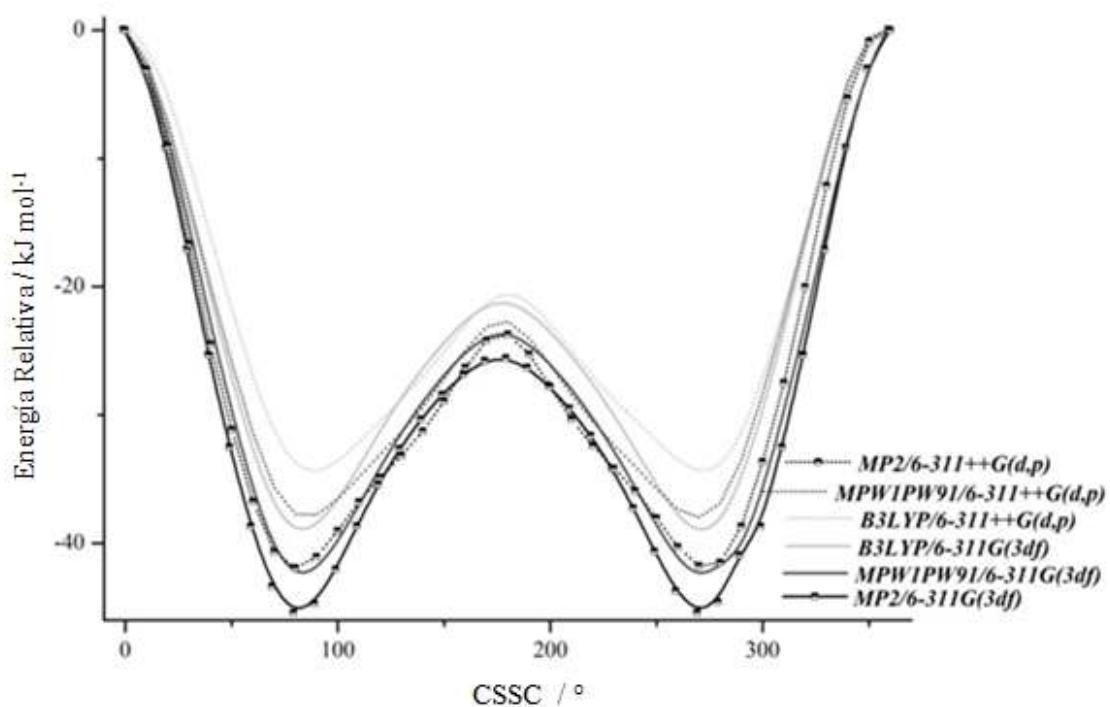
### III.3. Detalles computacionales

Para los cálculos ab initio y de DFT se usó el programa GAUSSIAN 03 <sup>[15]</sup>. Las optimizaciones fueron realizadas con la técnica de gradiente standard a niveles de teoría MP2 <sup>[16]</sup> y DFT usando tres tipos de bases: Pople's 6-31G(d), 6-311(3df), 6-311+(d) y 6-311++G(d,p) <sup>[17-22]</sup>.

Los cálculos de los Orbitales Naturales de Enlace fueron realizados a nivel B3LYP/6-311G (3df) usando NBO <sup>[23]</sup> 3.0 implementado en el paquete GAUSSIAN. Las constantes de fuerza incluyendo la transformación del campo de fuerza, el escalado y la distribución de la energía potencial fueron realizados con el programa FCARTP <sup>[24]</sup>. Las transiciones electrónicas fueron calculadas con la Teoría de Funcionales de la Densidad <sup>[25]</sup> dependiente del tiempo a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

### III.4. Resultados estructurales

Para el estudio estructural, se comenzó con la búsqueda conformacional y el análisis de la barrera de energía potencial alrededor del enlace de torsión C-S-S-C con los niveles de teoría MP2, B3LYP y MPW1PW91 junto a la función base 6-311G (3df).



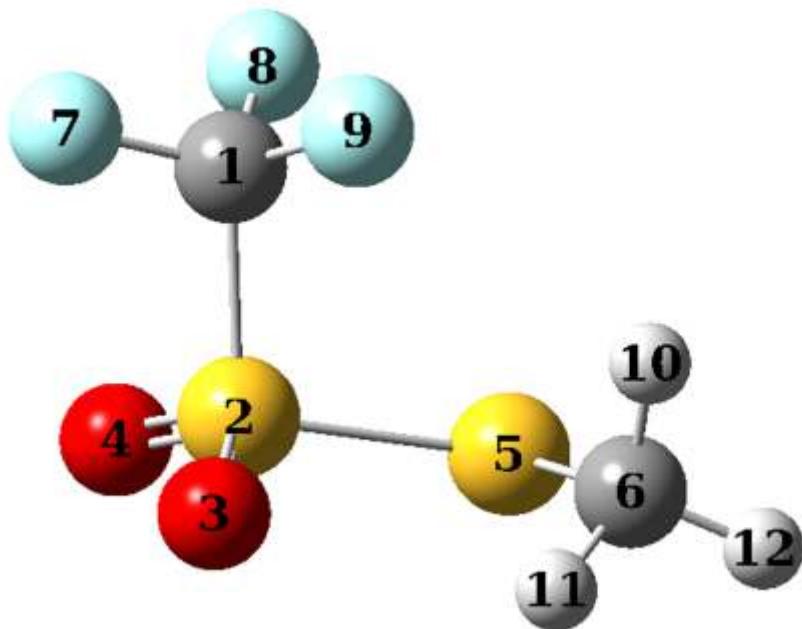
**Figura III.1.** Curvas de energía potencial torsional calculadas con respecto al enlace S–S en  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  usando diferentes niveles de teoría.

Tanto los cálculos MP2 como los DFT predicen dos mínimos que son imágenes especulares (Ver **Figura III.1.**). La conformación *gauche* con un ángulo diedro C-S-S-C de  $82,89^\circ$  (MP2/6-311++G(3df)) se muestra en la **Figura III.2.** y los cálculos de energía se reportan en la **Tabla III.1**. Se puede observar que para todos los niveles de cálculo utilizados, la diferencia de energía para los confórmeros *gauche* y *anti* es por encima de  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ , siendo entonces que la única conformación posible es la forma *gauche*.

**Tabla III.1.** Energías total<sup>a</sup> y relativa<sup>b</sup> para los confórmeros *C<sub>I</sub>* and *C<sub>s</sub>* de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> a diferentes niveles de teoría.

Método	Series de bases	E <sub>total</sub> <sup>a</sup> <i>C<sub>I</sub></i>	E <sub>total</sub> <sup>a</sup> <i>C<sub>s</sub></i>	ΔE <sub>total</sub> <sup>b,c</sup>
B3LYP		-1324,51172	-1324,5064	-13,89
mPW1PW91	6-311++G(d,p)	-1324,38738	-1324,38163	-15,08
MP2		-1321,86599	-1321,85905	-18,20
B3LYP	6-311G(3df)	-1324,60185	-1324,59498	-18,02
mPW1PW91		-1324,48139	-1324,47414	-19,01
MP2		-1322,65744	-1322,64987	-19,85

<sup>a</sup> Energias absolutas en Hartrees. <sup>b</sup> Energías relativas en kJ mol<sup>-1</sup>. <sup>c</sup>  $\Delta E_{\text{total}} = E(C_I) - E(C_s)$



**Figura III.2.** Estructura molecular del confórmero *gauche* de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> mostrando la numeración de los átomos.

Como todas las optimizaciones de geometría (DFT y MP2 con diferentes bases) predicen la conformación *gauche* como la más estable, es por ello que los parámetros geométricos calculados para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, se realizaron en base a este confórmero; los valores teóricos obtenidos para el CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, se compararon con los valores teóricos

para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub><sup>[8]</sup> y teóricos y experimentales (GED) reportados para CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub><sup>[7]</sup>, los mismos se presentan en la **Tabla III.2**.

**Tabla III.2.** Parámetros geométricos para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> calculados a nivel B3LYP/6-311G(3df).

	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub> <sup>a</sup>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>c</sup>	Experimental
Distancias (pm) <sup>a</sup>				
C-S (SO <sub>2</sub> )	188,8	188,1	179,0	178,46
S-S	211,9	208,4	211,1	207,47
C-S(S)	184,8	182,2	182,1	182,2
S=O	142,8	143,2	143,8	143,4
CX <sub>3</sub> <sup>d</sup> (SO <sub>2</sub> )	132,3	132,7	108,8	108,86(mean)
CX <sub>3</sub> <sup>d</sup> (S)	132,9	108,8	108,8	108,86(mean)
Ángulos (°)				
C-S(SO <sub>2</sub> )-S	103,1	103,9	104,9	102,8
C-S-S(SO <sub>2</sub> )	102,1	101,1	100,7	100,3
O=S=O	123,8	123,0	121,5	121,0
Ángulo dihedro(°)				
CSSC	92,9	85,5	84,9	80,1

<sup>a</sup>Ref [8]; <sup>b</sup>Ref [esta Tesis]; <sup>c</sup> Ref [7]; <sup>d</sup>X = F, H

Es necesario la inclusión de funciones de polarización adicionales (más allá de una sola función d) para predecir con precisión las longitudes de enlace en este tipo de moléculas.

Como se muestra en la **Tabla III.2** las distancias C-S(SO<sub>2</sub>) y C-S(S) disminuyen cuando decrece la electronegatividad del grupo CX<sub>3</sub> (X=H, F), mientras que lo opuesto se observó para el enlace S=O.

El parámetro más sensible a las electronegatividades es el enlace S-S, para el CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> debido a la diferencia de electronegatividad entre los grupos CX<sub>3</sub> vecinos al enlace S-S que afectan el valor de los dipolos locales y por lo tanto la deslocalización de los electrones.

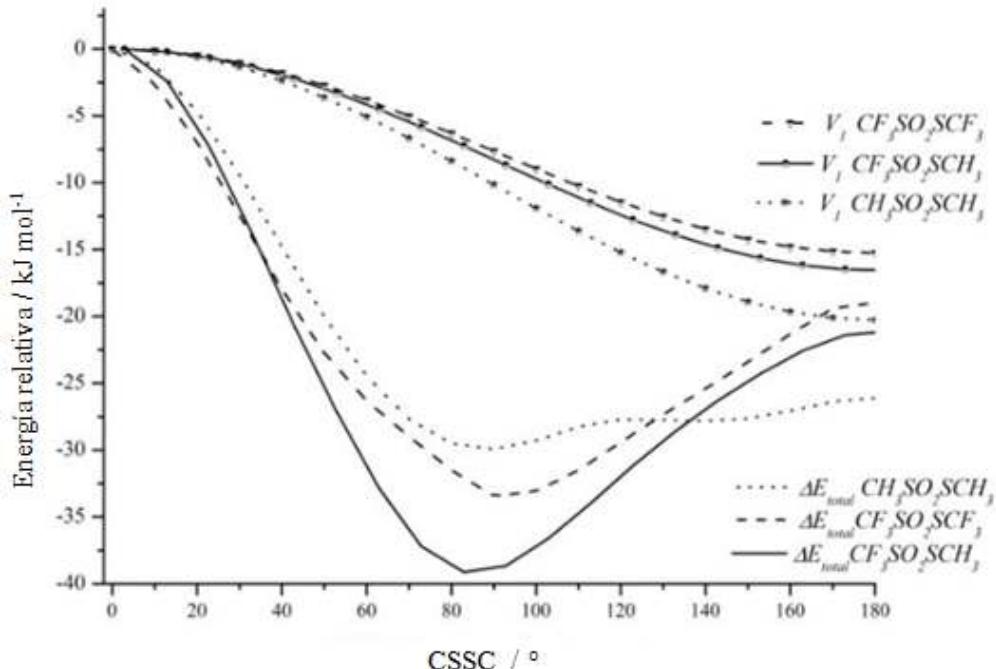
Para determinar porque los sulfonatos se estabilizan con la conformación *gauche* se estudió la descomposición de la función total de energía y el análisis de los diferentes

términos [26-30]. En la **Tabla III.3.** se muestra los 6 términos  $V_i$  calculados para los compuestos CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> usando el conjunto de funciones base B3LYP/6-31g(d). Se atribuyen los valores grandes de  $V1$  y  $V2$  como la principal contribución a la estabilización de la estructura *gauche* con  $V2 > V1 > V3$ . Los valores de  $V4-6$  son parámetros que no influyen en la energía potencial.

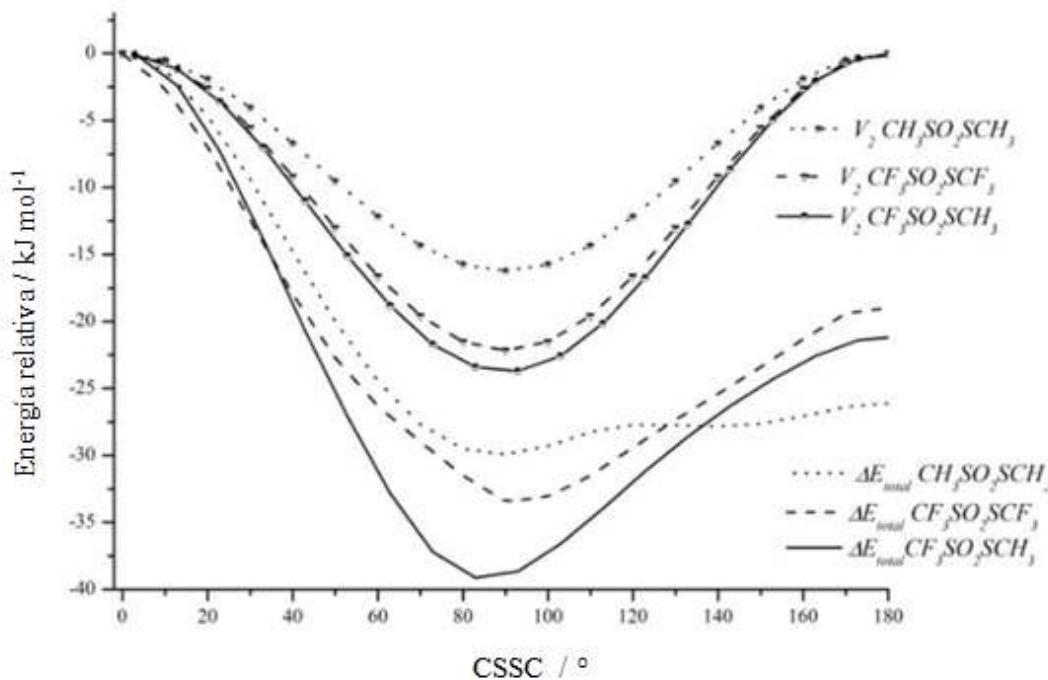
**Tabla III.3.** Parámetros de expansión de Fourier (kJ mol<sup>-1</sup>) para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y moléculas relacionadas.

	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub> <sup>a</sup>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>a</sup>
V1	-15,26	-16,55	-20,28
V2	-22,18	-23,77	-16,24
V3	-3,13	-4,76	-6,49
V4	-1,81	-1,02	-0,22
V5	-0,89	0,91	0,63
V6	-1,01	-0,65	-0,37

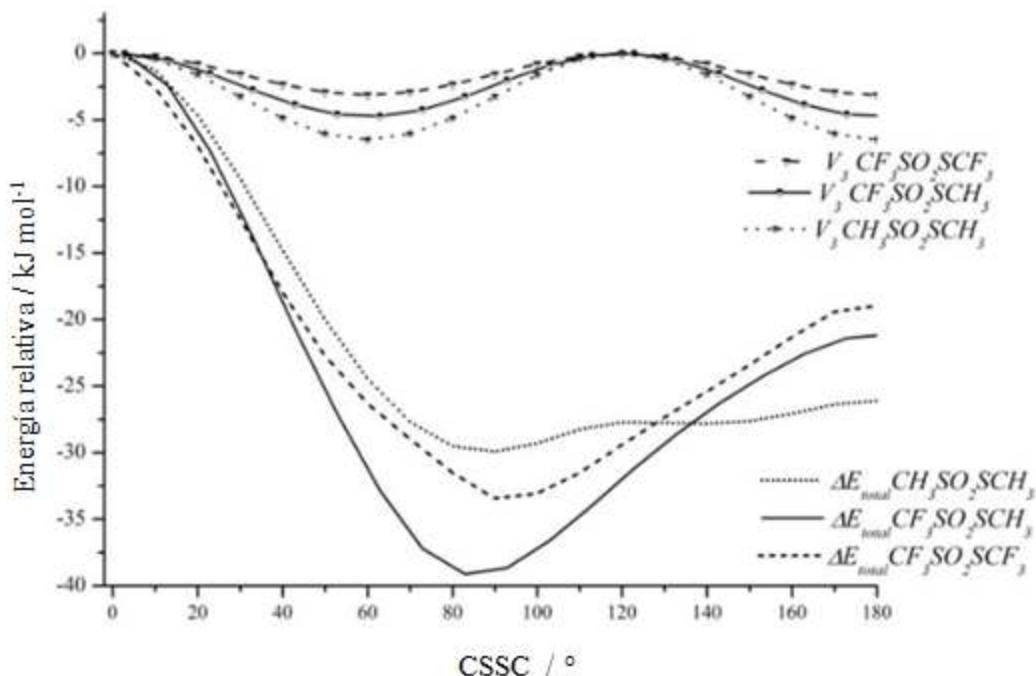
<sup>a</sup> B3LYP/ 6-311+G(d)



**Figura III.3a.** Descomposición de Fourier de la función potencial  $V1(\phi)$  para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> a nivel B3LYP/6-311G(3df).



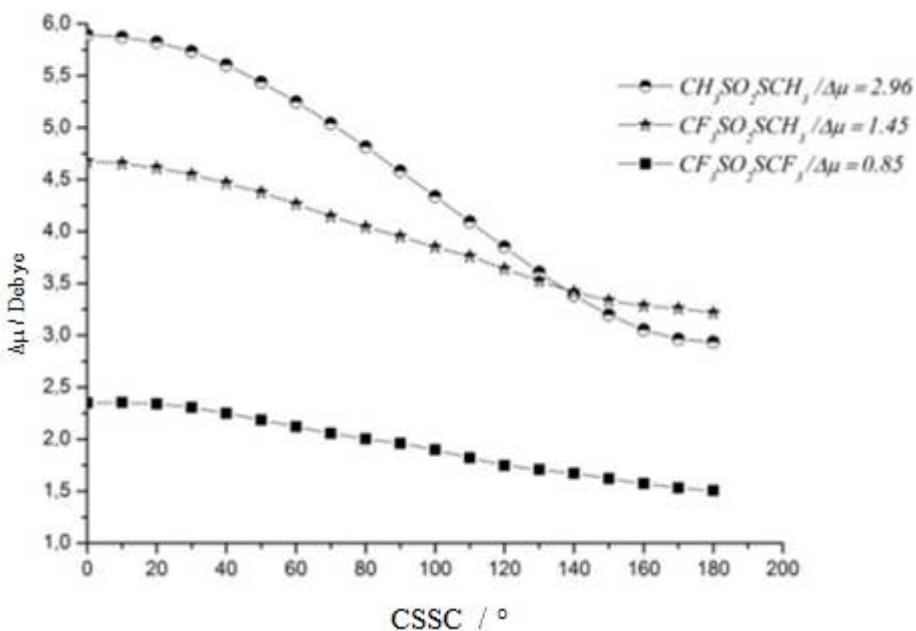
**Figura III.3b.** Descomposición de Fourier de la función potencial  $V2(\phi)$  para  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  y  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  a nivel B3LYP/6-311G(3df).



**Figura III.3c.** Descomposición de Fourier de la función potencial  $V3(\phi)$  para  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  y  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  a nivel B3LYP/6-311G(3df).

Las **Figuras (III.3a, III.3b, III.3.c)** muestran la descomposición de Fourier de la función energía potencial calculada a nivel B3LYP/6-311G(3df) para tres sulfonatos diferentes. *V1* es más grande y negativo, mostrando que hay una fuerte preferencia por la geometría *anti*.

Como se muestra en la **Tabla III.3.** y en la **Figura III.3a.**, el valor de *V1* es mayor en el sulfonato totalmente metilado, MMTS, ésto es consistente con el comportamiento de momento dipolar en base a la variación del ángulo diedro de los sulfonatos de CSSC (**Figura III.4.**), éstos es porque los grupos metilo, grupos fuertemente nucleofílicos, enlazados al tiosulfonato, un grupo fuertemente electrofílico, hacen que el efecto electrostático en la molécula, sea importante con el cambio de conformación.



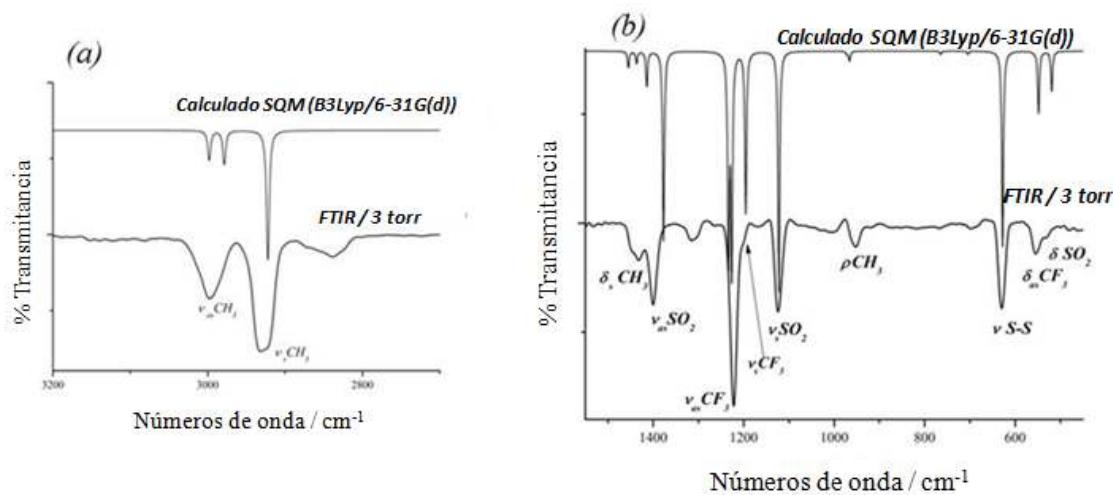
**Figura III.4.** Momento dipolar ( $\mu$ ) como función del ángulo de torsión CSXC (X = S, O) para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> (B3LYP/6-311+G(d)).

El valor grande y negativo del término *V2* favorece la forma *gauche* sobre el confórmero *anti* de todos los sulfonatos. Hay que destacar que el mayor valor de *V2* se produce en el compuesto CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. Ésto es debido a la diferencia en electronegatividad entre los grupos CX<sub>3</sub> (X = H, F) que favorece el solapamiento orbital de modo que es donde más deslocalización electrónica se observó.

El término  $V3$  se asocia con una interacción desfavorable dada por el eclipse enlace-enlace. Al igual que con el término  $V1$ ,  $V3$  también estabiliza preferentemente el confórmero *anti*, pero el valor grande y negativo  $V2$  favorece la forma *gauche* sobre el confórmero *anti*.

### III.5. Estudio vibracional

El confórmero principal de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  tiene simetría C1 y presenta 30 modos normales de vibración todos activos en IR y Raman. Los espectros representativos aparecen en las **Figuras III.5. (a., b.)**. (espectros de IR de las fases gaseosa y SQM, espectros calculados) y **Figura III.6.** (espectros Raman calculados líquido y SQM) y las frecuencias de las características espectrales observadas aparecen en la **Tabla III.5.**



**Figura III.5a., III.5b.** Espectros de infrarrojo de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  entre 3200-2800  $\text{cm}^{-1}$  (a) y entre 1550-450  $\text{cm}^{-1}$  (b).

**Tabla III.5.** Frecuencias calculadas y experimentales (cm<sup>-1</sup>), intensidades y asignaciones de los modos de vibración fundamentales de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>.

Modos	Experimental			Calculado		Descripción aproximada	
	IR <sup>a/</sup> (gas)	Raman <sup>b/</sup> (Liq.)	SQ M <sup>c</sup>	B3LY P / 6- 31G(d )	Intensidad IR <sup>d</sup>		
v <sub>1</sub>	3000 w	3016 (6.3)	299 8	3172	1.2	34.0	100 v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>2</sub>	2970 vw	- 9	297 9	3146	2.0	64.5	97 v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>3</sub>	2926 m	2944 (42.5)	292 2	3061	7.4	150. 4	97 v <sub>s</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>4</sub>	1445 vw	- 5	145 5	1482	9.7	3.9	93 δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>5</sub>	1433 vw	1429 (4.7)	143 7	1461	6.7	6.2	90 δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>6</sub>	1408 sh	1379 sh 4	141 4	1407 8	170.	4.4	63 v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub> + 16 δ <sub>s</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>7</sub>	1400 s	1372 (9.0)	137 7	1351	3.4	1.5	86 δ <sub>s</sub> CH <sub>3</sub> + 15 v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub>
v <sub>8</sub>	1225 sh	- 4	123 4	1224 6	249.	2.4	61 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 33 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 10 δ SO <sub>2</sub>
v <sub>9</sub>	1221 vs	- 7	122 7	1213 0	198.	3.8	46 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 16 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 14 v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub> + 10 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>10</sub>	1203 sh	1197(11 .7)	119 6	1191	34.0	7.0	12 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> + 37 v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub> + 16 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 22 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 26 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>11</sub>	1124 s	1110(21 .6)	112 2	1114	240. 0	7.6	43 v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub> + 41 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> + 27 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>12</sub>	963 w	968 (2.5)	971	990	2.6	0.7	80 ρ CH <sub>3</sub> + 14 ρ CH <sub>3</sub>
v <sub>13</sub>	951 sh	-	966	980	4.3	1.1	71 ρ CH <sub>3</sub> + 15 ρ CH <sub>3</sub>
v <sub>14</sub>	764 w	763 (33.4)	764	762	2.7	6.2	24 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> (SO <sub>2</sub> ) + 40 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>15</sub>	700 w	690 (41.1)	704	687	1.6	10.1	100 v C – S(S)
v <sub>16</sub>	629 s	627 (16.1)	628	617	180. 9	4	22 v S–S + 27 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> + 53 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>17</sub>	558 w	551 (16)	559	554	0.4	1.3	51 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>18</sub>	535 sh	531 (21.6)	548	549	52	1.6	52 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 13 ρ CF <sub>3</sub> + 10 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>19</sub>	512 vw	510 (9.3)	519	525	27	3	64 δ SO <sub>2</sub> + 16 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>20</sub>	-	488(8.0)	410	398	0.7	3.8	30 ρ SO <sub>2</sub> + 34 ρ CF <sub>3</sub> + 28 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 16 δ CH <sub>3</sub> CC
v <sub>21</sub>	-	407 (45)	353	353	0.5	11.3	9 ρ CF <sub>3</sub> + 26 ρ CF <sub>3</sub> + 52 v S–S + 14 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>22</sub>	-	371 (100)	314	312	0.4	3.3	22 v C – S(SO <sub>2</sub> ) + 39 ω SO <sub>2</sub> + 21 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>

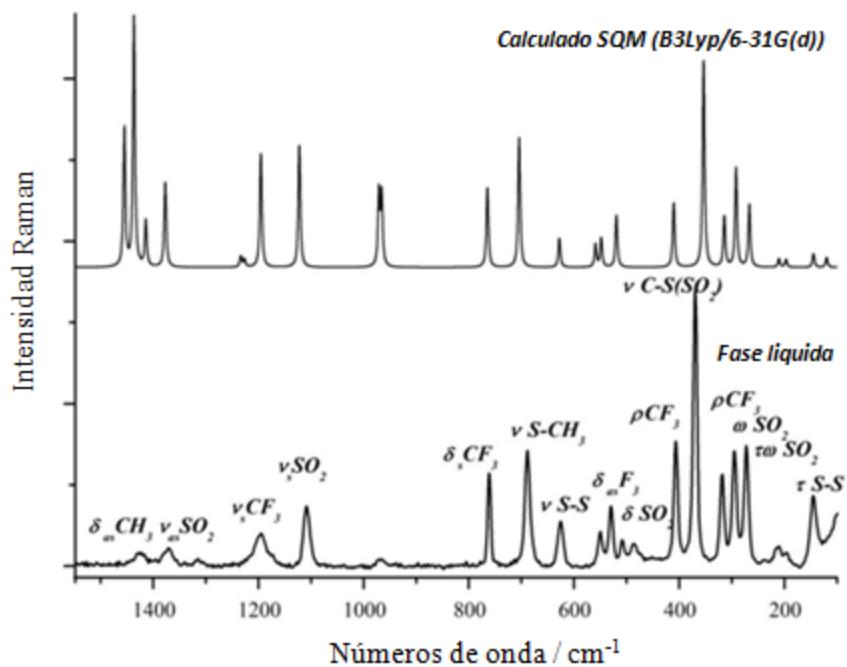
v <sub>23</sub>	-	320 (38.0)	292	286	0.3	5.6	27 ρ CF <sub>3</sub> + 35 tω SO <sub>2</sub>
v <sub>24</sub>	-	297 (41.0)	268	263	2.8	4.4	56 ω SO <sub>2</sub> + 26 v C-S + 48 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>25</sub>	-	274 (43.0)	210	204	0.2	0.7	48 tω SO <sub>2</sub> + 58 ρ CF <sub>3</sub> + 38 δ CF <sub>3</sub> -S-S
v <sub>26</sub>	-	216 (6.3)	197	189	2.8	0.8	100 δ S(O <sub>2</sub> )-S-C
v <sub>27</sub>	-	212 (7)	145	144	1.4	0.6	100 δ C-S(O <sub>2</sub> )-S
v <sub>28</sub>	-	198(4.7)	120	127	0.3	0.8	97 τ CH <sub>3</sub>
v <sub>9</sub>	-	147 (25.0)	70	76	1.8	1.4	100 τ S-S
v <sub>30</sub>	-	-	48	55	0.6	0.2	100 τ CF <sub>3</sub>
RMS	-	-	8.0	65.45			
D/cm <sup>-1</sup>			6				

<sup>a</sup> Intensidad de bandas: vs, muy fuerte; s, fuerte; m, medio; w, débil; vw, muy débil y sh, hombro. <sup>b</sup> Intensidades relativas entre paréntesis. <sup>c</sup>

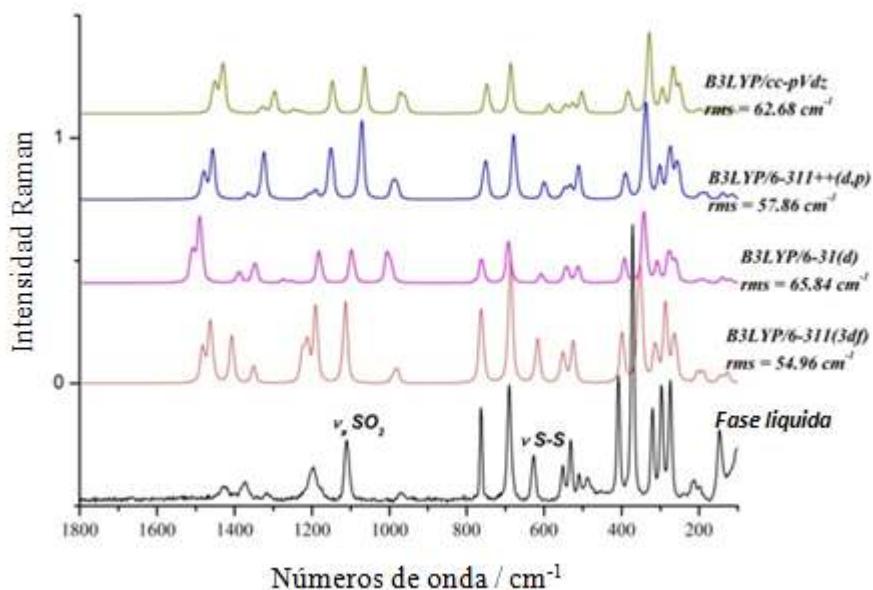
Del campo de fuerzas mecano cuántico escalado (Ver texto para definición). <sup>d</sup> Unidades en km mol<sup>-1</sup> <sup>e</sup> Unidades en Å<sup>4</sup> (amu)<sup>-</sup>

Los cálculos DFT reproducen las frecuencias normales de vibración con los siguientes valores de RMSD (raíz cuadrada media desviación ) para cada conjunto de bases: 65,45 cm<sup>-1</sup> para 6-31G (d), 54,96 cm<sup>-1</sup> para 6-311G (3df), 57,86 cm<sup>-1</sup> para 6-311 ++ G (d, p) y 62,68 cm<sup>-1</sup> para cc-pVdz (Figura III.7.).

Aunque el segundo y tercer conjunto de bases reproducen algo mejor las frecuencias experimentales, se utilizaron los resultados obtenidos con la primera base para el análisis vibracional, con el fin de facilitar la comparación de los presentes resultados con los obtenidos antes para las moléculas relacionadas. De hecho, la combinación B3LYP / 6-31G (d) se está utilizando ampliamente para los cálculos vibracionales como un buen compromiso entre la economía de los recursos computacionales, la exactitud y la aplicabilidad a sistemas de varios átomos. La asignación se realizó teniendo en cuenta los derivados del ácido metansulfónico estudiados anteriormente.



**Figura III.6.** Espectros Raman de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  entre 1550 and 100  $\text{cm}^{-1}$  con 2  $\text{cm}^{-1}$  de resolución.



**Figura III.7.** Espectros Raman experimentales y calculados de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$

**Modos CH<sub>3</sub>:** Los tres modos de estiramiento CH<sub>3</sub> se encuentran en la región de 3000 cm<sup>-1</sup>. Las tres bandas se pueden observar en el espectro de gas en 3000, 2970 y 2926 cm<sup>-1</sup> y se asignan a los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico. La frecuencia más baja (2926 cm<sup>-1</sup>) corresponde a la vibración simétrica CH<sub>3</sub> y se corresponde con una intensa contraparte en el espectro Raman en 2944 cm<sup>-1</sup>, mientras que bandas en 3000-2970 cm<sup>-1</sup> corresponden a los modos de estiramiento CH<sub>3</sub> antisimétricos. Los modos de deformación CH<sub>3</sub> deben aparecer en la región entre 1480-1400 cm<sup>-1</sup>. Las bandas muy débiles y los hombros que aparecen en los espectros de infrarrojo y Raman se pueden asignar a estos modos, como se detalla en las **Figuras III.5. y III.6.** Los modos de rocking del grupo CH<sub>3</sub> son asignados en 963 y 951 cm<sup>-1</sup> con un  $\Delta\nu=12$  cm<sup>-1</sup>, que es muy bien reproducido por los cálculos teóricos ( $\Delta\nu = 10$  cm<sup>-1</sup>).

**Modos CF<sub>3</sub>:** La banda situada en 1197 cm<sup>-1</sup> en el espectro de Raman del líquido fue asignada al estiramiento simétrico del grupo CF<sub>3</sub>, mientras que la banda muy intensa en 1221 cm<sup>-1</sup> en el espectro de IR gaseoso corresponde a ambos modos antisimétricos.

**Modos de SO<sub>2</sub>:** Se observan dos bandas fuertes en el espectro de infrarrojo en 1400 y 1124 cm<sup>-1</sup> que son asignadas a los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo SO<sub>2</sub> respectivamente. El aumento de la electronegatividad del grupo CX<sub>3</sub> causa una mayor separación entre los estiramientos antisimétricos y simétrico. Lo mismo se puede ver que los oxosulfonatos presentan mayor separación en tres las bandas que los tiosulfonatos. Este comportamiento observado experimentalmente está de acuerdo con los datos calculados (**Tabla III.6.**).

**Tabla III.6.**  $\Delta\nu$  entre las bandas de estiramiento SO<sub>2</sub> para diferentes sulfonatos covalentes.

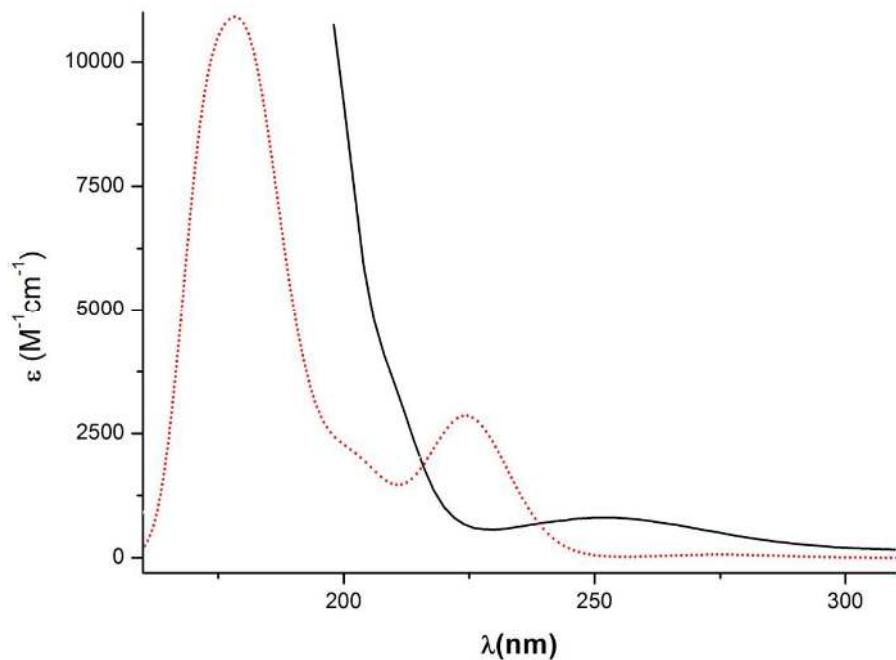
	$\Delta\nu_{\text{calculado}} (\text{cm}^{-1})$	$\Delta\nu_{\text{experimental}} (\text{cm}^{-1})$
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>[7]</sup>	196	171
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> <sup>[6]</sup>	201	178
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>[esta Tesis]</sup>	237	262
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> <sup>[8]</sup>	261	276
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCCl <sub>3</sub> <sup>[9]</sup>	304	312
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub> <sup>[10]</sup>	285	322
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCF <sub>3</sub> <sup>[11]</sup>	317	332

**Modos de esqueleto:**

El modo de estiramiento del enlace S-S se encuentra fuertemente asociado a los modos de deformación y rocking del grupo CF<sub>3</sub> y aparecen con un componente principal de los modos 16 y 21 que están asociados con las bandas Raman de mediana y fuerte intensidad en 629 y 407 cm<sup>-1</sup>. Los mismos modos se atribuyeron en CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> en 557 y 604 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Los modos de estiramiento C(1)-S(2) y S (5)-C(6) están asociados con las bandas situadas en 371 y 690 cm<sup>-1</sup>, respectivamente en el espectro Raman.

**III.6. Análisis del espectro electrónico**

Los espectros experimentales y calculados UV - visible son presentados en la **Figura III.8**. La **Tabla III.7.** muestra las principales bandas de absorción correlacionadas con los valores calculados y una asignación tentativa de las transiciones electrónicas. Sólo las transiciones dominantes ( $f > 0,06$ ) fueron utilizadas para asignar las bandas observadas.



**Figura III.8.** Espectros electrónicos experimental en fase gaseosa (1 Torr) medido a temperatura ambiente (trazo lleno) y calculado (trazo cortado) (B3LYP/6-311++G(d,p), de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

**Tabla III.7.** Espectro electrónico experimental y calculado de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>.

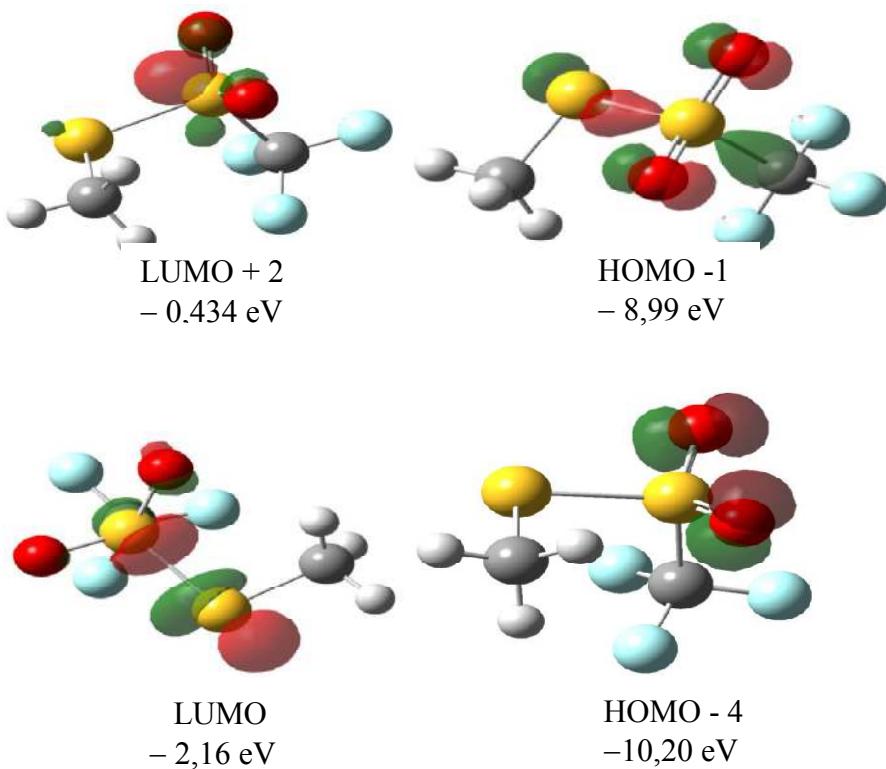
Experimental <sup>a</sup>	Calculado <sup>b</sup>	Asignación
	180 (0,089)	HOMO -1 → LUMO+2 (40%)
		HOMO -2 → LUMO + 1 (23%)
<b>210<sup>c</sup></b>	202 (0,023)	HOMO -4 → LUMO (56%)
		HOMO → LUMO + 2 (29%)
<b>252</b>	225 (0,046)	HOMO -1 → LUMO (79%)

a Posiciones espectrales máximas de absorción en nm; b Fuerza del oscilador de las transiciones calculadas mostradas entre paréntesis en unidades atómicas entre paréntesis. (PBE/PBE/6-311++G(d,p)); c Hombro

Los principales orbitales moleculares implicados se muestran en la **Figura III.9**. El hombro observado en 210 nm se debe principalmente a la contribución de un electrón en las transiciones HOMO-1 → LUMO + 2 y HOMO-4 → LUMO (Calculados 180 y

202 nm). Se origina por las excitaciones de orbitales no enlazantes de los dos átomos de oxígeno y el átomo de azufre unido al grupo CH<sub>3</sub> con cierto carácter d de los orbitales del átomo de S del grupo SO<sub>2</sub>.

La absorción en 252 nm se atribuye principalmente a las transiciones de HOMO-1 → LUMO (Calculada en 225 nm). Esta absorción es generada por las transiciones de los orbitales no enlazantes, tanto del oxígeno como de uno de los átomos de azufre hacia el σ\* orbital del enlace S-S.



**Figura III.9.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> en fase gaseosa y calculados.

### III.7.Análisis de NBO

El papel de las interacciones hiperconjugativas en la estabilización del confórmero *gauche* ha sido evaluado utilizando el análisis NBO, donde la hiperconjugación representa la transiciones de un par de electrones solitarios o un orbital enlazante a un orbital antienlazante.

La **Tabla III.8.** muestra las interacciones hiperconjugativas más importantes a nivel B3LYP/6-31+G(d) para el confórmero *gauche* del CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y moléculas relacionadas (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>).

Teniendo en cuenta la diferencia de electronegatividad de los grupos CX<sub>3</sub>, se puede observar que al aumentar la electronegatividad de este grupo, las interacciones hiperconjugativas son más altas. La forma *gauche* favorece el solapamiento orbital y, con el incremento de la electronegatividad del grupo CX<sub>3</sub>, la interacción con átomos de cargas positivas facilita la deslocalización de electrones.

La **Figura III.10.** muestra la interacción de los pares libres de electrones del átomo de azufre con (LP S) con un enlace vecino (XY) (efecto anómerico) para tiocompuestos con diferentes entornos electroestáticos. Para compuestos X - SS - X (X = F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, FC (O)) <sup>[31-35]</sup> muestran que una mayor electronegatividad de X aumenta el efecto anomérico (S-XY) y por lo tanto el valor de la frecuencia  $\nu$  S -S.

Sin embargo este comportamiento no se observa en tiosulfonatos donde la presencia del grupo SO<sub>2</sub> provoca un aumento en la densidad de electrones, cuando los grupos CX<sub>3</sub> (X = H, F) que tienen diferentes electronegatividades y los átomos que interactúan presentan una carga positiva que favorece el efecto anomérico (LP S  $\rightarrow$   $\sigma^*$  C (1) - S (2)). Este comportamiento tiene dos efectos importantes: en primer lugar, hay una amplia estabilización de la forma *gauche* con un alto valor de V<sub>2</sub> entre los confórmeros anti y el *gauche* (**Figura III.2.**); segundo, un mayor efecto anómerico LP S  $\rightarrow$   $\sigma^*$  C (1) -S(2) produce un decrecimiento de la ocupancia  $\sigma^*$ S-S (**Tabla III.9.**) y un decrecimiento en la longitud de enlace y un aumento de la frecuencia  $\nu$  S-S.

**Tabla III.8.** Interacciones hiperconjugativas más relevantes (kJ mol<sup>-1</sup>) para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> calculadas a nivel B3LYP/6-31+G(d).

	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
LP S →σ* C–X(7,8,9)	3,30	3,30	3,89
LP S → σ * C–X(10,11,12)	59,27	31,31	32,77
LP S → σ * C (1) – S(6)	19,31	23,66	14,30
ΣLP S →σ* S (6)=O(4,5)	11,16	15,88	13,08
LPO (3) →σ* S (6)=O(5)	97,77	94,34	96,01
LPO (4) →σ* S (6)=O(4)	99,69	97,81	101,03
ΣLP O (3, 4) →σ* S–S	267,31	240,31	249,00
LP X(7,10) →σ* S–S	3,10	-	-
ΣLP X(7,8,9) →σ* C(1)–S(2)	148,89	129,50	-
ΣLP X(10, 11, 12) →σ* S(5)-C(6)	63,33	-	-
<b>Total</b>	<b>773,13</b>	<b>636,11</b>	<b>510,08</b>

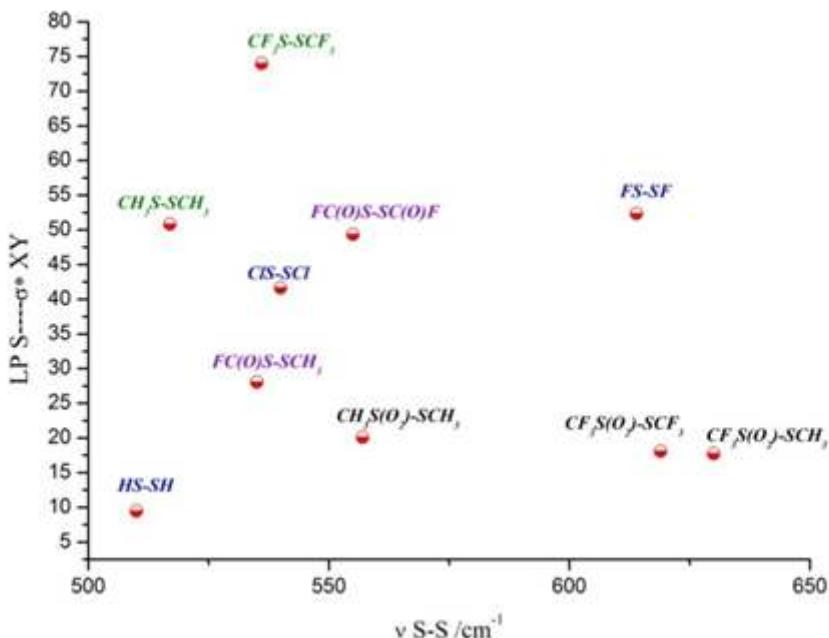
<sup>a</sup>LP pares de electrones libres en los átomos (para la numeración de los átomos ver **Figura III.2**). <sup>b</sup>X = F, H

**Tabla III.9.** Distancias C–S y S–S (pm), ocupancia electrónica de la Orbitales Naturales de Enlace e Índices de Wiberg para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> , CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> a nivel B3LYP / 6-311G(3df).

	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
r S–S	211,9	208,4	211,1 (207,5) <sup>a</sup>
Ocupancia	1,950	1,955	1,956
σ S–S			
Ocupancia	0,304	0,275	0,290
σ* S–S			
Índice de Wiberg	0,788	0,837	0,8029
r C(1)–S(6)	188,8	188,2	179,0(178,5)
Ocupancia	1,956	1,962	1,977
σ S(6)–C(1)			
Ocupancia	0,323	0,324	0,175
σ* S(6)–C(1)			
Índice de Wiberg	0,699	0,700	0,863

r S(2)–C(3)	184,8	182,2	182,0 (182,2)
Ocupancia	1,980	1,986	1,987
σ S(2)–C(3)			
Ocupancia	0.114	0.013	0.013
σ* S(2)–C(3)			
Índice de Wiberg	0,9713	1,028	1,030

<sup>a</sup>Valores experimentales entre paréntesis.



**Figura III.10.** Relación entre el efecto anomérico LP S → σ\* S-S con v S-S en diferentes tio compuestos.

### III.8. Cálculo de las constantes de fuerza <sup>[36-37]</sup>

El campo de fuerzas en coordenadas cartesianas, como el generado por el programa Gaussian con el nivel de teoría B3LYP/ 6-31G (d), se transformado en una serie de coordenadas naturales no redundantes, definidas en la **Tabla III.10**.

**Tabla III.10.** Definiciones y descripciones de las coordenadas naturales (simetría local) para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> (Ver **Figura III.2** para la numeración de los átomos).

Definición	Descripción
S <sub>1</sub> = 2m (6-12) - m (6-10) - m (6-11)	C(6)H <sub>3</sub> Estiramiento antisimétrico
S <sub>2</sub> = m (6-10) - m (6-11)	C(6)H <sub>3</sub> Estiramiento antisimétrico
S <sub>3</sub> = m (6-12) + m (6-10) + m (6-11)	C(6)H <sub>3</sub> Estiramiento simétrico
S <sub>4</sub> = 2π (10-6-11) - π (10-6-12) - π (11-6-12)	C(6)H <sub>3</sub> Deformación antisimétrica
S <sub>5</sub> = π (10-6-12) - π (11-6-12)	C(6)H <sub>3</sub> Deformación antisimétrica
S <sub>6</sub> = r (2-3) - r (2-4)	SO <sub>2</sub> Estiramiento simétrico
S <sub>7</sub> = π (10-6-11) + π (10-6-12) + π (11-6-12) - μ (5-6-10) - μ (5-6-11) - μ (5-6-12)	C(6)H <sub>3</sub> Deformación simétrica
S <sub>8</sub> = 2d (6-12) - d (6-10) - d (6-11)	C(1)F <sub>3</sub> Estiramiento antisimétrico
S <sub>9</sub> = d (1-8) - d (1-9)	C(1)F <sub>3</sub> Estiramiento simétrico
S <sub>10</sub> = r (2-3) + r (2-4)	SO <sub>2</sub> Estiramiento simétrico
S <sub>11</sub> = d (3-1-2) + ε (4-1-2) + ε (4-1-3) - β (2-1-5) - β (3-1-5) - β (4-1-5)	C(1)F <sub>3</sub> Estiramiento simétrico
S <sub>12</sub> = 2u (5-6-10) - u (5-6-11) - u (5-6-12)	C(6)H <sub>3</sub> Rocking
S <sub>13</sub> = μ (5-6-11) - μ (5-6-12)	C(6)H <sub>3</sub> Rocking
S <sub>14</sub> = ε (7-1-8) + ε (7-1-9) + ε (8-1-9) - ε (2-1-7) - ε (2-1-8) - ε (2-1-9)	C(1)F <sub>3</sub> Deformación simétrica
S <sub>15</sub> = t (1-2)	C(1)-S(2) Estiramiento
S <sub>16</sub> = l (5-12)	S-S Estiramiento
S <sub>17</sub> = ε (7-1-8) - ε (7-1-9)	CF <sub>3</sub> Deformación
S <sub>18</sub> = 2 ε (8-1-9) - ε (7-1-8) - ε (7-1-9)	CF <sub>3</sub> Deformación
S <sub>19</sub> = 4φ (3-2-4) - γ (3-2-5) - γ (4-2-5) - ψ (1-2-3) - ψ (1-2-4)	SO <sub>2</sub> Deformación
S <sub>20</sub> = γ (3-2-5) - γ (4-2-5) + ψ (1-2-3) - ψ (1-2-4)	SO <sub>2</sub> Rocking
S <sub>21</sub> = β (2-1-8) + β (2-1-9)	CF <sub>3</sub> Rocking
S <sub>22</sub> = n(5-6)	C-S(SO <sub>2</sub> ) Estiramiento
S <sub>23</sub> = 2 β (2-1-9) + β (2-1-8) + β (2-1-7)	CF <sub>3</sub> Rocking
S <sub>24</sub> = ψ (1-2-3) + ψ (1-2-4) - γ (3-2-5) - γ (4-2-5)	SO <sub>2</sub> Wagging
S <sub>25</sub> = ψ (1-2-3) - ψ (1-2-4) - γ (3-2-5) + γ (4-2-5)	SO <sub>2</sub> Twisting
S <sub>26</sub> = γ (2-5-6)	S(O <sub>2</sub> )-S-C Deformación
S <sub>27</sub> = σ (1-2-5)	C-S(O <sub>2</sub> )-S Deformación
S <sub>28</sub> = τ (2-5-6-10) + τ (2-5-6-11) + τ (2-5-6-12)	CH <sub>3</sub> Torsión
S <sub>29</sub> = τ (1-2-5-6)	S-S Torsión
S <sub>30</sub> = τ (5-2-1-7) + τ (5-2-1-8) + τ (5-2-1-9)	CF <sub>3</sub> Torsión

El campo de fuerzas resultante se escaló posteriormente usando el esquema propuesto por Pulay, donde las constantes de fuerza diagonales se multiplicaron por un conjunto

de factores de escala  $k_i$ ,  $k_j$ , ... y las constantes de interacción multiplicados por  $(k_i \times k_j)^{1/2}$ . Los factores de escala iniciales se definieron con los valores utilizados anteriormente para los sulfonatos calculados previamente. En el ajuste se asignó el mismo peso a todas las bandas vibracionales a excepción de las que faltan o que muestran las frecuencias de incertidumbre. Las frecuencias que se utilizó para este caso tienen un valor cero. No se utilizó corrección empírica de la geometría teórica. La matriz de distribución de energía potencial fue calculada con el campo de fuerzas mecánico cuántico escalado (SQM) resultante. El RMSD final y la distribución de energía potencial se presentan en la **Tabla III.11**.

**Tabla III.11.**Comparación de números de onda en infrarrojo y Raman (cm<sup>-1</sup>) con valores teóricos (armónicos y escalados) (cm<sup>-1</sup>) y DEP (%) para los tiocompuestos.

Modo	Experimental			Calculado			Descripción aproximada
	IR <sup>a</sup> (Gas)	Raman <sup>b</sup> (Liq.)	SQM <sup>c</sup>	B3LYP / 6-31G(d)	Intensidad IR <sup>d</sup>	Actividad Raman <sup>e</sup>	
v <sub>1</sub>	3000 w	3016 (6.3)	2998	3172	1.2	34.0	100 v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>2</sub>	2970 vw		2979	3146	2.0	64.5	97 v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>3</sub>	2926 m	2944	2922	3061	7.4	150.4	97 v <sub>s</sub> CH <sub>3</sub>
			(42.5)				
v <sub>4</sub>	1445 vw		1455	1482	9.7	3.9	93 δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>5</sub>	1433 vw	1429 (4.7)	1437	1461	6.7	6.2	90 δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>6</sub>	1408 sh	1379 sh	1414	1407	170.8	4.4	63 v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub> + 16 δ <sub>s</sub> CH <sub>3</sub>
v <sub>7</sub>	1400 s	1372 (9.0)	1377	1351	3.4	1.5	86 δ <sub>s</sub> CH <sub>3</sub> + 15 v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub>
v <sub>8</sub>	1225 sh		1234	1224	249.6	2.4	61 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 33 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 10 δ SO <sub>2</sub>
v <sub>9</sub>	1221 vs		1227	1213	198.0	3.8	46 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 16 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 14 v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub> + 10 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>10</sub>	1203 sh	1197(11.7)	1196	1191	34.0	7.0	12 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> + 37 v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub> + 16 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 22 v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 26 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>11</sub>	1124 s	1110(21.6)	1122	1114	240.0	7.6	43 v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub> + 41 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> + 27 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>12</sub>	963 w	968 (2.5)	971	990	2.6	0.7	80 ρ CH <sub>3</sub> + 14 ρ CH <sub>3</sub>
v <sub>13</sub>	951 sh		966	980	4.3	1.1	71 ρ CH <sub>3</sub> + 15 ρ CH <sub>3</sub>

CAPITULO III

CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

v <sub>14</sub>	764 w	763 (33.4)	764	762	2.7	6.2	24 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> (SO <sub>2</sub> ) + 40 ν <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>15</sub>	700 w	690 (41.1)	704	687	1.6	10.1	100 ν C – S(S)
v <sub>16</sub>	629 s	627 (16.1)	628	617	180.9	4	22 ν S–S + 27 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> + 53 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>17</sub>	558 w	551 (16)	559	554	0.4	1.3	51 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>18</sub>	535 sh	531 (21.6)	548	549	52	1.6	52 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 13 ρ CF <sub>3</sub> + 10 ν <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>19</sub>	512 vw	510 (9.3)	519	525	27	3	64 δ SO <sub>2</sub> + 16 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>20</sub>	-	488(8.0)	410	398	0.7	3.8	30 ρ SO <sub>2</sub> + 34 ρ CF <sub>3</sub> + 28 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> + 16 δ CH3CC
v <sub>21</sub>	-	407 (45)	353	353	0.5	11.3	9 ρ CF <sub>3</sub> + 26 ρ CF <sub>3</sub> + 52 ν S–S + 14 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>22</sub>	-	371 (100)	314	312	0.4	3.3	22 ν C – S(SO <sub>2</sub> ) + 39 ω SO <sub>2</sub> + 21 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>23</sub>	-	320 (38.0)	292	286	0.3	5.6	27 ρ CF <sub>3</sub> + 35 tω SO <sub>2</sub>
v <sub>24</sub>	-	297 (41.0)	268	263	2.8	4.4	56 ω SO <sub>2</sub> + 26 ν C–S + 48 δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
v <sub>25</sub>	-	274 (43.0)	210	204	0.2	0.7	48 tω SO <sub>2</sub> + 58 ρ CF <sub>3</sub> + 38 δ CF <sub>3</sub> –S–S
v <sub>26</sub>	-	216 (6.3)	197	189	2.8	0.8	100 δ S(O <sub>2</sub> )–S–C
v <sub>27</sub>	-	212 (7)	145	144	1.4	0.6	100 δ C–S(O <sub>2</sub> )–S
v <sub>28</sub>	-	198(4.7)	120	127	0.3	0.8	97 τ CH <sub>3</sub>
v <sub>9</sub>	-	147 (25.0)	70	76	1.8	1.4	100 τ S–S
v <sub>30</sub>	-	-	48	55	0.6	0.2	100 τ CF <sub>3</sub>
RMSD	-	-	8.06	65.45			
		[cm <sup>-1</sup> ]					

<sup>c</sup>Campo de fuerzas SQM que se utiliza para calcular las constantes internas de fuerza mostradas en la Tabla III.11

**Tabla III.12.** Constantes de fuerza internas de valencia para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> y moléculas relacionadas.

Contantes de fuerza <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> <sup>c</sup>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub> <sup>d</sup>
<i>k<sub>f</sub></i> [C(1)–S(2)]	2,99	2,61	2,71
<i>k<sub>f</sub></i> [S(5)–C(6)]	3,08	3,13	3,09
<i>k<sub>f</sub></i> [S–S(6)]	2,23	2,08	1,94
<i>k<sub>f</sub></i> [S=O]	9,24	10,40	10,27

$k_f$ [C(1)-F]	-	6,28	6,45
$k_f$ [C(6)-H]	4,91	4,85	-
$k_f$ [O=S=O]	1,23	1,13	0,96
$k_f$ [S-S=O]	1,39	1,04	0,50
$k_f$ [S-S-C(1)]	1,14	0,98	1,17
$k_f$ [S-S-C(6)]	1,05	1,37	1,29
$k_f$ [F-C(1)-F]	-	1,20	1,19

<sup>a</sup> Unidades en mdyn Å<sup>-1</sup> para estiramiento e interacciones estiramiento-estiramiento y mdyn Å rad<sup>-2</sup> para deformaciones. <sup>b</sup> Ref.[6]. <sup>c</sup> Ref. [8]. <sup>d</sup> Este trabajo.

Las constantes de fuerza internas de valencia para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> y moléculas relacionadas se observan en la **Tabla III.12**. Se observa que las constantes de fuerza que corresponden a las coordenadas internas que comprende la unión C(1)-S y el ángulo de C(1)-S-S en CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> tienen valores más bajos y más altos, respectivamente, que los calculados para las otras moléculas. Ésto se puede explicar por el mayor efecto anomérico en la molécula CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, LP S →σ\* C (1) – S(2).

### III.9. Referencias.

- 1 S. Surqui, K. Okamoto, M. Ohnishi, H. Makito, T. Kawamori, T. Watanake, T. Tamaka, Y.K. Nakamura, Y. Nakamura, I. Tomoto, H. Mori, J. Cancer Res., 88(1997) 5.
- 2 C. Fahlke, T.H. Rhodes, R.R. Desai, A.L. George Jr., Nature., 3948 (1998) 687.
- 3 M. St-Vincent, M. Dickman, J. Chem. Educ., 81 (2004) 1048.
- 4 H. Mori, K. Matsunaga, Y. Tanakamaru, K. Kawabata, Y. Yamada, S. Sugie, A. Nishikawa, Cancer Lett., 135 (1999) 123.
- 5 Y.K. Nakamura, T. Matsuo, K. Simio, Y. Nakamura, I. Tomita, Biochem., 60 (1996) 1439.
- 6 P. Jeschke, Pest Manage. Sci., 66 (2010) 10.

- 7 M. E. Tuttolomondo, A. Navarro, T. P. E. Peña, E. L. Varetti, S. A. Hayes, D. A. Wann, H. E. Robertson, D. W. H. Rankin, A. Ben Altabef, *J. Phys., Chem. A*, 111 (2007) 9952.
- 8 M.E. Defonsi Lestard, L.A. Ramos, M.E. Tuttolomondo, S.E. Ulic, *Spectrosc. Acta A.*, 59 (2012) 40–46.
- 9 M.E. Defonsi Lestard, S.B. Díaz, M.E. Tuttolomondo, *Spectrochim. Acta Part A.*, 97 (2012) 479–489.
- 10 V. Miguel, M.E. Defonsi Lestard, M.E. Tuttolomondo, S.B. Díaz, A. Ben Altabef, M. Puiatti, A.B. Pierini, *Biochim. Biophys. Acta.*, 2016 (1858) 38–46.
- 11 R.N. Haszeldine, J.M. Kidd, *J. Chem. Soc.*, (1955) 2901.
- 12 F. Trautner, A. Ben Altabef, L.E. Fernández, E.L. Varetti, *Inorg. Chem.*, 38 (1999) 3051.
- 13 M.E. Tuttolomondo, P.E. Argañaraz, E.L. Varetti, S.A. Hayes, D.A. Wann, H.E. Robertson, D.W.H. Rankin, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2007) 1381.
- 14 M. E. Tuttolomondo, A. Navarro, T. Peña, E. L. Varetti , S. F. Parker and A. Ben Altabef, *J. Phys. Chem. A.*, 113 (29) (2009) 8401-8408.
- 15 M.E. Tuttolomondo, A. Navarro, T.P.E. Peña, E.L. Varetti, S.A. Hayes, D.A. Wann, H.E. Robertson, D.W.H. Rankin, A. BenAltabef, *J. Phys. Chem. A.*, 111 (2007) 9952.
- 16 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, V. Bakken, 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, J.A.

- Pople, Gaussian 03, Revision C.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT., 2004
- 17 C. Møller, M.S. Plesset, Phys. Rev., 46 (1934) 618.
- 18 W.J. Hehre, R. Ditchfield, J.A. Pople, J. Chem. Phys., 56 (1972) 2257.
- 19 P.C. Hariharan, J.A. Pople, Theor. Chim. Acta., 28 (1973) 213.
- 20 M.S. Gordon, Chem. Phys. Lett., 76 (1980) 163.
- 21 A.D. McLean, G.S. Chandler, J. Chem. Phys., 72 (1980) 5639.
- 22 R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, J. Chem. Phys., 72 (1980) 650.
- 23 E. D.; Glendening, J. K. Badenhoop, A. D. Reed, J. E. Carpenter, F. F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI., 1996.
- 24 W. B. Collier, Program FCARTP (QCPE # 631), Department of Chemistry, Oral Roberts University, Tulsa, OK, USA., 1992.
- 25 A. Dreuw, M. Head-Gordon, Chem. Rev., 2005, 105, 4009–4037.
- 26 M. E. Defonsi Lestard, L. A. Ramos Guerrero, M. E. Tuttolomondo, S. E. Ulic and A. Ben Altabef, Vib. Spectrosc., 2011, 55, 153-159.
- 27 L. Radom, J. A. Pople, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 4786.
- 28 L. Radom, W. J. Hehre, J. A. Pople, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 2371.
- 29 D. Douglas, P. v. R. Schleyer, J. Org. Chem., 1990, 55, 1003.
- 30 S. Millefiori, A. Alparone, J. Chem. Soc., Faraday Trans., 1998, 94, 25
- 31 C.J. Marsden, H. Oberhammer, O. Lösking, H. Willner, J. Mol. Struct., 193 (1989), 233.
- 32 C.J. Marsden, B. Beagley, J. Chem. Soc. Faraday (1981) 77.
- 33 C.J. Marsden, B.J. Smith, J. Phys. Chem., 92 (1988) 347.
- 34 A. Yokozeki, S.H. Bauer, J. Phys. Chem., 80 (1976) 618.
- 35 A. Hermann, S.E. Ulic, C.O. Della Védova, H.G. Mack, H. Oberhammer, J. Fluorine Chem., 112 (2001) 297.
- 36 G. Fogarasi, X. Zhou, P.W. Taylor, P. Pulay, J. Am. Chem. Soc., 114 (1992) 8191.
- 37 P. Pulay, G. Fogarasi, G. Pongor, J. E. Boggs, A. Vargha, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 7037.

## CAPITULO IV

CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl



**Cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo,**  
**CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl**

#### **IV.1. Introducción**

El grupo sulfonilo tiene muchas aplicaciones importantes en química orgánica y medicinal. Como grupo estable, se utiliza para la protección de aminas y sulfonas<sup>[1, 2]</sup>. Los cloruros de sulfonilo a menudo se eligen como componentes básicos en química médica por su capacidad de reaccionar fácilmente con aminas heterocíclicas para crear sulfonamidas complejas<sup>[3,4]</sup> como el cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo. El cloruro de ciclopropanosulfonilo y el cloruro de ciclopentanosulfonilo se describen en detalle como bloques de construcción en la síntesis de inhibidores de la enzima convertidora del factor de necrosis tumural  $\alpha$ , TNF (TACE) <sup>[3]</sup>.

En nuestro laboratorio se estudiaron las propiedades estructurales y conformacionales de varios compuestos del tipo YSO<sub>2</sub>R con Y =CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub> con R =F, OH<sup>-</sup>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl<sup>-</sup>, O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup><sup>[5-8]</sup>. Se realizó un completo análisis en infrarrojo y Raman junto con un estudio teórico del cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo. También se estudió su espectro electrónico, realizándose medidas de UV-visible, cuyos resultados fueron comparados con resultados de cálculos cuánticos.

#### **IV.2. Parte experimental**

El compuesto CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, adquirido en Sigma-Aldrich Chemical Co., con una pureza del 97% se estudió sin previa purificación. El espectro de FTIR se registró en la región entre 4000-400 cm<sup>-1</sup> con una resolución de 2 cm<sup>-1</sup> utilizando un espectrómetro Perkin Elmer FTIR GX1. Se obtuvo el espectro Raman utilizando un microscopio Raman DXR (línea de excitación de 532 nm) en el rango entre 4000 a 100 cm<sup>-1</sup> con 5 cm<sup>-1</sup> de resolución.

El espectro de absorción UV-visible en solución de metanol se examinó en el rango de 200 a 400 nm utilizando un espectrofotómetro Beckman DU 7500 con arreglo de diodos.

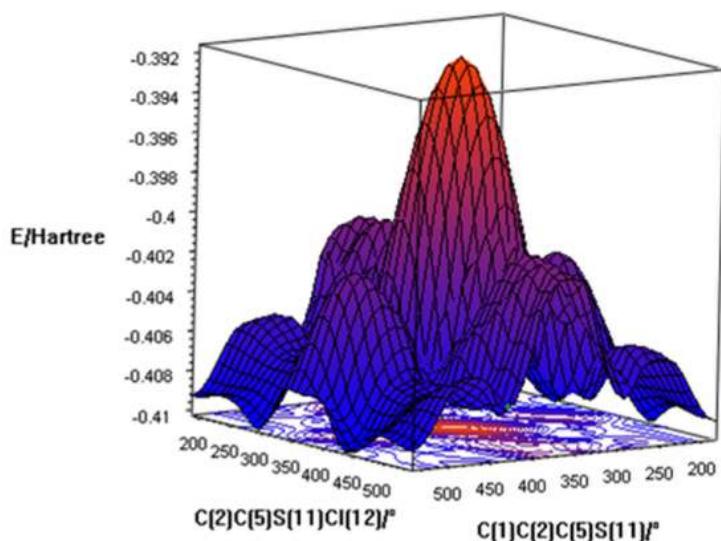
### IV.3.Cálculos computacionales

Las propiedades estructurales y vibracionales del CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl fueron estudiadas por cálculos mecano-cuánticos. La geometría y las energías se calcularon a niveles MP2 y DFT, usando el conjunto de funciones base: 6-31G (d), 6-311G (d, p), 6-311++ G (d, p) y 6-311G (3df), <sup>[9-21]</sup> con un ángulo diedro fijo y los demás ángulos libres para su rotación. Todos los cálculos se realizaron utilizando técnicas de gradiente estándar y criterios de convergencia por defecto. Los mínimos del estado fundamental se confirmaron por la ausencia de frecuencias imaginarias. Los modos de vibración fueron asignados utilizando el programa Gauss View <sup>[22]</sup>. Las distribuciones de las contribuciones a los modos normales de vibración de los modos calculados se obtuvieron utilizando el programa VEDA <sup>[23]</sup>. Para tener en cuenta los efectos del solvente se optimizó la geometría para todos los confórmeros obtenidos cuando fueron calculados de manera aislada utilizando el modelo continuo polarizable (IEF-PCM) utilizando los mismos niveles de cálculos para la molécula aislada <sup>[24-29]</sup>.

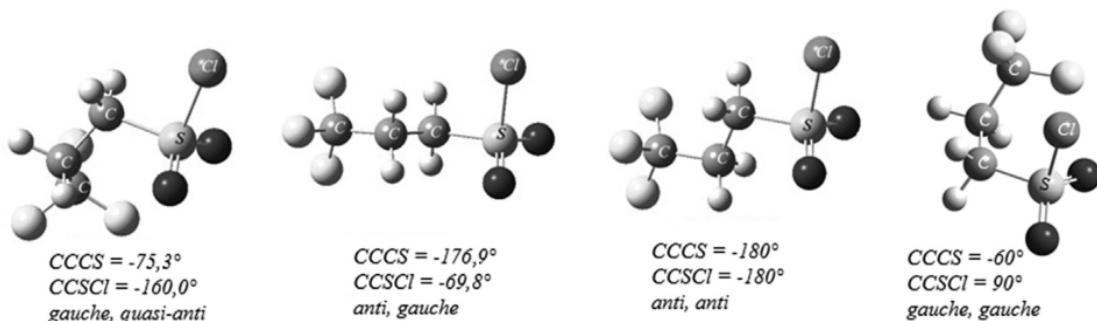
Las energías del estado excitado singlete se calcularon en base a las geometrías optimizadas del compuesto en solución de metanol (con el método TD-DFT). Las energías de absorción en el rango UV-visible con su descripción de CI (interacción de configuraciones), así como la fuerza del oscilador ( $f > 0$ ) se obtuvieron a partir de las energías de excitación electrónicas. El cálculo de Orbitales Naturales de enlace (NBO) se llevó a cabo con el nivel B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) utilizando el programa NBO 3.1 tal como está implementado en el paquete Gaussian 03<sup>[30-33]</sup>.

### IV.4.Energía molecular y propiedades estructurales

Las superficies de energía potencial respecto de los diedros CCCS y CCSCl, se calcularon con los métodos semiempíricos (PM6) <sup>[34]</sup>. Se obtuvieron ocho mínimos en la superficie de energía potencial de los cuales 4 eran imágenes especulares de las otras cuatro (**Figura IV.1**). Se estudiaron estos 4 confórmeros donde 3 de ellos tienen una energía libre mayor a 10 KJ mol<sup>-1</sup> con respecto al cuarto (**Figura IV.2**).

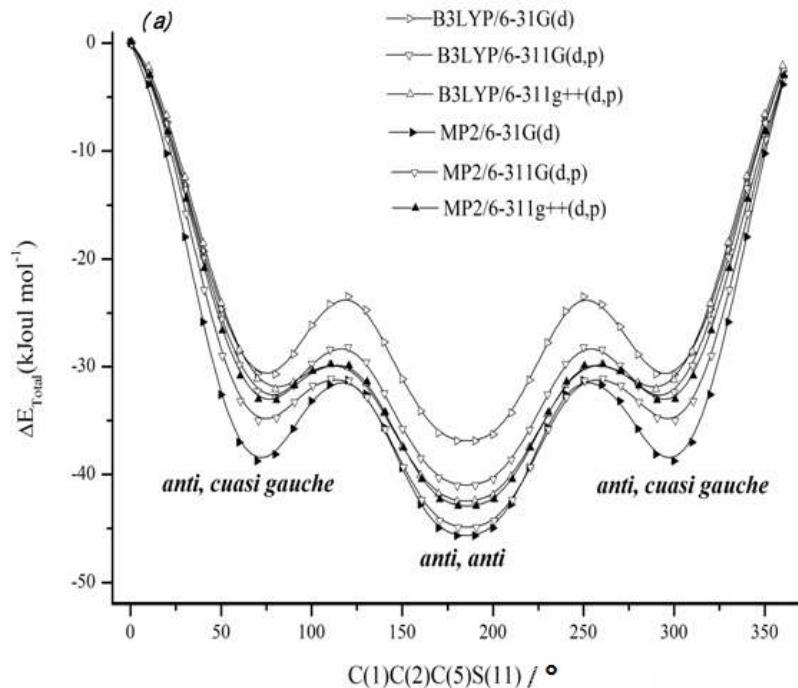


**Figura IV.1.** Superficie de energía potencial 3D para CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl (método semiempírico, MP6).

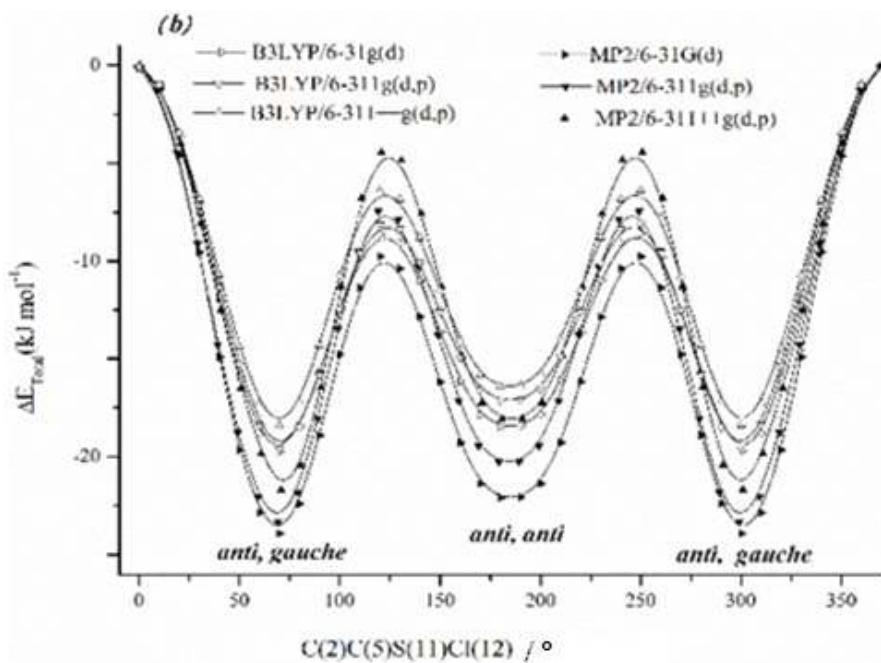


**Figura IV.2.** Estructuras moleculares calculadas para los cuatro confórmeros de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl.

Con el fin de realizar un estudio exhaustivo de las conformaciones se realizaron otros cálculos de la variación de la energía potencial con respecto al ángulo CCCS (**Figura IV.3a**) y con respecto al ángulo diedro CCSC (**Figura IV.3b**). Se utilizaron los niveles de teoría MP2 y B3LYP con los siguientes conjuntos de funciones base 6-31G (d), 6-311G (d, p) y 6-311 ++ G (d, p) para encontrar las posibles conformaciones estables del compuesto.



**Figuras IV.3a.** Potencial torsional con respecto al ángulo C(1)C(2)C(5)S(11) de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, calculado a diferentes niveles de teoría.



**Figuras IV.3b.** Potencial torsional con respecto al ángulo C(2)C(5)S(11)Cl(12) de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, calculado a diferentes niveles de teoría.

Se encontró una buena concordancia entre los dos métodos, aunque el método B3LYP dio energías relativas ligeramente más pequeñas. La exploración de la energía potencial

con respecto al ángulo diedro CCCS mostró dos mínimos. Uno representaba la conformación *anti, anti* (*a, a*) (Cs) con los ángulos (CCCS y CCS<sub>Cl</sub>=180°) y el otro una conformación *gauche, quasi-anti*, (**g, a**) (C1) con los ángulos (CCCS = -75,3° y CCS<sub>Cl</sub> = -160°). Mientras que la exploración de la energía potencial del otro diedro CCSCl permitió identificar otros dos mínimos, *gauche, gauche* (*g, g*) (Cs) con ángulos (CCCS=-60° y CCS<sub>Cl</sub>=90°) y el *anti, gauche* (*a, g*) (C1) con los ángulos (CCCS = -176,9° y CCS<sub>Cl</sub>=-69,8°).

Se calculó la energía libre para los confórmeros antes mencionados (**Tabla IV.1.**) con el método B3LYP / 6-311G (3df) como así también el porcentaje de sus poblaciones con la ecuación de distribución de Boltzman. Los porcentajes que se obtuvieron son: 1:29:70 (*a, a - a, g - g, qa*) dado que las diferencias de energía libre son:  $\Delta G_{(a,g-a,a)} = 9.90 \text{ kJ mol}^{-1}$  y  $\Delta G_{(g,q-a-a,a)} = -0.49 \text{ kJ mol}^{-1}$  teniendo en cuenta que los confórmeros *a, g* y *g - a* están doblemente degenerados.

Los cuatro confórmeros se muestran en la **Figura IV.2.**

**Tabla IV.1.** Energías libres (energías en Hartrees), diferencias de energías libres para los tres confórmeros de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl a diferentes niveles de teoría.

Método	Base	<i>G</i>	<i>G</i>	<i>G</i>	$\Delta G_{g-a}^{a,b}$	$\Delta G_{a,g-a}^a$	Poblaciones relativas		
		<i>g, q-a</i>	<i>a, a</i>	<i>a, g</i>			<i>g, c-a</i>	<i>a, a</i>	<i>a, g</i>
B3LYP	6-31G(d)	1424,98314	1424,98589	1424,98611	7,22	-0,57	3	28	69
B3LYP	6-311G(d,p)	1425,20634	1425,20972	1425,21015	8,86	-1,13	1	24	75
B3LYP	6-311++G(d,p)	1425,22494	1425,22891	1425,22932	10,40	-1,07	1	24	75
B3LYP	6-311G(3df)	1425,29964	1425,30342	1425,30361	9,90	-0,49	1	29	70

<sup>a</sup> $\Delta G_{g-a} = (G_{\text{gauche}} - G_{\text{anti}})$ , <sup>a</sup> $\Delta G_{a,g-a} = (G_{\text{anti, gauche}} - G_{\text{anti}})$

<sup>b</sup> $\Delta G$  en  $\text{kJ mol}^{-1}$

#### IV.5. Análisis de la barrera interna de rotación

El análisis de la barrera interna de rotación alrededor de un simple enlace nos permite fundamentar la estabilidad de los diferentes confórmeros, en términos de interacciones estéricas, electrostáticas e hiperconjugativas. El estudio de la barrera de energía potencial consiste en la caracterización de la misma siguiendo tres esquemas distintos [35-46].

- 1- Descomposición de Fourier de la función de energía potencial;
- 2- Contribución de las fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión;
- 3- Contribución de la energía de Lewis y de deslocalización electrónica.

#### IV.6. Descomposición de Fourier de la función de energía potencial

La función de energía potencial  $V(\theta)$  que describe la rotación interna de una parte de una molécula puede ser explicado por una serie de Fourier:

$$V(\theta) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} V_{iN} (1 - iN \cos \theta)$$

donde  $\theta$  es el ángulo de torsión,  $N$  representa el grado de simetría de la molécula. En general, se toma para el ángulo  $\theta$  un valor de 0° para la conformación de menor energía [6, 35-40].

La descomposición de la función de energía potencial y la contribución de los diferentes términos  $V_i$  nos permite analizar la estabilización de las diferentes conformaciones en un sistema molecular. El valor del coeficiente  $V_1$  está asociado con interacciones entre dipolos locales e interacciones estéricas;  $V_2$  está relacionado con efectos hiperconjugativos y conjugativos que tienen una periodicidad de 180°. El término  $V_3$  está asociado con interacciones enlace-enlace eclipsadas desfavorables, exhibiendo una periodicidad de orden 3 para una torsión que involucra una hibridación sp<sup>3</sup>.  $V_4$  tiene en cuenta interacciones electrostáticas y de Van der Waals. Los términos  $V_5$  y  $V_6$  están relacionados con interacciones electrostáticas.

En la **Tabla IV.2.** aparecen los seis términos  $V_i$  calculados para CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl en el nivel B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) para las dos torsiones. Los términos  $V_1$  y  $V_3$  son las

principales contribuciones a la torsión CCCS,  $V_1 > V_3 > V_2$ ;  $V_4 - V_6$  son menos relevantes. Los valores de  $V_1$  muestran una fuerte preferencia de la molécula por la conformación anti, anti que por el confórmero gauche, quasi-anti. Ésto significa que el confórmero se estabiliza por las interacciones estéricas de los dipolos locales. El valor  $V_3$  negativo y alto indica que ambas conformaciones se estabilizan a través de las interacciones desfavorables de los enlaces eclipsados.

**Tabla IV.2.** Parámetros de expansión de Fourier/ kJ mol<sup>-1</sup> para CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl.

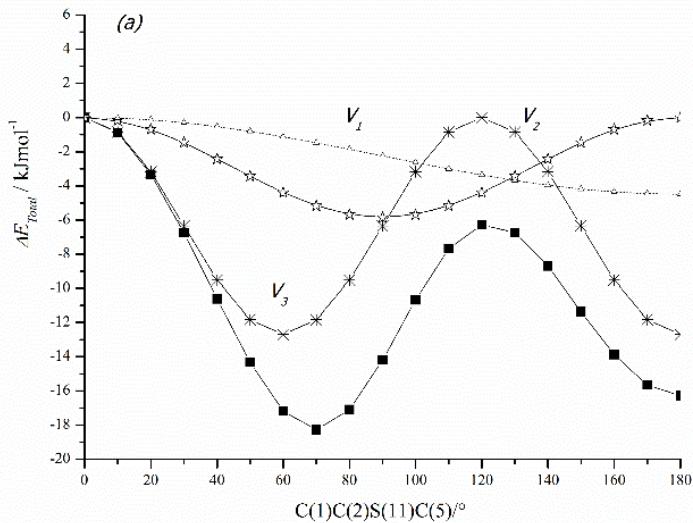
$V_i$	Torsión	
	CCCS	CCS <sub>Cl</sub>
$V_1$	-28,44	-4,49
$V_2$	-9,14	-5,86
$V_3$	-12,47	-12,69
$V_4$	-0,27	1,07
$V_5$	0,50	0,97
$V_6$	-0,10	-0,28

Las interacciones conjugativas e hiperconjugativas están representadas por el parámetro  $V_2$ . Éste tiene un valor negativo, pero menor que  $V_1$ , lo que indica que la contribución del efecto hiperconjugativo estabiliza al confórmero *gauche, quasi- anti*, pero su valor no es determinante en la altura de la barrera de energía, pero si importante en la forma de la misma.

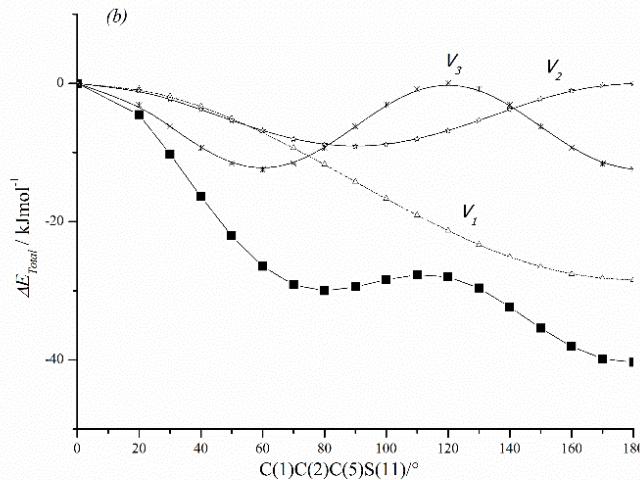
El término  $V_3$  es importante para la rotación en relación con el ángulo diedro CCS<sub>Cl</sub>, como se muestra en la **Tabla IV.2**. Este término tiene la misma preferencia por ambos confórmeros (*anti, anti* y *anti, gauche*), mientras que los términos  $V_1$  y  $V_2$  prefieren los *anti, anti* y *anti, gauche*, respectivamente.

Los resultados obtenidos después de aplicar la separación de energía en función de las torsiones de los ángulos CCCS y CCS<sub>Cl</sub>, con el nivel de teoría de B3LYP/6-311++g(d,p), se pueden visualizar en las **Figuras IV.4a. y IV.4b.** respectivamente. El confórmero *anti, anti* está favorecido por los términos repulsivos E<sub>nn</sub> y E<sub>ee</sub> mientras que el término de atracción favorece al confórmero *gauche*.

Se puede realizar un análisis complementario sobre la base del método de orbitales naturales de enlace NBO.



**Figura IV.4a.** Descomposición de Fourier de la función potencial  $V(\theta)CF_3CH_2CH_2SO_2Cl$  para el ángulo diedro CCCS con el método B3LYP 6-311++G(d,p) por descomposición de la función energía total en diferentes términos  $V_i$



**Figura IV.4b.** Descomposición de Fourier de la función potencial  $V(\theta)CF_3CH_2CH_2SO_2Cl$  para el ángulo diedro CCSCl, calculada con el método B3LYP 6-311++G(d,p) por descomposición de la función energía total en diferentes términos  $V_i$

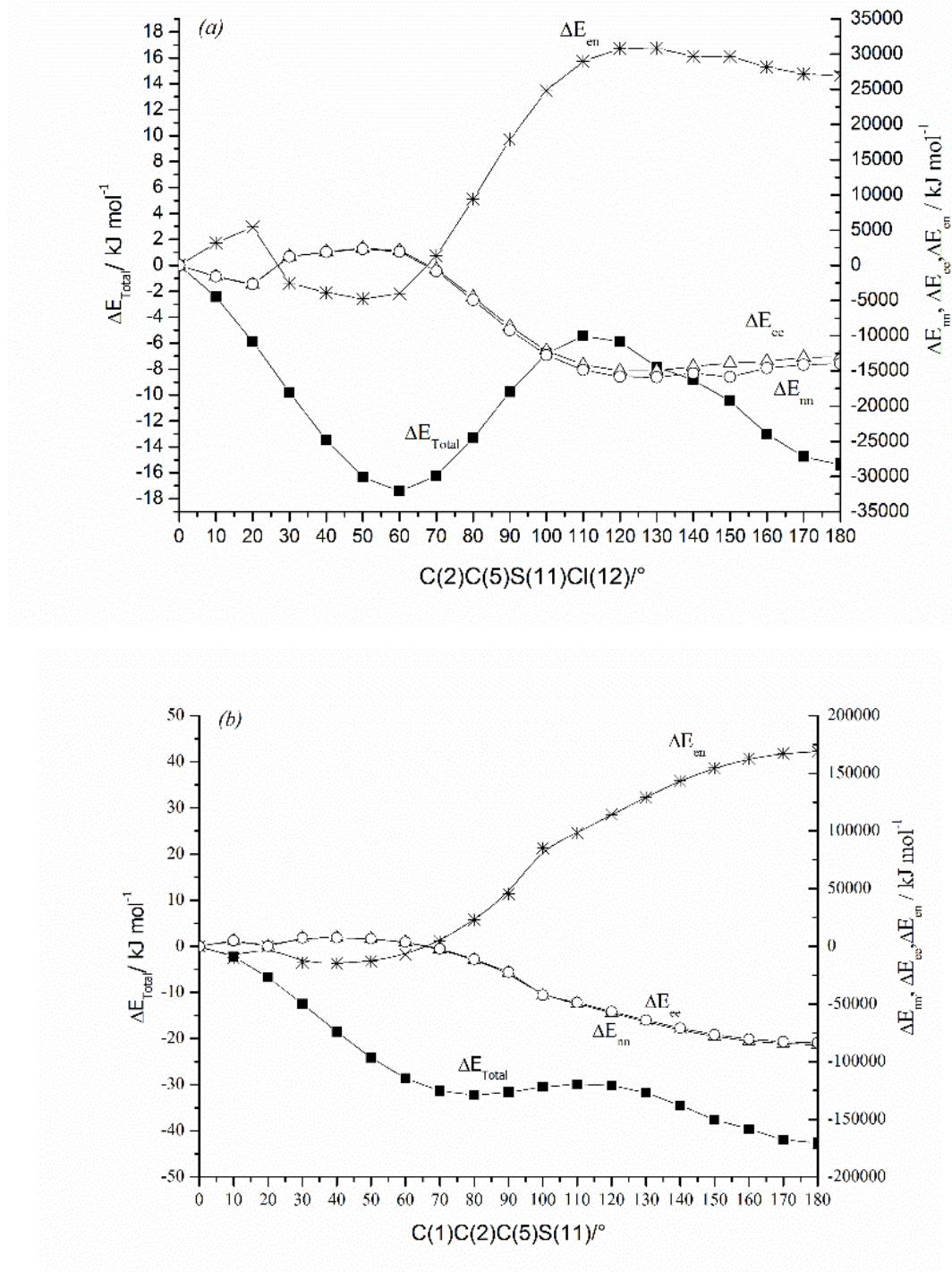
#### IV.7. Contribución de las fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión

El segundo enfoque para la investigación de la barrera de energía está basado en la energía de partición dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta E_T = \Delta E_p + \Delta E_K$$

$$\Delta E_p = \Delta E_{nn} + \Delta E_{en} + \Delta E_{ee}$$

Esta ecuación describe el cambio de energía total,  $\Delta E$ , entre dos geometrías;  $\Delta E_{nn}$  es el cambio de energía para la repulsión nuclear;  $\Delta E_{en}$  para la atracción núcleo-electrón;  $\Delta E_{ee}$  para la repulsión electrónica y  $\Delta E_K$  es la energía cinética <sup>[43]</sup>. Esta ecuación describe el cambio de energía total como la suma de las contribuciones potencial y cinética. En las Figuras IV.5a. y IV.5b. se muestran los resultados obtenidos después de aplicar este esquema de partición a la energía en función de las torsiones C(2)C(5)S(11)Cl(12) y C(1)C(2)C(5)S(11) respectivamente con el nivel B3LYP / 6-311 ++ G (d, p). El conformero *anti, anti* es favorecido por Eee y Enn, términos repulsivos, mientras que el término atractivo Een favorece a las demás formas.



**Figuras IV.5a y IV.5b.** Dependencia de los incrementos de energía de atracción ( $\Delta E_{ne}$ ) y repulsiva ( $\Delta E_{nn}$  and  $\Delta E_{ee}$ ) sobre los ángulos diedros (a)  $\text{C}(1)\text{C}(2)\text{C}(5)\text{S}(11)$  y (b)  $\text{C}(2)\text{C}(5)\text{S}(11)\text{Cl}(12)$  de  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$  calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p)

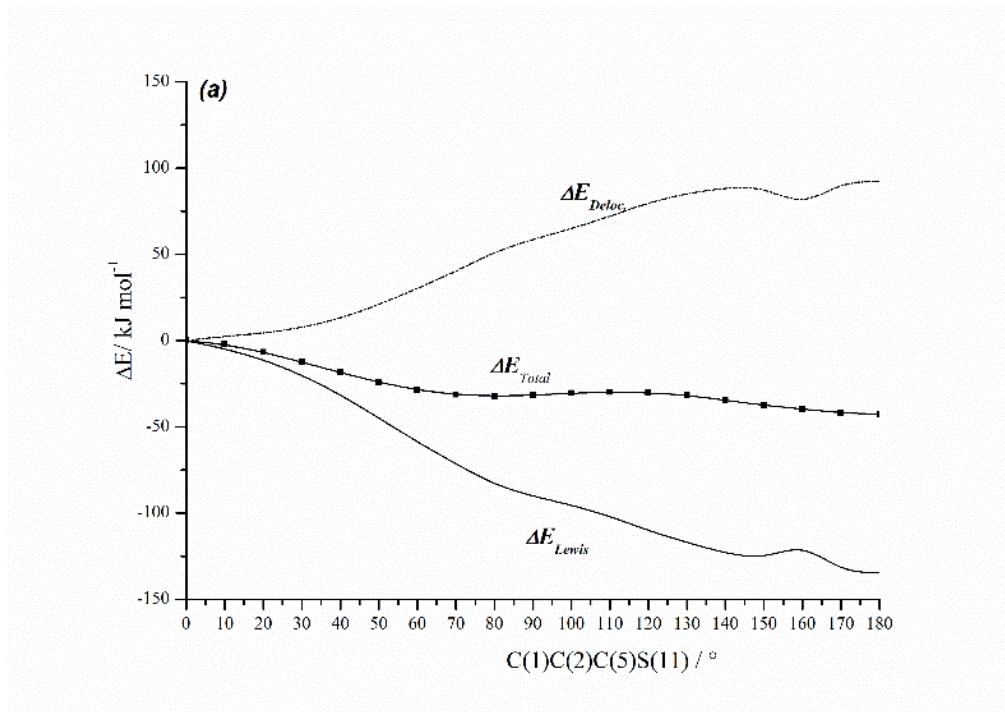
#### IV.8. Contribución de la energía de Lewis y de deslocalización electrónica

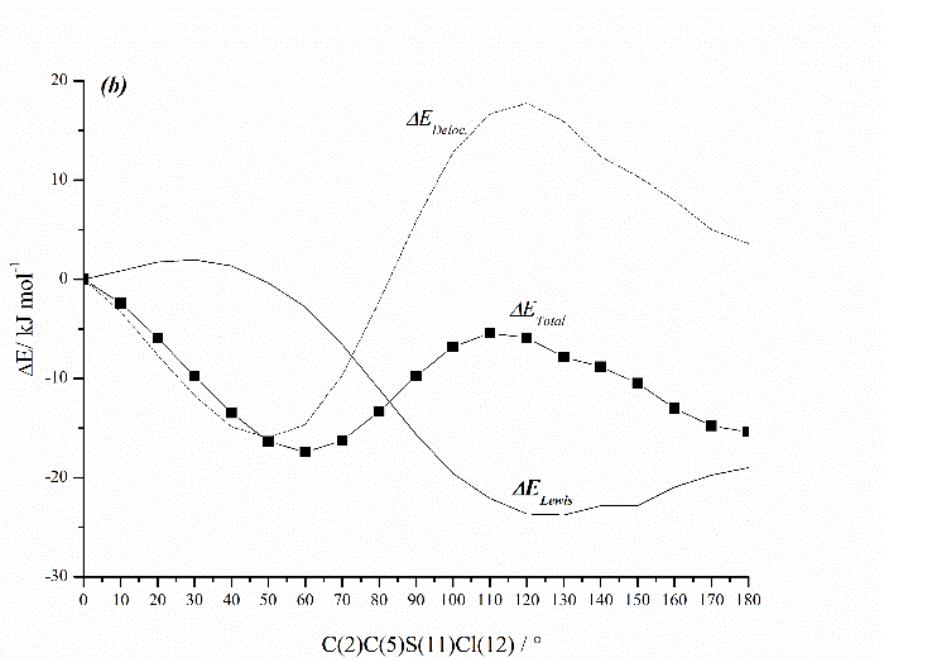
El tercer enfoque para el análisis de las consecuencias energéticas de la rotación alrededor de un simple enlace puede ser tratado en términos de deslocalización de densidad electrónica.

La barrera de energía puede ser descripta como una función de la fuerza de enlace, la hiperconjugación y la repulsión estérica, como se expresa a continuación:

$$\Delta E = \Delta E_{\text{Lewis}} + \Delta E_{\text{desloc.}} = \Delta E_{\text{struct}} + \Delta E_{\text{exc}} + \Delta E_{\text{desloc.}}$$

Donde  $\Delta E_{\text{struct}}$  tiene en cuenta cambios de las energías coulombicas y de las energías de enlaces en la estructura clásica.  $\Delta E_{\text{exc}}$  (energía de repulsión de intercambio de Pauli) involucra cambios de energía no coulombicos originadas por el principio de expulsión de Pauli y  $\Delta E_{\text{desloc}}$  describe la estabilización por hiperconjugación.





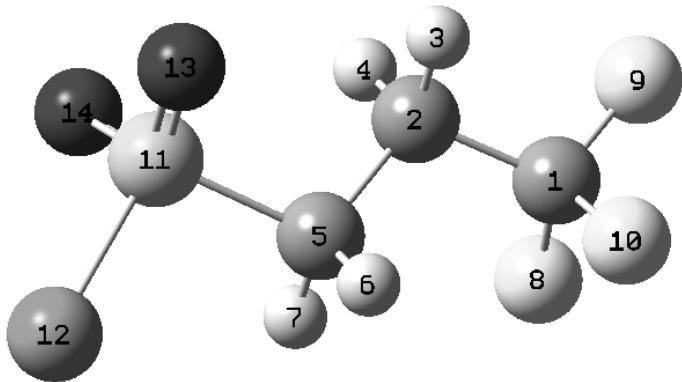
**Figuras IV.6a. y IV.6b.** Dependencia de la energía total relativa de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl y sus ΔE<sub>Lewis</sub> y ΔE<sub>deloc</sub> sobre los ángulos de rotación (a) C(2)C(5)S(11)Cl(12) y (b) C(1)C(2)C(5)S(11) a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Las **Figuras IV.6a. y IV.6b.** muestran las contribuciones de la densidad electrónica localizada (E<sub>Lewis</sub>) y la densidad electrónica deslocalizada (E<sub>deloc</sub>) para las barreras de torsión en el ángulo CCCS a nivel B3LYP 6-311 ++ G (d, p). La energía de Lewis es decisiva para la preferencia energética; sus mínimos corresponden a los confórmeros *anti, anti* y *gauche, quasi-anti*. Este resultado está de acuerdo con el valor de V<sub>1</sub> en la energía potencial de descomposición. Cuando la deslocalización electrónica no se tiene en cuenta, el efecto estérico en los dos confórmeros es dominante, pero es mayor para el confórmero *anti, anti* (ver las **Tablas IV.2. y IV.3.**).

**Tabla IV.3.** Contribuciones electrostáticas a la energía de los tres confórmeros de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

	E <sub>total</sub> <sup>b</sup>	ΔE <sub>total</sub> <sup>a</sup>	E <sub>Lewis</sub> <sup>b</sup>	ΔE <sub>Lewis</sub> <sup>a</sup>	E <sub>deloc</sub> <sup>a</sup>	ΔE <sub>deloc</sub> <sup>a</sup>
<i>anti, anti</i>	-1425,27276	-10,33	-1424,0228	-51,64	1,249932	-41,35
<i>gauche, quasi anti</i>	-1425,26883	0,00	-1424,0031	0,00	1,265683	0,00
<i>anti, gauche</i>	-1425,27354	-12,36	-1424,0166	-35,31	1,256930	-22,96

unidad de energía : <sup>a</sup> kJ mol<sup>-1</sup>; <sup>b</sup> a.u.



**Figura IV.7.** Estructura molecular del confórmero *anti, anti* de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl mostrando la numeración de los átomos.

La **Tabla IV.4.** muestra las interacciones hiperconjugativas más importantes a nivel B3LYP/6-311 ++ G (d, p). La carga electrónica transferida al par libre del cloro (lp Cl) es mayor para la conformación *anti, anti* que para las formas *gauche, quasi-anti* y *anti, gauche*, donde la interacción lp Cl (12)  $\rightarrow \sigma^* S(11)-C(5)$  es la deslocalización que favorece a esta conformación.

Se puede ver que la hiperconjugación del par libre de los átomos de oxígeno del grupo SO<sub>2</sub> al  $\sigma^* S(11)-Cl(12)$  y  $\sigma^* C(5)-S(11)$  tiene un valor más alto para el *gauche, quasi-anti* que para los otros confórmeros. El incremento de la interacción del lp Cl  $\rightarrow \sigma^* S=O$  está relacionado con el decrecimiento del estiramiento antisimétrico del S=O para el confórmero. De acuerdo con esta relación sería  $\nu_{as} SO_2$  (*anti, anti*)  $< \nu_{as} SO_2$  (*gauche, quasi-anti*)  $< \nu_{as} SO_2$  (*anti, gauche*). Las interacciones lp ( $\pi$ )Cl(12)  $\rightarrow \sigma^* S(11)-O(14)$  y lp ( $\pi$ ) Cl(12)  $\rightarrow \sigma^* C(5)-S(11)$  fortalecen el enlace S-Cl; que se refleja en un aumento de la frecuencia de vibración S - Cl (*anti, anti*)  $<$  S - Cl (*gauche, quasi-anti*) y un decrecimiento de la frecuencia C -S (*anti, anti*)  $>$  C -S (*quasi-anti*). (Ver **Figura IV.7.** para los números de átomos).

**Tabla IV.4.** Interacciones hiperconjugativas más relevantes calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) usando el análisis NBO.

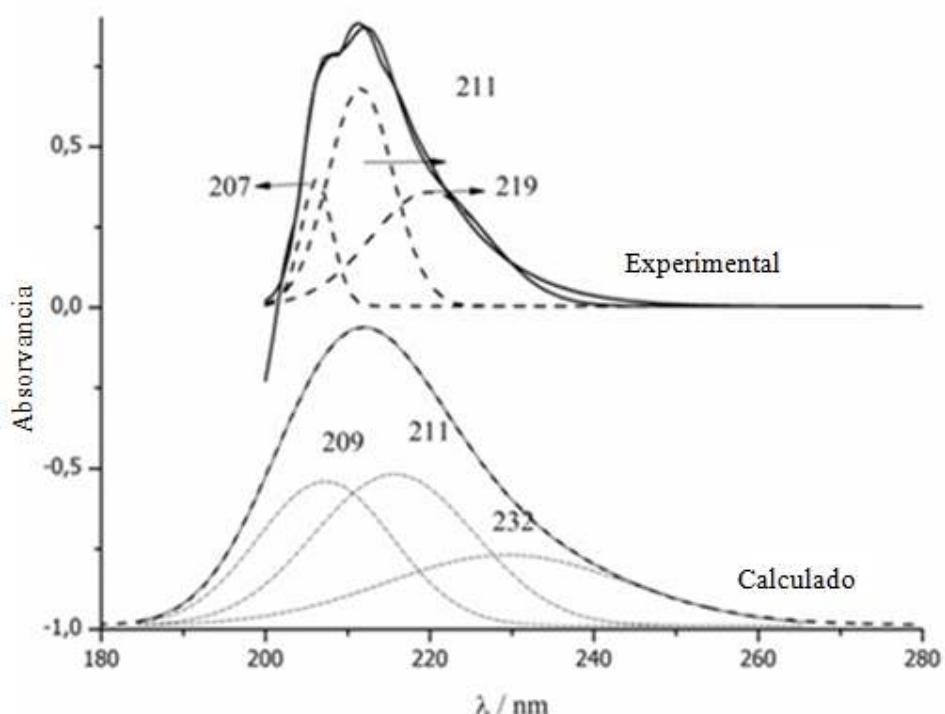
Donor ( <i>i</i> ) → Aceptor ( <i>j</i> ) Interacción <sup>a</sup>	ΔE(2) <sup>b</sup>		
	<i>anti, gauche</i>	<i>anti, anti</i>	<i>gauche, quasi anti</i>
LP(π)Cl(12) → σ*S(11)-O(13)	14,50	11,87	5,02
LP(π)Cl(12) → σ*S(11)-O(14)	6,23	12,12	14,34
LP(π)Cl(12) → σ*C(5)-S(11)	5,85	6,10	4,68
LP(π)Cl(12) → σ* S(11)-O(13)	-	3,64	9,61
LP(π)Cl(12) → σ* S(11)-O(14)	8,32	3,34	-
LP(π)Cl(12) → σ*C(2)-C(5)	-	3,97	3,09
LP(σ)O13 → σ*C(5)-S(11)	3,55	3,80	3,55
LP(σ)O13 → σ*S(11)-Cl(12)	2,26	2,51	2,34
LP(σ)O13 → σ* S(11)-O(14)	7,90	7,36	7,61
LP(π)O13 → σ*C(5)-S(11)	61,57	58,73	61,74
LP(π)O13 → σ* S(11)-O(14)	70,51	72,48	70,10
LP(π)O13 → σ*S(11)-Cl(12)	174,26	172,59	174,89
LP(π)O13 → σ* S(11)-O(14)	14,46	14,04	15,34
LP(π)O13 → σ* C(5)-S(11)	11,08	12,41	11,16
LP(σ)O14 → σ*C(5)-S(11)	3,64	3,80	4,31
LP(σ)O14 → σ*S(11)-O(13)	7,86	7,36	8,03
LP(σ)O14 → σ*S(11)-Cl(12)	2,34	2,51	2,13
LP(π)O14 → σ*C(5)-S(11)	57,85	58,65	62,03
LP(π)O14 → σ*C(2)-C(5)	2,76	-	2,76
LP(π)O14 → σ*S(11)-O(13)	72,28	72,56	74,86
LP(π)O14 → σ*S(11)-Cl(12)	176,40	172,59	179,57
LP(π)O14 → σ*S(11)-O(13)	14,42	13,92	12,99
LP(π)O14 → σ*C(5)-S(11)	11,45	12,46	12,96
Total	729,49	728,81	743,11

#### IV.9. Análisis de las excitaciones electrónicas y del espectro UV-visible

Los cálculos de TD- DFT de los espectros de absorción electrónica de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl en solución de metanol se llevaron a cabo con el fin de comprender la naturaleza de las transiciones electrónicas, con los funcionales TD- B3LYP, TD- PBEPBE y TD- MPW1PW91 y el conjunto de funciones base6-311 ++ G (d, p) y cc-pVDZ (ver **Figura IV.8.**). Tengamos en cuenta que el enfoque TD- MP1PW91 sólo implica propiedades del estado fundamental, es decir, los orbitales Kohn-Sham y sus correspondientes energías de los mismos que se obtuvieron en el cálculo del estado fundamental. Por lo tanto, las energías de excitación se expresan en términos de propiedades del estado fundamental (**Figura IV.8.**).

Los valores de  $\lambda_{\text{máx}}$  obtenidos a partir de los espectros UV-visible se analizaron con el nivel de teoría rMPW1PW91 / cc-pVDZ. En la **Tabla IV.5.** se muestran los máximos de absorción UV-visible calculados, las energías de excitación electrónica teóricas y la fuerza del oscilador para los confórmeros, pudiendo ver que el valor de la energía es similar para los dos. La **Figura IV.8.** muestra los espectros UV-visible experimental y teórico predicho. Como se ve en la **Tabla IV.5.** los valores máximos de absorción calculados para el CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl fueron de 232, 211 y 209 nm. La fuerza  $f$  del oscilador está en el rango de 0,002-0,009. Las transiciones con valores muy bajos o cero de  $f$  son prohibidas.

Las fuerzas del oscilador para las transiciones en 209 y 211 nm fueron mayores en magnitud que las otras transiciones y se observaron sus valores experimentales correspondientes en 207 y 211 nm. El máximo de absorción en 209 nm fue asignado a la transición del orbital molecular HOMO-3 a LUMO. La banda de absorción situada en 211 nm en el espectro calculado ( $f = 0,0042$ ) fue asignado a la transición HOMO - 2 → LUMO. La longitud de onda calculada en 232 nm ( $f = 0,0026$ ) fue generada principalmente por las excitaciones de HOMO a LUMO de orbitales moleculares (**Figura IV.9.**). Esta transición apareció experimentalmente como un hombro en 219 nm (**Figura IV.8.**).

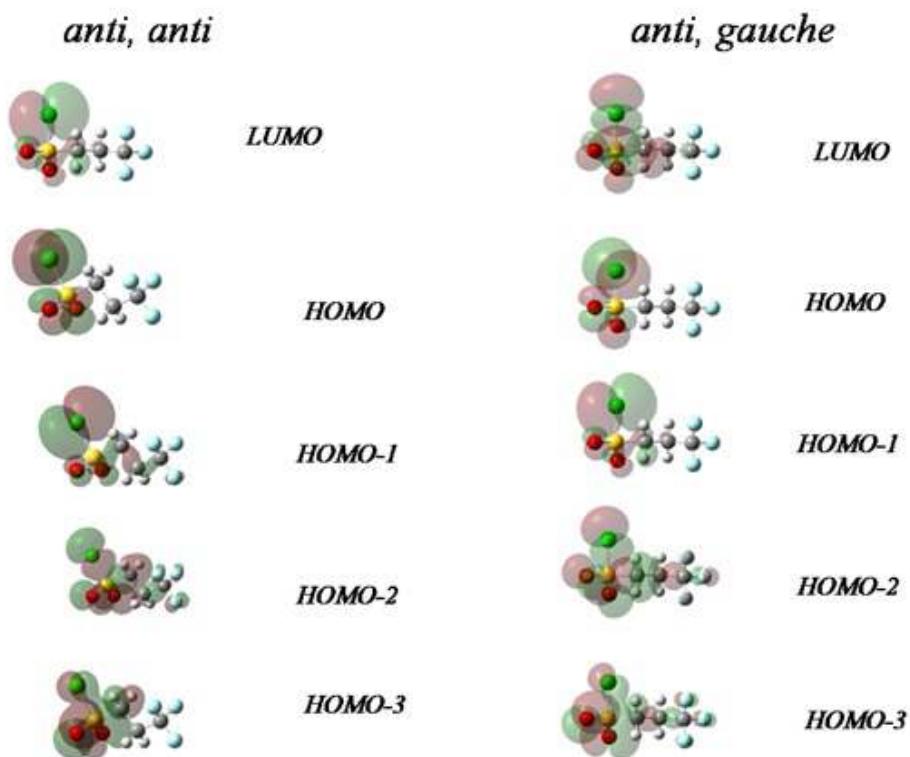


**Figura IV.8.** Espectros UV-visible experimental en metanol y calculado para el confórmero anti, *anti* de  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ .

**Tabla IV.5.** Espectros de absorción electrónicos de  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$  calculados a nivel de teoría MPW1PW91/cc-pVDZ en solución de metanol.

Estado excitado	Números de onda (nm)		Fuerza del oscilador ( $f$ )		Asignación <sup>a</sup>	
	Experimental	Calculated	$a, a$	$a, g$	$a, a$	$a, g$
S1	219	232	230	0,0026	0,0031	HOMO $\rightarrow$ LUMO
S2	211	211	210	0,0042	0,0056	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO
						HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO
S3	207	209	207	0,0050	0,0093	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO

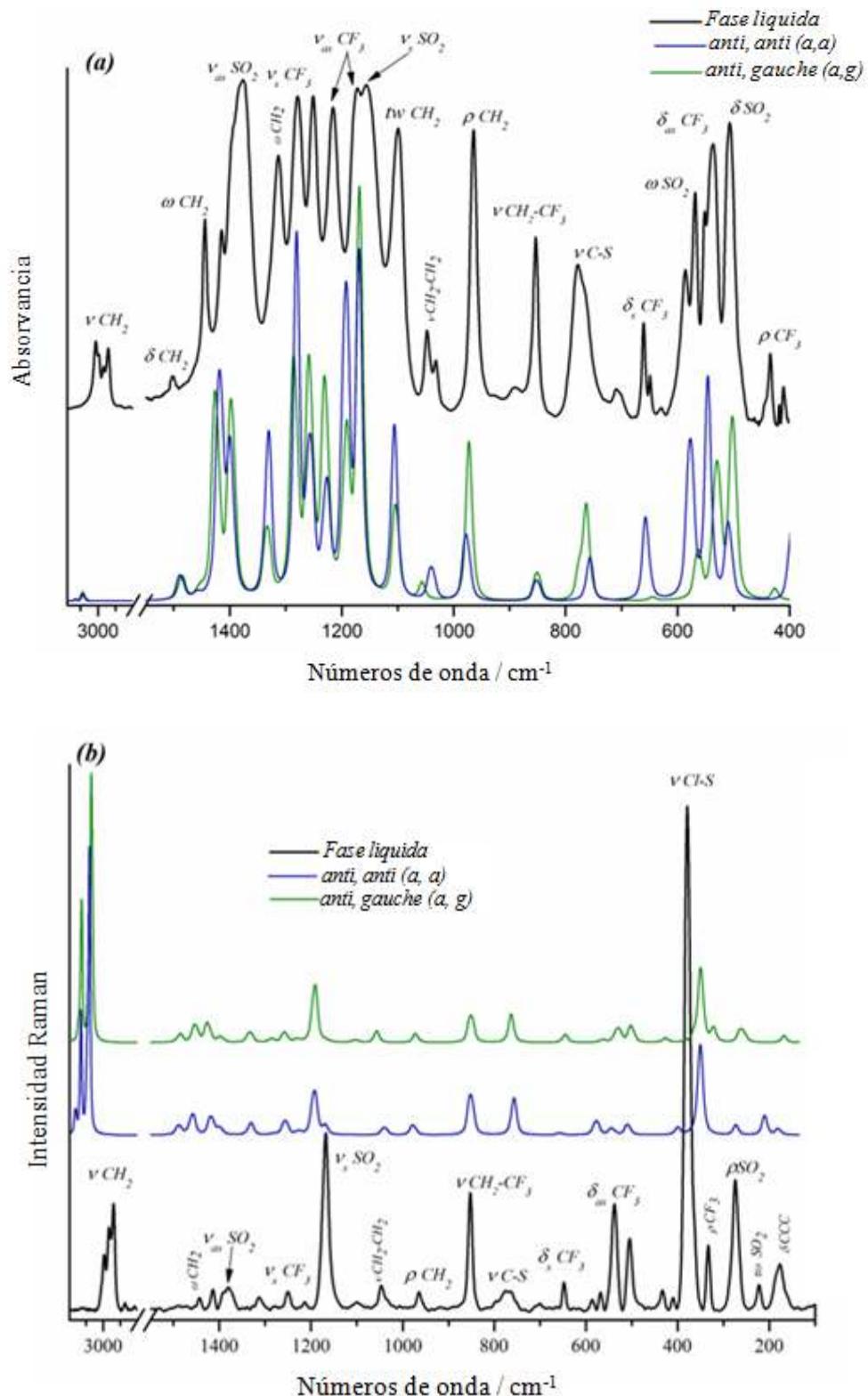
<sup>a</sup> Espectro experimental UV-visible medido en solución de metanol.



**Figura IV.9.** Representación de los orbitales HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO y LUMO de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl a nivel MPW1PW91/ cc-Pvdzcon diferencias de energía.

#### IV.10. Análisis vibracional

La asignación de las bandas experimentales de los modos normales de vibración de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl se basó en la comparación con los datos de moléculas relacionadas [5-8, 44-49] y con los resultados del cálculo [B3LYP / 6-311G (3df)]<sup>[41-42]</sup>. Los números de onda observados en los espectros IR y Raman de la sustancia líquida junto con las asignaciones de modo del DEP se muestran en la **Tabla IV.6.** y en las **Figuras IV.10a.** y **IV.10b.**



**Figuras IV.10a. y IV.10b.** Espectros experimental y teórico (a) Infrarrojo y (b) Raman en fase líquida de  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ .

**Tabla IV.6.** Comparación de números de onda en Infrarrojo y Raman (cm<sup>-1</sup>) con valores teóricos (armónicos y escalados) (cm<sup>-1</sup>) y DEP (%) para los confórmeros C<sub>a, a</sub> y C<sub>a,g</sub>.

Modo	Experimental	Calculado <sup>a</sup>		Calculado		DEP (%) <sup>c</sup>	
		No		Escalado			
		escalado (a)	(b)				
	IR <sup>d</sup>	Raman <sup>e</sup>	C <sub>a, a</sub>	C <sub>a, g</sub>	C <sub>a, a</sub>	C <sub>a, g</sub>	
1	3013 w	-	3161	3148	3025	3014	90 v <sub>as</sub> C(5)H <sub>2</sub> + 10 v <sub>as</sub> C(2)H <sub>2</sub>
2	2996 w	2995 (13)	3129	3130	2997	2998	90 v <sub>as</sub> C(2)H <sub>2</sub>
3	2968 w	2967 (28)	3095	3086	2966	2958	89 v <sub>s</sub> C(5)H <sub>2</sub> + 11 v <sub>s</sub> C(5)H <sub>2</sub>
4	2942 w	2940 (23)	3080	3070	2952	2943	89 v <sub>s</sub> C(2)H <sub>2</sub> + 11 v <sub>s</sub> C(5)H <sub>2</sub>
5	1460sh	1457 sh	1488	1486	1465	1463	84 δ C(2)H <sub>2</sub> + 12 ωC(2)H <sub>2</sub>
6	1445 m	1443 (3)	1458	1453	1437	1431	89 δ C(5)H <sub>2</sub>
7	1415 m	1414 (6)		1425		1404	55 ωC(2)H <sub>2</sub>
	(a,g)						
	1393	1391 (6)	1418		1397		51 ωC(2)H <sub>2</sub>
	sh(a,a)						
8	1377 s	1381 (6)	1398	1397	1378	1377	94 v <sub>as</sub> SO <sub>2</sub>
9	1314 m	1314 (2)	1332	1333	1214	1316	62 tw C(2)H <sub>2</sub>
10	1281 m	-	1281	1285	1265	1270	55 ωC(5)H <sub>2</sub>
11	1250 m	1250 (1)	1256	1257	1250	1243	37 v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> + 18 ω C(2)H <sub>2</sub> + 15 ω C(5)H <sub>2</sub> +10 δ <sub>as</sub> CF <sub>3</sub>
12	1215 m	1215(2)	1228	1229	1213	1216	47 tw C(5)H <sub>2</sub>
13	1172 s	1169 (33)	1193	1192	1180	1179	91v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub>
14	1156 s	-	1169	1167	1157	1155	59 v <sub>as</sub> CF <sub>3</sub>
15	1099 s	1099 (1)	1106	1103	1096	1093	30 v <sub>as</sub> CF <sub>3</sub> + 29 ρC(2)H <sub>2</sub>
16	1049 w	1042 (4)		1057		1048	79 vC(2)C(5)
	(a,g)						
	1032 w	1032 sh	1040		1031		80 vC(2)C(5)
	(a,a)						
17	966 vs	966 (4)	977	972	970	965	36 ρC(2)H <sub>2</sub> +33 v <sub>as</sub> CF <sub>3</sub>
18	854 s	854 (23)	851	850	850	846	79 vC(1)C(2)
19	796 sh	-	786	774	783	771	60 ρCH <sub>2</sub> +18τ CF <sub>3</sub>
20	778	774 (5)		762		760	53 v S-C+12 δ CCC
	m(a,g)						

## CAPITULO IV

CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl

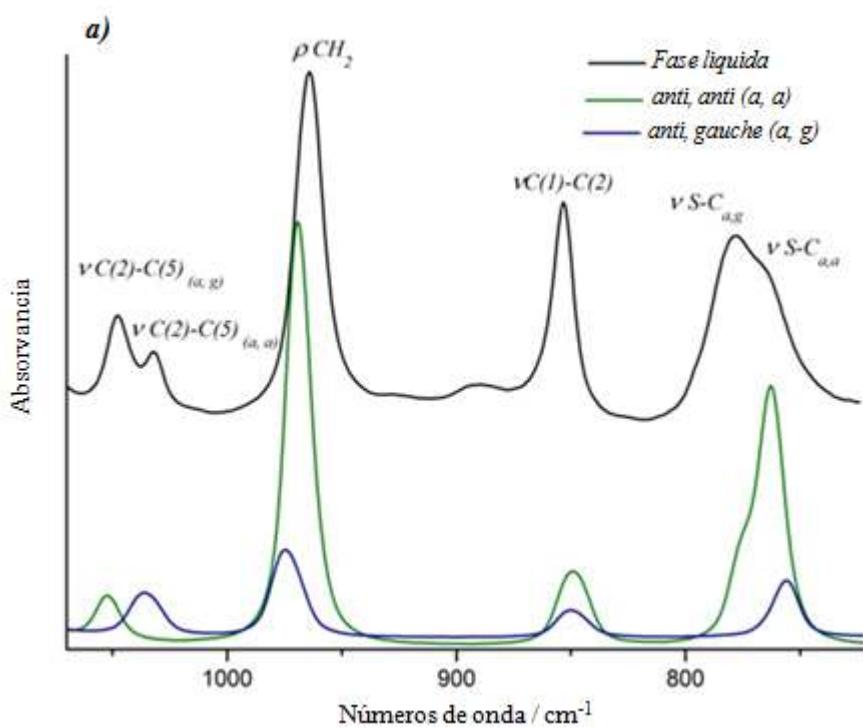
	764	763 (5)	757	755	56 v S-C+12 δ CCC
	sh( <i>a,a</i> )				
21	661 m		656	657	30 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> +10 v CS
	( <i>a,a</i> )				
	649 w	647 (8)		645	46 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> +10 v CS
	( <i>a,g</i> )				
22	586 m	585 (7)	577	577	28 ωSO <sub>2</sub> + 23 δ <sub>as</sub> CF <sub>3</sub>
	( <i>a,a</i> )				
23	571 s	568 (9)		563	26 δ <sub>as</sub> CF <sub>3</sub> +18ρ CF <sub>3</sub>
	( <i>a,g</i> )				
	552	552 sh	545	545	33 δ <sub>as</sub> CF <sub>3</sub> +14 v CF <sub>3</sub> + ω11 SO <sub>2</sub>
	m( <i>a,a</i> )				
24	537 s	538 (25)	538	537	537 62 δ <sub>as</sub> CF <sub>3</sub> +19 ρ CF <sub>3</sub>
25	510			529	528 56 δSO <sub>2</sub> + 12 ωSO <sub>2</sub> + 10 v SCl
	sh( <i>a,g</i> )				
	507	505 (18)	509	509	73 δSO <sub>2</sub>
	m( <i>a,a</i> )				
22'	490	495 sh		501	501 33 ωSO <sub>2</sub> + 12 δSO <sub>2</sub>
	sh( <i>a,g</i> )				
26	434 w	433 (8)		426	427 29δ <sub>as</sub> CF <sub>3</sub> + 28 ρ CF <sub>3</sub>
	( <i>a,g</i> )				
	411w	409 (8)	400	401	58 ρCF <sub>3</sub>
	( <i>a,a</i> )				
27	404 vw	403 sh	372	362	372 363 52 ρCF <sub>3</sub> +18 δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
28	-	379 (100)	351	349	352 350 68 v SCl
29	-	333 (18)	342	321	343 322 59 ρSO <sub>2</sub>
30	-	276 (27)( <i>a,a</i> )	273	274	264 79 twSO <sub>2</sub>
		266 sh( <i>a,g</i> )		263	
31	-	222 (5)	211	255	212 256 61 δ ClSC
32	-	184 sh	180	169	181 168 47 δ CCC+17 v S-C+16ω SO <sub>2</sub>
33	-	177 (9)	120	122	121 123 79 δ CCS
34	-	-	88	109	88 110 83 τ CS
35	-	-	54	53	54 53 80 τ CF <sub>3</sub>
36	-	-	36	33	36 33 89 τ C(2)C(5)

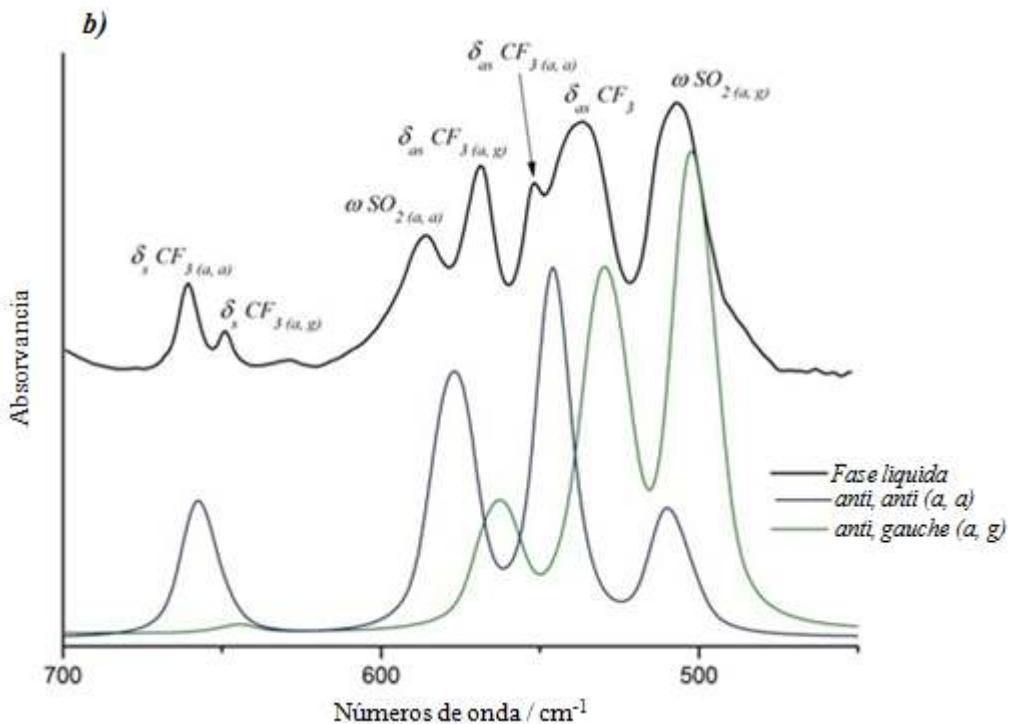
<sup>a</sup> Calculado con B3LYP/6-311G++(d,p); <sup>b</sup> Escalado con la ecuación de Yoshida [23]; <sup>c</sup> s, fuerte; m, medio; w, débil;h, hombro ; v, muy; <sup>e</sup> Intensidad relativa entre paréntesis; <sup>f</sup>v, estiramiento;

δ deformación; ρ balanceo; ω wagging; τω twisting.

El espectro de infrarrojo promedio se simuló sumando las poblaciones de los espectros calculados de los confórmeros *anti*, *gauche* (*a, g*), *gauche, quasi-anti* (*g, q-a*) y *anti, anti* (*a, a*), utilizando el nivel B3LYP / 6 -311G (3df) con los números de onda e intensidades de las bandas con formas Lorenzianas ( $g = 2 \text{ cm}^{-1}$ ).

Los espectros IR y Raman muestran la presencia de varios modos fundamentales de vibración de los confórmeros *a, g* y *a, a* (**Figuras IV.11a. y IV.11b.**). El análisis vibracional se realizó para los tres confórmeros, pero como la población del confórmero *g, q-a* es mucho menor que la de los otros dos, no es observable en los espectros IR y Raman.





**Figuras IV.11a. y IV.11b.** Espectros de infrarrojo experimental y calculado a partir de los números de onda del cálculo B3LYP/6-311G(3df) usando la forma de banda Lorentziana: (a) región entre 1100 and 720 cm<sup>-1</sup> y (b) región entre 700 y 400 cm<sup>-1</sup>. El cálculo B3LYP reproduce los números de onda de los modos normales de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl con desviaciones cuadráticas medias (RMSD) de 47,32 cm<sup>-1</sup> (anti, anti) y 49,50 cm<sup>-1</sup> (anti, gauche) para el conjunto de bases 6-311G (3DF). Escalamos las frecuencias calculadas con B3LYP / 6-311G (3DF) con el método de Yoshida según la ecuación de abajo, dando un valor RMSD de 28,52 y 26,63 cm<sup>-1</sup> para las formas *anti*, *anti* y *anti, gauche* respectivamente (**Tabla IV.7.**).

$$\frac{v_{obs}}{v_{calc}} = 1,0087(9) - 0,0000163(6)v_{calc}$$

Donde las frecuencias están en números de onda y la relación v<sub>obs</sub>/v<sub>calc</sub> es el factor de escala a aplicar a los números de onda calculados.

**Tabla IV.7.** Valores de RMSD (desviación cuadrática media) para cada serie de bases.

RMSD	<i>a, a</i>	<i>a, g</i>	<i>a, a</i>	<i>a, g</i>	<i>a, a</i>	<i>a, g</i>	<i>a, a</i>	<i>a, g</i>
	6-31G(d)		6-311G(d,p)		6-311++G(d,p)		6-311G(3df)	
<b>3200-100</b>	60,4	50,1	50,8	50,0	50,7	50,0	50,5	48,5
<b>3000-2800</b>	159,3	153,0	136,1	131,3	134,7	129,1	136,8	129,2
<b>1600-800</b>	32,3	30,7	16,1	15,3	17,7	16,9	16,6	14,5
<b>800-100</b>	24,9	25,8	26,6	27,4	27,2	27,6	20,1	24,3

Los números de onda calculados con este método para los 36 modos de vibración de ambos confórmeros del CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl aparecen en la **Tabla IV.6.**, donde se comparan con los valores experimentales.

Las bandas en 1414 y en 1391 cm<sup>-1</sup> en el espectro Raman se asignan a los modos de wagging del grupo metileno que muestra la presencia de los confórmeros *anti, gauche* y *anti, anti* respectivamente.

La deformación simétrica del grupo CF<sub>3</sub> se observa en 647 cm<sup>-1</sup> en el espectro Raman. Esta banda también parece estar dividida en dos componentes en el espectro de infrarrojo que muestra la presencia de los confórmeros *anti, anti*, y *anti, gauche*. Esta observación está de acuerdo con los cálculos (**Figura IV.10b.**). Las bandas en 571 y 552 cm<sup>-1</sup> en infrarrojo se asignan a la deformación antisimétrica del grupo CF<sub>3</sub> para los confórmeros *anti, gauche* y *anti, anti* respectivamente (diferencia entre los números de onda: experimental, 19 cm<sup>-1</sup>; teórico, 18 cm<sup>-1</sup>). El par de bandas en 433 y 409 cm<sup>-1</sup> en el espectro Raman se asigna a los modos de deformación CF<sub>3</sub> para los confórmeros *anti, gauche* y *anti, anti* (diferencia entre los números de onda: experimental, 27 cm<sup>-1</sup>; teórico, 26 cm<sup>-1</sup> ).

El modo de deformación del grupo SO<sub>2</sub> se mezcla fuertemente con otras vibraciones y está situado en 537 y 507 cm<sup>-1</sup> en infrarrojo para los confórmeros *anti, gauche* y *anti, anti* respectivamente. En el primer caso aparecen mezclados con el δas CF<sub>3</sub> y en el segundo se mezclan con el modo de ωSO<sub>2</sub> del confórmero *anti, gauche*. El modo ωSO<sub>2</sub> correspondiente a los confórmero *anti, anti* está situado en 586 cm<sup>-1</sup>.

El modo de estiramiento CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> aparece como una banda de intensidad media en el espectro de IR situado en 854 cm<sup>-1</sup>. Las bandas débiles y muy débiles en 1049 y 1032 cm<sup>-1</sup> CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> corresponden a la modalidad que se extiende por los confórmeros *anti*,

*anti* y *anti-gauche*, respectivamente. Esta observación está de acuerdo con el cálculo (**Figura IV.10a**). La banda fuerte observada en 379 cm<sup>-1</sup> en el espectro Raman es asignados al modo de estiramiento S - Cl para los confórmeros *anti*, *gauche* y *anti, anti* respectivamente ( 372 y 362 cm<sup>-1</sup>).

#### IV.11. Referencias

- 1 N. S. Simpkins, Sulphones in Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, England., 1993.
- 2 P. D. Magnus, Tetrahedron., 33 (1977) 2019.
- 3 J. S. Condon, D. J. Mc Carthy, J. I. Levin, H. G. Lombart, F. E. Lovering, L. Sun, W. Wang, W. Xua and Y. Zhang, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (2007) 34.
- 4 D. R. Marshall, G. Rodríguez, D. S. Thomson, R. Nelson and A. Carolina, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (2007) 315.
- 5 L. E. Fernández, A. Ben Altabef, E. L. Varetti, J. Mol. Struct. 612 (2002) 1.
- 6 M. E. Defonsi Lestard, L. A. Ramos, M. E. Tuttolomondo, S. E. Ulic, A. Ben Altabef, Spectrochim. Acta Part A., Molecular and Biomolecular Spectroscopy 96 (2012) 332.
- 7 L. C. Ducati, M. P. Freitas, C. F. Tormena, R. Rittner, J. Mol. Struct., 800 (2006) 45.
- 8 M. E. Tuttolomondo , O. E. Piro , E. L. Varetti and A. Ben Altabef, Z. Anorg. Allg. Chem., 632 (2006) 1501.
- 9 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. González, J. A. Pople, Gaussian 03, revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT., 2004.
- 10 R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 72 (1980) 650.
- 11 A. D. McLean and G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, 72 (1980) 15639.
- 12 M. J. Frisch, J. A. Pople and J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 80(1984) 3265.
- 13 D. E. Woon, T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 1358.
- 14 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- 15 C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785. W. J. Hehre, PvR. Scheyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
- 16 S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 58 (1980) 1200.
- 17 P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 98 (1994) 11623.
- 18 C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 108 (1998) 664.
- 19 J. P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 77 (1996) 3865.
- 20 J. P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 78 (1997) 1396.
- 21 C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46 (1934) 618.
- 22 B. Nielsen, A. J. Holder, *GaussView, User's Reference*; GAUSSIAN Inc.: Pittsburgh, PA., 1997–1998.
- 23 M. H. Jamroz, VEDA Industrial Chemistry Research Institute, 8 Rydygiera Street, 01-793 Warsaw, Poland.
- 24 S. Miertus, E. Scrocco, T. J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 55 (1981)117.
- 25 J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027.
- 26 J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 2999.
- 27 C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Chem. Res.*, 41 (2008) 760.
- 28 M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.*, 24 (2003) 669.
- 29 A.D. Laurent, D. Jacquemin, *Int. J. Quantum Chem.*, 113 (2013) 2019.
- 30 E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter and F. F. Weinhold, *NBO 3.1 Theoretical Chemistry Institute*, University of Wisconsin, Madison, WI., 1996.

## CAPITULO IV

CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl

- 31 J. P. Foster and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 7211.
- 32 A. E. Reed, R. B. Weinstock, and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 735.
- 33 A. E. Reed and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 736.
- 34 J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*, 13 (2007) 1173.
- 35 M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 80 (1984) 3265.
- 36 J. L. Duncan, *Mol Phys.*, 28 (1974) 1177.
- 37 S. Millefiori, A. Alparone, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 94 (1998) 25.
- 38 L. Radom, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 2371.
- 39 L. Radom, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 4786.
- 40 D. Bond, P. v. R. Schleye, *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 1003.
- 41 M. F. Erben, C. O. Della Védova, R. Boese, H. Willner, C. Leibold and H. Oberhammer, *Inorg. Chem.*, 42 (2003) 7297.
- 42 B. Jasiewicz, K. Malczewska-Jaskoła, I. Kowalczyk, B. Warzajtis, U. Rychlewska, *Spectrochim. Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.*, 128 (2014) 773.

## CAPITULO V

CH3SO2CH2SO2OCH2CH2Cl



**Metansulfonato de 2-cloroetil (metilsulfonilo),**  
**CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, (Clomesone)**

### V.1. Introducción

El objetivo del presente capítulo es analizar la estructura molecular del metanosulfonato de 2-cloroetil (metilsulfonilo), CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (Clomesone) y describir sus propiedades electrónicas en relación con su acción como agente alquilante. En tanto en este estudio se llevó a cabo la caracterización de la estructura cristalina (difracción de Rayos X y análisis de la superficie de Hirshfeld) además de determinar sus propiedades vibracionales por medidas de FTIR y Raman. Las propiedades estructurales y espectroscópicas del Clomesone se realizaron con la ayuda de cálculos teóricos que permitieron identificar los sitios reactivos del mismo. El análisis de las interacciones intermoleculares se centraron especialmente en las interacciones O · · · H y Cl · · · Cl, ya que desempeñan un papel esencial en el autoensamblaje molecular en los cristales. Por esta razón se modelaron las formas diméricas. En los últimos años, la naturaleza de las interacciones Cl · · · Cl se asociaron a fuerzas atractivas específicas. Se justificaron en términos de la forma no esférica de la densidad de carga del halógeno, lo que causó una disminución en la interacción intercambio-repulsión. Los enlaces de halógenos son de naturaleza electrostática con dispersión, polarización y transferencia de carga debido a la densidad electrónica del halógeno <sup>[1-7]</sup>. La estabilidad de los diferentes dímeros en términos de interacciones hiper-conjugativas y de transferencia de carga se ha estudiado a través del análisis del orbital natural de enlace NBO <sup>[8]</sup>. La teoría AIM <sup>[9]</sup> se utilizó para analizar la topología de todas las estructuras optimizadas.

**V.2. Síntesis:**

El metanosulfonato de 2-cloroethyl (metilsulfonilo) se sintetizó como se indica en la literatura <sup>[10]</sup> con ligeras modificaciones. Para las síntesis se necesitaron los siguientes reactivos:

- a. Et<sub>3</sub>N Trietilamina.
- b. CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl Cloruro de Metansulfonilo.
- c. Cl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 2-cloroetanol.
- d. NaCl Solución de Cloruro de Sodio.
- e. CH<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub> Diclorometano.
- f. CH<sub>3</sub>CN Acetonitrilo.

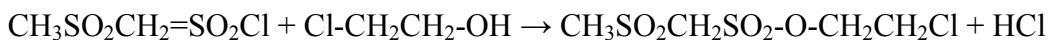
Se prepararon mezclas de acetonitrilo con los reactivos; las cantidades usadas fueron de 0.66 moles del reactivo a en 3 mL de acetonitrilo; 0.44 moles de b en 18 mL de acetonitrilo y del reactivo c se mezclaron 0.44 moles en 1,3 mL de acetonitrilo.

Se preparó un baño entre -30 °C a -40 °C a efectos de mantener a esa temperatura una solución de trietilamina. Mientras esta solución se agitaba se agregó gota a gota solución de cloruro de metansulfonilo cuidando de que la temperatura no superara los -30 °C y se pudo observar la formación de una coloración naranja.



El CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>=SO<sub>2</sub>Cl sólo es estable entre las temperaturas de -30 °C a -40 °C.

Después de una hora de agitación se agregó el 2-cloroetanol y se continúo agitando durante 2 horas más. Se formó un precipitado de color blanco que es el clorhidrato de trietilamina (Et<sub>3</sub>NHCl) y el sobrenadante tiene una coloración naranja-rojiza.

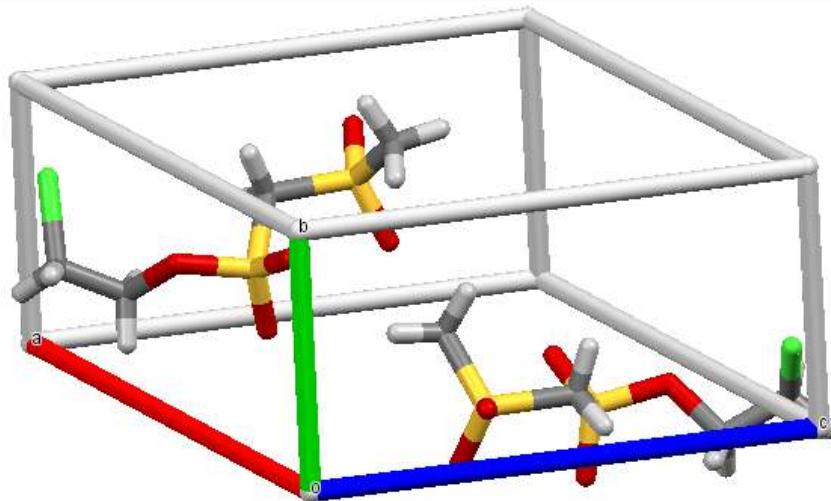


Se filtró para separar el sobrenadante y el mismo se llevó al rotavapor hasta obtener un aceite. Éste se diluye con acetonitrilo y se lavó con soluciones de NaCl 0,1 M y 1 M. Se secó la solución con sulfato de magnesio, MgSO<sub>4</sub>, agregándole éste hasta que cesó la

formación de grumos. Se evaporó el solvente hasta obtener un aceite para luego disolverlo en una mezcla de diclorometano y ciclohexano para bajar la polaridad. Se guardó a una temperatura de -5 °C toda la noche. Se recogió el sólido obtenido y se lo lavó con ciclohexano frío y se recristalizó en cloroformo.

### V.3. Difracción de Rayos X (DRX)

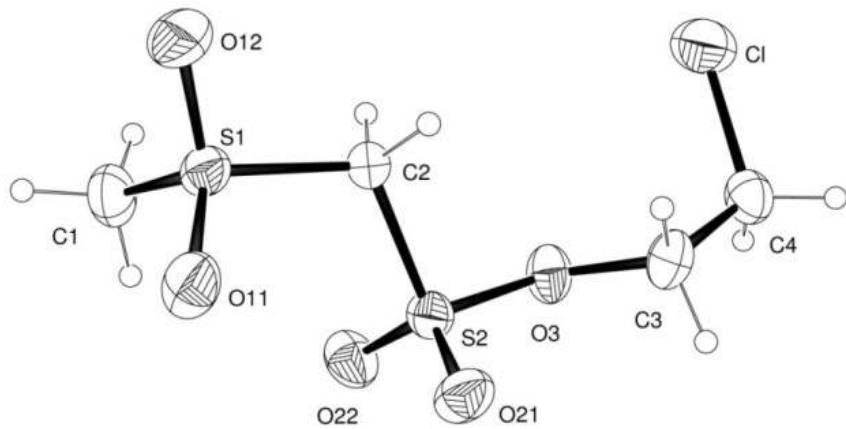
La estructura en estado sólido del *Clomesone* fue determinada por difracción de Rayos X(DRX) y mostró que cristaliza en el grupo espacial P21 con  $a = 9.4479$  (7),  $b = 5.5001$  (3),  $c = 10.0650$  (7) Å,  $\beta = 112.633$  (9)° y  $Z = 2$  moléculas por celda unidad (**Figura V.1.**). La **Figura V.2.** es un gráfico ORTEP <sup>[11]</sup> de la molécula en estado sólido; las distancias y los ángulos intramoleculares e intermoleculares se muestran en las **Tablas V.1. y V.2.**



**Figura V.1.** Celda unidad del *Clomesone*

La estructura se determinó partiendo de 1186 reflexiones con  $I > 2\sigma(I)$  y los parámetros se refinaron de acuerdo a un factor  $R1$  de 0,0427. Las distancias de enlace y ángulos del *Clomesone* están de acuerdo con lo reportado por las reglas de la Química Orgánica. Los átomos de H del grupo metilo se refinaron como grupos rígidos que se dejaron girar alrededor de los enlaces  $S-CH_3$  para maximizar la suma de la densidad de electrones

residual observada en sus posiciones calculadas. Como resultado, el grupo -CH<sub>3</sub> convergió a una conformación escalonada.



**Figura V.2. Diagrama de ORTEP del *Clomosome***

Los átomos de azufre de valencia 6, muestran distancias de enlace doble S=O en el intervalo de 1,410(5) a 1,429(5) Å; longitudes de enlace S-C en el intervalo de 1,746 (8) -1,801 (5) Å y d (S-O) = 1,566(4) Å. Todos los átomos de carbono muestran la estructura esperada de unión sp<sup>3</sup> con d (C-O) = 1.432(8) Å, d (C-C) = 1.475(8) Å y d (C-Cl) = 1.775 (8) Å. La conformación de la molécula se estabiliza mediante fuertes enlaces intermoleculares de H, que implican una interacción C(1)-H(1A)…O(22) [d(C…O)=3.225 Å, <C(1)H(1A)…O(22)=123,1°] (Tabla V.2.).

**Tabla V.1.** Parámetros geométricos seleccionados obtenidos a partir de difracción de Rayos X.

Atomos	d (Å)	Atomos	Ángulo (°)
C(1)-S(1)	1,746(8)	C(3)-C(4)-Cl	112,3(5)
C(2)-S(2)	1,777(5)	C(3)-O(3)-S(2)	118,5(4)
C(2)-S(1)	1,801(5)	O(11)-S(1)-O(12)	118,5(4)
C(3)-O(3)	1,472(8)	O(11)-S(1)-C(1)	109,1(4)
C(3)-C(4)	1,475(8)	O(12)-S(1)-C(1)	109,3(4)
C(4)-Cl	1,775(8)	O(11)-S(1)-C(2)	109,3(3)
O(3)-S(2)	1,566(4)	O(12)-S(1)-C(2)	104,8(3)

O(11)-S(1)	1,418(5)	C(1)-S(1)-C(2)	105,1(3)
O(12)-S(1)	1,429(5)	O(21)-S(2)-O(22)	120.0(3)
O(21)-S(2)	1,410(5)	O(21)-S(2)-O(3)	109.6(3)
O(22)-S(2)	1,416(5)	O(22)-S(2)-O(3)	105.7(2)
		O(21)-S(2)-C(2)	110.8(3)
S(2)-C(2)-S(1)	113.9(3)	O(22)-S(2)-C(2)	107.7(3)
O(3)-C(3)-C(4)	106.5(5)	O(3)-S(2)-C(2)	101.3(2)

**Table V.2.** Enlaces de hidrógeno intermoleculares presentes en la estructura cristalina del *Clomesone*

D-H--A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	∠(DHA) (°)
C(1)-H(1A)...O(22)	0,96	2,60	3,225(9)	123,1
C(1)-H(1B)...O(11)#1	0,96	2,41	3,19(1)	138,9
C(1)-H(1B)...O(21)#1	0,96	2,54	3,372(9)	144,4
C(1)-H(1C)...O(22)#2	0,96	2,61	3,314(8)	130,6
C(2)-H(2A)...O(21)#1	0,97	2,57	3,448(8)	150,9
C(2)-H(2B)...O(12)#3	0,97	2,28	3,165(9)	151,2
C(3)-H(3A)...O(22)#4	0,97	2,66	3,305(7)	124,7
C(3)-H(3B)...O(12)#3	0,97	2,59	3,507(8)	158,7

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes: (#1) x, y+1, z;

(#2) -x+1, y+1/2, -z+1; (#3) -x+2, y-1/2, -z+1; (#4) -x+1, y-1/2, -z.

#### V.4. Cálculos realizados

A partir del confórmero obtenido por difracción de Rayos X se realizó una comparación de los parámetros geométricos del sólido (**Tablas V.3a.; V.3b.; V.3c.**) con cálculos mecano cuánticos a diferentes niveles de teoría. Para saber qué nivel de teoría se ajusta mejor a los valores experimentales se calculó el RMSD. Comparando las desviaciones para distancias, ángulos y ángulos diedros se puede observar que el mejor nivel de cálculo corresponde a B3LYP/6-311(3df). Ésto ratifica que esta combinación (método/base) es la adecuada para este tipo de sistemas. Para los ángulos diedros el

valor más bajo de RMSD fue con el nivel B3LYP/ 6-311G (3df) observándose una mayor discrepancia para el ángulo S(2)O(3)C(3)C(4). En el caso de los ángulos el método que mejor se aproxima es el de PBE/6-311++G(3df) y para distancias es el B3LYP/6-311G(3df). Haciendo un promedio total de los RMSD de todos los parámetros el B3LYP/6-311G(3df) es el cual se tomó de referencia para hacer las optimizaciones de los confórmeros obtenidos de las curvas de energía potencial.

**Tabla V.3a.** Distancias de enlace experimentales y calculadas a distintos niveles para el *Clomesone*.

Enlaces	Rx (Å)	B3LYP			PBE/PBE			MP2	
		6- 311++g(d,p)	6- 311g(3df)	6- 311++g(3df)	6- 311(3df)	6- 311++g(3df)	6- 31g(d)	6- 311G(3df)	
C(1) H <sub>promedio</sub>	0,960	1,089	1,089	1,090	1,097	1,097	1,091	1,091	
C(1) S(19)	1,747	1,802	1,782	1,782	1,787	1,787	1,780	1,780	
S(19) O(15)	1,418	1,459	1,435	1,436	1,448	1,450	1,465	1,465	
S(19) O(16)	1,429	1,464	1,439	1,441	1,452	1,455	1,465	1,467	
S(19) C(5)	1,801	1,844	1,823	1,823	1,831	1,831	1,816	1,816	
C(5) H(6,7)	0,970	1,089	1,090	1,090	1,098	1,099	1,093	1,093	
C(5) S(20)	1,776	1,817	1,797	1,798	1,802	1,803	1,792	1,792	
S(20) O(17)	1,410	1,45	1,427	1,428	1,442	1,443	1,455	1,455	
S(20) O(18)	1,416	1,451	1,427	1,429	1,441	1,443	1,457	1,457	
S(20) O(14)	1,566	1,644	1,602	1,602	1,628	1,628	1,644	1,644	
C(8) O(14)	1,471	1,450	1,445	1,446	1,448	1,450	1,450	1,450	
C(8) H(9,10)	0,97	1,092	1,091	1,091	1,101	1,101	1,093	1,093	
C(8) C(11)	1,476	1,510	1,507	1,508	1,510	1,510	1,509	1,509	
C(11) H(12, 13)	0,970	1,089	1,089	1,089	1,098	1,098	1,091	1,091	
C(11) Cl(21)	1,775	1,813	1,802	1,802	1,799	1,799	1,782	1,782	
RSMD		0,074	0,067	0,067	0,074	0,074	0,072	0,072	

**Tabla V.3b.** Ángulos diedros seleccionados del *Clomesone* calculados con diferentes niveles de cálculo.

Angulos Dihedros	Rx (°)	B3LYP			PBE/PBE			MP2	
		6- 311++g(d,p)	6- 311g(3df)	6- 311++g(3df)	6- 311(3df)	6- 311++g(3df)	6- 31g(d)	6- 311G(3df)	
C(1)S(1)C(2)S(2)	-76,5	-69,7	-70,7	-70,1	-71,5	-70,8	-74,5	-74,5	

## CAPITULO V



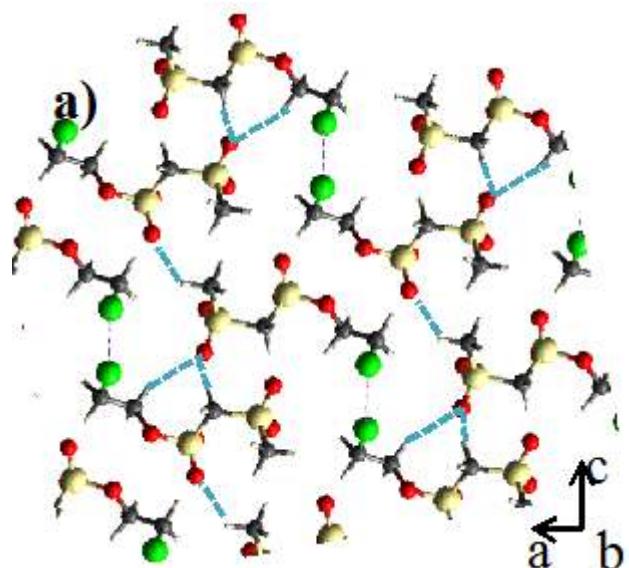
S(1)C(2)S(2)O(3)	173,6	164,0	168,1	167,6	168,0	167,6	167,8	167,8
C(2)S(2)O(3)C(3)	87,2	115,2	106,6	106,3	103,4	103,3	115,5	115,5
S(2)O(3)C(3)C(4)	-167,6	-137,7	-142,0	-140,2	-136,7	-135,4	-	-133,5
							133,5	
O(3)C(3)C(4)Cl	69,4	69,5	69,8	69,8	70,4	70,3	68,2	68,2
RSMD		19,1	14,8	15,5	16,0	16,5	20,0	20,0

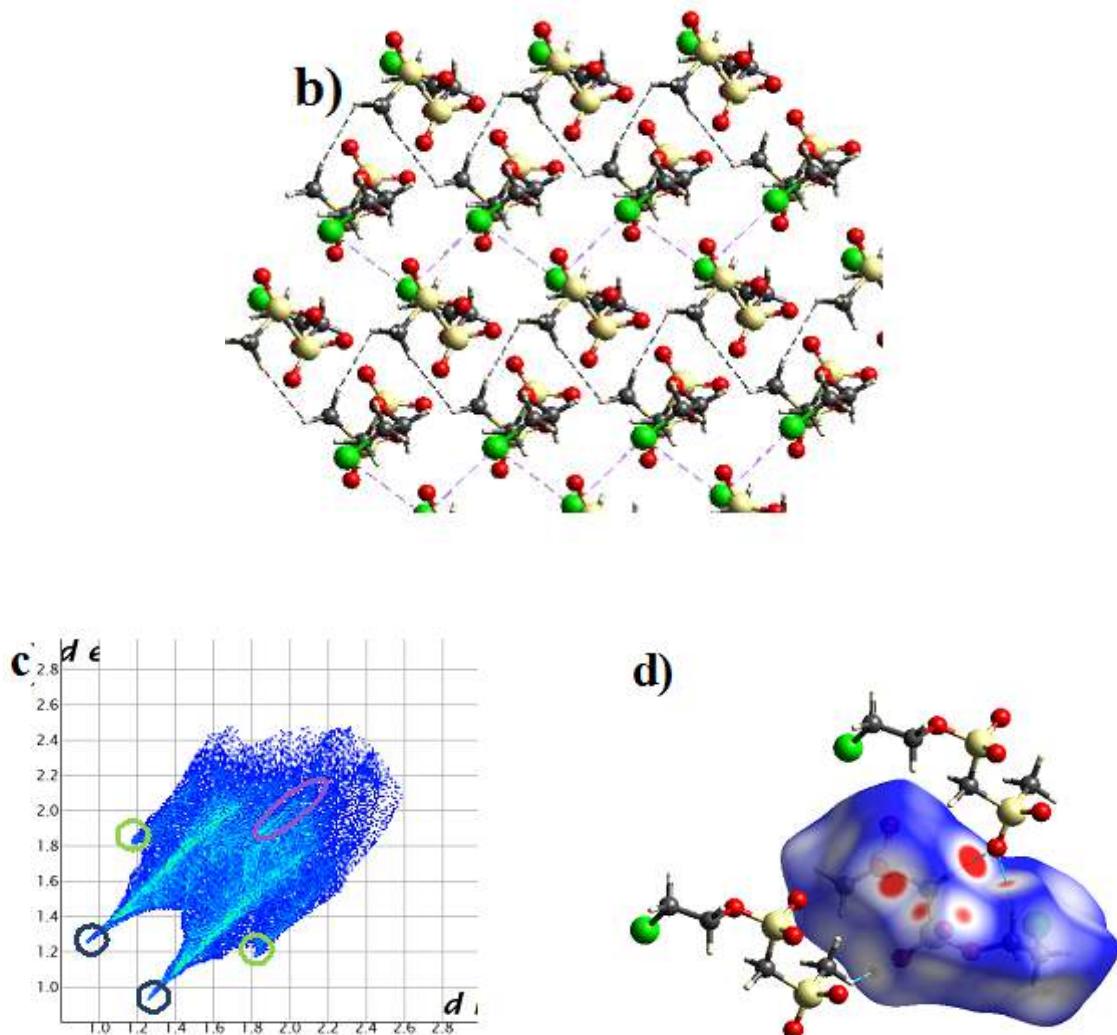
**Tabla V.3c.** Ángulos seleccionados del *Clomesone* calculados con diferentes niveles de cálculo.

Atomos involucrados	Rx(°)	B3LYP			PBE/PBE			MP2
Ángulos (°)		6- 311++g(d,p)	6- 311g(3df)	311++g(3df)	6- 311(3df)	6- 311++g(3df)	31G(d)	6- 311G(3df)
C(1) H <sub>3</sub> prom	109,5	111,3	111,0	111,0	111,1	111,1	110,8	110,8
HC(1)S(1)	109,5	107,5	107,9	107,8	107,7	107,7	108,1	108,1
C(1)S(1)O(11)	109,1	109	108,9	108,9	108,9	108,9	108,6	108,6
C(1)S(1)O(12)	109,2	108,6	108,6	108,5	108,7	108,6	108,5	108,5
C(1)S(1)C(2)	105	104,9	104,7	104,9	104,1	104,4	104,3	104,3
O(11) S(1)C(2)	109,3	108,6	108,6	108,6	108,6	108,6	107,8	107,8
O(12)S(1)C(2)	104,8	103,5	104,0	103,9	104,0	103,9	104,3	104,3
S(1)C(2)S(2)	113,9	116,2	116,4	116,6	115,9	116,2	114,8	114,8
C(2)H <sub>2</sub>	107,6	110,5	109,9	109,8	110,1	110,0	109,6	109,6
C(2)S(2)O(21)	110,8	110,8	110,2	110,2	109,9	110,0	110,5	110,5
C(2)S(2)O(22)	107,7	108,2	108,1	108,0	108,1	108,1	107,8	107,8
C(2)S(2)O(3)	101,3	98,0	99,4	99,5	99,6	99,7	97,7	97,7
O(21)S(2) O(3)	109,6	108,9	109,1	109,2	109,3	109,4	109,2	109,2
O(22)S(2)O(3)	105,6	106,2	105,7	105,7	104,9	104,8	106,2	106,2
S(2)O(3)C(3)	118,4	120,6	121,1	121,3	119,6	119,8	118,9	118,9
C(3) H <sub>2</sub>	108,7	109,1	108,9	108,9	108,6	108,7	109,5	109,5
O(3) C(3) C(4)	106,5	108,9	109,0	109,2	109,5	109,6	108,0	108,0
C(3)C(4) Cl	112,3	112,1	112,3	112,3	112,4	112,4	111,4	111,4
C(4) H <sub>2</sub>	107,9	109,7	109,6	109,5	109,4	108,7	109,4	109,4
S(1)O <sub>2</sub>	118,5	121,1	120,9	120,8	121,2	121,1	121,9	121,9
S(2)O <sub>2</sub>	120	122,0	122,0	121,9	122,4	122,4	122,4	122,4
RSMD		1,69	1,52	1,55	1,52	1,51	1,53	1,53

### V.5. Superficie de Hirshfeld

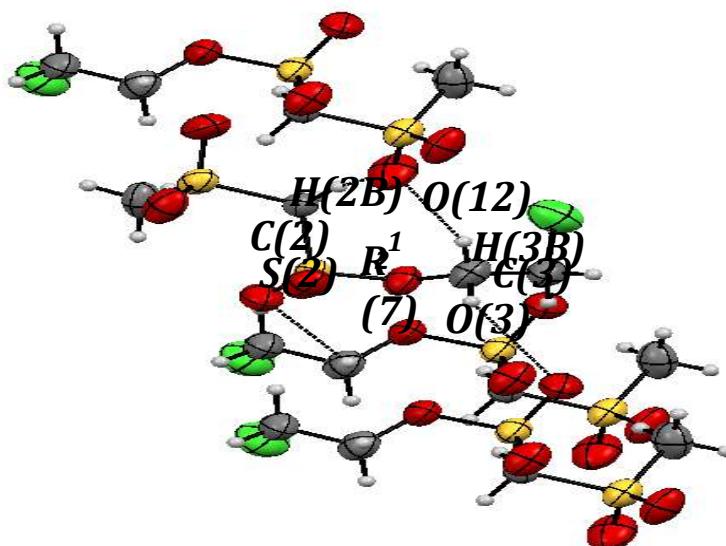
El análisis de la superficie de Hirshfeld se realizó a partir de la salida con extensión .cif de las mediciones de DRX, este análisis nos permitió conocer la naturaleza de las interacciones intermoleculares, sus contribuciones en el empaquetamiento cristalino y justificar las desviaciones de los ángulos diedros calculados en la molécula aislada con respecto a los datos obtenidos experimentalmente por DRX. Particularmente las desviaciones en los valores de los ángulos diedros C(2)S(2)O(3)C(3) y S(2)O(3)C(3)C(4) ( $\approx 20^\circ$ ) son debidas principalmente a las interacciones de puente de hidrógeno CH(2B) $\cdots$ O(12) y CH(3B) $\cdots$ O(12) , presentes en el cristal y no en el cálculo de la molécula aislada.





En la **Figura V.3b.** se observa una estructura en bicapas a lo largo del eje b del cristal. Los átomos de Cl no están implicados en el enlace de hidrógeno y en cada bicapa los átomos de cloro están dispuestos perpendicularmente al eje b y enfrentados entre sí a una distancia de 3,7 Å ( $\angle \text{Cl} \cdots \text{Cl} \cdots \text{Cl} = 95,8^\circ$ ). Según la aproximación angular de los halógenos entre sí, las interacciones halógeno-halógeno se han clasificado como Tipo I (geometría *cis* y *trans*) y Tipo II (modelo electrófilo-nucleófilo o geometría L). En el cristal de **Clomesone**, los ángulos de enlace son  $\theta_1 = 165,53^\circ$  y  $\theta_2 = 75,26^\circ$  alrededor de dos átomos de Cl ( $\angle \text{C-Cl} \cdots \text{Cl}$ ) por lo tanto corresponden a las interacciones de Tipo II. Esta interacción ( $\theta_1 \approx 180^\circ$ ,  $\theta_2 \approx 90^\circ$ ) representa un modelo químico con cada átomo

de halógeno polarizado positivamente en la región polar y negativamente en la otra región. La bicapa se estabiliza principalmente mediante interacciones bifurcadas CH  $\cdots$  O, y en menor medida por interacciones Cl  $\cdots$  Cl que conducen a la formación de anillos  $R_2^1(7)$  apilados en una dirección perpendicular al eje b (**Figura V.4.**). A su vez, las bicapas se estabilizan entre sí mediante la interacción H (1C)  $\cdots$  O (22) marcada con un círculo rojo (**Figura V.3a**).



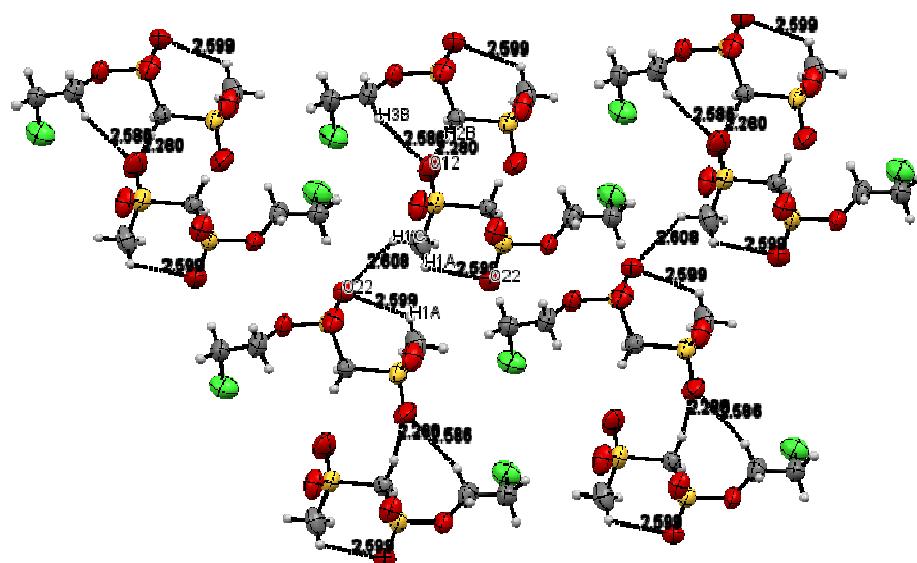
**Figura V.4.** Interacciones CH  $\cdots$  O que conducen a la formación de anillos  $R_2^1(7)$ .

Las interacciones de hidrógeno CH (2B)  $\cdots$  O (12) y CH (3B)  $\cdots$  O (12) (**Figura V.3a.**) se representan en la superficie de Hirshfeld como puntos de color rojo intenso (**Figura V.3d.**). En la **Figura V.5.** se muestra una de las láminas a lo largo del eje a, donde las moléculas se estabilizan mediante interacciones CH  $\cdots$  OR bifurcadas dando lugar a la formación de 2 anillos adyacentes de 6 miembros y ( $R_2^1(6)$  y  $R_1^2(6)$ ) dispuestos a lo largo del eje b. El análisis de superficie de Hirshfeld muestra que contiene la proporción más alta de interacciones H  $\cdots$  O (63,8%) y se muestra en el gráfico de huellas dactilares con un círculo azul en la **Figura V.3c.** La cadena en zigzag de los átomos de Cl observados en la estructura cristalina (**Figura V.3b.**) se muestra en el gráfico de huellas dactilares como una raya brillante rodeada de púrpura en la **Figura V.3c.**, que representa sólo el 1,2% de la superficie.

Este bajo porcentaje sólo se relaciona con una proporción de interacciones (dado que sólo hay un Cl en la estructura, este número será generalmente bajo) y no refleja la fuerza y el efecto de dirección de la estructura que dicha interacción tiene en el comportamiento de la molécula en estado sólido

### V.5. Análisis de la superficie de Hirshfeld

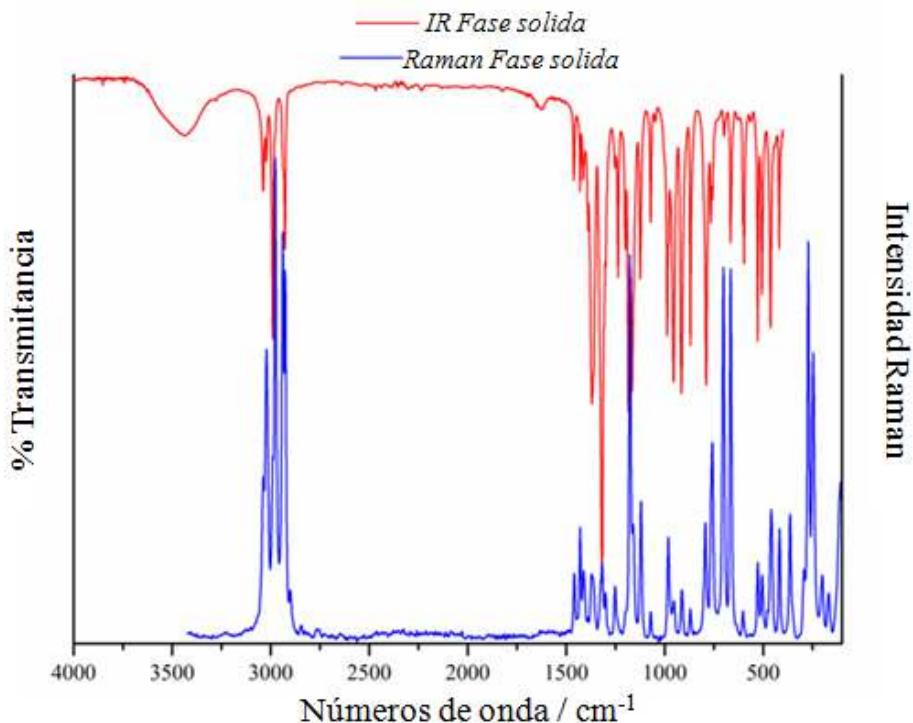
Los contactos H  $\cdots$  H constituyen el 14,4% de la superficie, con un contacto corto entre un protón del grupo metilo y un protón de otro grupo metilo de una molécula cercana (2,77) Å,  $\angle = 118,4^\circ$ , resaltada en negro en la **Figura V.3b.** dando lugar a un grupo CH<sub>3</sub> de cadena en zigzag.



**Figura V.5.** Interacciones CH  $\cdots$  OR bifurcadas que da lugar a 2 anillos adyacentes de 6 miembros y ( $R_2^1(6)$  y  $R_1^2(6)$ ) dispuestos a lo largo del eje b.

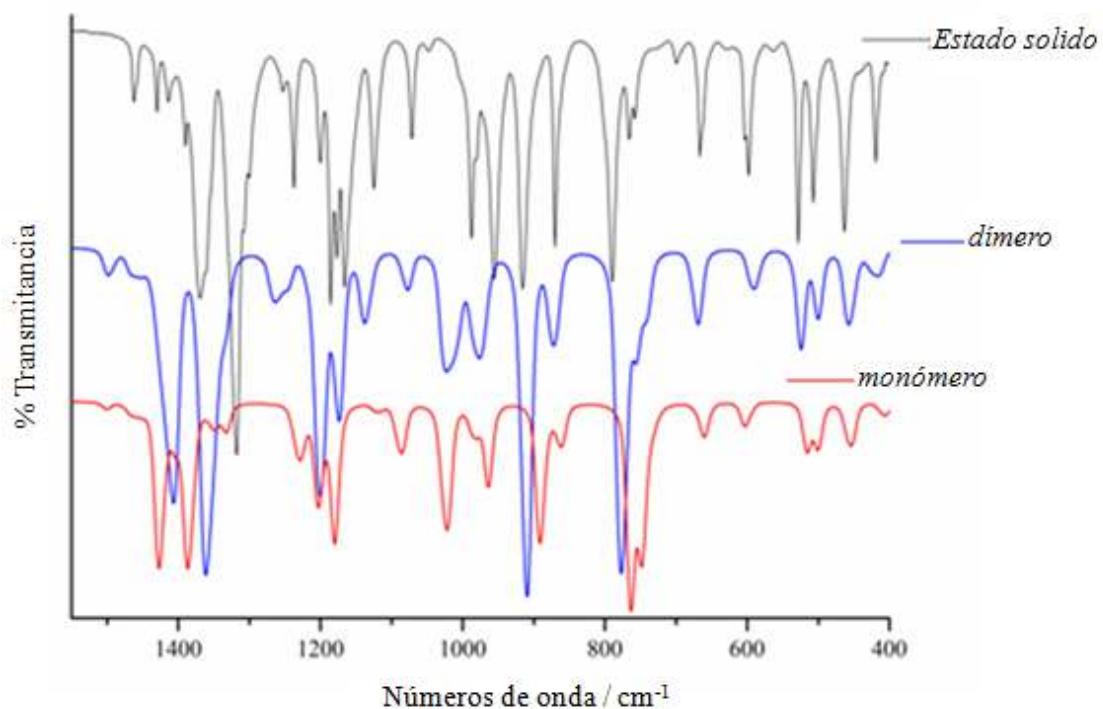
### V.6. Análisis vibracional.

Los espectros de infrarrojo y Raman experimentales de CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl se muestran en la **Figura V.6.**

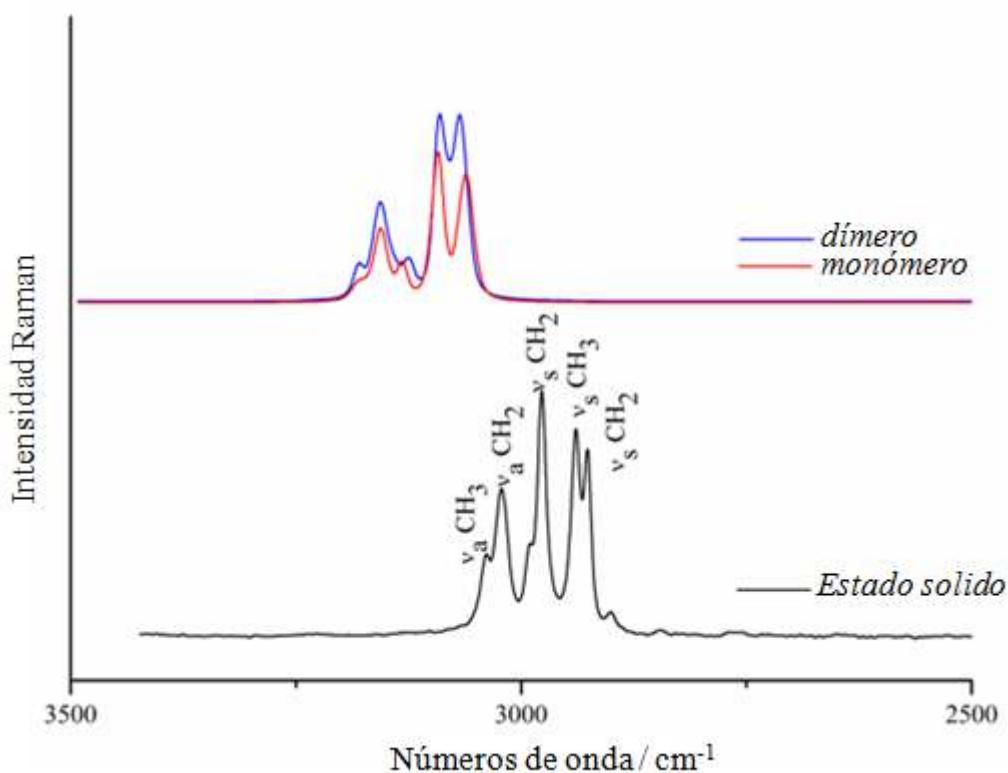


**Figura V. 6.** Espectros de infrarrojo y Raman de Clomesone.

Los números de onda observados y calculados, las intensidades relativas y la asignación tentativa de los modos de vibración fundamentales se muestran en la **Tabla V.4**. Los espectros experimentales se midieron en fase sólida, mientras que los calculados se realizaron como monómero y dímero en el nivel B3LYP / 6-311G (3df) (**Figura V.7**). El compuesto *clomesone* tiene 57 modos normales de vibración.



**Figura V.7.** Espectros de infrarrojo de Clomesone entre 1550 y 400  $\text{cm}^{-1}$ : (traza superior) estado sólido; (resolución 2  $\text{cm}^{-1}$ , dímero calculado (traza media); monómero calculado (traza inferior). Los espectros teóricos se obtienen a partir de las frecuencias (B3LYP / 6-311G (3df)) calculadas a partir de las escalas del campo de fuerza.



**Figura V.8a.** Espectros Raman e Infrarrojo experimentales (trazo negro) y teóricos (monómero y dímero) en la región de 3500-2500 cm<sup>-1</sup>.

En la **Figura V.8.** se muestra el espectro Raman del sólido para la zona de 3000 cm<sup>-1</sup>; en la **Figura V.6.** que muestra los espectros Raman y de infrarrojo se puede ver una banda ancha en 3438 cm<sup>-1</sup>, que es debida a los múltiples enlaces de hidrógeno presentes en el sólido. La asignación de los modos de vibración de los espectros se muestra en la **Tabla V.4.**

**Tabla V.4.** Frecuencias experimentales (en infrarrojo y Raman) y calculadas con la base B3Lyp/6-311G(3df)

Modos	Observados		Calculado			Asignacion de los modos <sup>f</sup>	
	IR <sup>a</sup>	Raman <sup>b</sup>	B3LYP/6-311(3df)	Escalado <sup>c</sup>	Intensidad IR <sup>d</sup>	Actividad Raman <sup>e</sup>	
	3438 (w,br)						$\nu_a \text{O---H}$
1	3038 (w)	3038(31)	3183	3042	1.8	27	$\nu_a \text{C(1)H}_3$

## CAPITULO V

CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl

<b>2</b>	3038 (w)	3038(31)	3167	3028	2.0	32	v <sub>a</sub> C(2)H <sub>2</sub>
<b>3</b>	3038 (w)	3038 (31)	3156	3020	1,2	58	v <sub>a</sub> C(1)H <sub>3</sub>
<b>4</b>	3022 (vw)	3022(56)	3152	3016	3,1	49	v <sub>a</sub> C(4)H <sub>2</sub>
<b>5</b>	3022(vw)	3022(56)	3132	2998	2,5	44	v <sub>a</sub> C(3)H <sub>2</sub>
<b>6</b>	2990(m)	2991(35)	3096	2970	2,4	66	v <sub>s</sub> C(2)H <sub>2</sub>
<b>7</b>	2990(m)	2977(100)	3091	2963	16	165	v <sub>s</sub> C(4)H <sub>2</sub>
<b>8</b>	2938(vw)	2939(83)	3065	2936	1,1	133	v <sub>s</sub> C(1)H <sub>3</sub>
<b>9</b>	2928(w)	2925(76)	3057	2932	20	122	v <sub>s</sub> C(3)H <sub>2</sub>
<b>10</b>	1462(w)	1459(14)	1502	1476	6	7	δ C(3)H <sub>2</sub>
<b>11</b>	1430(w)	1430(25)	1469	1442	6	6	δ C(4)H <sub>2</sub>
<b>12</b>	1414(vw)	1413(96)	1459	1431	5	3	δ <sub>a</sub> C(1)H <sub>3</sub>
<b>13</b>	1390(vw)	1390(5)	1451	1410	5	6	δ <sub>a</sub> C(1)H <sub>3</sub>
<b>14</b>	1370(m)	1372(13)	1425	1406	165	3	v <sub>a</sub> S(2)O <sub>2</sub>
<b>15</b>	1361(m)	1365(13)	1405	1383	14	5	δ C(2)H <sub>2</sub>
<b>16</b>	1354(sh)	1357(6)	1402	1377	29	3	ω C(3)H <sub>2</sub>
<b>17</b>	1318(s)	1318(16)	1385	1367	180	5	v <sub>a</sub> S(1)O <sub>2</sub>
<b>18</b>	1301(sh)	1300(10)	1350	1330	23	1	δs C(1)H <sub>3</sub>
<b>19</b>	1253(vw)	1253 (10)	1333	1315	24	1	ω C(4)H <sub>2</sub>
<b>20</b>	1237(w)	1241(sh)	1271	1240	0,5	6	tω C(3)H <sub>2</sub>
<b>21</b>	1200(w)	1199(4)	1231	1205	55	2	ω C(2)H <sub>2</sub>
<b>22</b>	1186(m)	-	1223	1195	14	1,5	tω C(4)H <sub>2</sub>
<b>23</b>	1177(m)	1177(84)	1202	1189	97	19	v <sub>s</sub> S(2)O <sub>2</sub>
<b>24</b>	1166(m)	1160(20)	1179	1166	112	6	v <sub>s</sub> S(1)O <sub>2</sub>
<b>25</b>	1125(w)	1121(28)	1120	1108	9	5	tω C(2)H <sub>2</sub>
<b>26</b>	1072(w)	1072(4)	1087	1075	60	2	vC(4)-C(3)
<b>27</b>	988(m)	988 sh	1033	1012	151	3	vC(3)-O(3)
<b>28</b>	982(sh)	982(22)	984	966	32	0,8	ρ C(1)H <sub>3</sub>
<b>29</b>	956(m)	954(7)	977	967	4	2	ρ C(1)H <sub>3</sub>
<b>30</b>	916(m)	913(9)	964	956	68	3	ρC(3)H <sub>2</sub>
<b>31</b>	870(m)	870(5)	890	886	136	0,8	ρ C(4)H <sub>2</sub>
<b>32</b>	802(sh)	804 sh	863	856	45	1	ρ C(2)H <sub>2</sub>
<b>33</b>	790(m)	794(24)	763	762	170	5	vC(2)-S(2)
<b>34</b>	766(w)	765sh	747	746	128	9	vC(1)-S(1)
<b>35</b>	758(w)	758(40)	730	730	12	5	vS(2)-O(3)
<b>36</b>	699(vw)	702(77)	670	670	7	24	v C(2)-S(1)
<b>37</b>	667(w)	666(79)	660	660	26	14	vC(3)-Cl
<b>38</b>	598(w)	600 (5)	600	600	26	1	ω S(2)O <sub>2</sub>
<b>39</b>	528(m)	528(15)	516	516	37	2	δ S(2)O <sub>2</sub>

<b>40</b>	507(m)	506(34)	500	500	38	1,3	$\delta$ S(1)O <sub>2</sub>
<b>41</b>	464(m)	464 sh	456	456	25	1	$\omega$ S(1)O <sub>2</sub>
<b>42</b>	459(w)	459(31)	453	449	30	3	$\rho$ S(2)O <sub>2</sub>
<b>43</b>	419(w)	418(23)	406	403	16	4	$\delta$ Cl-C(4)-C(3)
<b>44</b>	-	364(25)	342	340	1	2	$\rho$ S(1)O <sub>2</sub>
<b>45</b>	-	352 sh	332	332	3	0,6	$t\omega$ S(2) O <sub>2</sub>
<b>46</b>	-	294(11)	281	281	3	2	$\delta$ O(3)-C(3)-C(4)
<b>47</b>	-	271(83)	260	260	1,6	5	$t\omega$ S(1)O <sub>2</sub>
<b>48</b>	-	246(57)	232	232	1,6	1,4	$\delta$ C(1)S(1)C(2)
<b>49</b>	-	202(11)	222	122	1,4	4	$\delta$ C(2)-S(2)-O(3)
<b>50</b>	-	193 sh	206	106	1,2	1	$\delta$ S(2)-O(3)-C(3)
<b>51</b>	-	169(7)	184	-	1,3	0	$\tau$ C(1)-S(1)
<b>52</b>	-	138 sh	145	-	3	1	$\delta$ S(2)-C(2)-S(1)
<b>53</b>	-	108(30)	106	-	4	1	$\tau$ C(4)-C(3)
<b>54</b>	-	-	84	-	3	0	$\tau$ C(3)-S(1)
<b>55</b>	-	-	38	-	5	0	$\tau$ S(1)-C(2)
<b>56</b>	-	-	32	-	1	0	$\tau$ C(3)-O(3)
<b>57</b>	-	-	20	-	3	0	$\tau$ S(2)-O(3)

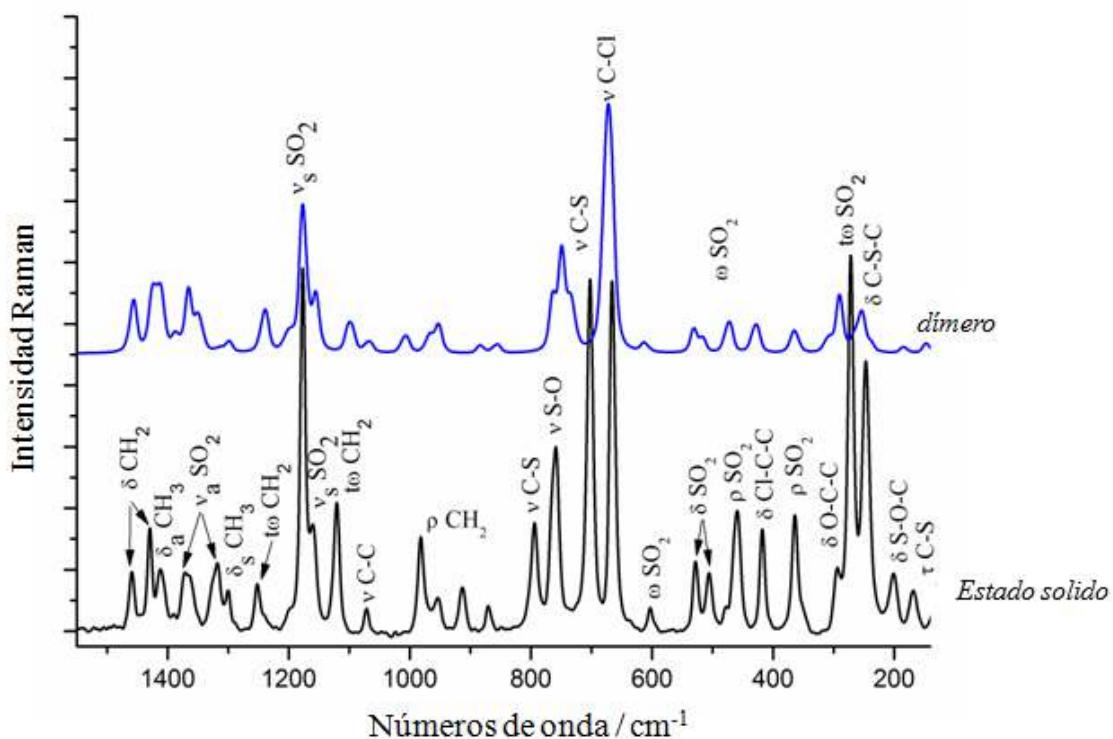
s: fuerte, m: mediana, w: débil, vw: muy débil, v: estiramiento  $\delta$ : deformación,  $\rho$ : rocking,  $\omega$ : wagging,  $t\omega$ : twisting

**Grupo CH<sub>3</sub>.** El hombro en 2938 cm<sup>-1</sup> en el espectro de infrarrojo se asigna al modo de estiramiento simétrico CH<sub>3</sub>. Las bandas de intensidad débiles en 1414 y 1390 cm<sup>-1</sup> se asignan a la deformación antisimétrica del grupo CH<sub>3</sub> mientras que el modo de deformación simétrica se atribuye a banda de 1308 cm<sup>-1</sup>. Los modos de rocking del CH<sub>3</sub> se asignan a la banda débil y a la banda de intensidad media en 982 y 956 cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

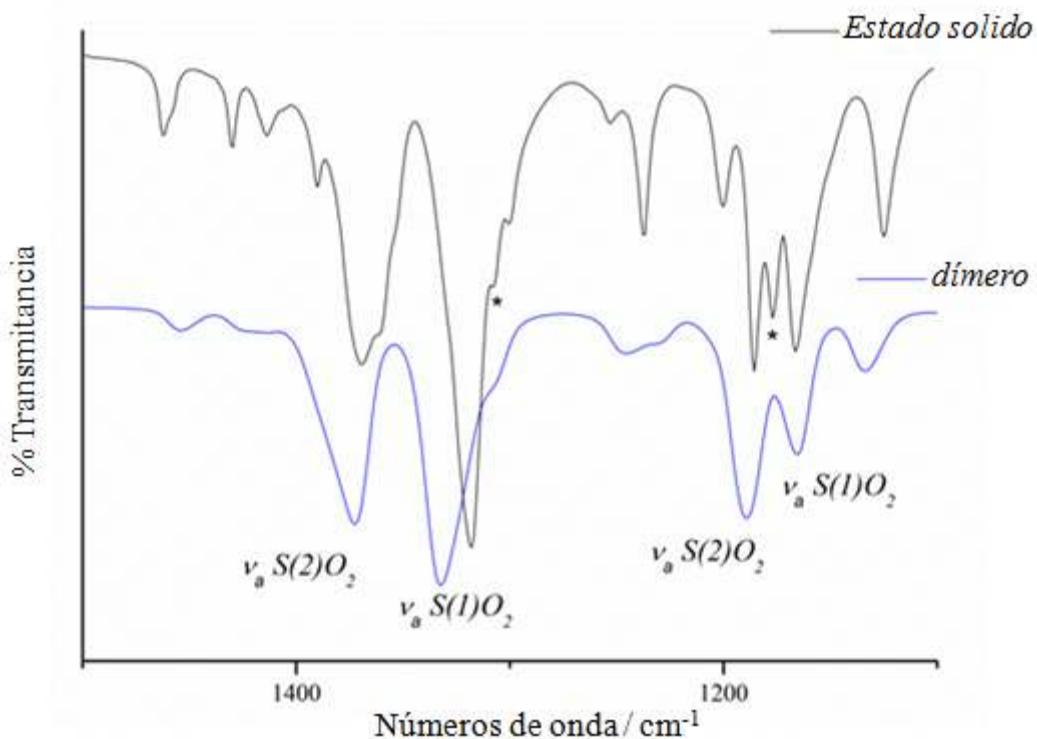
**Grupo CH<sub>2</sub>.** En el espectro de infrarrojo y Raman los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico del CH<sub>2</sub>(Cl) aparecen en 3022 y 2977 cm<sup>-1</sup> respectivamente. Las bandas en 3022 y 2928 cm<sup>-1</sup> se asignan a los modos de estiramiento CH<sub>2</sub>(O) antisimétrico y simétrico, respectivamente. Mientras que para el modo de estiramiento CH<sub>2</sub>(S) sólo se puede asignar el modo de estiramiento simétrico a la banda observada en 2990 cm<sup>-1</sup>. Los modos de deformación son asignados en 1462 cm<sup>-1</sup>( $\delta$  CH<sub>2</sub>(O)), 1430 cm<sup>-1</sup> ( $\delta$  CH<sub>2</sub>(Cl)) y 1361 cm<sup>-1</sup>( $\delta$  CH<sub>2</sub>(S)). El par de hombros observados en 1354 y 1301 cm<sup>-1</sup> son asignados a los modos de deformación  $\omega$  CH<sub>2</sub>(O) y  $\delta$ s CH<sub>2</sub>(Cl). La

banda débil en  $1200\text{ cm}^{-1}$  está asociada al modo de wagging  $\omega\text{ CH}_2(\text{S})$ . Los modos de twisting de los grupos  $\text{CH}_2(\text{O})$ ,  $\text{CH}_2(\text{S})$  y  $\text{CH}_2(\text{Cl})$  aparecen en  $1237$ ,  $1186$  y  $1125\text{ cm}^{-1}$  en infrarrojo y en  $1241$  y  $1121\text{ cm}^{-1}$  en Raman (**Figura V.9.**)

**Grupo SO<sub>2</sub>.** La **Figura V.10.** muestra el espectro infrarrojo experimental y calculado del Clomesone en la región del estiramiento del grupo SO<sub>2</sub>. Se observan claramente cuatro bandas intensas correspondientes a ambos grupos SO<sub>2</sub> presentes en la molécula, sulfonato (S(2)O<sub>2</sub>) y sulfona (S(1)O<sub>2</sub>). Dos bandas intensas en 1370 y 1177 cm<sup>-1</sup> se asignan a los modos antisimétrico y simétrico v S(2)O<sub>2</sub>, respectivamente. La banda muy fuerte en 1318 cm<sup>-1</sup> y la banda intensa a 1166 cm<sup>-1</sup> se asignan a los modos v S(1)O<sub>2</sub> antisimétrico y simétrico, respectivamente. En 1318 y 1177 cm<sup>-1</sup> aparecen dos absorciones medias que corresponden a los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico de S(1)O(12) (**Figura V.10.**) (estrellas). Las bandas restantes correspondientes a las vibraciones de todo el grupo S(2)O<sub>2</sub> aparecen a frecuencias relativamente bajas: 598 cm<sup>-1</sup> (balanceo); 528 cm<sup>-1</sup> (deformación) y 352 cm<sup>-1</sup> (twisting). Además, las bandas del espectro infrarrojo en 507 cm<sup>-1</sup> (deformación), 464 cm<sup>-1</sup> (balanceo) y la banda de Raman en 271 cm<sup>-1</sup> (twisting) se asignan al grupo S(1)O<sub>2</sub>, que también se observan mediante cálculo y resultados anteriores.<sup>[12-15]</sup>



**Figura V. 9.** Espectros Raman experimental (traza inferior) y teórico (traza superior) en la región de 1500-100  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura V.10.** Espectros de infrarrojo experimental y teórico en la región de 1500-1000  $\text{cm}^{-1}$ . Las estrellas corresponden a los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico de S (1) O (12)  $\cdots$  H (2) -C (2).

**Modos de esqueleto.** Los modos de estiramiento C(2)-S(2), S(1)-C(2) y C(1)-S(1) están asociados con las bandas localizadas en 790, 766 y 699  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. La banda de intensidad media en el espectro de infrarrojo en 667  $\text{cm}^{-1}$  se asigna al modo de estiramiento C-Cl. Mientras que los modos de estiramiento C-O, C-C y S-O se observan en 988, 1072 y 758  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

## V.7. Análisis de NBO

El análisis orbitales naturales de enlace (NBO) se ha utilizado a menudo en la evaluación del efecto anomérico y para explicar el origen de la barrera de rotación

interna. El análisis NBO permite estimar la energía de la molécula con la misma geometría pero en ausencia de la deslocalización electrónica. Además, sólo se tienen en cuenta las interacciones estéricas y electrostáticas a través de E<sub>Lewis</sub>:

$$\Delta E = \Delta E_{\text{Lewis}} + \Delta E_{\text{deloc.}}$$

donde  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  representa la energía de las hipotéticas especies localizadas descriptas por un determinante de NBO casi doblemente ocupadas y que comprenden los electrones centrales, los pares solitarios y los enlaces localizados de la estructura de Lewis. Además el cambio de energía de deslocalización,  $\Delta E_{\text{deloc.}}$ , representa la contribución de la estabilización hiperconjugativa a la barrera rotacional que surge de la transferencia de carga de enlace → antienlazante.

**Tabla V.5.** Contribuciones calculadas (B3LYP / 6-311G (3df)) a la energía total de CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, de la energía de Lewis (E<sub>Lewis</sub>), debido a la densidad electrónica localizada y la energía de hiperconjugación (E<sub>deloc</sub>).

dímero	E <sub>total</sub> <sup>a</sup>	$\Delta E_{\text{total}}$ <sup>b</sup>	E <sub>Lewis</sub> <sup>a</sup>	$\Delta E_{\text{Lewis}}$ <sup>b</sup>	E <sub>deloc</sub> <sup>a</sup>	$\Delta E_{\text{deloc}}$ <sup>b</sup>
<b>R<sub>2</sub><sup>1</sup>(7)</b>	-3581,5427	0,00	-3577,5377	0,00	4,005	0,00
Cl···Cl	-3581,5389	9,96	-3577,9380	-1049,80	3,601	1060,5
<b>R<sub>2</sub><sup>1</sup>(6)</b>	-3581,3104	609,21	-3577,3211	-568,04	3,989	41,3

<sup>a</sup> energías absolutas en Hartrees

<sup>b</sup> energías relativas en kJ mol<sup>-1</sup>

El cálculo de NBO en Clomesone se realizó para los dímeros generados por interacciones intermoleculares: CH (2B) ··· O (12) y CH (3B) ··· O (12) (**R<sub>2</sub><sup>1</sup>(7)**); C (1) -H (1B) ··· O (21) y C (2) -H (2A) ··· O (21) (R6) y Cl ··· Cl usando B3LYP / 6-311 (3df) como nivel de teoría. La **Tabla V.5.** presenta las contribuciones debidas a la densidad electrónica localizada (E<sub>Lewis</sub>) y deslocalizada (E<sub>deloc</sub>) para los dímeros de la estructura cristalina. Los resultados muestran que la energía de deslocalización desempeña un papel importante en la estabilización del dímero como así también las interacciones electrostáticas Cl ··· Cl.

Para complementar el estudio estructural y conformacional de Clomesone, se realizó un análisis de interacción donante de energía → acceptor mediante Orbitales naturales de

enlace (NBO). Para la estabilización de los dímeros  $R_{\frac{1}{2}(6)}$  y  $R_{\frac{1}{2}(7)}$ , la deslocalización electrónica de LP O → σ\* CH es mayor, ya que los ángulos establecidos en los enlaces de hidrógeno de  $R_{\frac{1}{2}(7)}$  (~ 160°) permiten una mejor superposición de los orbitales involucrados en las interacciones hiperconjugativas (**Tabla V.6.**).

Las principales energías de interacción que se establecen entre los orbitales fueron calculadas para el nivel B3LYP/6-311g (3df).

Las deslocalizaciones electrónicas de LPπO (3) → σ\* C (2) -S (2) y LPπO (11/12) → σ\* S (1) -C (1) / σ\* S (1) -C (2) influye en el valor de los ángulos diedros C (2) S (2) O (3) C (3) y C (1) S (1) C (2) S (2), respectivamente. Estos valores corresponden a formas *gauche*, características de los sulfonatos y sulfonas, donde el efecto mesomérico es responsable de la estructura adoptada. Este comportamiento ya ha sido reportado para estos sistemas [12-14].

El mayor valor de la energía de deslocalización en cada unidad del dímero se debe a la transferencia de carga LPπO (21/22) → σ\* S (2) -O (3), que aumenta la estabilidad del grupo SO<sub>2</sub>-O. Por lo tanto, estos sulfonatos son buenos grupos donantes unidos al SO<sub>2</sub>-O-, estos resultados concuerdan con los resultados experimentales de Kennedy et al. [16]. Ellos encontraron que a valores de pH por debajo del pKa del Clomesone, los principales productos de degradación fueron cloroetanol y (metilsulfonil) metanosulfonato, producidos por escisión de un enlace C-O en lugar de S-O. Esta deslocalización alcanza su valor más alto para el dímero Cl ··· Cl (**Tabla V.6.**), que muestra que la interacción Cl ··· Cl es puramente electrostática, pero también debido al efecto de polarización y dispersión, que ocurre en la densidad de electrones alrededor del Cl.

**Tabla V.6.:** Interacciones más importantes resultantes del cálculo de NBO.

Donor → Acceptor	<i>R</i> <sub>1(7)</sub> (KJ/mol)	Cl···Cl (KJ/mol)	<i>R</i> <sub>2(6)</sub> (KJ/mol)
LP $\sigma$ O(3) → $\sigma^*$ C(3)- C(4)	3,4	-	-
→ $\sigma^*$ S(2)-O(21)	13,5	15,1	13,4
→ $\sigma^*$ S(2)-O(22)	10,0	4,6	10,0
LP $\pi$ O(3) → $\sigma^*$ C(2)- S(2)	29,4	20,1	31,4
→ $\sigma^*$ C(2)- S(1)	6,5	6,0	5,9
→ $\sigma^*$ S(2)-O(21)	11,6	19,7	12,5
→ $\sigma^*$ S(2)-O(22)	7,4	-	7,4
→ $\sigma^*$ C(3)- C(4)	-	11,0	-
LP $\sigma$ O(11/12) → $\sigma^*$ S(1)-C(1)	3,4	3,0	0,8
→ $\sigma^*$ S(1)-C(2)	2,6	2,5	2,8
→ $\sigma^*$ S(1)-O(11/12)	4,9	5,5	4,4
LP $\pi$ O(11/12) → $\sigma^*$ S(1)-C(1)	77,0	72,2	84,0
→ $\sigma^*$ S(1)-C(2)	93,3	89,5	108,1
→ $\sigma^*$ S(1)-O(11/12)	92,4	88,3	96,4
LP $\sigma$ O(21/22) → $\sigma^*$ S(2)-C(2)	4,1	4,0	4,3
→ $\sigma^*$ S(2)-O(21/22)	6,0	5,9	5,6
LP $\pi$ O(21/22) → $\sigma^*$ S(2)-C(2)	86,0	80,3	95,2
→ $\sigma^*$ S(2)-O(3)	126,9	126,5	130,4
→ $\sigma^*$ S(2)-O(21/22)	88,0	85,9	90,2
LP $\sigma$ O(11A) → $\sigma^*$ C(1)- H(1B)	-	-	2,51
LP $\sigma$ O(21A) → $\sigma^*$ C(1)- H(1B)	-	-	0,63
LP $\sigma$ O(21A) → $\sigma^*$ C(2)- H(2A)	-	-	0,88
LP $\pi$ O(21A) → C(1)-H(1B)	-	-	1,55
LP $\pi$ O(21A) → $\sigma^*$ C(2)- H(2A)	-	-	0,54
LP $\sigma$ O(12) → $\sigma^*$ C(2)- H(2B)	6,48		
→ $\sigma^*$ C(3)- H(3B)	1,0		
LP $\pi$ O(12) → $\sigma^*$ C(2)- H(2B)	5,4		
→ $\sigma^*$ C(3)- H(3B)	3,1		

<sup>a</sup> LP :pares libres. Ver **Figura V.1.** para la numeración de los átomos.

### V.8. Análisis de AIM

La teoría cuántica de los átomos en moléculas (AIM) de Bader ha demostrado repetidamente ser útil en la caracterización del enlace, a través de un análisis topológico de la densidad de carga electrónica y su Laplaciano en el punto crítico del enlace. La naturaleza de la interacción de enlace se puede determinar analizando la densidad de carga  $\rho(r)$  y su Laplaciano  $\nabla^2\rho(r)$  en el punto crítico del enlace (BCP), y a través de las propiedades de los átomos, que se obtienen integrando la densidad de carga sobre la cuenca atómica. Los resultados predicen un enlace intramolecular estabilizador que involucra O (22) y H (1A) -C (1) y contactos intermoleculares descriptos previamente como Cl · · · Cl y el de tipo de enlace de hidrógeno.

**Table V.7.** Propiedades topológicas del Clomesone calculadas con el nivel B3LYP/6-311G(3df).

Enlace (X-Y)	$\rho$ (u.a.)	$\nabla^2\rho$ (L)	$\lambda_1/\lambda_3$	$\varepsilon =  \lambda_1/\lambda_2 ^{-1}$	q (X)	q (Y)	q (X)	q (Y)
							Mulliken	NPA
C(1A)-S(1A)	0,209	-0,422	1,25	0,034	-0,834	0,966	-0,797	2,172
S(1A)- C(2A)	0,194	-0,368	1,31	0,025	0,966	-0,663	2,172	-0,861
C(2A)-S(2A)	0,205	-0,412	1,22	0,009	-0,633	1,132	-0,861	2,402
S(2A)- O(3A)	0,230	-0,130	0,63	0,115	1,132	-0,541	2,402	-0,770
O(3A)- C(3A)	0,235	-0,440	1,04	0,043	-0,541	0,103	-0,770	-0,036
C(3A)- C(4A)	0,260	-0,624	1,29	0,042	0,103	-0,580	-0,036	-0,340
C(4A)-Cl(A)	0,177	-0,220	0,85	0,022	-0,580	-0,152	-0,340	-0,076
S(1A)-O(11A)	0,316	-0,806	0,30	0,017	0,966	-0,507	2,172	-0,936
S(1A)-O(12A)	0,314	-0,787	0,30	0,041	0,966	-0,474	2,172	-0,945
S(2A)-O(21A)	0,322	-0,860	0,27	0,05	1,132	-0,495	2,402	-0,919
S(2A)-O(22A)	0,323	-0,844	0,30	0,02	1,132	-0,502	2,402	-0,931

La **Tabla V.7.** muestra las propiedades de la densidad de carga electrónica en algunos BCP seleccionados de la molécula estudiada. Los valores de  $\rho(r)$  y  $\nabla^2\rho(r)$  para los enlaces CC, CS, SO, CH y C-Cl son típicos de una interacción compartida o covalente, que está dominada por una contracción de  $\rho(r)$  hacia el enlace, lo que lleva a su

acumulación en la región internuclear. Los valores de  $\rho(r)$  están dentro del rango (0,177 / 0,323) au y  $\nabla^2\rho(r)$  están en el rango (-0,130 / -0,860) au.

La **Tabla V.8.** muestra las propiedades topológicas y energéticas para seis enlaces de hidrógeno intermoleculares y uno intramolecular localizados:  $\rho(r)$  y  $\nabla^2\rho(r)$  están en los rangos (0,00625 – 0,01199) y (0,2238 – 0,04900) y son ambos positivos siendo típico de enlaces de hidrógeno débiles. La densidad de carga y el Laplaciano se encuentran dentro del rango propuesto por Koch y Popelier <sup>[17]</sup> para las interacciones del enlace H que son de 0,002-0,034 au y 0,024-0,139 au para la densidad de carga y Laplaciano, respectivamente.

Para la interacción Cl ··· Cl, los valores  $\rho(r)$  y  $\nabla^2\rho(r)$  son 0,003141 y 0,00872 au, respectivamente. Además, las magnitudes de la densidad de energía cinética son mayores que las de la densidad de energía potencial para todas estas interacciones que conducen a  $|V| / G < 1$  y  $H > 0$ , lo que demuestra que éstas son principalmente electrostáticas ( $\delta + \cdots \delta -$ ) Las interacciones son muy débiles.

La energía más baja ( $E_{int} = 1 / 2V$ ) <sup>[18]</sup> corresponde a la interacción Cl ··· Cl y la interacción más alta a C (2)-H (2B) ··· O (12) # 3 del anillo R (7).

**Table V.8.** Propiedades topológicas locales de la densidad de carga de electrones (en au) en los puntos críticos de enlace, anillo y jaula en la región intermolecular para Clomesone.

Tipo de interacción	Enlace	$\rho(r)$ (u.a.)	$\nabla^2(\rho)$ (u.a.)	$ V /G$	$ \lambda_1 /\lambda_3$	$E_{int}$ (cal)
Intramolecular	C(1)-H(1A)...O(22)	0,00841	0,02926	0,832	0,1656	1,63
Intermolecular						
<i>R</i> <sub>2</sub> <sup>1</sup> (7)	C(2)-H(2B) ··· O(12) # 3	0,01199	0,04900	0,755	0,1680	2,33
	C(3)-H(3B) ··· O(12) # 3	0,00625	0,02238	0,772	0,1663	1,10
<i>R</i> <sub>1</sub> <sup>2</sup> (6)	C(2)-H(2A) ··· O(21) # 1	0,00615	0,02337	0,756	0,1625	1,11
	C(1)-H(1B) ··· O(21) # 1	0,00697	0,02630	0,761	0,1638	1,26
<i>R</i> <sub>2</sub> <sup>1</sup> (6)	C(1)-H(1B) ··· O(21) # 1	0,00697	0,02630	0,761	0,1638	1,26
	C(1)-H(1B) ··· O(11) # 1	0,00910	0,03712	0,739	0,1631	1,70
Cl ··· Cl	Cl ··· Cl	0,003141	0,00872	0,695	0,1494	0,36

**Tabla V.9.** Propiedades topológicas locales de la densidad de carga de electrones (en au) en los siguientes puntos críticos de enlace C-C, C-S, S-O, C-H y C-Cl de la molécula Clomesone.

Enlace (X-Y)	$\rho$	$\nabla^2\rho$ (L)	$\lambda_1/\lambda_3$	$\epsilon =  \lambda_1/\lambda_2  - 1$	$q(X)$	$q(Y)$	$q(X)$	$q(Y)$
					Mulliken		NPA	
C(1A)-S(1A)	0.209	-0.422	1.25	0.034	-0.834	0.966	-0.797	2.172
S(1A)- C(2A)	0.194	-0.368	1.31	0.025	0.966	-0.663	2.172	-0.861
C(2A)-S(2A)	0.205	-0.412	1.22	0.009	-0.633	1.132	-0.861	2.402
S(2A)- O(3A)	0.230	-0.130	0.63	0.115	1.132	-0.541	2.402	-0.770
O(3A)- C(3A)	0.235	-0.440	1.04	0.043	-0.541	0.103	-0.770	-0.036
C(3A)- C(4A)	0.260	-0.624	1.29	0.042	0.103	-0.580	-0.036	-0.340
C(4A)-Cl(A)	0.177	-0.220	0.85	0.022	-0.580	-0.152	-0.340	-0.076
S(1A)-O(11A)	0.316	-0.806	0.30	0.017	0.966	-0.507	2.172	-0.936
S(1A)-O(12A)	0.314	-0.787	0.30	0.041	0.966	-0.474	2.172	-0.945
S(2A)-O(21A)	0.322	-0.860	0.27	0.05	1.132	-0.495	2.402	-0.919
S(2A)-O(22A)	0.323	-0.844	0.30	0.02	1.132	-0.502	2.402	-0.931

La **Tabla V.9.** muestra las propiedades de la densidad de carga electrónica en algunos BCP seleccionados de la molécula estudiada. Los valores de  $\rho$  (r) y  $\nabla^2\rho$  (r) para los enlaces CC, CS, SO, CH y C-Cl son típicos de una interacción compartida o covalente, que está dominada por una contracción de  $\rho$  (r) hacia el enlace, lo que lleva a su acumulación en la región internuclear. Los valores de  $\rho$  (r) están dentro del rango (0,177 / 0,323) au y  $\nabla^2\rho$  (r) están en el rango de (-0,130 / -0,860) au.

### V.9. Referencias.

- 1 P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, Phys. Chem. Chem. Phys., 2013, 15, 11178-11189.
- 2 M. V. Vener, A. V. Shishkina, A. A. Rykounov, V. G. Tsirelson, J. Phys. Chem. A., 2013, 117 (35), pp 8459–8467.

- 3 M. Capdevila-Cortada, J. Castelló, J. J. Novoa Cryst Eng Comm., 2014, 16, 8232–8242.
- 4 J. Trnka, R. Sedlak, M. Kolař, P. Hobza, J. Phys. Chem. A., 2013, 117, 4331–4337.
- 5 S. Kozuch, J.M.L. Martin, J. Chem.TheoryComput., 2013, 9, 1918-1931.
- 6 G.M. Espallargas, F. Zordan, L.A. Marin, H. Adams, K. Shankland, J. van de Streek, L. Brammer, Chem. Eur., J. 2009, 15, 7554 – 7568.
- 7 P.V. Gushchin, M.L. Kuznetsov, M. Haukka, V.Yu. Kukushkin, J. Phys. Chem. A., 2013, 117, 2827–2834.
- 8 Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. Chem. Rev., 1988, 88 (6), 899.
- 9 R.F.W. Bader, Atoms in and Molecules. A Quantum Theory, Clarendon Press, Oxford, 1990.
- 10 Y. Fulmer Shealy, C. A. Krauth, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82(12), 1200-1204.
- 11 L. J. Farrugia, J. Appl. Crystallogr., 1997, 30, 565.
- 12 M. E. Defonsi Lestard, L. A. Ramos, M.E. Tuttolomondo, S. E. Ulic, A. Ben Altabef, Spectrochim.Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectrosc., 2012, 96, 332–339.
- 13 M. E. Defonsi Lestard, L. A. Ramos, M.E. Tuttolomondo, S. E. Ulic, A. Ben Altabef, Vibrational Spectrosc., 2012, 59, 40–46.
- 14 M. E. Tuttolomondo, A. Navarro, T. Peña, E. L. Varetti, S. F. Parker, A. Ben Altabef. J. Phys. Chem. A., 2009, 113, 8401–8408
- 15 M. E. Tuttolomondo, A. Navarro, T. Peña, E. L. Varetti, A. Ben Altabef., J. of Phys. Chem. A., 2005, 109, 7946 – 7956, v5.
- 16 P. E. Kennedy, C. M. Riley and V. J. Stella, Int. J. Pharm., 1988, 48(1–3), 179–188.
- 17 U. Koch and P. L. A. Popelier, J. Phys. Chem., 1995, 99 (24), 9747–9754
- 18 The Quantum Theory of Atoms in Molecules. Edited by Che'rif F. Matta and Russell J. Boyd Copyright 8 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

## CAPITULO VI

$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$



**Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo), TFMSMS:**  
 **$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{-O-CH}_2\text{CF}_3$**

### VI.1. Introducción

El TFMSMS, es un compuesto derivado del Clomesone, que por primera vez se sintetizó en este trabajo. Estos compuestos tienen interés biológico debido a que son agentes alquilantes que pueden reaccionar con los centros nucleofílicos de macromoléculas biológicas, específicamente actúan en las moléculas de ADN donde pueden fijarse ya sea en los heterocílicos o en los grupos fosfato. Debido a estas características pueden actuar como sustancias antineoplásicas que impiden el desarrollo o crecimiento de células tumorales malignas <sup>[1-5]</sup>. En este capítulo se presenta el análisis completo de los espectros vibracionales de infrarrojo y Raman.

Al no poder medir sus parámetros geométricos se realizó una comparación entre los parámetros geométricos experimentales y los teóricos obtenidos del Clomesone (Capítulo V de esta tesis) calculándose la estructura del TFMSMS con diferentes combinaciones de métodos y conjuntos de funciones base. Para la asignación de los modos fundamentales de esta molécula, se tuvo en cuenta la asignación correspondiente de moléculas relacionadas y las frecuencias calculadas al nivel B3LYP <sup>[5-6]</sup> /6-311G(3df).

### VI.2. Síntesis

Este compuesto se preparó tomando de base una sintensis reportada en la literatura para moléculas relacionadas ( $\text{RSO}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ , X=F,Cl, Br; R= $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2$ )<sup>[6]</sup> a la cual se le realizaron ligeras modificaciones.

- a.  $\text{Et}_3\text{N}$  Trietilamina.
- b.  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  Cloruro de Metansulfonilo.
- c.  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  trifluoroetanol.
- d.  $\text{NaCl}$  Solución de Cloruro de Sodio.
- e.  $\text{CH}_2\text{CCl}_2$  Diclorometano.

## CAPITULO VI



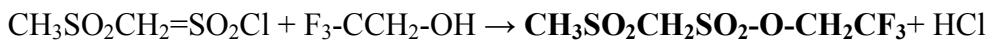
f.  $\text{CH}_3\text{CN}$  Acetonitrilo.

Se prepararon mezclas de acetonitrilo con los reactivos; las cantidades usadas fueron de 0,66 moles del reactivo a en 3 mL de acetonitrilo; 0,44 moles de b en 18 mL de acetonitrilo y del reactivo c se mezclaron 0,44 moles en 1,3 mL de acetonitrilo.

Se preparó un baño entre -30 °C a -40 °C para dejar un balón con la solución de trietilamina. Mientras esta solución se agitaba se agregó gota a gota la solución de cloruro de metansulfonilo, cuidando que la temperatura no supere los -30 °C; se observó la formación de una coloración naranja.



El intermediario  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2=\text{SO}_2\text{Cl}$  sólo es estable entre las temperaturas de -30 °C a -40 °C. Después de una hora de agitación se agregó la solución de 2-trifluoroetanol y se continuó agitando durante 2 horas más. Se formó un precipitado de color blanco que es el clorhidrato de trietilamina ( $\text{Et}_3\text{NHCl}$ ) y el sobrenadante tiene una coloración naranja-rojiza.



Se filtró para separar el clorhidrato y al sobrenadante se le extrajo el solvente en el rotavapor obteniendo así un sólido blanco, el cual fue lavado con ciclo hexano y recristalizado en cloroformo; los cristales que se obtuvieron eran demasiados pequeños para la difracción de Rayos X y en algunos casos se formaban láminas.

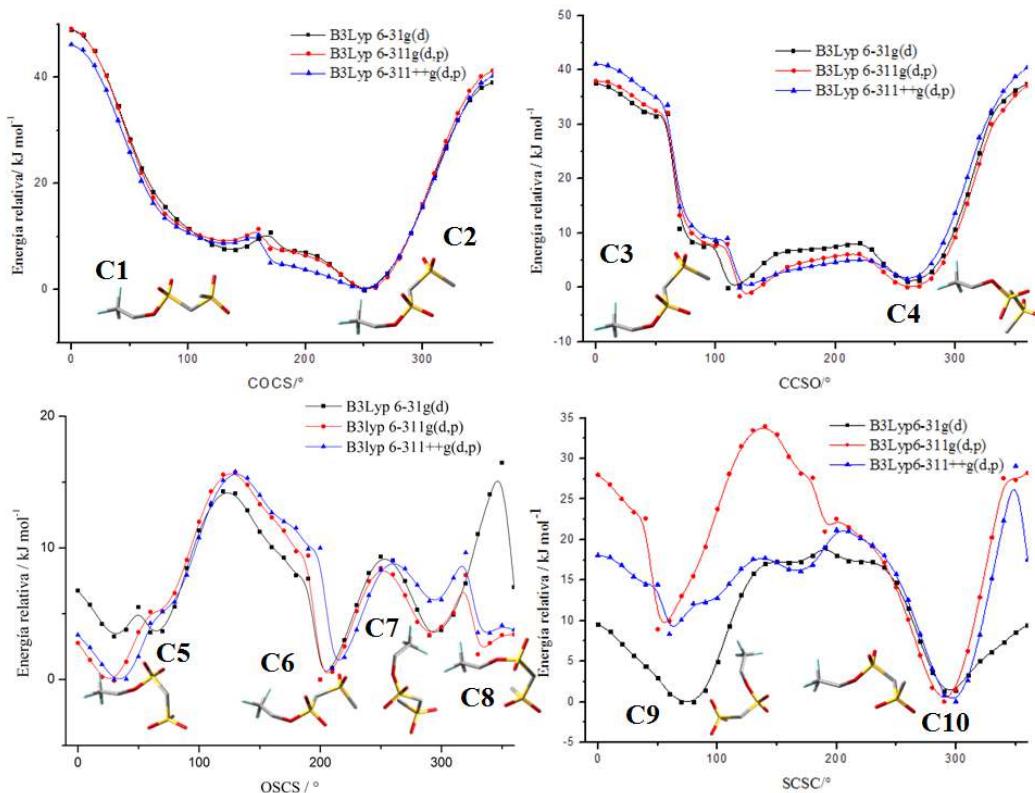
### VI.3. Análisis conformacional

El resultado de la síntesis de este compuesto dio un sólido cristalino que difractaba muy poco para poder medir su estructura por difracción de Rayos X por lo que realizamos barridos de curvas de energía de potencial en función de la variación de los ángulos

diedros CCOS; COSC; OSCS y SCSC. De esta manera determinamos el confórmero más estable a través de los mínimos de energía.

Las curvas se realizaron con el método DFT usando el funcional B3LYP con las bases: 6-31g(d), 6-311g(d,p) y 6-311++g(d,p)<sup>[7-12]</sup>. Las curvas obtenidas se muestran en el

**Figura VI.1.**



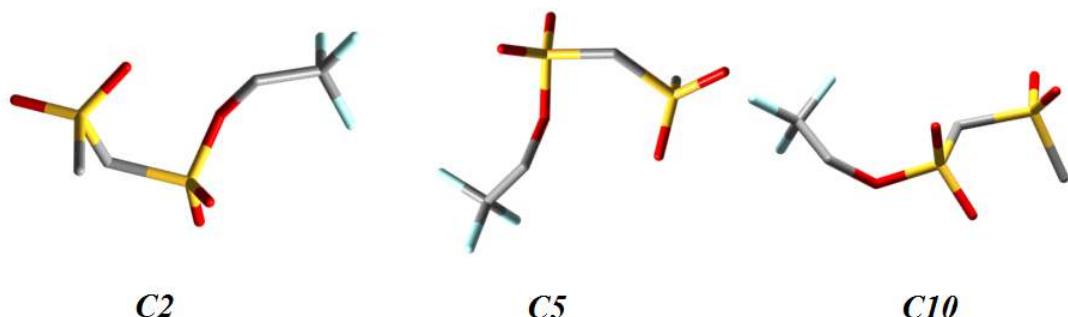
**Figura VI.1.** Curvas de variación de energía potencial en función de los ángulos diedros: CCOS; COSC; OSCS y SCSC a diferentes niveles de cálculo.

Este análisis predice diez conformaciones de las cuales 3 son las más estables con diferencias de energía libre ( $\Delta G$ ) de aproximadamente de 8 kJ mol<sup>-1</sup> (Tabla VI.1.).

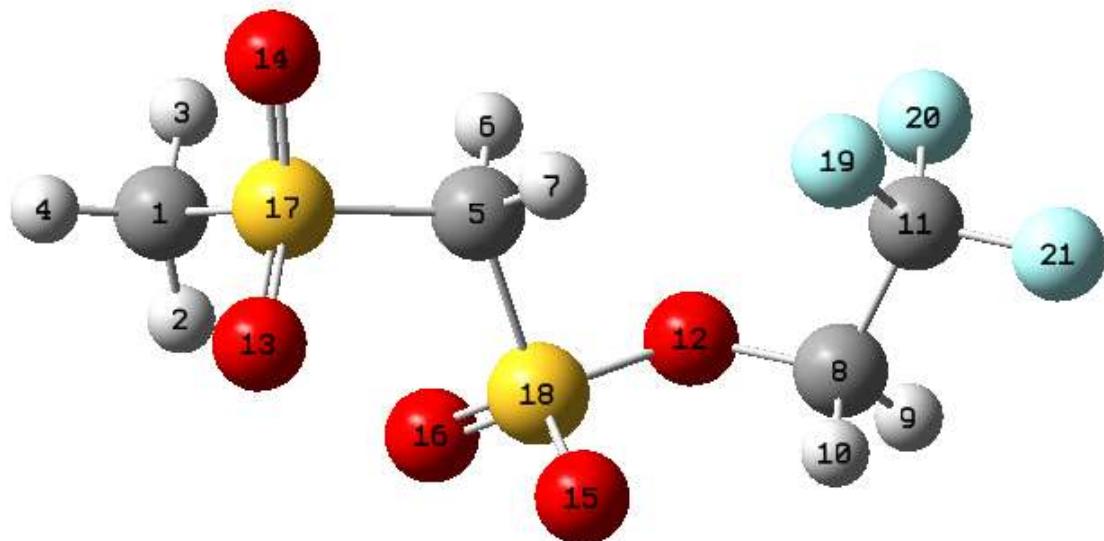
En base a las energías libres obtenidas con el método B3LYP / 6-311++g(d,p) se calcularon las poblaciones mediante la ecuación de Boltzman de las cuales sólo 3 resultaron significativas: ellas son el conformero C2, C5 y C10 que aparecen en las **Figura VI.2.**: 94,7% para el conformero **C10** *cuasi-gauche, gauche, gauche, gauche*; 2,8% para el conformero **C5** *gauche, gauche, quasi syn, quasi syn* y 2,4% para el

confórmero **C2** *gauche, gauche, anti, gauche*. Dados los valores de las poblaciones vamos a considerar el estudio del confórmero (**C10** **Figura VI.3.**).

La conformación gauche es la preferida por los sulfonatos y sulfonas ya estudiados [2-5].



**Figura VI.2.** Conformeros C2, C5 y C10.



**Figura VI.3.** Estructura calculada para el confórmero **C10** (*qg, g, g, g*) con la numeración de los átomos para el TFMSMS

**Tabla VI.1.** Ángulos diedros y sus respectivas energías

Confórmeros <sup>a</sup>	CCOS(°)	COSC(°)	OSCS(°)	SCSC(°)	Energía kJ/mol	ΔG kJ/mol
<i>C1:g, qa, a, g</i>	100,20	132,20	-167,90	69,80	-4271442,5	16,317
<i>C2:g, g, qa ,g</i>	109,40	-109,00	-163,50	71,10	-4271449,73	9,084
<i>C3:C2</i>	109,40	-109,10	-163,50	71,00	-4271449,73	9,084
<i>C4:g, g, a, g</i>	-109,10	111,30	-166,20	71,50	-4271447,93	10,891
<i>C5:g, g, qs, cs</i>	137,70	85,40	31,40	47,40	-4271450,13	8,694
<i>C6:C2</i>	109,40	-109,40	-163,50	71,10	-4271449,73	9,084
<i>C7:g, g, g, qa</i>	113,60	108,60	-78,80	45,40	-4271445,57	13,252
<i>C8:a, ca, qgs, qg</i>	172,00	117,50	-38,50	85,70	-4271445,76	13,060
<i>C9:C5</i>	137,70	85,40	31,40	47,40	-4271450,13	8,691
<i>C10: qg, g, g, g</i>	120,50	110,20	-72,3	-73,2	-4271458,82	0,000

<sup>a</sup>siglas: *s=syn; a=anti, g= gauche, q=quasi*

La estructura del TFMSMS, se calculó usando el método DFT con el funcional B3LYP y con las bases 6-311G (d,p), 6-311G(3df) y 6-311++G (3df) y se las comparó con los valores medidos por difracción de Rayos X para el Clomesone. Al no poder medir la estructura del TFMSMS se usó el concepto de transferibilidad conformacional, ya que ambas moléculas presentan los mismos grupos funcionales con la variación del grupo CF<sub>3</sub> por el CH<sub>2</sub>-Cl. (**Tabla VI.2.**).

Se observa que la base que mejor se asemeja a los datos experimentales es la base extendida con funciones d y f para todos los átomos diferentes al H. Se adecúa muy bien por las características del átomo de azufre, de presentar una expansión del orbital. Es por eso que para todas las distancias C-S y S-O los valores se asemejan a los valores experimentales.

En el caso de los ángulos diedros no se puede hacer una comparación confiable ya que el cristal de Clomesone presentaba enlaces de hidrógeno muy fuertes y las interacciones Cl—Cl hacen que las interacciones intramoleculares sean muy importantes y esa característica afecta a los ángulos y ángulos diedros.

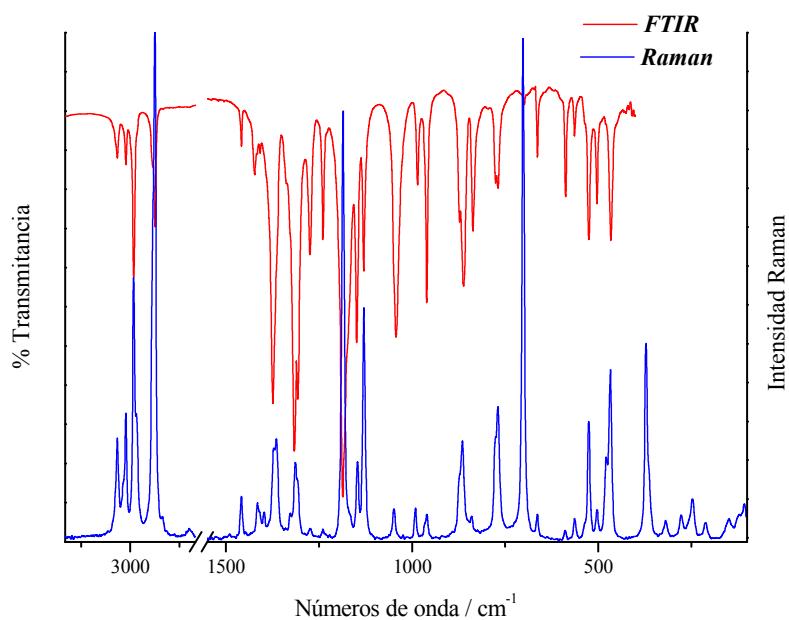
**Tabla VI.2.** Distancias de enlace calculadas para el TFMSMS comparadas con las experimentales medidas para el Clomesone.

Enlaces	Rx(Clomesome) (Å)	B3LYP		
		6-311++g(d,p)	6-311g(3df)	6-311++g(3df)
C(1) H <sub>promedio</sub>	0,96	1,089	1,089	1,089
C(1) S(17)	1,747	1,839	1,781	1,781
S(17) O(13)	1,418	1,462	1,435	1,438
S(17) O(14)	1,429	1,465	1,438	1,441
S(17) C(5)	1,801	1,839	1,825	1,817
C(5) H(6,7)	0,97	1,090	1,089	1,089
C(5) S(18)	1,776	1,816	1,796	1,798
S(18) O(15)	1,41	1,444	1,426	1,424
S(18) O(16)	1,416	1,456	1,427	1,433
S(18) O(12)	1,566	1,632	1,617	1,593
O(12) C(8)	1,471	1,438	1,428	1,434
C(8) H <sub>promedio</sub>	0,97	1,090	1,090	1,090
C(8) C(11)	1,476	1,520	1,520	1,521
C(11) F <sub>promedio</sub>	-	1,345	1,340	1,340

#### VI.4. Análisis vibracional

En la **Figura VI.4.** se presentan los espectros FTIR y Raman de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. La molécula presenta 57 modos de vibración, todos activos en IR y Raman. Los espectros experimentales se compararon con los obtenidos con el cálculo de la estructura optimizada de los confórmeros C10 (94%), C5 (2,8%) y C2 (2,4%), los que fueron calculado con el nivel B3LYP/6-311G(3df)<sup>[7-12]</sup>. Las frecuencias observadas en los espectros mencionados anteriormente se presentan en la **Tabla VI.3**. La asignación de los modos vibracionales fundamentales fue realizada usando: la comparación con moléculas relacionadas<sup>[13,14]</sup>, la representación gráfica de los desplazamientos atómicos dados por los cálculos teóricos y las frecuencias e intensidades de las bandas experimentales y las calculadas para el confórmero mayoritario.

Los datos experimentales se midieron para la muestra sólida, mientras que los cálculos se hicieron para una molécula aislada.



En la **Figura VI.4**. Espectros FTIR y Raman del sólido de TFMSMS en la zona de 3000 a 400 cm⁻¹.

**Tabla VI.3.** Frecuencias experimentales (en infrarrojo y Raman) y calculadas

Modos	Observado		Calculado		Descripción de los modos	
	IR	Raman	$I^{IR}$	$A^{Ra}$		
1	3040 d	3040(25)	3183	0	21	$\nu_a$ O-CH <sub>2</sub>
2	-	3022(h)	3178	2	27	$\nu_a$ CH <sub>3</sub>
3	3013 d	3013(25)	3158	2	66	$\nu_a$ S-CH <sub>2</sub>
4	2989 m	2989(52)	3156	3	33	$\nu_a$ CH <sub>3</sub>
5	-	2980(h)	3120	12	63	$\nu_s$ O-CH <sub>2</sub>
6	2931 h	2931(h)	3090	4	91	$\nu_s$ S-CH <sub>2</sub>
7	2929 m	2924(100)	3063	1	122	$\nu_s$ CH <sub>3</sub>
8	1458 d	1458 (8)	1474	4	3	$\delta$ O-CH <sub>2</sub>
9	1423 d	1416 (6)	1462	2	3	$\delta_a$ CH <sub>3</sub>
10	1415 md	1409(5)	1452	4	5	$\delta_a$ CH <sub>3</sub>
11	1397 h	1398 (7)	1427	78	2	$\omega$ O-CH <sub>2</sub>

## CAPITULO VI

CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

12	1374 f	1372 (18)	1415	99	4	v <sub>a</sub> O-SO <sub>2</sub>
13	-	-	1400	45	8	δ S-CH <sub>2</sub>
14	1364 h	1364(20)	1373	227	5	v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub>
15	1327 h	1328 (5)	1348	23	0	δs CH <sub>3</sub>
16	1316 mf	1313(15)	1319	102	2	tω O-CH <sub>2</sub>
17	1307 f	1307 (12)	1294	146	1	ω CH <sub>2</sub>
18	1274 m	1274 (4)	1235	71	2	v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
19	1239 m	1239 (4)	1203	23	17	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
20	1183 mf	1186 (90)	1195	65	2	v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub>
21	1173 h	1174 h	1175	268	1	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
22	1148 m	1147 (15)	1171	160	3	v <sub>s</sub> O-SO <sub>2</sub>
23	1130 d	1130 (50)	1119	11	8	tω CH <sub>2</sub>
24	1042 m	1042 (4)	1048	274	2	vC-O
25	985 d	991 (6)	984	24	1	ρ C(18)H <sub>3</sub>
26	960 m	960 (6)	977	2	1	ρ C(18)H <sub>3</sub>
27	873 d	873 (12)	968	51	1	ρ C(8)H <sub>2</sub>
28	861 m	865 (19)	857	139	0	ρ C(1)H <sub>2</sub>
29	836 m	840 (4)	844	5	7	vC-CF <sub>3</sub>
30	775 m	775 (20)	806	114	2	vS-O
31	769 m	769 (26)	751	42	5	vC-SO <sub>2</sub>
32	769 m	769 (26)	731	24	7	vS-CH <sub>2</sub>
33	698 d	701 (90)	676	3	18	v S-CH <sub>3</sub>
34	663 m	663 (5)	645	19	4	δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
35	588 m	587 (5)	574	30	1	δ O-SO <sub>2</sub>
36	564 d	564 (6)	564	12	0	δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
37	538 h	538 h	531	5	1	δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
38	525 m	525 (23)	519	41	3	ω SO <sub>2</sub>
39	503 d	503 (7)	496	12	2	δ SO <sub>2</sub>
40	479 h	479 (14)	479	24	1	δ C-S-O
41	466 m	467 (33)	456	52	3	ω SO <sub>2</sub>
42	.....	371 (38)	363	2	0	ρ CF <sub>3</sub>
43	.....	366 h	350	0	1	ρ SO <sub>2</sub> -O
44	.....	318 (6)	339	1	2	ρ SO <sub>2</sub>
45	.....	310 sh	310	2	1	tω S O <sub>2</sub>
46	.....	278 (8)	272	2	6	tω S(17)O <sub>2</sub>

47	.....	245 (8)	250	0	1	$\delta$ C-S-O
48	.....	211 (4)	234	4	1	$\delta$ S-O-C
49	.....	148(4)	227	1	2	$\delta$ C(1)SC
50	.....	125(1)	202	1	0	$\tau$ C(18)-S
51	.....	107(1)	170	0	2	$\tau$ CH <sub>3</sub>
52	.....	.....	137	7	0	$\tau$ C-SO <sub>2</sub>
53	.....	.....	90	3	0	$\tau$ C-O
54	.....	.....	74	3	0	$\tau$ C-C
55	.....	.....	48	1	0	$\tau$ S-O
56	.....	.....	40	2	0	$\tau$ C-S
57	.....	.....	24	0	0	$\tau$ CF <sub>3</sub>

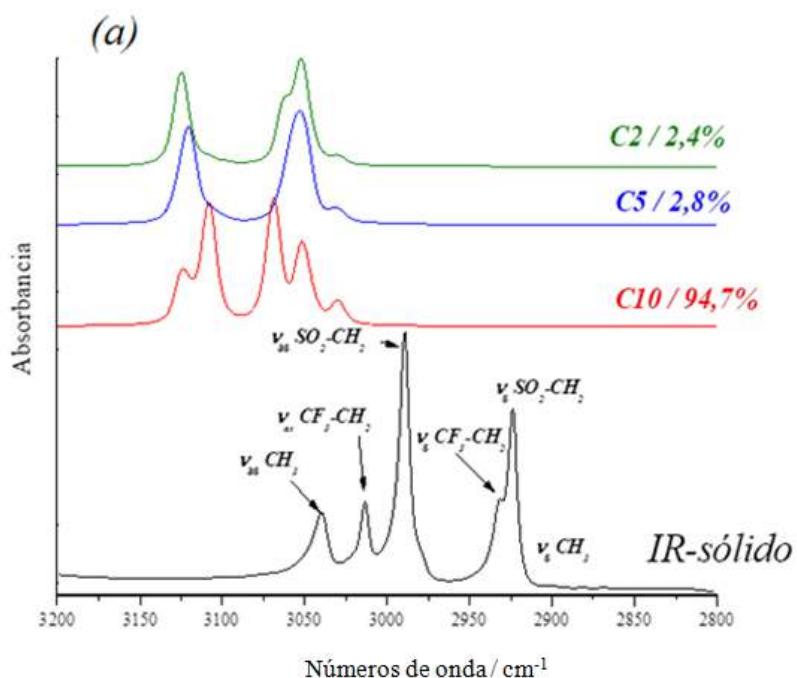
<sup>a</sup>Intensidad de bandas: vs, muy fuerte; s, fuerte; m, medio; w, débil; vw, muy débil y sh, hombro.

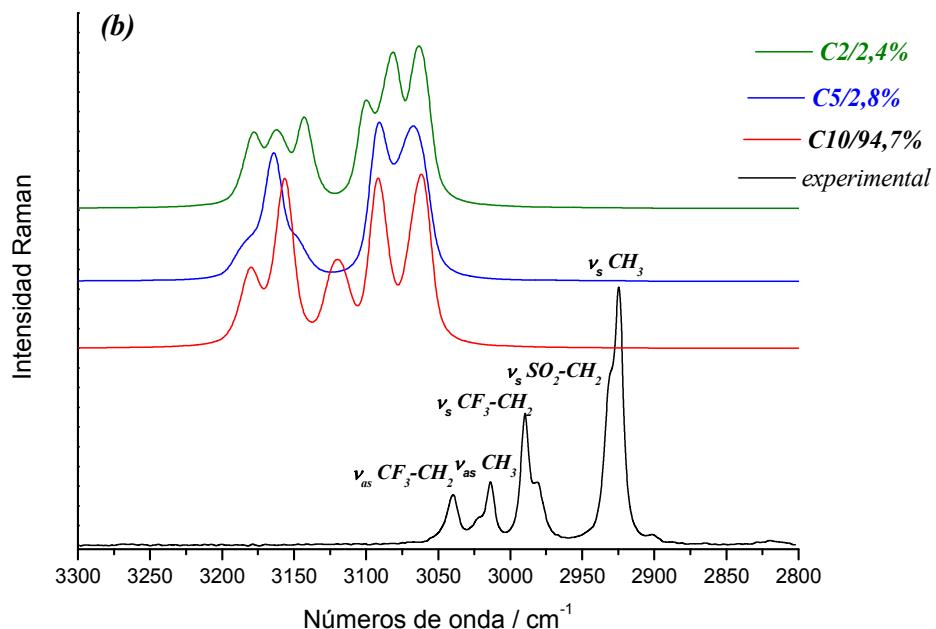
<sup>b</sup>Intensidades relativas entre paréntesis.

<sup>c</sup>Del campo de fuerzas mecano cuántico escalado (Ver texto para definición).

<sup>d</sup>Unidades en km mol<sup>-1</sup>.

<sup>e</sup>Unidades en Å<sup>4</sup> (amu)<sup>-1</sup>.

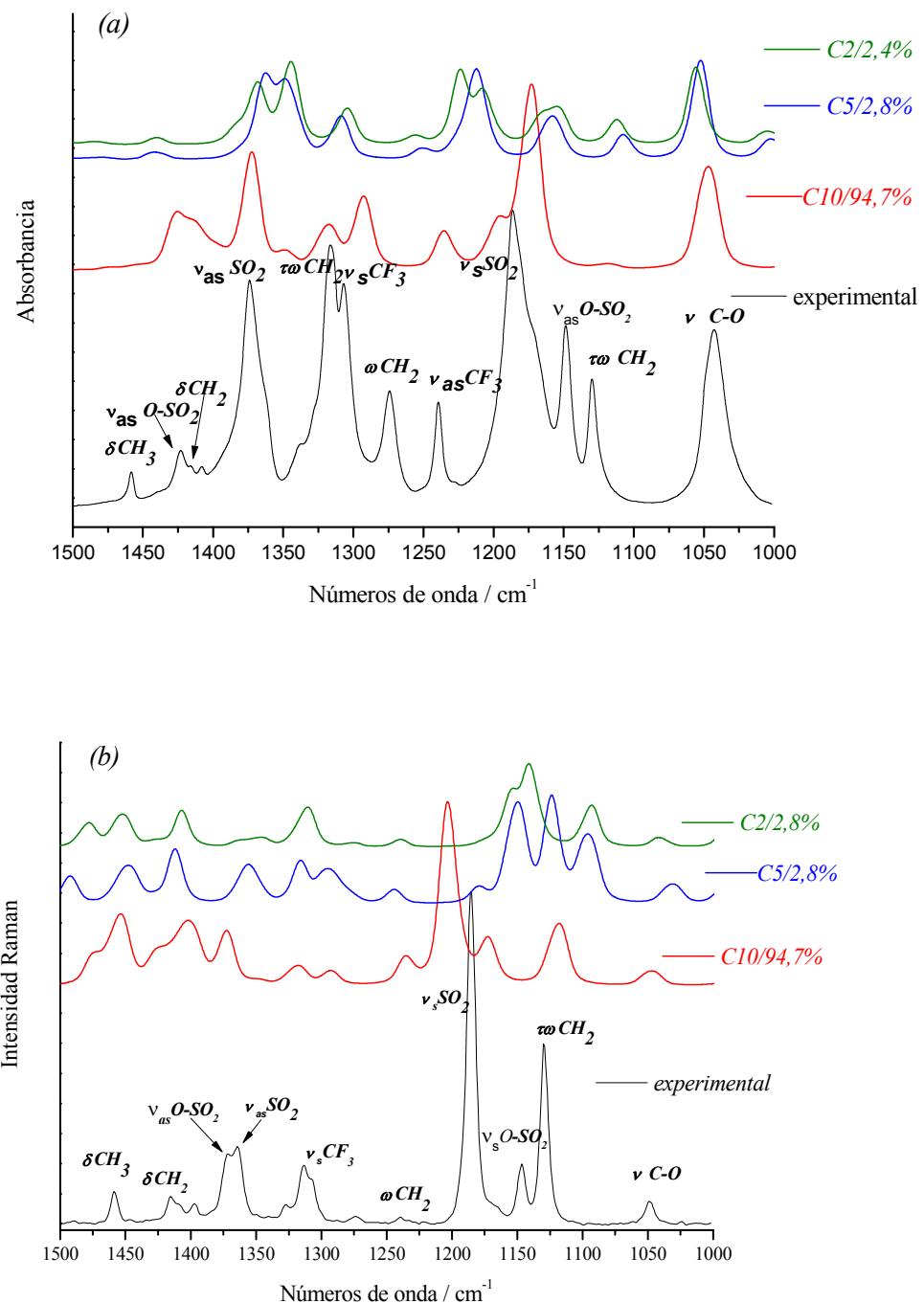




**Figura VI.5a. y VI.5b.** Espectros FTIR y Raman teóricos y experimentales del TFMSMS en la zona de  $3000\text{ cm}^{-1}$

En la zona de  $3000\text{ cm}^{-1}$  se encuentran los modos de estiramiento C-H. Como se observa en la **Tabla VI.3.** y **Figura VI.5a., VI.5b.** en la zona de  $3000\text{ cm}^{-1}$  la diferencia en la posición de las bandas para los estiramientos de los grupos  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  se hace más evidente respecto a los valores experimentales ya que el cálculo sobreestima los valores de las frecuencias.

La sobreestimación de las frecuencias para los modos de estiramiento del C-H se debe a los efectos de la anarmonicidad y eventualmente por el efecto de la Resonancia de Fermi. En el espectro de la sustancia en el estado sólido se observa una banda localizada en  $3022\text{ cm}^{-1}$  en el Raman y en  $2989\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de infrarrojo que son asignados a los modos de estiramientos antisimétricos, mientras el estiramiento simétrico del grupo  $\text{CH}_3$  aparece en  $2929\text{ cm}^{-1}$  y  $2924\text{ cm}^{-1}$  en infrarrojo y Raman respectivamente. Los estiramientos antisimétricos de los grupos de  $\text{CH}_2$  se ubican a  $3040\text{ cm}^{-1}$  y  $3013\text{ cm}^{-1}$ ; los simétricos en  $2931$  y  $2980\text{ cm}^{-1}$  en infrarrojo y raman respectivamente. Esta asignación se corresponde con las bandas que aparecen en el espectro calculado para el confórmero C10, como se puede ver en la **Figura VI.5a. VI.5b.** (no se observan bandas correspondientes a los conformeros C5 y C2).



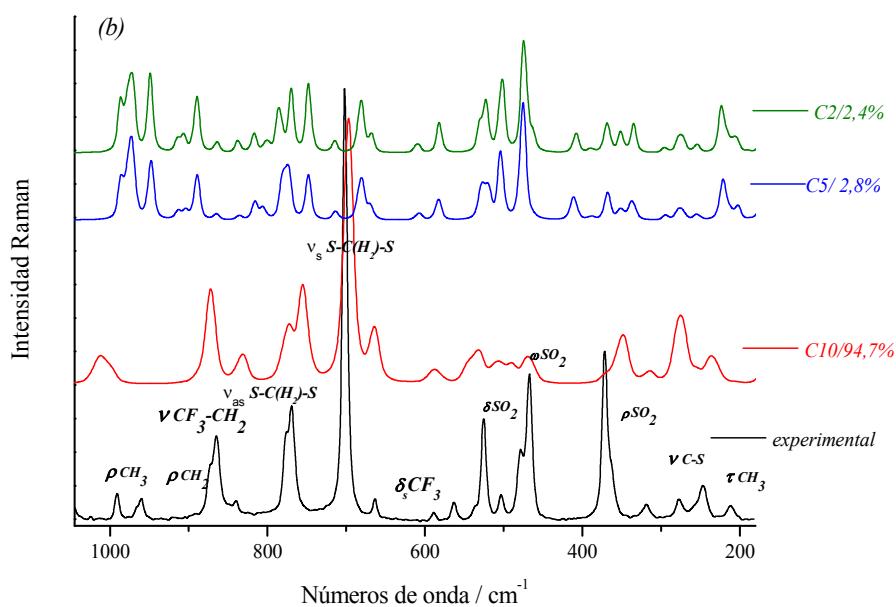
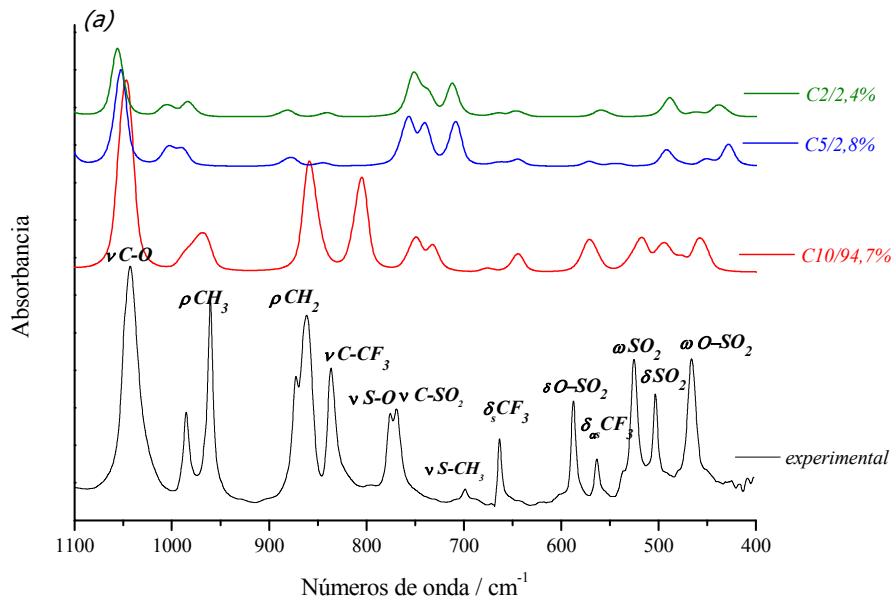
**Figura VI.6a. y VI.6b.** Espectros FTIR y Raman teóricos y experimentales del TFMSMS en la región de 1500-1000  $\text{cm}^{-1}$

En la zona entre 1500-1000  $\text{cm}^{-1}$  se presentan bandas características de estiramientos de los grupos  $\text{CF}_3$  y  $\text{SO}_2$  (**Figura VI.6a.** y **VI.5b.**). Las bandas del modo de estiramiento antisimétrico del grupo  $\text{CF}_3$  aparecen en 1239 y 1173  $\text{cm}^{-1}$ , fuertemente solapadas en el espectro Raman del sólido con la banda de estiramiento simétrico del grupo  $\text{SO}_2$ . Para el modo simétrico ya fue asignada la banda que aparece en el espectro Raman en 1186  $\text{cm}^{-1}$ . En este caso la asignación experimental concuerda con los resultados obtenidos de los cálculos, donde el  $\nu \text{ CF}_3$  simétrico <  $\nu \text{ CF}_3$  antisimétrico. La diferencia entre los valores de frecuencias entre los dos modos concuerda con la diferencia observada en el 2, 2, 2- trifluorometansulfonato de trifluoroetilo  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$  <sup>[13]</sup> y con las predicciones teóricas.

Los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico del  $\text{SO}_2$  aparecen en las regiones de 1467- 1357 y 1187 – 1140  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente en moléculas relacionadas. En esta molécula el grupo  $\text{SO}_2$  aparece claramente diferenciado vibracionalmente, en el caso de cuando está como sulfonato  $\text{O-SO}_2$  y como sulfona  $\text{SO}_2$ .

La intensa banda localizada en 1374  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro FTIR es asignada al modo de estiramiento antisimétrico  $\text{SO}_2$ , mientras que la banda que se presenta en el espectro Raman en 1147  $\text{cm}^{-1}$  y que se observa en el FTIR en 1148  $\text{cm}^{-1}$ , es asignada al modo del estiramiento simétrico. Estos modos se observaron en moléculas de fórmula  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{X}$  <sup>[13]</sup>.

Para la sulfona en los espectros de infrarrojo y Raman del TFMSMS se observan dos bandas en 1364 y 1183  $\text{cm}^{-1}$  que son asignadas a los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico respectivamente. Este comportamiento vibracional ya se observó en otras moléculas estudiadas en esta Tesis como el Clomesone (Capítulo V).



**Figuras VI.7a. y VI.7b.** Espectros FTIR (a) y Raman (b) teóricos y experimentales del TFMSMS en la región de 1100-100 cm<sup>-1</sup>

En las **Figuras VI.7a. y VI.7b.** aparecen los modos de vibración de los estiramientos C-O, C-C y S-O ellos se presentan en 1040, 836 y 775 cm<sup>-1</sup> respectivamente, en el

espectro FTIR. Cada una de las descripciones estuvo basada en el análisis de los desplazamientos atómicos y por comparación con el Clomesone (Capítulo V de esta tesis).

El modo de estiramiento del enlace C-S aparece a diferentes números de onda que dependen del entorno en que se encuentran, se observa la banda en 769 cm<sup>-1</sup> que corresponde al  $\nu$  C-SO<sub>2</sub> y  $\nu$  S-CH<sub>2</sub>, mientras que la banda correspondiente al modo  $\nu$  S-CH<sub>3</sub> aparece en 698 cm<sup>-1</sup> y 701 en infrarrojo y Raman respectivamente.

## VI.5. Análisis de NBO

Para complementar el estudio estructural y conformacional del **TFMSMS** se realizó el análisis de las energías de interacción donante → acceptor mediante la aproximación de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) <sup>[15]</sup>. Las principales energías de interacción que se establecen entre los orbitales fueron calculadas para el nivel B3LYP/6-311G (3df) y se muestran en la **Tabla VI.4**.

De las interacciones más importantes que tenemos se puede observar las deslocalización del par libre de electrones de los átomos de O12 al orbital  $\sigma^*$  S(17)-C(1),  $\sigma^*$  S(17)-C(5) y  $\sigma^*$  S(18)-C(5); y una donación de electrones sigma que influye en los ángulos diedros C(1)-S(17)-C(5)-S(18) y S(17)-C(5)-S(18)-O(12) de la molécula en el que se encuentran involucrados dichos átomos. Siendo la mayor interacción hiperconjugativa la que se presenta de los átomos de O (13, 14, 15, 16) hacia los orbitales  $\sigma^*$  S(18)-C(5) y  $\sigma^*$  S(17)-C(5), ésto tiene como consecuencia una mayor población de estos orbitales antienlazantes, una mayor distancia de enlace (**Tabla VI.5.**) y experimentalmente se observa que su estiramiento  $\nu$  C-S aparece a una frecuencia menor que la del enlace C(1)-S(17). Otra interacción influyente también en la estructura de la molécula es debida a LP ( $\pi$ ) O (15/16) →  $\sigma^*$  S(18)-O(12) con un valor promedio de 130,0 kJ mol<sup>-1</sup> siendo responsable de mayor deslocalización electrónica en el grupo sulfonato.

Existen enlaces de hidrógeno intermoleculares de carácter débil entre los átomos de O (13, 14, 15, 16) y los átomos de Hidrógeno de los grupos CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, las energías involucradas en estos enlaces están en valores de 2, 4 kJ mol<sup>-1</sup>.

**Tabla VI.4.** Interacciones hiperconjugativas calculadas con el nivel B3LYP/6-311G (3df) usando el análisis de NBO.

Donor ( <i>i</i> ) → Acceptor ( <i>j</i> ) <sup>a</sup>	ΔE / KJ/mol
LP(σ)O(12) → σ* S(18)-O(15)	14,13
LP(σ)O(12) → σ* S(18)-O(16)	6,48
LP(π)O(12) → σ* C(5)-S(17)	5,52
LP(π)O(12) → σ* C(5)-S(18)	21,40
LP(π)O(12) → σ* C(8)-C(11)	26,38
LP(π)O(12) → σ* C(8)-F(21)	4,43
LP(π)O(12) → σ* S(18)-O(15)	2,59
LP(π)O(12) → σ* S(18)-O(16)	15,30
LP(σ)O(15) → σ* C(5)-S(18)	4,64
LP(σ)O(15) → σ* S(18)-O(16)	7,27
LP(π)O(15) → σ* C(8)-H(10)	2,42
LP(π)O(15) → σ* C(5)-S(18)	87,95
LP(π)O(15) → σ* S(18)-O(16)	90,96
LP(π)O(15) → σ* S(18)-O(12)	139,24
LP(σ)O(16) → σ* C(5)-S(18)	3,68
LP(σ)O(16) → σ* S(18)-O(15)	6,86
LP(π)O(16) → σ* C(5)-H(7)	3,97
LP(π)O(16) → σ* C(5)-S(18)	81,76
LP(π)O(16) → σ* S(18)-O(15)	91,42
LP(π)O(16) → σ* S(18)-O(12)	128,66
LP(σ)O(13) → σ* C(1)-S(17)	3,85
LP(σ)O(13) → σ* C(5)-S(17)	2,72
LP(σ)O(13) → σ* S(17)-O(14)	5,85
LP(π)O(13) → σ* C(1)-H(3)	3,51
LP(π)O(13) → σ* C(1)-S(17)	81,64
LP(π)O(13) → σ* C(5)-S(17)	104,04

LP( $\pi$ )O(13) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(17)-O(14)	95,10
LP( $\sigma$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(1)-S(17)	3,51
LP( $\sigma$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5)-S(17)	2,67
LP( $\sigma$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(17)-O(13)	5,43
LP( $\pi$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(1)-H(2)	3,80
LP( $\pi$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(1)-S(17)	80,05
LP( $\pi$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5)-S(17)	92,04
LP( $\pi$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5)-S(18)	9,66
LP( $\pi$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(17)-O(14)	93,05
LP( $\pi$ )F $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(8)-C(11) <sub>promedio</sub>	29,26

<sup>a</sup> Ver Fig. VI:2 para la numeración de los átomos. LP :pares libres para cada átomo específico.

**Tabla VI.5.** Población electrónica de Orbitales Naturales de Enlace, distancias de enlace (Å) y cargas atómicas (NPA) del TFMSMS calculadas con el nivel de teoría B3LYP / 6-311G(3df).

<b>r C(1)-S(17)</b>	<b>1,781</b>
$\sigma$ C(1)-S(17)	1,97951
$\sigma^*$ C(1)-S(17)	0,16791
NPA	C(-0,78) S(2,17)
<b>r C(5)-S(17)</b>	<b>1,816</b>
$\sigma$ C(5)-S(17)	1,97265
$\sigma^*$ C(5)-S(17)	0,22167
NPA	C(-0,86) S(2,17)
<b>r C(5)-S(18)</b>	<b>1,816</b>
$\sigma$ C(5)-S(17)	1,97109
$\sigma^*$ C(5)-S(17)	0,19752
NPA	C(-0,86) S(2,41)
<b>r S(18)-O(12)</b>	<b>1,592</b>
$\sigma$ S(18)-O(12)	1,97774
$\sigma^*$ S(18)-O(12)	0,13583
NPA	S(2,41) O(-0,75)

<b>r C(8)-O(12)</b>	<b>1,520</b>
$\sigma$ C(8)-O(12)	1,98921
$\sigma^*$ C(8)-O(12)	0,02446
NPA	C(-0,10) O(-0,75)

## VI.6. Análisis de AIM

La teoría cuántica de los átomos en moléculas (AIM) de Bader <sup>[16-17]</sup> ha demostrado ser útil en la caracterización de enlaces, a través de un análisis topológico de la densidad de carga electrónica y su Laplaciano en el punto crítico del enlace. La naturaleza de la interacción de enlace se puede determinar analizando la densidad de carga  $\rho$  (r) y su Laplaciano  $\nabla^2\rho$  en el punto crítico de enlace (BCP), y a través de las propiedades de los átomos, que se obtienen integrando la densidad de carga sobre la cuenca atómica.

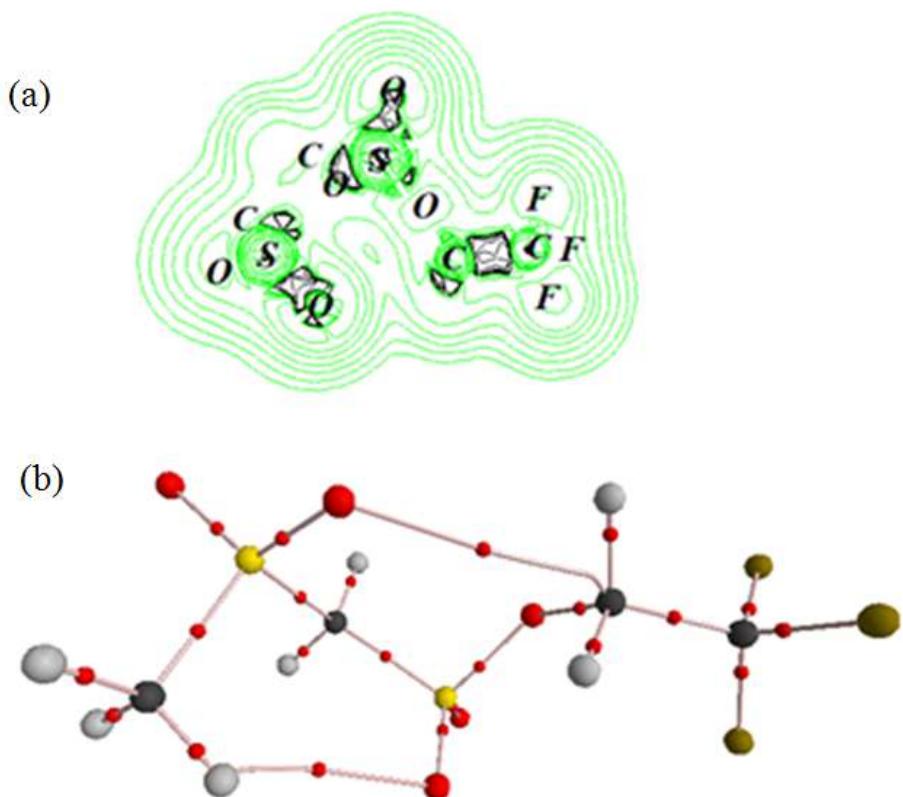
La **Tabla VI.6.** muestra las propiedades de la densidad de carga electrónica en algunos BCP seleccionados de la molécula estudiada.(Estos valores se calcularon a partir de la estructura optimizada con B3LYP/6-311G(3df)).

En la **Figura VI.8a.** los círculos grandes corresponden a grupos atractores o (3, -3) puntos críticos nucleares (NBP, atribuídos a las posiciones de los núcleos atómicos), las líneas que conectan los núcleos son los PA y los círculos pequeños son el BCP o (3, -1) puntos críticos (**Figura VI.8b**), obtenidos del análisis topológico de la densidad electrónica.

Los valores de  $\rho$  (r) y  $\nabla^2\rho$  (r) para los enlaces CC, CS, SO, CF y S=O son típicos de una interacción compartida o covalente, que está dominada por una contracción de  $\rho$  (r) hacia el enlace, lo que lleva a su acumulación en la región internuclear. Los valores de  $\rho$  (r) están dentro del rango (0,177 – 0,323) au y  $\nabla^2\rho$  (r) están en el rango (-0,130 y-0,860) au. Llama la atención el alto valor de la densidad electrónica del enlace C-C y un valor muy positivo de valor  $|\lambda_1|/\lambda_3$  indicando un enlace donde las cargas están equitativamente repartidas, con un alto grado de covalencia.

La **Tabla VI.6.** muestra las propiedades topológicas y energéticas para dos enlaces de hidrógeno intramoleculares localizados. $\rho$  (r) y  $\nabla^2\rho$  (r) están en los rangos (0,00625 / 0,01199) y (0,2238 / 0,04900) y son ambos positivos siendo típico de enlaces de

hidrógeno débiles. La densidad de carga y el Laplaciano se encuentran dentro del rango propuesto por Koch y Popelier<sup>[18]</sup> para las interacciones del enlace H, es decir, 0,002–0,034 au y 0,024–0,139 au para la densidad de carga y Laplaciano, respectivamente. En el caso del TFMSMS los resultados predicen un contacto de enlace intramolecular estabilizador que involucra O(16)—H-C(1) y O(14)---H-C(8) con una densidad de enlace muy baja y el Laplaciano en un valor positivo pero muy bajo. Esto indica, además de las bajas energías de deslocalización reportadas (**Tabla VI.6.**) que estos enlaces intramoleculares son débiles.



**Figura VI.8a.** Mapa de contorno del Laplaciano, que muestra la misma orientación de la molécula, los átomos en el mismo plano se indican mediante círculos.

**Figura VI.8b.** Gráfico topológico que muestra las rutas de enlace y anillo (líneas continuas que se unen a átomos adyacentes y también aquellos involucrados en interacciones de enlaces de hidrógeno) y puntos críticos de enlace y anillo.

**Tabla VI.6.** Propiedades topológicas locales de la densidad de carga de electrones (en au) en los puntos críticos de enlace en la región intermolecular para TFMSMS.

Enlace	$\rho(\mathbf{r})(\text{u.a})$	$\nabla^2(\rho)(\text{u.a})$	$ \lambda_1 /\lambda_3^c$
C(1)-S(17)	0,209	-0,424	1,250
C(5)-S(17)	0,197	-0,380	1,192
S(18)-C(5)	0,205	-0,402	1,227
C(8)-C(11)	0,270	-0,700	1,365
O(12)-S(18)	0,234	-0,054	0,562
C(8)-O(12)	0,238	-0,404	0,956
S(18)=O(15)	0,326	-0,888	0,291
S(18)=O(16)	0,319	-0,816	0,300
O(16)—H-C(1)	0,011	-0,036	0,180
S(17)=O(13)	0,305	-0,732	0,311
S(17)=O(14)	0,313	-0,766	0,307
O(14)---H-C(8)	0,008	0,036	0,095
C(11)-F <sub>promedio</sub>	0,290	-0,498	0,784

**VI.7. Referencias**

1. D. J. Dykes, W. R. Waud, S. D. Harrison, Jr., W. R. Laster, Jr., D. P. Griswold, Jr., Y. F. Shealy and J. A. Montgomery, *Cancer Research.*, 1989, 49, 1182-1186.
2. W. P. Tong, K. W. Kohn and D. B. Ludlum, *Cancer Res.*, 1982, 42, 4460-4464.
3. C. T. Combar, W. P. Tong and D. B. Ludlum, *Biochem. Pharmacol.*, 1980, 29, 2639-2643.
4. G. P. Wheeler, B. J. Bowden and R. F. Struck, *Cancer Res.*, 1975, 35, 2974-2984.
5. N. W. Gibson, J. A. Hartley, J. M. Strong and K. W. Kohn, *Cancer Res.*, 1986, 46, 553-557.
6. Y. Fulmer Shealy, C. A. Krauth, R. F. Struck, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 1168-1173.
7. W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1972, 56, 2257-2261.
8. P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta.*, 1973, 8, 213-222.
9. M. S. Gordon, *Chem. Phys. Lett.*, 1980, 76, 3654-3665.
10. A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, 1980, 72, 5639-5648.

## CAPITULO VI



11. R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1980, 72, 650-654.
12. M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 1984, 80, 3265-3269.  
C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 785-789.
13. M. E. Tuttolomondo, L. E. Fernández, A. Navarro, E .L. Varetti and A. Ben Altabef. *Spectrochim. Acta A*, 60 , 611, 2004.
14. M. E. Tuttolomondo, A. Navarro, E. L. Varetti and A. Ben Altabef., *Spectrochim Acta A*, 61, 697, 2004.
15. E.D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter and F. F. Weinhold, NBO 3.1 Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 1996.
16. R.F.W. Bader, *Atoms in and Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, 1990.
17. F. Biegler-König and J. Schönbohm, AIM 2000 version 2.0, University of Applied Science, Bielefeld, Germany, 2002.
18. U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.*, 1995, 99 (24), 9747-9754.

## CAPITULO VII

$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$



**Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, BMSMS****VII.1. Introducción**

Las sulfonas son agentes ampliamente estudiados por sus diversas propiedades. Metilsulfonilmetano (MSM) se encuentra en pequeñas cantidades en muchos alimentos, incluyendo leche no pasteurizada, granos, carne, huevos y pescados [1-3].

El interés en el Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, surge como parte del estudio de la familia de sulfonas y sulfonatos [4-6]. La síntesis de este compuesto fue realizada en base a una modificación de la reportada en la literatura [7].

Se presenta en este capítulo el análisis estructural y vibracional. Además se realizó una comparación entre los parámetros geométricos experimentales y los teóricos obtenidos de la optimización de BMSMS con diferentes combinaciones de métodos y conjuntos de funciones base, y una comparación con las sulfonas CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>X (X= F, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) [4-6] estudiadas previamente por nuestro grupo de investigación. Para la asignación de los modos fundamentales de esta molécula, se tuvo en cuenta la asignación correspondiente de moléculas relacionadas y las frecuencias calculadas al nivel B3LYP /6-311G (3df).

**VII.2. Síntesis**

Para la síntesis se necesitaron los siguientes reactivos:

- a Et<sub>3</sub>N, Trietilamina.
- b CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Cloruro de Metansulfonilo,
- c CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Acetato de Etilo,
- d CH<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>, Diclorometano,
- e CHCl<sub>3</sub>, Cloroformo.

Se prepararon mezclas de acetonitrilo con los reactivos; las cantidades usadas fueron de 0,66 moles del reactivo a en 3 mL de acetonitrilo; 0,44 moles de b en 18 mL de acetonitrilo y del reactivo c se mezclaron 0,44 moles en 1,3 mL de acetonitrilo.

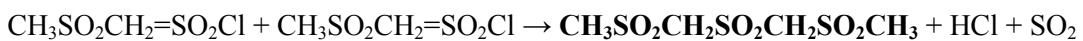
## CAPITULO VII



En un baño de entre -30 °C a -40 °C se colocó la solución de trietilamina Et<sub>3</sub>N en un balón. Mientras esta solución se agitaba se agregó gota a gota la solución de cloruro de metansulfonilo cuidando que la temperatura no supere los -30 °C; ya que esta temperatura es indispensable para la formación del intermediario CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>=SO<sub>2</sub>Cl.



Después de dos horas de agitación se formó un precipitado de color blanco que es el clorhidrato de trietilamina (Et<sub>3</sub>NHCl) el cual se eliminó por filtración; al sobrenadante de coloración naranja-rojiza se le extrajo el solvente en el rotavapor obteniendo así un sólido de color blanco, el cual fue lavado con ciclo hexano y recristalizado en cloroformo.



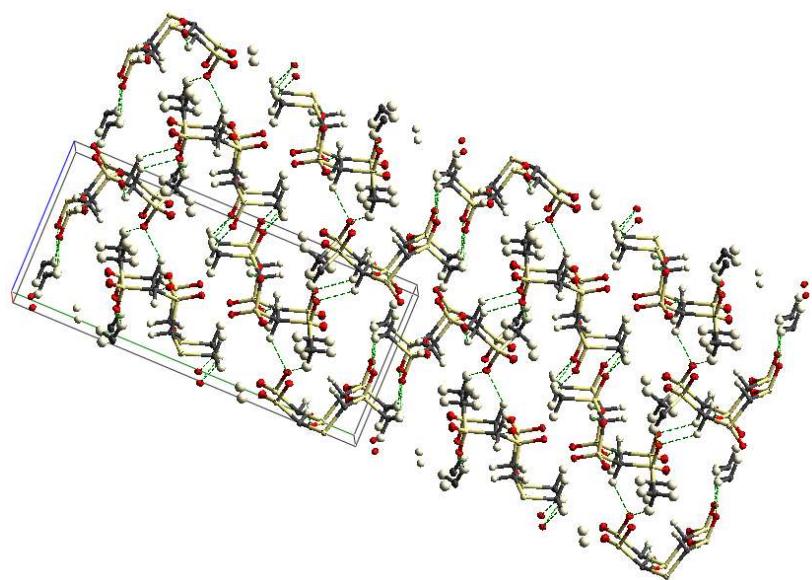
### VII.3. Determinación estructural por difracción de Rayos X

La estructura del **BMSM** en estado sólido se determinó por métodos de difracción de Rayos X. El compuesto cristaliza en el grupo espacial P21/n con  $a = 5,6950$  (5),  $b = 19,6597$  (8),  $c = 8,6184$  (9) Å,  $\alpha, \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 96,076$  (8)°,  $V_{\text{celda unidad}} = 959,513$  Å<sup>3</sup> y  $Z = 4$  moléculas por unidad de célula. (**Figura VII.1.**). La molécula puede verse como una hélice de un giro de aproximadamente 7.13 Å estabilizada además por débiles enlaces CH---O intramoleculares, (**Tabla VII.1.**, **Figura VII.2.**).

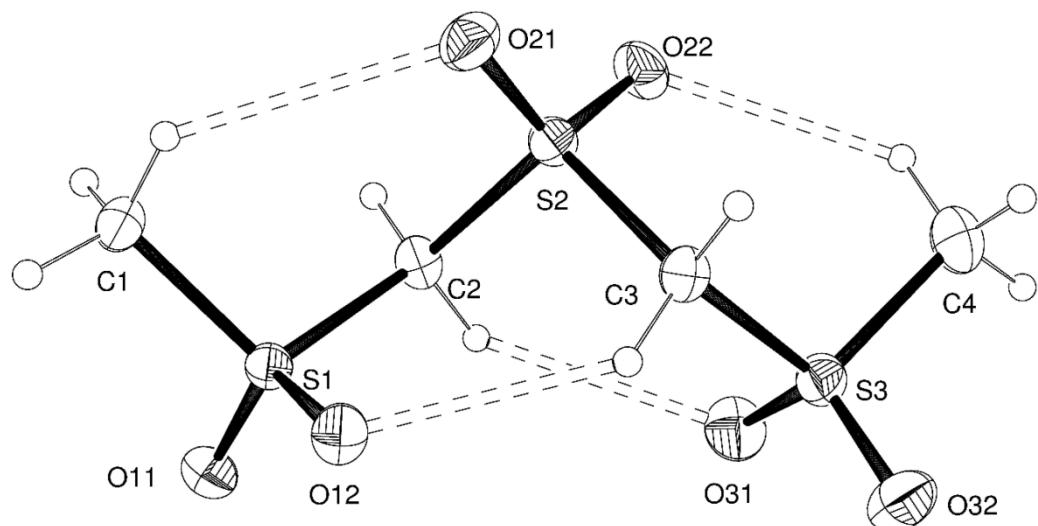
**TablaVII.1.** Datos cristalográficos y estructura refinada para el BMSMS

Formula empirica	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub>
Peso Formula	250,30
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinic
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
Dimension de la celda unidad	<i>a</i> = 5,6950(5) Å <i>b</i> = 19,660(2) Å <i>c</i> = 8,6184(9) Å $\beta$ = 96,076(8)°
Volumen	959,5(2) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	1,733 Mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de Absorcion	0,768 mm <sup>-1</sup>
F(000)	520
9- rango de la colección de datos	3,154 to 29,181°.
Index rangos	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 7, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 25, -8 ≤ <i>l</i> ≤ 10
Reflecciones Colectadas	4092
Reflecciones Independientes	2103 [R(int) = 0,0321]
Reflecciones Observadas [I > 2σ(I)]	0,0436
Completa a θ = 25,242°	99,7%
Metodo Refinado	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parametros	2103 / 0 / 136
Ajuste sobre F <sup>2</sup>	1,148
Indice Final R [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0436, wR2 = 0,0945
Indice R	R1 = 0,0553, wR2 = 0,1019

<sup>a</sup>R<sub>I</sub>=Σ||F<sub>o</sub>|-|F<sub>c</sub>||/Σ|F<sub>o</sub>|, wR<sub>2</sub>=[Σw(|F<sub>o</sub>|<sup>2</sup>-|F<sub>c</sub>|<sup>2</sup>)<sup>2</sup>/Σw(|F<sub>o</sub>|<sup>2</sup>)<sup>2</sup>]<sup>1/2</sup>



**Figura VII.1.** Vista del empaquetamiento del cristal de **Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona**, marcando la celda unidad con las cuatro moléculas que la integran.



**Figura VII.2.** Estructura molecular de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  donde se muestran los enlace de hidrógeno intramoleculares y la numeración de los átomos en la molécula.

Las distancias de enlace y ángulos del **Bis (metilsulfonilmetil) Sulfona** están de acuerdo con lo reportado en las reglas de la Química Orgánica. Los átomos de H de metilo se

refinaron como grupos rígidos que se dejaron girar alrededor de los enlaces S-CH<sub>3</sub> para maximizar la suma de la densidad de electrones residual observada en sus posiciones calculadas. Como resultado, el grupo -CH<sub>2</sub> convergió a una conformación escalonada. Todos los grupos CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub> de la molécula presentan enlace de hidrógeno intramolecular, siendo el enlace C(3)-H---O(12) el que presenta un mejor solapamiento por su menor distancia y un mejor ángulo entre los átomos involucrados. Los diversos enlaces C-S presentes presentan una distancia de enlace diferente según la posición, así se observa que la menor distancia se encuentra para el enlace C(1)-S(1), que corresponde al átomo de carbono del grupo metilo.

La estructura cristalina del Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona se muestra en la **Figura VII.2**. Las correspondientes distancias y ángulos de enlace interatómico se resumen en las **Tablas VII.2., VII.3. y VII.4.** y en la **Tabla VII.5.** se muestran los enlaces de H que presenta este compuesto.

**Tabla VII.2.** Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] para el **BMSMS**.

Atomos	Distancia [Å]
C(1)-S(1)	1,738(3)
C(2)-S(2)	1,783(3)
C(2)-S(1)	1,789(3)
C(3)-S(3)	1,773(3)
C(3)-S(2)	1,781(3)
C(4)-S(3)	1,753(3)
O(11)-S(1)	1,433(2)
O(12)-S(1)	1,433(2)
O(21)-S(2)	1,424(2)
O(22)-S(2)	1,426(2)
O(31)-S(3)	1,431(2)
O(32)-S(3)	1,423(2)

**Tabla VII.3.** Ángulos de torsión [°] para el BMSMS

Átomos	Ángulos [°]
S(2)-C(2)-S(1)	117,2(2)
S(3)-C(3)-S(2)	117,2(2)
O(12)-S(1)-O(11)	117,6(1)
O(12)-S(1)-C(1)	109,6(1)
O(11)-S(1)-C(1)	109,9(2)
O(12)-S(1)-C(2)	107,0(1)
O(11)-S(1)-C(2)	105,9(1)
C(1)-S(1)-C(2)	106,1(2)
O(21)-S(2)-O(22)	119,5(1)
O(21)-S(2)-C(3)	106,1(1)
O(22)-S(2)-C(3)	108,2(2)
O(21)-S(2)-C(2)	109,8(2)
O(22)-S(2)-C(2)	106,3(1)
C(3)-S(2)-C(2)	106,3(2)
O(32)-S(3)-O(31)	118,1(2)
O(32)-S(3)-C(4)	109,5(2)
O(31)-S(3)-C(4)	109,2(2)
O(32)-S(3)-C(3)	106,3(2)
O(31)-S(3)-C(3)	107,7(2)
C(4)-S(3)-C(3)	105,3(2)

**Tabla VII.4.** Ángulos de torsión [°] para el BMSMS

Átomos	Ángulo diedro [°]
S(2)-C(2)-S(1)-O(12)	-41,1(2)
S(2)-C(2)-S(1)-O(11)	-167,4(2)
S(2)-C(2)-S(1)-C(1)	75,9(2)
S(3)-C(3)-S(2)-O(21)	-169,2(2)
S(3)-C(3)-S(2)-O(22)	-39,9(2)
S(3)-C(3)-S(2)-C(2)	74,0(2)
S(1)-C(2)-S(2)-O(21)	-44,7(2)
S(1)-C(2)-S(2)-O(22)	-175,3(2)
S(1)-C(2)-S(2)-C(3)	69,5(2)
S(2)-C(3)-S(3)-O(32)	-171,3(2)
S(2)-C(3)-S(3)-O(31)	-43,9(2)
S(2)-C(3)-S(3)-C(4)	72,5(2)

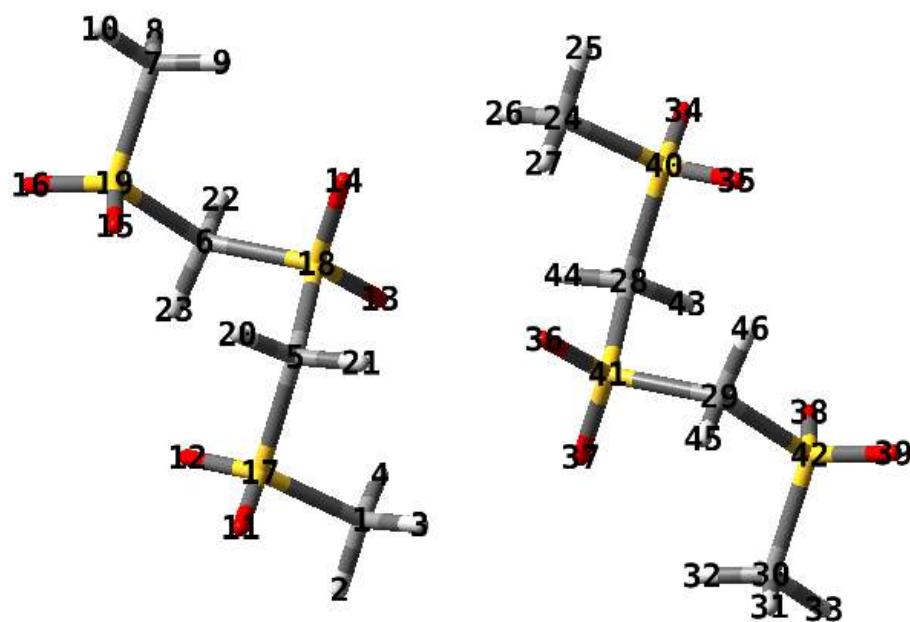
**TablaVII.5.** Distancias (Å) y ángulos (º) para los enlaces de Hidrógeno presentes en BMSMS.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)
C(1)-H(1A)...O(11)#1	0.96	2.58	3.396(4)	142.5
C(1)-H(1B)...O(21)	0.96	2.57	3.265(4)	129.5
C(1)-H(1C)...O(11)#2	0.96	2.66	3.438(4)	138.5
C(4)-H(4B)...O(22)	0.96	2.41	3.124(5)	131.1
C(2)-H(2A)...O(31)	0.94(3)	2.43(3)	3.175(4)	136(2)
C(2)-H(2B)...O(12)#3	0.93(3)	2.40(3)	3.117(3)	134(3)
C(3)-H(3A)...O(31)#4	0.88(3)	2.50(3)	3.192(4)	136(3)
C(3)-H(3B)...O(12)	0.94(3)	2.37(3)	3.081(4)	132(3)
C(3)-H(3B)...O(22)#5	0.94(3)	2.64(3)	3.315(3)	129(2)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: (#1) -x+1, -y+1, -z+2; (#2) -x, -y+1, -z+2; (#3) x+1,y,z; (#4) x-1/2,-y+3/2,z-1/2; (#5) x-1,y,z.

### VII.3. Cálculos realizados

A partir del dímero (**Figura VII.3.**) obtenido por difracción de Rayos X se realizó una comparación de los parámetros geométricos del sólido (**Tabla VII.6.**) con cálculos mecano cuánticos a diferentes niveles de teoría. Se calculó con el nivel B3LYP/6-311(3df), siguiendo el nivel de cálculo empleado para los compuestos estudiados en esta Tesis, siendo esta combinación (método/base) la adecuada para este tipo de compuestos



**Figura VII.3.** Estructura calculada para el dímero del **BMSMS**.

**Tabla VII.6.** Parámetros geométricos teóricos y experimentales de BMSMS

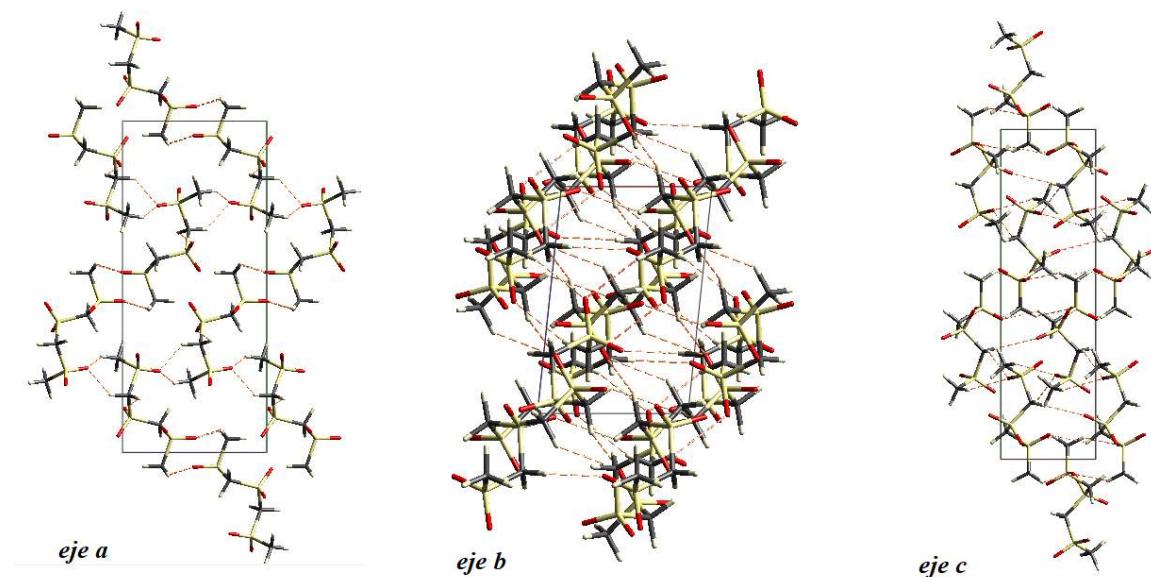
	X-ray/ 298K <sup>a</sup>	B3LYP / 6-311G(3df)	
Distancias/Å		Monómero	Dímero
C1-S1	1,738	1,780	1,776
S1-C2	1,789	1,815	1,821
C2-S2	1,783	1,805	1,799
S2-C3	1,780	1,804	1,802
C3-S3	1,773	1,814	1,817
S3-C4	1,753	1,781	1,781
S1=O	1,433	1,440	1,436/1,443
S2=O	1,425	1,440	1,443/1,444
S3=O	1,423/1,431	1,436/1,442	1,436/1,441
C1/4-H (CH <sub>3</sub> )	0,960	1,089	1,088
C2-H (CH <sub>2</sub> )	0,929/0,940	1,092	1,092
C3-H (CH <sub>2</sub> )	0,879/0,939	1,092	1,092
RMS/Å		0,06	0,059

Angulos/ <sup>o</sup>			
C1-S1-C2	106,1	105,2	105,9
S1-C2-S2	117,2	117,4	118,0
C2-S2-C3	106,3	105,0	106,0
S2-C3-S3	117,2	117,4	117,0
C3-S3-C4	105,3	105,1	105,1
O=S1=O	117,6	120,5	120,4
O=S2=O	119,5	119,8	118,6
O=S3=O	118,3	120,5	120,7
RMS/ <sup>o</sup>		0,425	0,425
Ángulos Diedros / <sup>o</sup>			
C1-S1-C2-S2	75,9	70,8	70,0
S1-C2-S2-C3	69,5	70,5	71,3
C2-S2-C3-S3	74,0	70,4	71,3
S2-C3-S3-C4	72,6	70,7	72,4
RMS/ <sup>o</sup>		2,9	2,7

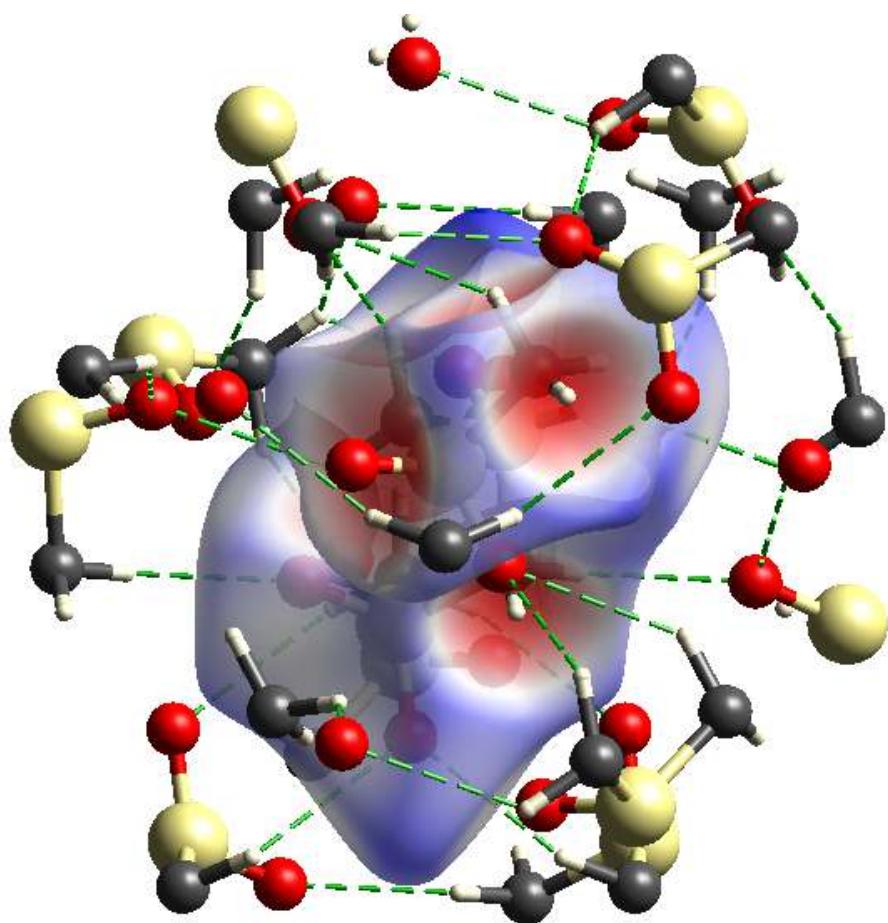
Para los ángulos diedros el valor más bajo de desviación media estándar, RMS, fue del nivel B3LYP/ 311G (3df) donde se observa una mayor discrepancia para el ángulo C1-S1-C2-S2 y C2-S2-C3-S3. Ésto es porque para calcular los parámetros geométricos sólo tomamos uno de los dímeros presentes en el cristal, y estos diedros están afectados por los enlaces de hidrógeno presentes en el mismo. Como se puede ver en la **Tabla VII.5.**, los enlaces de hidrógeno intermoleculares C(1)-H(1A)...O(11)#1, afectan al diedro que involucra al átomo de C1, este enlace no se contempló en el cálculo del dímero. La selección del dímero se debió a razones de costo computacional.

#### VII. 4. Superficies de Hirshfeld

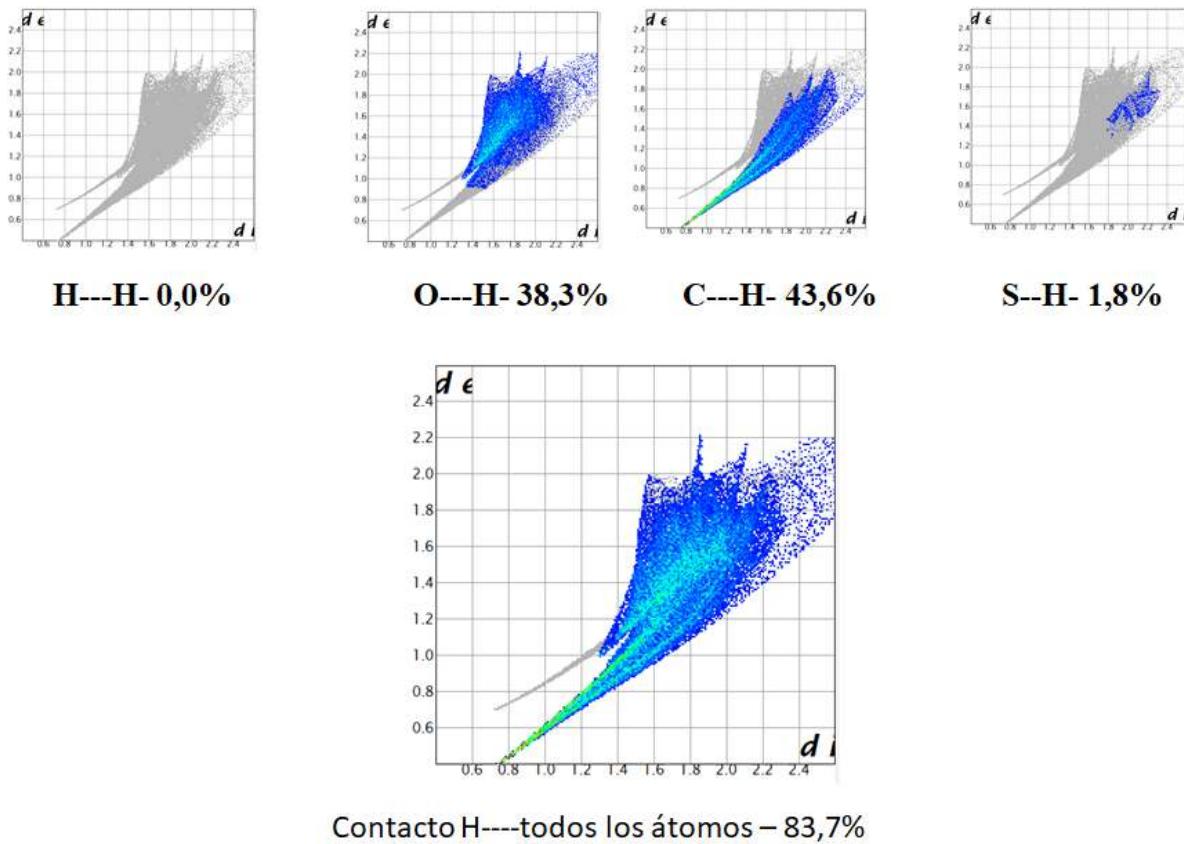
El análisis de las contribuciones de las interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino nos permitió justificar las desviaciones de los ángulos diedros C1-S1-C2-S2 y C2-S2-C3-S3 ( $\approx 5^{\circ}$ ) calculados en la molécula aislada con respecto a los datos obtenidos experimentalmente por DRX, por las interacciones de hidrógeno principalmente, antes descriptas.



**Figura VII.4.** Esquemas de la estructura cristalina a lo largo de los ejes a, b y c.



**Figura VII.5.** Vista de la superficie de Hirshfeld en dirección del eje c, se muestra las interacciones de hidrógeno intermoleculares.



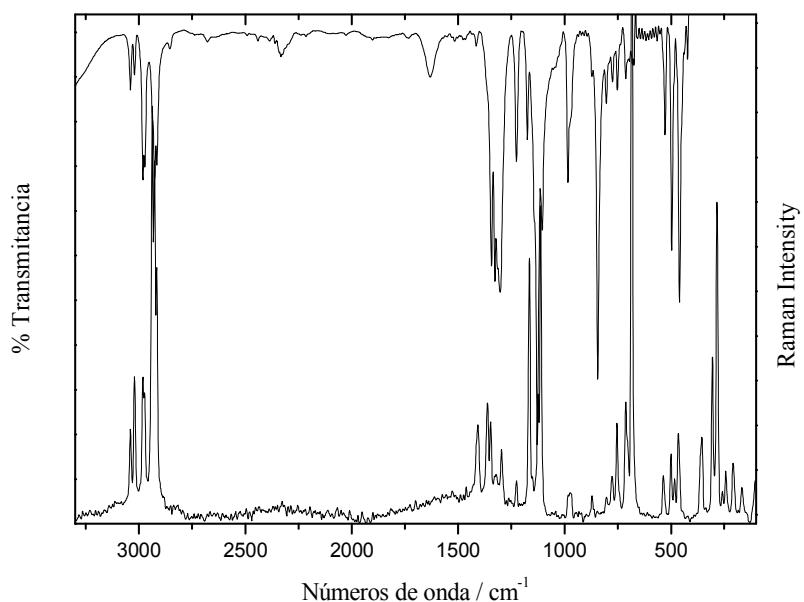
**Figura VII.6.** Fingersprint de las interacciones del átomo de hidrógeno con todos los átomos.

En la **Figura VII.4.** se observa una estructura en bicapas a lo largo de los ejes a, b y c del cristal, en ella podemos observar la estructura de hélice que forman las moléculas en el cristal. Los átomos de H están implicados en el enlace de hidrógeno intra e intermolecular. La bicapa se estabiliza principalmente mediante interacciones bifurcadas CH  $\cdots$  O. (**Figura VII.5.**).

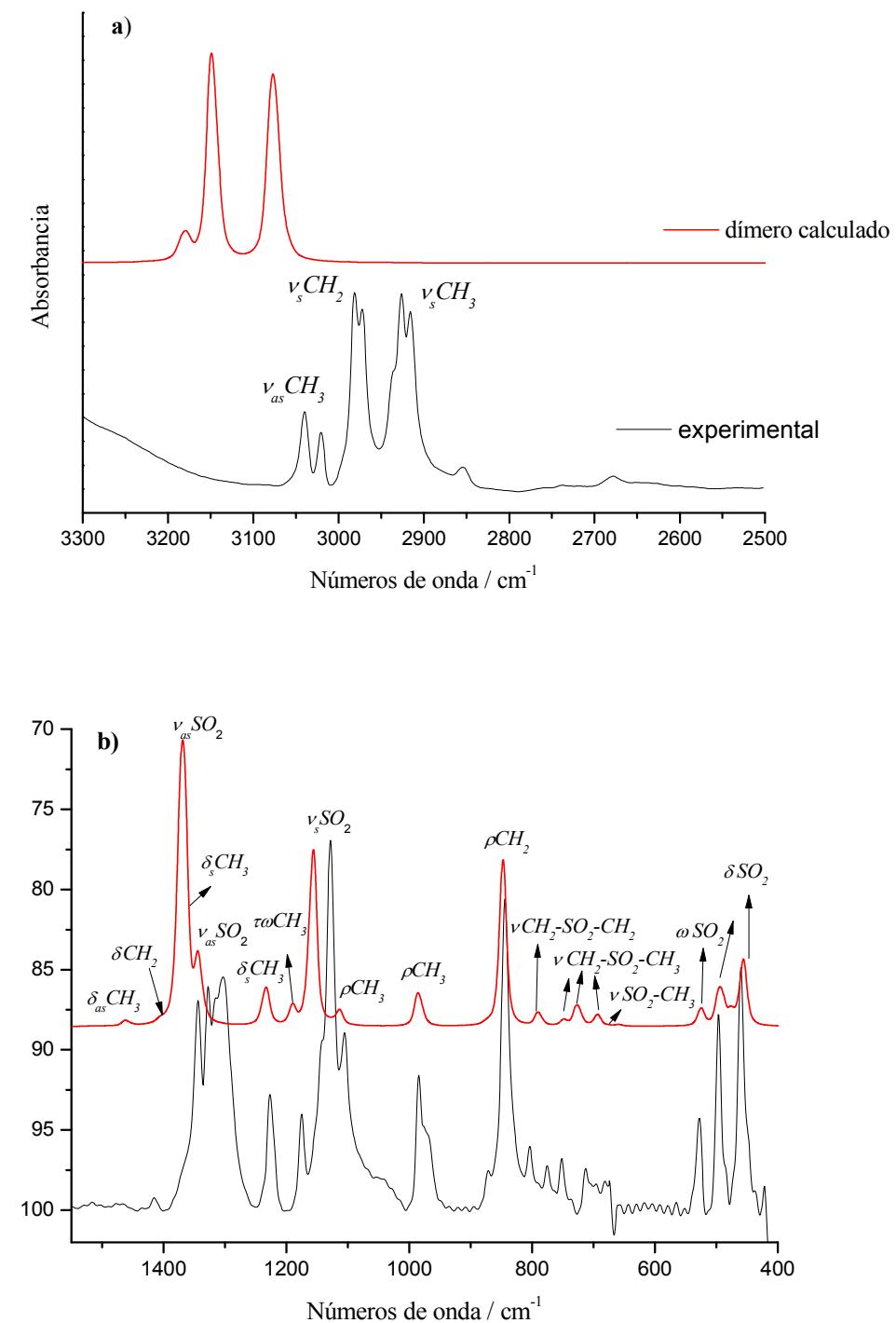
En la **Figura VII.6.** se presenta el Fingerprint de las interacciones del átomo de hidrógeno con todos los átomos, en la que la mitad son enlaces covalentes C-H, mientras que el 38% son enlaces de hidrógeno entre el átomo de H y el de O, con una distancia promedio de 2,50 Å. Se puede ver además que no existen enlaces H---H y que las interacciones H---S son despreciables.

**VII.5. Análisis vibracional.**

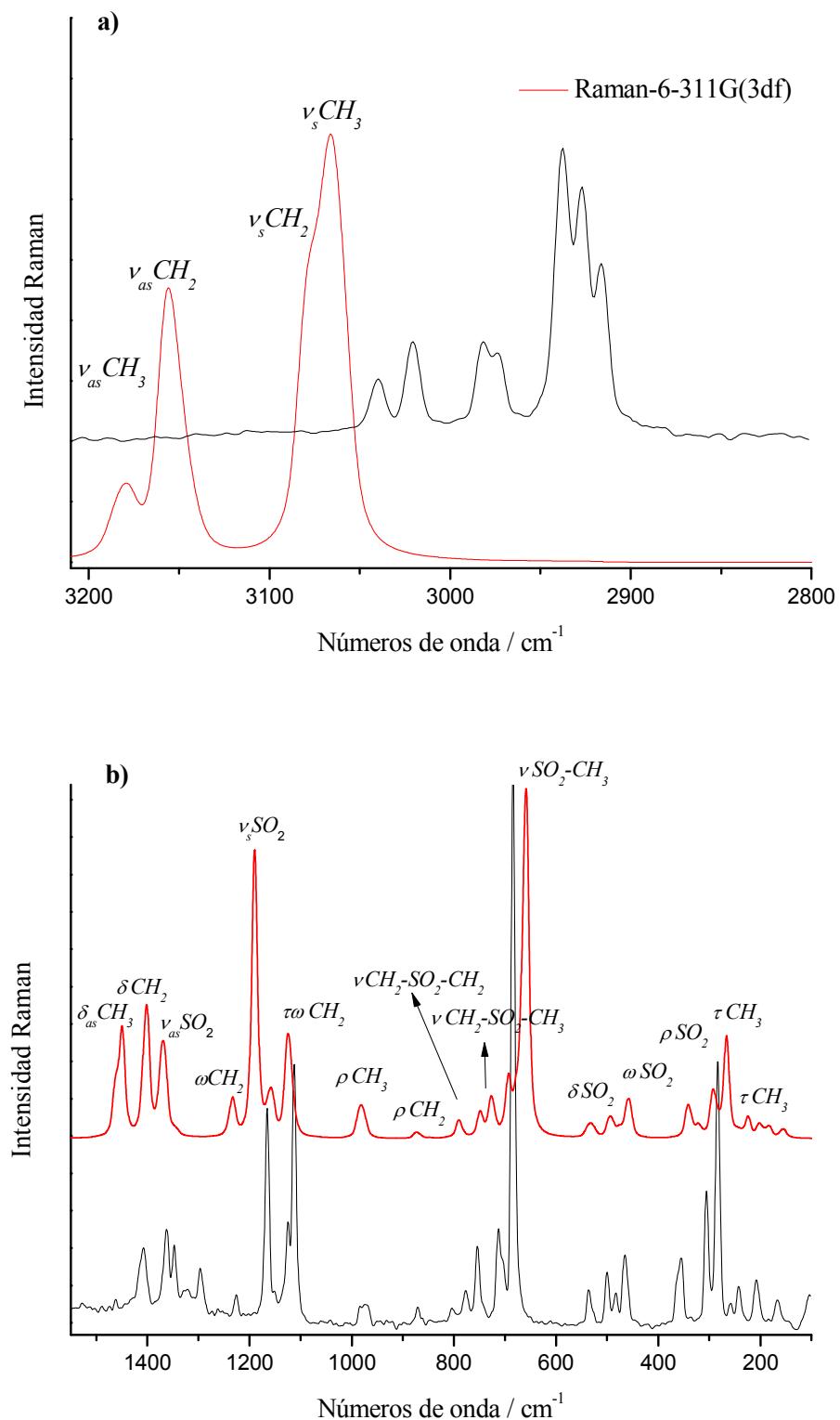
El compuesto **BMSMS** tiene 63 modos normales de vibración. Los datos experimentales se midieron para la muestra en el estado sólido, mientras que los cálculos se hicieron para un dímero aislado con B3LYP/6-311G (3df). Los espectros de infrarrojo y Raman experimentales de **BMSMS** se muestran en la **Figura VII.7**. En las **Figuras VII.8a. , VII.8b., VII.9a. VII.9b.** se presentan los espectros de infrarrojo y Raman experimentales y calculados (dímero) respectivamente. Se presenta una asignación probable del **BMSMS**. La asignación completa de los modos normales de vibración mostrada en la **Tabla VII.7.** se realizó por comparación con moléculas relacionadas<sup>[4-8]</sup> y con la ayuda de los cálculos teóricos.



**Figura VII.7.** Espectros de infrarrojo (arriba) y Raman (abajo) del Bis-(metilsulfonilmethyl) sulfona en estado sólido.



**Figura VII.8a. y VII.8b.** Espectros de infrarrojo experimental (negro) y calculado (rojo) para el Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona con la asignación probable.



**Figura VII.9a. y VII.9b.** Espectros Raman experimental (negro) y calculado (rojo) para el Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona con la asignación probable.

En la zona de 3000 cm<sup>-1</sup> se presentan los modos de estiramiento C-H. Se observan en el espectro Raman que los estiramientos antisimétrico y simétrico de los grupos CH<sub>3</sub> aparecen en 3040/3020 y en 2917 cm<sup>-1</sup> respectivamente. Los modos de estiramiento para los grupos CH<sub>2</sub> se presentan en 2981 / 2974 cm<sup>-1</sup> para los modos antisimétricos y en 2937-2937 cm<sup>-1</sup> para los modos de estiramiento simétrico. La diferencia de números de onda en las bandas del v<sub>s</sub> CH<sub>2</sub> se deben a los grupos comprometidos en los enlaces de hidrógeno intermoleculares presentes.

**Modos SO<sub>2</sub>.** En el espectro de infrarrojo se observan dos bandas en 1327 y 1141 cm<sup>-1</sup>, se asignan a los modos de estiramiento antisimétrico SO<sub>2</sub>, esta diferencia de 186 cm<sup>-1</sup> se debe a que los átomos de oxígeno del grupo SO<sub>2</sub> están implicados en los enlaces de hidrógeno intermoleculares, este comportamiento se observa en el espectro de infrarrojo calculado para el dímero.

La banda de intensidad muy fuerte en 1128 cm<sup>-1</sup> se asigna al modo de estiramiento simétrico SO<sub>2</sub>.

Las bandas correspondientes al grupo SO<sub>2</sub> aparecen en 530 cm<sup>-1</sup> (deformación), 450 cm<sup>-1</sup> (wagging) en el Infrarrojo, 256 cm<sup>-1</sup> (twisting) este último en el espectro Raman

**Modos de esqueleto.** Los modos de estiramiento v CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, v CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, v SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, están asociados con las bandas localizadas en 751, 712 y 681 y cm<sup>-1</sup> respectivamente.

**Tabla VII.7.** Frecuencias calculadas y experimentales (cm<sup>-1</sup>), intensidades y asignaciones de los modos de vibración fundamentales de **BMSMS**

	<b>IR</b>	<b>Raman</b>	<b>Calculada</b>	<b>I<sup>IR</sup></b>	<b>A<sup>Ra</sup></b>	<b>Asignación aproximada</b>
1	3040 d	3040(13)	3181	3	25	v <sub>a</sub> C(1)H <sub>3</sub>
2	3040 d		3181	3.0	25	v <sub>a</sub> C(4)H <sub>3</sub>
3	3020 d	3020(20)	3156	0,2	58	v <sub>a</sub> C(1)H <sub>3</sub>
4	3020 d		3156	0,1	71	v <sub>a</sub> C(4)H <sub>3</sub>
5	3020 d		3148	9	24	v <sub>a</sub> C(2)H <sub>2</sub>

## CAPITULO VII

CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

6	2981 m	2981(20)	3148	30	30	v <sub>a</sub> C(3)H <sub>2</sub>
7	2972 m	2974(18)	3077	7	165	v <sub>s</sub> C(2)H <sub>2</sub>
8	2937 h	2938(60)	3077	32	24	v <sub>s</sub> C(3)H <sub>2</sub>
9	2926 m	2926(51)	3064	1.3	134	v <sub>s</sub> C(1)H <sub>3</sub>
10	2916 m	2917(36)	3063	1.3	126	v <sub>s</sub> C(4)H <sub>3</sub>
11	1480 md	-	1461	2	5	δ <sub>a</sub> C(1)H <sub>3</sub>
12	1460 md	-	1461	6	1	δ <sub>a</sub> C(4)H <sub>3</sub>
13	1434 md	-	1451	0.4	1.4	δ <sub>a</sub> C(1)H <sub>3</sub>
14	1434md	-	1449	0.0	10	δ <sub>a</sub> C(4)H <sub>3</sub>
15	1415 d	1415 sh	1405	6	1	δ <sub>a</sub> C(2)H <sub>2</sub>
16	1415 d	1407 (13)	1402	0.4	17	δ <sub>a</sub> C(2)H <sub>2</sub>
17	1344 f	1363(16)	1374	242	6	v <sub>a</sub> S(2)O <sub>2</sub>
18	1327 f	1347(14)	1372	23	1.3	v <sub>a</sub> S(1)O <sub>2</sub>
19	1315 f	1321(6)	1366	242	7	v <sub>a</sub> S(3)O <sub>2</sub>
20	1303 d	1297(10)	1348	11	0.4	δ <sub>s</sub> C(1)H <sub>3</sub>
21	1303 d		1342	273	6,0	δ <sub>s</sub> C(4)H <sub>3</sub>
22	1225 d	1225(3)	1235	43	3	ω C(2)H <sub>2</sub>
23	1186 m		1232	23	1,9	ω C(3)H <sub>2</sub>
24	1174 m	1166(38)	1190	26	31	v <sub>s</sub> S(2)O <sub>2</sub>
25	1141 m	-	1165	5	2	v <sub>s</sub> S(1)O <sub>2</sub>
26	1128 mf	1125(18)	1157	300	5	v <sub>s</sub> S(3)O <sub>2</sub>
27	1104 d	1112(45)	1124	4	14	tω C(2)H <sub>2</sub>
28	1104 m		1113	20	1	tω C(2)H <sub>2</sub>
29	988 d	985(3)	985	12	2	ρ C(1)H <sub>3</sub>
30	988 d		985	44	0.2	ρ C(1)H <sub>3</sub>
31	975 h	972(4)	977	2	1	ρC(4)H <sub>3</sub>
32	975 h		977	2	1,5	ρ C(4)H <sub>3</sub>
33	871 d	870(3)	872	4	1	ρ C(3)H <sub>2</sub>
34	844 f	-	845	242	0	ρ C(2)H <sub>2</sub>
35	806 d	803(2)	789	21	9	vS(1)-C(2)
36	775 d	777(11)	748	8	2	vS(3)-C(3)
37	751 d	753(13)	726	36	5	v <sub>a</sub> C(2)-S(2)-C(3)
38	712 d	713(17)	694	17	5	v <sub>a</sub> C(2)-S(2)-C(3)
39	681 d		676	1	4	v S(3)-C(4)
40		685(100)	660	3	40	vC(1)-S(1)

41	530 d	535(10)	535	0	2	$\delta$ SO <sub>2</sub>
42	500 m	499(14)	525	24	0.5	$\delta$ SO <sub>2</sub>
43	460 m		493	72	3	$\delta$ SO <sub>2</sub>
44	450 h	-	476	17	1	$\omega$ SO <sub>2</sub>
45	-		459	4	3	$\omega$ SO <sub>2</sub>
46	-	465(13)	456	101	2	$\omega$ SO <sub>2</sub>
47	-	363sh	341	1,6	2	$\rho$ SO <sub>2</sub>
48	-	355(11)	340	0	1,8	$\rho$ SO <sub>2</sub>
49	-	322(2)	320	5	1	$\delta$ C-S-C
50	-	300(13)	291	4	5	$\rho$ SO <sub>2</sub>
51	-	284(22)	283	1,3	1	$\delta$ S-C-S
52	-	256(8)	267	0	9	tw SO <sub>2</sub>
53	-	241(8)	242	3	1	tw SO <sub>2</sub>
54	-	0	224	0,4	1,7	tw SO <sub>2</sub>
55	-	205(12)	202	1,4	1	$\tau$ CH <sub>3</sub>
56	-		198	6	0,3	$\tau$ CH <sub>3</sub>
57	-	168(9)	184	0	1	$\tau$ S-C
58	-	-	156	0	1	$\tau$ C-S
59	-	-	145	4	0	$\tau$ S-C
60	-	-	145	31	0	$\tau$ S-C
61	-	-	62	0	0	$\tau$ S-C
62	-	-	59	6	0	$\tau$ S-C
63	-	-	48	0,5	0,4	$\tau$ S-C

<sup>a</sup>Intensidad de bandas: vs, muy fuerte; s, fuerte; m, medio; w, débil; vw, muy débil y sh, hombro.

<sup>b</sup>Intensidades relativas entre paréntesis.<sup>c</sup>Del campo de fuerzas mecano cuántico escalado (Ver texto para definición).<sup>d</sup>Unidades en km mol<sup>-1</sup>.<sup>e</sup>Unidades en Å<sup>4</sup> (amu)<sup>-1</sup>.

## VII.6. Análisis de NBO

Para complementar el estudio estructural y conformacional del BMSMS se realizó el análisis de las energías de interacción donante → aceptor mediante la aproximación de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO). Las principales energías de interacción que se establecen entre los orbitales fueron calculadas para el nivel B3LYP/6-311G (3df).

De las interacciones más importantes que tenemos se puede observar las deslocalizaciones  $LP(\sigma/\pi)O(11/39) \rightarrow \sigma^*S(1/42)-O(12/39)$ . Esta deslocalización de los pares del átomo de oxígeno de los grupos SO<sub>2</sub> presentes hacia el enlace C-S vecino presentan una alta energía de deslocalización siendo responsables del valor del ángulo diedro estructural, como se puede observar para los ángulos diedros estructurales presentados en la **Tabla VII.8.**

La interacciones de enlace de hidrógeno intramoleculares se presentan entre los pares libres de los átomos de oxígeno de los grupos de las sulfonas (SO<sub>2</sub>) y los átomos de hidrógeno de los grupos metilo y metileno, en las dos unidades, son interacciones del tipo  $LP(\sigma)O \rightarrow \sigma^* C-H$ , con valores entre 0,99-1kJ mol<sup>-1</sup>, mientras que las interacciones enlaces de hidrógeno intermoleculares presentan valores mucho menores, entre 0,19-0,50 kJ mol<sup>-1</sup>.

**Tabla VII.8.** Interacciones hiperconjugativas calculadas con el nivel B3LYP/6-311G(3df) usando el análisis de NBO.

Donor ( <i>i</i> ) → Acceptor ( <i>j</i> ) <sup>a</sup>	ΔE / kJ/mol
Unidad 1/2	
LP(σ)O(11/39) → σ <sup>*</sup> S(1/42)-O(12/39)	1,23
LP(σ)O(11/39) → σ <sup>*</sup> C(1/30)-S(17/42)	0,88
LP(σ)O(11/39) → σ <sup>*</sup> C(5/29)-S(17/42)	0,70
LP(π)O(11/39) → σ <sup>*</sup> S(1/42)-O(12/39)	22,95
LP(π)O(11/39) → σ <sup>*</sup> C(1/30)-S(17/42)	18,93
LP(π)O(11/39) → σ <sup>*</sup> C(5/29)-S(17/42)	22,12
LP(π)O(11/39) → σ <sup>*</sup> C(5/29)-S(18/41)	2,29
LP(σ)O(12/38) → σ <sup>*</sup> C(1/30)-S(17/42)	0,79
LP(σ)O(12/38) → σ <sup>*</sup> C(5/29)-S(17/42)	0,62
LP(σ)O(12/38) → σ <sup>*</sup> S(1/42)-O(12/39)	1,15
LP(σ)O(12/38) → σ <sup>*</sup> C(6/28)-H(23/43)	0,98
LP(π)O(12/38) → σ <sup>*</sup> C(1/30)-S(17/42)	17,95
LP(π)O(12/38) → σ <sup>*</sup> C(5/29)-S(17/42)	22,20
LP(π)O(12/38) → σ <sup>*</sup> S(17/42)-O(12/39)	21,92
LP(π)O(12/38) → σ <sup>*</sup> C(6/28)-H(23/43)	1,25
LP(σ)O(13/37) → σ <sup>*</sup> C(5/29)-S(18/41)	0,74
LP(σ)O(13/37) → σ <sup>*</sup> C(6/28)-S(18/41)	0,82
LP(σ)O(13/37) → σ <sup>*</sup> S(18/42)-O(14/39)	1,01

LP( $\pi$ )O(13/37) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5/29)-S(18/41)	19,95
LP( $\pi$ )O(13/37) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/28)-S(18/41)	19,73
LP( $\pi$ )O(13/37) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/29)-S(19/40)	1,76
LP( $\pi$ )O(13/37) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(18/41)-O(14/36)	22,41
LP( $\sigma$ )O(14/36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5/29)-S(18/41)	0,82
LP( $\sigma$ )O(14/36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/28)-S(18/41)	0,70
LP( $\sigma$ )O(14/36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(18/41)-O(13/37)	1,01
LP( $\pi$ )O(14/36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5/29)-S(17/42)	1,78
LP( $\pi$ )O(14/36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5/29)-S(18/41)	19,24
LP( $\pi$ )O(14/36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/28)-S(18/41)	20,17
LP( $\pi$ )O(14/36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(18/41)-O(14/36)	22,33
LP( $\sigma$ )O(15/35) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/29)-S(19/41)	0,62
LP( $\sigma$ )O(15/35) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(7/28)-S(19/41)	0,82
LP( $\sigma$ )O(15/35) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(19/40)-O(16/34)	1,25
LP( $\pi$ )O(15/35) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/29)-S(19/42)	22,45
LP( $\pi$ )O(15/35) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(7/29)-S(19/41)	18,84
LP( $\pi$ )O(15/35) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(19/41)-O(16/34)	22,00
LP( $\sigma$ )O(16/34) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/29)-S(19/40)	0,72
LP( $\sigma$ )O(16/34) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(7/28)-S(19/40)	0,84
LP( $\sigma$ )O(16/34) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(19/40)-O(16/34)	1,29
LP( $\pi$ )O(16/34) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(6/29)-S(19/40)	22,14
LP( $\pi$ )O(16/34) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(7/29)-S(19/40)	19,33
LP( $\pi$ )O(16/34) $\rightarrow$ $\sigma^*$ S(19/41)-O(16/34)	22,85
Unidad 1 $\rightarrow$ Unidad 2	
LP( $\sigma$ )O(13) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(28)-H(44)	0,19
LP( $\pi$ )O(13) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(28)-H(44)	0,59
LP( $\sigma$ )O(14) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(24)-H(26)	0,25
LP( $\pi$ )O(13) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(24)-H(26)	0,58
Unidad 2 $\rightarrow$ Unidad 1	
LP( $\sigma$ )O(36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5)-H(21)	0,19
LP( $\pi$ )O(36) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(5)-H(21)	0,59
LP( $\sigma$ )O(37) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(1)-H(3)	0,25
LP( $\pi$ )O(37) $\rightarrow$ $\sigma^*$ C(1)-H(3)	0,58

<sup>a</sup> Ver **FiguraVII.2.** para la numeración de los átomos. LP indica los pares libres sobre un átomo específico.

La deslocalización de los pares libres de los átomos de oxígeno de los grupos sulfona SO<sub>2</sub> unidos a los grupos metilo LP ( $\sigma$ ) O  $\rightarrow$   $\sigma^*$ C-S es de  $\sim 38,55$  kJ mol<sup>-1</sup>, mientras que

hacia el CH<sub>2</sub> vecino es mayor (~45,6 kJ mol<sup>-1</sup>), ésto se refleja en un aumento en la población del orbital antienlazante del C-S (CH<sub>2</sub>) y una mayor distancia de enlace. Vibracionalmente se refleja en que la banda del estiramiento del enlace CH<sub>2</sub>-S (775 cm<sup>-1</sup>) aparece a mayores frecuencias que la del S-CH<sub>3</sub> (681 cm<sup>-1</sup>).

### VII.7. Referencias

- 1 T. W Pearson., H. J. Dawson, H. B. Lackey, J. Agric. FoodChem., 29, (1981), 1089—1091.
- 2 J. S. Steely, “SulphurCompounds in Foods,” ed. By Keelan M., American Chemical Society, Washington D.C., 1994.
- 3 A. C. Silva Ferreira, P. Rodrigues, T. Hogg, D. P. Guedes, J. Agric. Food Chem., 51, 727—732 (2003).
- 4 L. E. Fernández, A. Ben Altabef, E. L. Varetti, J. Mol. Struct., 2002, 612, 1.
- 5 M. E. Defonsi Lestar, L. A. Rams M. E. Tuttolomondo S. E. Ulic y A. Ben Altabef Spectrochimica Acta Part A., 96, 2012, 332–339.
- 6 M. Hargittai , I. Hargittai, J. Mol. Struct., 1974, 20, 283.
- 7 M. Hargittai, E. Vajda, C. J. Nielsen, P. Klaeboe, R. Seip, J. Brunvoll, Acta Chem. Scandinavica A., 1983, 37, 341.
- 8 R Krishnan, J. S. Binkley, R. J. Seeger, J. A. Pople, J. Chem. Phys., 1980, 72, 650.

## CAPITULO VIII

PhC=CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>



**Trifluorometansulfanato de 1-fenil vinilo, PhC=CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, TFVi****VIII.1. Introducción**

El Trifluorometansulfanato de 1-fenil vinilo, es un compuesto sintetizado en esta Tesis y del que no se conocen estudios ni estructurales ni vibracionales. Posee en su estructura dos grupos con propiedades muy estudiadas como es el fenil-vinilo y el trifluorometansulfonato. El primer grupo pertenece a la familia de los estirenos, mientras que el grupo trifluorometansulfonato, es un derivado del ácido trifluorometansulfónico.

La estructura y la planaridad en el estireno y halo-estirenos se han discutido durante mucho tiempo [1-10]. Los estirenos son particularmente atractivos desde el punto de vista químico ya que pequeños cambios en la estructura del monómero (posición y / o tamaño de los sustituyentes) afectan dramáticamente las propiedades del polímero correspondiente.

El grupo trifluorometilo es el grupo que contiene flúor más utilizado debido a su fuerte poder de extracción de electrones y alta lipofilicidad [11-16].

El grupo trifluorometansulfonato, es un grupo analizado con diferentes sustituyentes en esta Tesis.

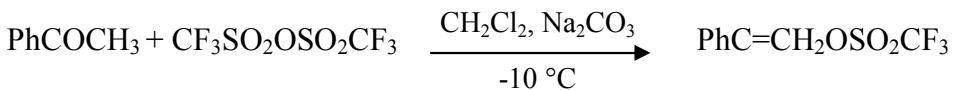
En el presente capítulo, estudiaremos el Trifluorometansulfanato de 1-fenil vinilo, **TFVi**, el cual se presenta como un aceite amarillo, soluble en solventes de baja polaridad como el diclorometano. Se informa en esta instancia los cálculos y análisis realizados. Como otros trabajos de esta Tesis al no tener la estructura medida experimentalmente, el análisis de la misma se realizó por comparación con otros compuestos relacionados [17,18] tratando de encontrar la mejor estructura calculada a partir de una transferibilidad conformacional.

### VIII.2. Síntesis

Este compuesto se preparó según lo reportado en la literatura <sup>[19]</sup> con ligeras modificaciones. Para la síntesis se necesitaron los siguientes reactivos y solventes:

- a. PhCOCH<sub>3</sub>, Acetofena.
- b. CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Anhídrido trifluorometansulfónico.
- c. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Diclorometano.
- d. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Carbonato de Sodio.

El compuesto se obtuvo a partir de la siguiente reacción:



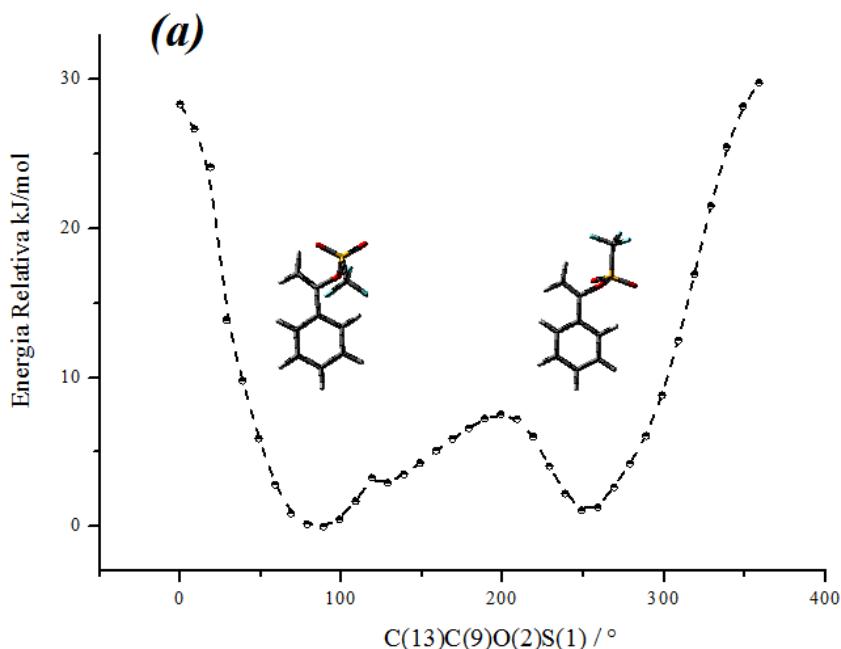
Previamente se destiló la acetofenona para desechar cualquier impureza. En un balón se agregaron 1,7 g de carbonato de sodio y 1,2 mL de acetofenona en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó en un baño de hielo y alcohol de aproximadamente – 10 °C. Después de agitar tres horas la solución, hasta alcanzar temperatura ambiente, se guardó la misma a temperatura bajo cero (-10 °C) durante 10 días. Por cromatografía en capa fina se observó la presencia de 3 manchas de las cuales una era correspondiente a la acetofenona. Para la separación de los componentes de la mezcla realizamos una cromatografía en columna usando como soporte sílica gel y como eluyente hexano. El solvente se eliminó posteriormente en rotavapor. De la primera fracción se obtuvo un sólido de aspecto gelatinoso que por medidas de infrarrojo se determinó que no era el analito de interés; la segunda fracción es un aceite de color amarillo que presentó bandas en el infrarrojo características del compuesto de interés.

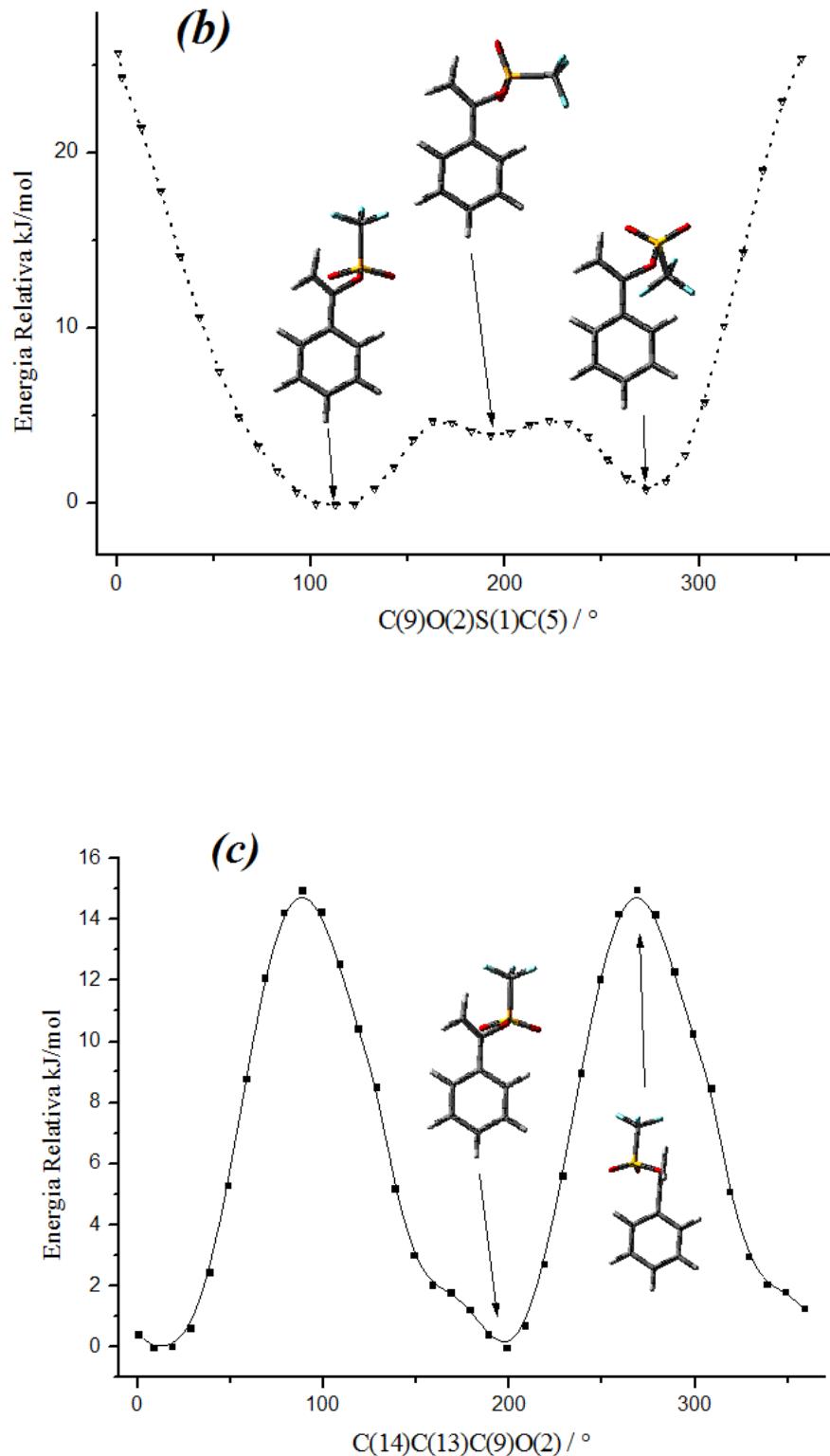
### VIII.3. Análisis conformacional

El Trifluorometansulfato de 1-fenil vinilo, **TFVi**, se presenta como un aceite, por lo que no pudimos medir su estructura. Es por ello que hicimos un estudio teórico conformacional,

estructural y vibracional del mismo. Para la determinación estructural hemos utilizado el concepto de transferibilidad conformacional; ésto se puede realizar ya que en nuestro grupo de trabajo hemos podido medir por difracción de Rayos X y por difracción de electrones, la estructura del F-estireno<sup>[17]</sup> y del Trifluorometil trifluorometansulfonato<sup>[20]</sup>, respectivamente. Además para este compuesto también hemos usado las medidas de Rayos X realizadas para el estireno y derivados<sup>[10]</sup>. Con estos datos experimentales pudimos ajustar la estructura calculada.

Para la búsqueda conformacional se calculó la variación de la energía potencial en función de los ángulos diedros estructurales, CCOS, CSOC y CCCO. A partir de estos resultados se obtuvieron cuatro conformaciones estables que se presentan en la **Figuras VIII.1a, VIII.1b y VIII.1c**.





**Figuras VIII.1a., VIII.1b. y VIII.1c.** Curvas de energía potencial con respecto a la variación de los ángulos diedros: CCOS (a), CSOC (b) y CCCO (c).

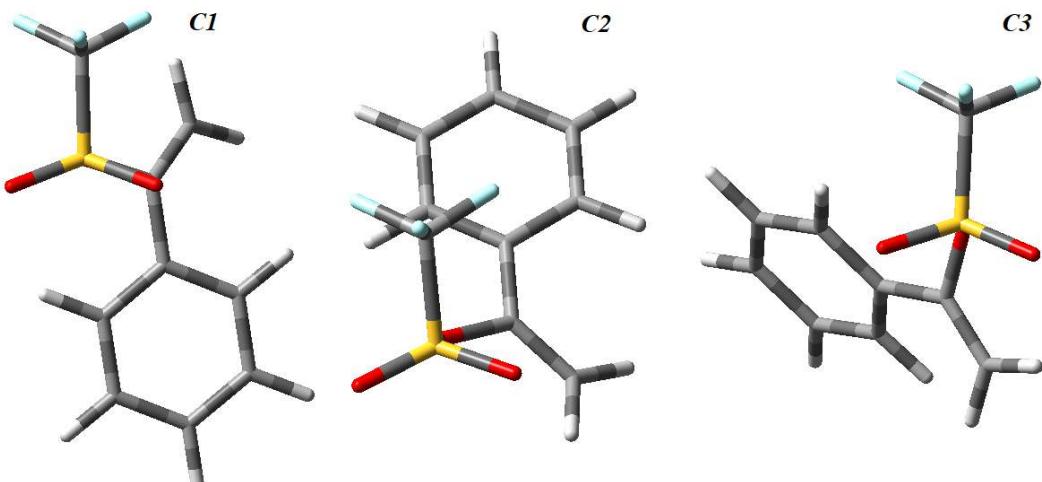
A partir de los mínimos globales y locales obtenidos en estas tres curvas, se realizó la optimización de los mismos, encontrando sólo tres conformaciones estables (**Figura VIII.2.**), dos de ellas son imágenes especulares con la misma energía (C2 y C4), las cuales presentan una muy baja diferencia de energía libre entre ellas, (0.12-0.5 kJ mol<sup>-1</sup>) lo cual es esperable que estén presentes estas tres conformaciones a temperatura ambiente. (**Tabla VIII.1.**)

Como se puede ver en la **Figura VIII.1c.** el confórmero estable del TFVi, es cuando el grupo vinilo es quasi-coplanar con el fenilo; esta conformación se observa en todos los derivados del estireno <sup>[10, 17]</sup>. El ángulo diedro para las tres conformaciones más estables, C1, C2 y C3 se presenta alrededor de 150°. Este ángulo, cuando se calcula la estructura de los estirenos y derivados, se observó que era muy sensible a los cambios de niveles de cálculo, ya sea cuando se lo calcula con MP2 (su valor tiende a ser 180°), mientras que cuando se lo hace con DFT, varía entre 150-170° según el funcional usado, siendo experimentalmente no coplanar el grupo vinilo con el fenilo. En base a estos antecedentes, se realizaron cálculos usando el método DFT con variación de funcionales, (B3LYP y MPW1PW91) dando resultados similares para la misma base. Luego manteniendo el funcional B3LYP, se variaron las bases encontrándose que el ángulo variaba entre 149°-151°. Dado estos resultados y que ya para el grupo trifluorosulfonato dieron muy buenos resultados en esta Tesis, se utilizó para todos los cálculos la combinación B3LYP/6-311G (3df).

**Tabla VIII.1.** Diferencias de energía libre para Ph (C=C)OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> calculadas con B3LYP/6-311G(3df).

Confórmeros	Ángulo dihedro				$\Delta G_{a,g-a}^a$	Población relativa
	C5-SI-	SI-O2-	O2-C9-	C10-C9-C13-		
		O2-C9	C9-C10	C13-C14	C14	
g-g-qt-qt	109,1	-105,7	-157,5	150,7	0	44,48
g-g-syn-qt	83,7	67,5	-23,5	151,6	0,50	19,26
q t-g-syn-qt	-166,6	-58,0	-30,0	151,9	0,12	36,26

<sup>a</sup> $\Delta G_{g-a} = (G_{g-g-cr} - G_i)$ , g: gauche; q t: quasi trans; a : anti; syn: syn<sup>b</sup> $\Delta G$  en kJ mol<sup>-1</sup>



**Figura VIII.2.** Estructuras calculadas de las conformaciones más estables del PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

En la **Tabla VIII.2** se presentan los parámetros geométricos calculados de los confórmeros y se los compara con parámetros medidos experimentalmente para el Trifluorometiltrifluorometansulfonato <sup>[20]</sup> y el estireno <sup>[10]</sup>.

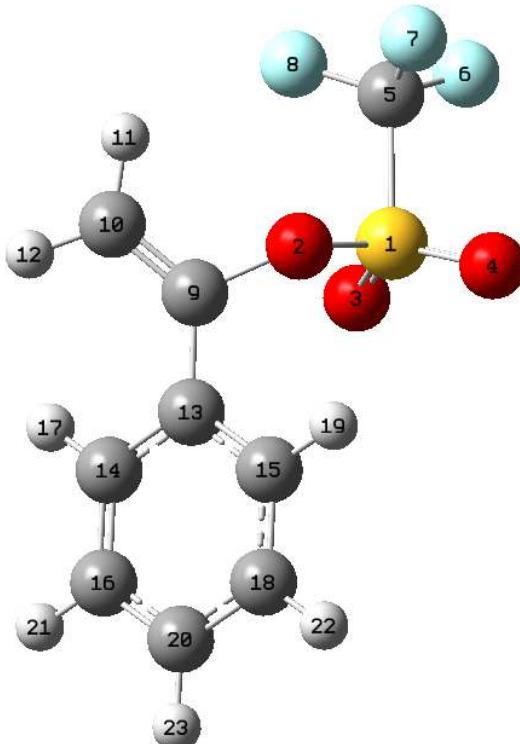
**Tabla VIII.2.** Parámetros geométricos seleccionados para el TFVi comparados con valores experimentales de moléculas relacionadas

Enlaces	Experimentales (Å) <sup>a,b</sup>	C1 (Å)	C2 (Å)	C3 (Å)
C-S	1,813 <sup>b</sup>	1,865	1,866	1,866
S-O	1,615 <sup>b</sup>	1,597	1,592	1,595
O-C	1,393 <sup>b</sup>	1,423	1,423	1,422
C=C	1,319 <sup>a</sup>	1,325	1,325	1,327
C(9)-C(13)	1,475 <sup>a</sup>	1,469	1,471	1,469
C-F	1,333 <sup>b</sup>	1,327	1,327	1,326
C-C <sub>fenil</sub> ( promedio)	1,390 <sup>a</sup>	1,392	1,325	1,392
S=O	1,419 <sup>b</sup>	1,421	1,422	1,425
Ángulos / °				
C-S-O	96,9 <sup>b</sup>	98,6	100,9	94,4

S-O-C	121,8 <sup>b</sup>	121,7	124,1	120,6
O=S=O	124,6	123,3	123,2	121,6
C=C-C	125,7 <sup>a</sup>	128,1	127,9	127,9
C-C-C <sub>promedio</sub>	119,0	120,8	120,8	120,1

<sup>a</sup>Valores medidos en fase sólida con RX ref [18]; <sup>b</sup>valores medidos en fase gas con GED , ref. [20] ; ver numeración de átomos en **Figura VIII.3.**

Si comparamos las distancias de enlace C-S, S=O, C(9)-C(13) y C-C<sub>fenilo</sub> calculadas para el TFVi con respecto a las medidas experimentales se observa muy buen acuerdo entre las mismas. Pero si comparamos las distancias O-C y C=C se observa un aumento de las mismas para el TFVi, mientras que la distancia S-O disminuye, ésto se debe a que se calculó para la molécula aislada, donde no se contemplan las interacciones intramoleculares. Además, este comportamiento en la molécula de TFVi supone una estabilización del grupo CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O. Con respecto a los ángulos, si comparamos los valores experimentales con los calculados para el TFVi, la desviación observada está dentro de una desviación aceptable (0,68°-1,78°).



**Figura VIII.3.** Numeración de átomos para el TFVi.

### VIII.4. Análisis vibracional

Los espectros experimentales se realizaron en estado líquido a temperatura ambiente. La resolución de los equipos usados tanto para los espectros de infrarrojo como Raman fue de 2 cm<sup>-1</sup>. El compuesto presenta 63 modos normales de vibración todos activos tanto en infrarrojo como en Raman (**Figura VIII.4.**) Los cálculos vibracionales se realizaron en base a la molécula aislada. Los números de onda e intensidades para los modos normales de vibración experimentales se presentan en la **Tabla VIII.3.**, en la misma también se muestra la asignación de los modos. La asignación de las bandas observadas se realizó por comparación con moléculas relacionadas así como también con el resultado de los cálculos realizados con B3LYP/6-311G(3df). Dada la pequeña diferencia de energía libre que hay entre los confórmeros encontrados, C1 (44,48%), C2 (19,26%), y C3 (36,26%) es posible que los tres estén presentes los espectros de FTIR y Raman a temperatura ambiente. Es por ello que en la **Tabla VIII.4.** se presentan los modos normales de vibración con sus intensidades en infrarrojo y actividades Raman, para los tres confórmeros.

**Tabla VIII.3.** Frecuencias (cm<sup>-1</sup>) observadas en los espectros FTIR y Raman del TFVi

	IR	Raman	Asignación
1	3088md	3094 h	v <sub>a</sub> C-H <sub>vinilo</sub>
2	3082 md	3064 (10)	v <sub>a</sub> C-H <sub>anillo</sub>
3	3058 d	3033h	v <sub>a</sub> C-H <sub>anillo</sub>
4	3033 d	3033 h	v <sub>a</sub> C-H <sub>anillo</sub>
5	3031 d	3023 h	v <sub>s</sub> C-H <sub>vinilo</sub>
6	2868md	-	v <sub>s</sub> C-H <sub>anillo</sub>
7	2824md	-	v <sub>s</sub> C-H <sub>anillo</sub>
8	1656 f	1655 (10)	v C-C <sub>vinilo</sub> (C1,C2)
	1650 h	-	v C-C <sub>vinilo</sub> (C3)
9	1600 f	-	v C-C <sub>anillo</sub>
10	1593 m	1594 (100)	v C-C <sub>anillo</sub>
11	1575 m	1576 (22)	v C-C <sub>anillo</sub>
10	1575 m	1576 (22)	v C-C <sub>anillo</sub>
11	1492d	1492 (3)	δ C-H <sub>vinilo</sub>

12	1448 m	1444 (8)	$\nu_a$ SO <sub>2</sub> (C1,C2)
	1436 h	-	$\nu_a$ SO <sub>2</sub> (C3)
13	1378 d	-	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub>
14	1355 d	-	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub>
15	1304	1304 (3)	$\nu$ C(9)-C(13)
16	1275 f	1275 (25)	$\nu_s$ CF <sub>3</sub>
17	1214 f	1215 (11)	$\nu_{as}$ CF <sub>3</sub>
18	1214 f	1215 (11)	$\nu_{as}$ CF <sub>3</sub>
19	1189 d	1189 (4)	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub>
20	1189 d	1189 (4)	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub>
21	1180 m	1178 (3)	$\nu_s$ SO <sub>2</sub>
22	1150 d	1150 (5)	tw C-H <sub>vinilo</sub>
23	1077 d	1081 (59)	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub>
24	1047 m	1047(29)	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub>
25	1026m	1026(20)	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub>
26	1000md	1001 (50)	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
27	1000 md	1001 (50)	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
28	1000 md	1001 (50)	$\delta$ C-H <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
29	956(m)	954(7)	$\nu$ C-O
30	912(m)	913(9)	wag C-H <sub>vinilo</sub>
31	870(m)	870(5)	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
	779 d	777 h	$\nu$ S-O(C2,C3)
32	754 f	754 (3)	$\nu$ S-O(C1)
33	706 h	703h	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
34			$\rho$ C-H <sub>vinilo</sub>
35	694 f	689(40)	$\delta_s$ CF <sub>3</sub>
36	670 d)	670 (7)	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
37	617 d	617 (8)	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
38			$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (en el plano)
39			$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (en el plano)
40			$\delta$ C-C <sub>vinilo</sub> (fuera del plano)
41	563 m	563 h	$\delta$ SO <sub>2</sub>
42	557 h	557 (9)	wag SO <sub>2</sub>
43	507 d	507 (8)	$\delta_{as}$ CF <sub>3</sub>
44	507 d	507(8)	$\delta_{as}$ CF <sub>3</sub>

45	405 d	405 (13)	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
46	-	354(7)	$\rho$ SO <sub>2</sub>
47	-	337(5)	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
48	-	337(5)	$\delta$ C-C <sub>vinilo</sub> (en el plano)
49	-	319 (2)	$\rho$ CF <sub>3</sub>
50	-	307 (8)	vC-S
51		246 (6)	$\rho$ CF <sub>3</sub>
52		233 (8)	$\delta$ C-C <sub>vinilo</sub> (en el plano)
53		198 (4)	tw SO <sub>2</sub>
54			$\delta$ SOC
55		170 (8)	$\delta$ CCC

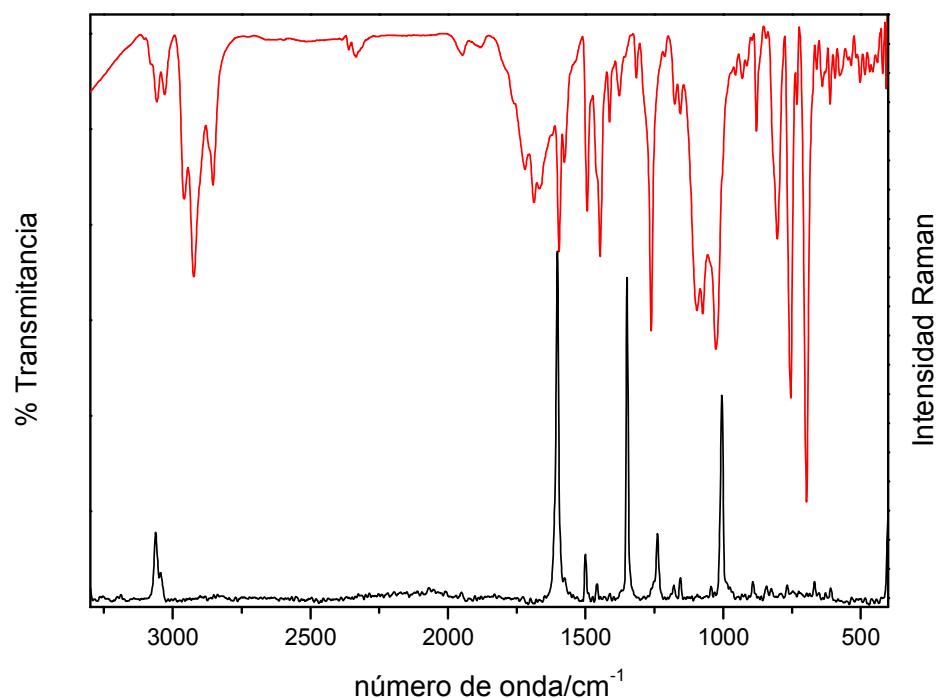


Figura VIII.4. Espectros de infrarrojo y Raman del TFVi en estado líquido

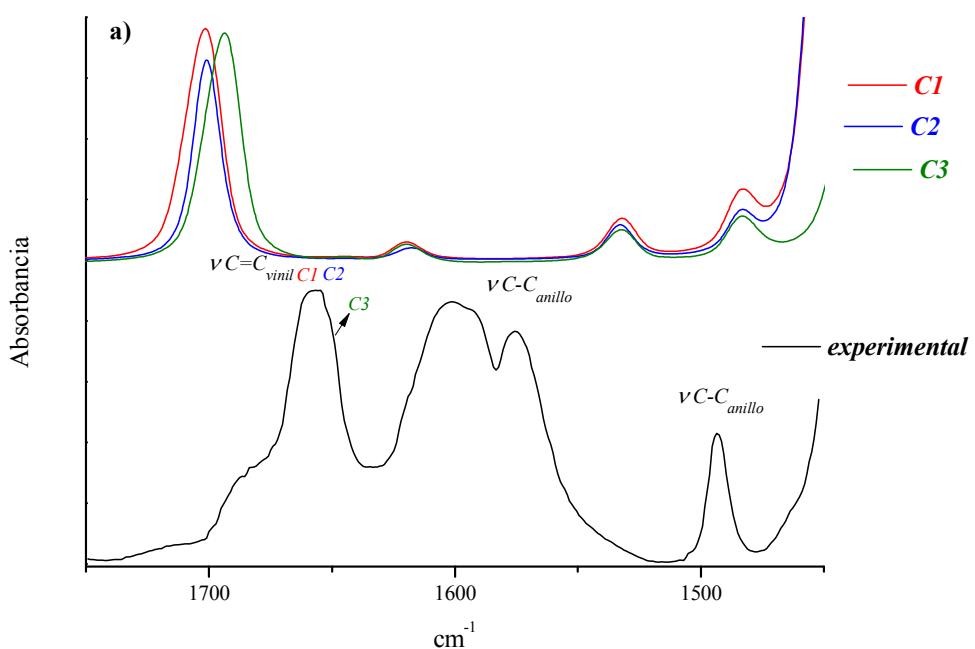
**Tabla VIII.4.** Frecuencias (cm<sup>-1</sup>) calculadas con B3LYP/6-311G(3df) para TFVi.

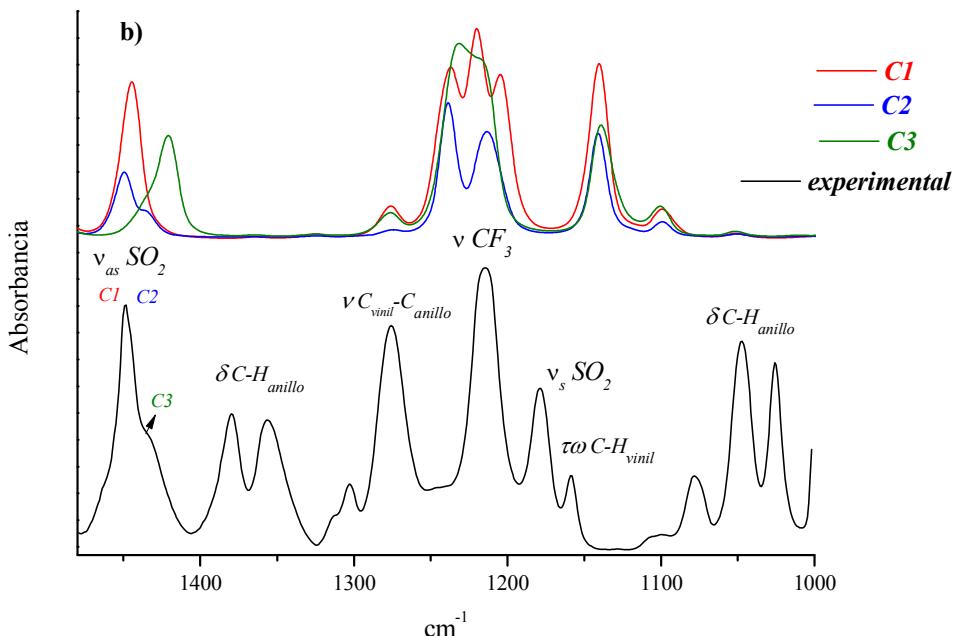
	C1		C2		C3		Asignación probable			
	I <sup>IR</sup>	A <sup>Ra</sup>	I <sup>IR</sup>	A <sup>Ra</sup>	I <sup>IR</sup>	A <sup>Ra</sup>				
1	3271	1	64	3276	1	59	3273	1	54	v <sub>a</sub> C-H <sub>vinilo</sub>
2	3206	4	157	3208	4	206	3217	3	101	v C-H <sub>anillo</sub>
3	3197	14	164	3197	15	127	3197	17	240	v C-H <sub>anillo</sub>
4	3189	15	51	3189	7	32	3189	15	45	v C-H <sub>anillo</sub>
5	3183	3	87	3186	14	90	3184	7	101	v <sub>s</sub> C-H <sub>vinilo</sub>
6	3179	6	112	3177	6	110	3178	6	89	v C-H <sub>anillo</sub>
7	3168	0,2	41	3167	0,4	40	3168	0,2	42	v C-H <sub>anillo</sub>
8	1703	52	233	1701	48	222	1695	57	238	v C-C <sub>vinilo</sub>
9	1646	0,4	142	1646	0,1	133	1645	0,6	152	v C-C <sub>anillo</sub>
10	1619	3	5	1619	3	5	1618	4	5	v C-C <sub>anillo</sub>
11	1533	6	6	1533	8	6	1533	6	7	v C-C <sub>anillo</sub>
12	1483	9	2	1483	9	3	1482	8	3	v C-C <sub>anillo</sub>
13	1446	192	3	1451	151	12	1439	35	75	δ C-H <sub>vinilo</sub>
14	1429	3	78	1434	44	68	1422	162	7	v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub>
15	1365	2	2	1363	1	2	1364	2	3	δ C-H <sub>anillo</sub>
16	1326	5	4	1326	3	4	1327	4	4	δ C-H <sub>anillo</sub>
17	1278	32	32	1276	14	24	1278	32	26	vC(9)-C(13)
18	1239	220	21	1238	284	31	1225	203	33	v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
19	1221	184	1	1216	162	0,5	1225	215	0,5	v <sub>as</sub> CF <sub>3</sub>
20	1213	14	8	1211	32	9	1215	209	1	v <sub>as</sub> CF <sub>3</sub>
21	1203	146	2	1208	129	6	1212	4	10	δ C-H <sub>anillo</sub>
22	1189	0,02	6	1188	0,1	6	1188	0,05	6	δ C-H <sub>anillo</sub>
23	1141	192	6	1141	221	3	1138	182	4	v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub>
24	1119	6	3	1119	30	4	1121	12	6	tw C-H <sub>vinilo</sub>
25	1098	34	4	1099	7	4	1101	40	4	δ C-H <sub>anillo</sub>
26	1050	6	26	1051	10,5	25	1051	8	28	δ C-C <sub>anillo</sub>
27	1011	0,3	34	1011	1	34	1011	1	36	δ C-C <sub>anillo</sub>
28	1000	1	1	998	0,5	0,4	998	0,06	0,5	δ C-H <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
29	950	1	1	988	0,8	1	986	0,5	2	δ C-H <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
30	950	111	2	949	179	4	943	73	1	δ C-H <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
31	943	183	4	943	101	4	938	299	3	vC-O
32	920	31	3	923	33	3	923	45	3	wag C-H <sub>vinilo</sub>

33	862	1	2	861	1	2	858	0,2	2	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
34	807	97	5	812	89	7	810	113	1	vS-O
35	793	35	1	791	21	0,5	796	19	5	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
36	769	2	12	776	3	7	779	13	8	$\rho$ C-H <sub>vinilo</sub>
37	765	4	10	764	0,5	16	764	14	1	$\delta_s$ CF <sub>3</sub>
38	714	81	5	714	99	4	717	59	14	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
39	701	46	8	698	21	4	702	68	12	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
40	652	13	2	648	12	3	666	33	2	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (en el plano)
41	632	1	5	633	2	3	632	1	4	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (en el plano)
42	605	125	3	609	92	2	607	27	4	$\delta$ C-C <sub>vinilo</sub> (fuera del plano)
43	568	4	2	591	8	1	568	9	2	$\delta$ SO <sub>2</sub>
44	561	1	2	560	1	2	561	22	3	wag SO <sub>2</sub>
45	554	5	5	557	0.3	1	559	2	1	$\delta_{as}$ CF <sub>3</sub>
46	516	31	1	514	46	1	510	32	1	$\delta_{as}$ CF <sub>3</sub>
47	498	19	0.5	483	7	1	494	15	2	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
48	427	2	4	436	0.8	1	458	11	1	$\rho$ SO <sub>2</sub>
49	414	0.2	0.4	413	0.1	0.4	413	0.2	0.2	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
50	388	1.4	0.6	383	3	2	389	3	3	$\delta$ C-C <sub>vinilo</sub> (en el plano)
51	373	1	2	342	1	3	349	0.1	1	$\rho$ CF <sub>3</sub>
52	319	0.1	1	319	1	5	317	0.4	2	vC-S
53	301	0.1	4	297	0.2	3	294	0.14	4	$\rho$ CF <sub>3</sub>
54	270	2	5	279	3	2	267	4	3	$\delta$ C-C <sub>vinilo</sub> (en el plano)
55	222	3,3	0.6	224	3	0.3	199	1	0.4	tw SO <sub>2</sub>
56	195	1	0.2	197	1	1	192	4	1	$\delta$ SOC
57	175	1	0.2	180	1	1	187	1	0.5	$\delta$ CCC
58	138	1	1	164	2	2	140	0.9	3	$\tau$ C-C
59	115	3	1	123	0.4	3	98	0.6	1	$\tau$ S-O
60	55	2	2	59	0.4	1	58	0.3	0.2	$\tau$ C-O
61	42	0.2	4	50	0.1	3	39	0.1	1	$\tau$ C-C
62	37	0.2	3	32	0.1	3	29	0.3	3	$\tau$ CF <sub>3</sub>
63	16	0.1	2	25	0.3	3	7	0.4	4	$\tau$ CS

En los espectros de infrarrojo y Raman del estado líquido aparecen dos bandas de muy baja intensidad y claramente definidas y algunos hombros en la región entre 3100 y 2850 cm<sup>-1</sup> y que pueden ser asignados a los siete modos esperados para los estiramientos C-H. El espectro Raman muestra un menor número de bandas y sobre la base de este espectro se asignan los diferentes modos.

Las bandas localizadas en 3094 cm<sup>-1</sup> y 3023 cm<sup>-1</sup> son asignados a los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico, respectivamente, del grupo vinilo, con valores similares a los que se observan en el espectro del fluor estireno para una conformación quasi trans en fase líquida (3091 y 3033 cm<sup>-1</sup>)<sup>[17]</sup>. Estos valores confirman la posición del grupo vinilo con respecto al anillo, donde la forma más estable es quasi-coplanar con el anillo.





**Figura VIII.5a. y VIII.5b.** Espectros de infrarrojo en fase líquida y calculados en la región entre 1800-1000  $\text{cm}^{-1}$

En la región del espectro entre 1800-1000  $\text{cm}^{-1}$ , se presentan los modos de estiramiento de los grupos C=C (vinilo), C-C<sub>anillo</sub>, SO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub> presentes en la molécula.

En el espectro de infrarrojo del líquido se observa en 1656  $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha de fuerte intensidad que corresponde al estiramiento del grupo vinilo para los confórmeros C1 y C2, además aparece un hombro en 1650  $\text{cm}^{-1}$  que sería el estiramiento C=C del confórmero C3. **Figura VIII.5a, VIII.5b.**

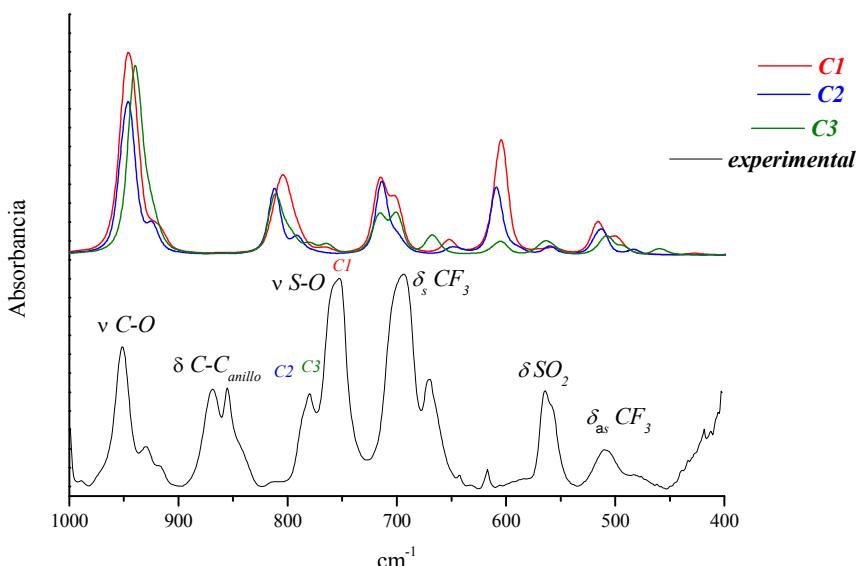
Ésto se corroboró con los espectros calculados para los confórmeros. (**Figura VIII.5a, VIII.5b.**).

Los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo SO<sub>2</sub> aparecen en la región entre 1467-1357  $\text{cm}^{-1}$  y 1140-1200  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, en moléculas estudiadas previamente con el grupo CY<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>X<sup>[18, 20]</sup>.

Por ello las bandas observadas en 1448 y 1180  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de la sustancia líquida fueron asignadas inmediatamente a estos dos modos vibracionales. La banda en 448  $\text{cm}^{-1}$  presenta un hombro en 1436  $\text{cm}^{-1}$  que pertenece al confórmero C3 (**Figura**

**VIII.5b., Tabla VIII.4. ).** Estas bandas observadas están de acuerdo con los valores calculados.

Las moléculas con fórmula general CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>X, muestran las vibraciones de los estiramientos simétrico y antisimétrico CF<sub>3</sub> en las zonas entre 1270-1235 y 1226-1200 cm<sup>-1</sup> respectivamente [18,21-22]. Por ello asignamos la banda intensa localizada en 1275 cm<sup>-1</sup> en el espectro Raman al estiramiento simétrico CF<sub>3</sub>, mientras que una banda de baja intensidad que se observa en 1215 cm<sup>-1</sup> en el mismo espectro es asignado a los dos estiramientos antisimétricos CF<sub>3</sub>. Los tres modos aparecen claramente diferenciados en el espectro infrarrojo del líquido en 1275, y 1214 cm<sup>-1</sup>, respectivamente (**Figura VIII.5b.**)

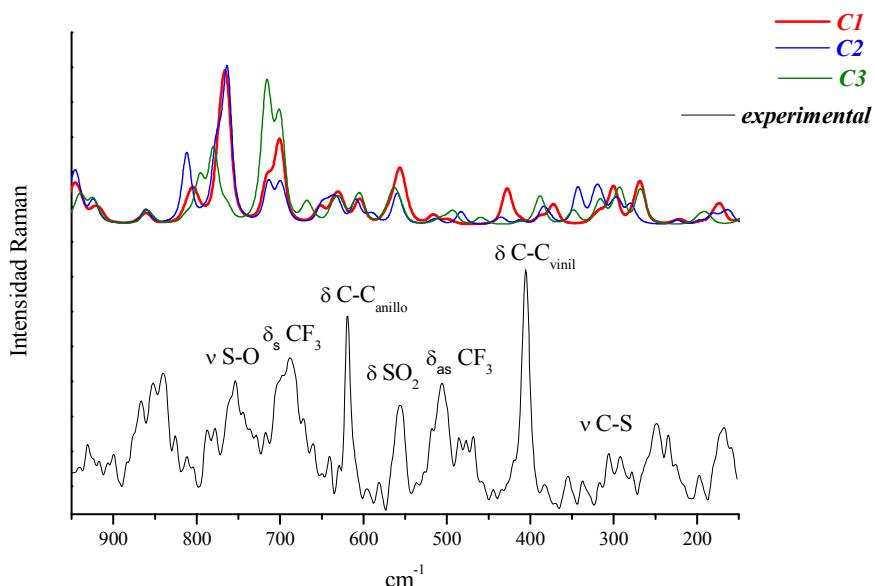


**Figura VIII.6.** Espectro de infrarrojo en fase líquida y calculado en la región entre 1000-400 cm<sup>-1</sup>

El modo de estiramiento S-O aparece siempre fuertemente mezclado con otras vibraciones; en este compuesto representa la más importante contribución al modo en 779 y 754 cm<sup>-1</sup> en el espectro de infrarrojo del TFVi, donde la primera banda corresponde a los modos de estiramiento S-O para los confórmeros C2 y C3 y la de menor frecuencia para el confórmero C1 (**Tabla VIII.3.**). La intensa banda que aparece en todos los espectros de infrarrojo realizados para esta molécula, que se observa en 943

cm<sup>-1</sup> y que está predicha tanto por su posición como por su intensidad por los cálculos, corresponde al estiramiento C-O (modo totalmente puro) (**Figura VIII.6.**). La banda débil que aparece en el espectro de infrarrojo de la sustancia gaseosa en 779 cm<sup>-1</sup> es asignada al estiramiento C-C, en base a la frecuencia calculada (**Tablas VIII.3. y VIII.4.**).

La banda poco definida que aparece en 307 cm<sup>-1</sup> en el espectro Raman podría corresponder al modo de estiramiento C-S, este valor está de acuerdo con los cálculos (319 cm<sup>-1</sup>) (**Figura VIII.7.**).



**Figura VIII.7.** Espectro Raman en fase líquida y calculado en la región entre 1000-100 cm<sup>-1</sup>

### VIII.5. Análisis de NBO

La **Tabla VIII.5.** muestra las interacciones hiperconjugativas más importantes a nivel B3LYP/6-311G(3df). Se observa que la carga electrónica transferida al anillo (Ph) es mayor para la formas C3 y C2 que para la C1. Por lo tanto, la interacción  $\sigma$  C(9)-C(10)  $\rightarrow \pi^*$  C-C (anillo) toma valores de 40-41 kJ mol<sup>-1</sup> para las formas C3 y C2, en

comparación con un valor de 36 kJ mol<sup>-1</sup> para el C1, ésto se corresponde con un menor ángulo diedro (C=C)<sub>vinilo</sub>-(C=C)<sub>ph</sub>.

Además, los pares solitarios del átomo de Oxígeno (12) en la forma C1 transfieren la carga electrónica al orbital  $\sigma^*$  S(1)- O(3) en mayor medida para la forma C3, ésto da una mayor deslocalización electrónica en el grupo SO<sub>2</sub>-O, dando mayor estabilidad confromacional a este grupo. La magnitud total ( $\sigma$  y  $\pi$ ) de la interacción es de ~37 kJ mol<sup>-1</sup> para la forma C3 mientras que las C1 y C2 tiene valores entre 19-25 kJ mol<sup>-1</sup>

**Table VIII.5.** Interacciones hiperconjugativas más importantes (kJ mol<sup>-1</sup>) para TFVi

Donor → Acceptor	C1	C2	C3
<b>LP <math>\sigma</math> O(2)</b>			
→ $\sigma^*$ S(1)- O(3)	19,27	18,64	5,89
→ $\sigma^*$ S(1)-O(4)	4,81	9,69	4,76
→ $\sigma^*$ C(9)-C(10)	--	13,58	12,45
→ $\pi^*$ C(9)-C(10)	20,23	11,57	10,78
→ $\sigma^*$ C(9)-C(13)	5,43	--	--
→ $\sigma^*$ S(1)-C(5)	--	--	9,53
<b>LP<math>\pi</math>O(2)</b>	--	--	--
→ $\sigma^*$ S(1)- O(3)	--	6,60	31,26
→ $\sigma^*$ S(1)-O(4)	18,85	8,02	28,30
→ $\sigma^*$ S(1)-C(5)	29,26	34,86	--
→ $\sigma^*$ C(9)-C(10)	19,69	7,77	8,94
→ $\pi^*$ C(9)-C(10)	--	27,08	32,14
→ $\sigma^*$ C(9)-C(13)	19,35	16,76	13,88
<b>LP <math>\sigma</math> O(3)</b>	--	--	--
→ $\sigma^*$ S(1)-O(2)	--	--	2,13
→ $\sigma^*$ S(1)-O(4)	8,23	8,19	6,81
→ $\sigma^*$ S(1)-C(5)	3,05	2,72	3,14
<b>LP<math>\pi</math>O(3)</b>	--	--	--
→ $\sigma^*$ S(1)-O(2)	136,67	135,68	129,66
→ $\sigma^*$ S(1)-O(4)	88,20	84,90	89,87
→ $\sigma^*$ S(1)-C(5)	110,14	107,93	109,98

$\rightarrow\pi^*$ C(9)-C(10)	3,43	--	--
<b>LP <math>\sigma</math> O(4)</b>	--	--	--
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-O(2)	2,13	--	6,90
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-O(3)	7,83	7,6912	--
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-C(5)	2,55	2,6752	3,39
<b>LP<math>\pi</math>O(4)</b>	--	--	--
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-O(2)	122,93	120,97	132,17
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-O(3)	90,66	89,74	90,20
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-C(5)	108,80	109,85	110,48
$\rightarrow\sigma^*$ O(2)-C(9)	--	3,05	--
<b>LP <math>\sigma</math> F</b>	--	--	--
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-C(5)	44,35	43,64	44,31
$\sigma^*$ C(9)-C(10)	--	--	--
$\rightarrow$ Ry $^*$ C(13)	8,53	8,49	7,94
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-O(2)	2,97	--	--
$\rightarrow\sigma^*$ C(9)-C(13)	20,69	21,69	22,07
$\rightarrow\sigma^*$ C-C (Ph)	8,74	8,49	7,86
$\pi^*$ C(9)-C(10)	--	--	--
$\rightarrow$ Ry $^*$ C(13)	4,26	4,43	6,06
$\rightarrow\sigma^*$ S(1)-O(2)	16,44	11,95	5,52
$\rightarrow\pi^*$ C-C (Ph)	36,32	40,21	41,10
Total			

<sup>a</sup> LP: pares libres. Ver **Figura VIII.3.** para la numeración de los átomos.

### VIII.6. Análisis de AIM

Dentro de la teoría AIM, la naturaleza de la interacción de enlace se puede determinar a través de un análisis de las propiedades de densidad de carga  $\rho$  y su Laplaciano  $\nabla^2 \rho$  en el punto crítico de enlace (BCP), y a través de las propiedades de los átomos que se obtienen integrando la densidad de carga sobre la cuenca atómica. Los resultados predicen un contacto intramolecular no adherente estabilizante que involucra H11 y F8 en la forma C1. Tanto la densidad de carga como el Laplaciano toman un valor de

0,005a.u. y 0,022a.u., respectivamente. Vale la pena mencionar que para esta interacción, la densidad de carga y el Laplaciano se encuentran dentro del rango propuesto por Koch y Popelier <sup>[23]</sup> para las interacciones del enlace de H, que es 0,002-0,034 a.u. y 0,024-0,139 a.u. para densidad de carga y el Laplaciano, respectivamente.

La **Tabla VIII.6.** presenta algunos datos de puntos críticos de enlace para el TFVi. El valor de la densidad de carga en el punto crítico del enlace C(9)-C(13) es igual para los tres conformeros y el Laplaciano de la densidad electrónica es negativo. Mientras que los valores de  $\rho$  son grandes, indican que la carga electrónica se encuentra entre los núcleos. El valor de la densidad electrónica para el C=C del grupo vinilo es mayor que la del grupo fenilo con un mayor valor de  $|\lambda_1|/\lambda_3$ , indicando un mayor grado de covalencia compartida.

**Tabla VIII.6.** Propiedades topológicas locales de la densidad de carga de electrones (en au) en los puntos críticos de enlace en la región intermolecular para TFVi.

Enlace	D(Å)			P(u.a)			$\nabla^2\rho(r_c) = -(4)^*L(u.a)$			$ \lambda_1 /\lambda_3$		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3	C1	C2	C3	C1	C2	C3
C5-S1	1,865	1,865	1,866	0,198	0,197	0,198	-0,412	-0,406	-0,416	1,19	1,18	1,19
C1-F	1,327	1,327	1,326	0,298	0,298	0,299	-0,468	-0,471	-0,476	0,77	0,78	0,78
S1-O3	1,424	1,424	1,425	0,323	0,323	0,323	0,890	0,892	0,876	0,29	0,29	0,30
S1-O4	1,421	1,420	1,425	0,325	0,326	0,322	0,912	0,864	0,868	0,29	0,30	0,30
S1-O2	1,596	1,592	1,595	0,232	0,231	0,234	-0,096	-0,057	-0,132	0,60	0,57	0,61
C9-O2	1,423	1,423	1,422	0,245	0,244	0,244	-0,396	0,424	-0,380	0,89	0,93	0,87
C9-C10	1,325	1,325	1,327	0,359	0,358	0,357	-1,132	-1,120	-1,116	2,72	2,71	2,69
C9-C13	1,470	1,471	1,470	0,278	0,277	0,278	-0,732	-0,726	-0,732	1,55	1,55	1,56
C=C <sub>ph</sub>	1,391	1,392	1,392	0,317	0,317	0,317	-0,908	-0,906	-0,907	1,93	1,92	1,92
C=CH-	2,696	4,478	4,758	0,005	-	-	0,022	-	-	0,15	-	-
F8C	(117°)*			8			4					
Anillo				0,0228	0,022	0,0228	0,160	0,165	0,161	0,19	0,19	0,19
Anillo				0,0047	-	-	0,022	-	-	0,14	-	-
O--H												

\*Valor del ángulo C-H---F

**VIII.7. Referencias**

1. J. M. Hollas and M. Z. Bin Hussein, *Chem. Phys. Lett.*, 154 (1989) 14.
2. R. M. Villamañán, J. C. López and J. L. Alonso, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 6487.
3. T. Schaefer and R. Sebastian, *Chem. Phys. Lett.*, 163 (1989) 212.
4. J. J. C. Teixeira-Dias and P. J. A. Ribeiro-Claro, *Struct. Chem.*, 3 (1992) 95.
5. J.M. Granadino-Roldán, M. Fernández-Gómez, A. Navarro and U.A. Jayasoorya, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 4 (2002) 4890.
6. J.M. Granadino-Roldán, M. Fernández-Gómez, A. Navarro and U.A. Jayasoorya, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 5 (2003) 1760.
7. J.M. Granadino-Roldán, M. Fernández-Gómez, A. Navarro, T. Peña Ruiz and U.A. Jayasoorya, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 6 (2004) 1133.
8. J.M. Granadino-Roldán, M. Fernández-Gómez, A. Navarro, U.A. Jayasoorya, R.G. Mosteo and R.M. Escribano, *J. Mol. Struct.*, 789 (2006) 118.
9. A.A.Ceacero-Vega, T. Peña Ruiz, M. Fernández Gómez, J.M. Granadino Roldan, A. Navarro, M. P. Fernández Liendres and U.A. Jayasoorya, *J. Phys. Chem A.*, 111 (2007) 6406.
10. J.C. Sancho-García and J. Pérez-Jiménez, *J. Phys. B : At. Mol. Opt. Phys.*, 35 (2002) 1509.
11. A Ma, D. Cahard, *J. Chem. Rev.*, 2008, 108, PR1.
12. S. Purser; P. R. Moore, S Swallow, Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 320.
13. J Nie, H.-C Guo, D Cahard, A Ma, *J. Chem. Rev.* 2011, 111, 455.
14. O. A Tomashenko, V. V. Grushin, *J. Chem. Rev.* 2011, 111, 4475.
15. T Furuya, A. S Kamlet, T Ritter, *Nature* 2011, 473, 470.
16. T Basset, C Schneider, D Cahard, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, 51, 5048.
17. M. E. Tuttolomondo, A. Navarro, T. Peña, M. P. Fernández-Liencres, J. M. Granadino-Roldán, M. Fernández Gómez. *Chem. Phys.*, 361, 94-105, 2009.
18. J. E. Galván, M. E. DefonsiLestard, O. E. Piro, G. Echeverria, R. D. I. Molina, M. E. Arena, S. E. Ulic, M. E. Tuttolomondo, A. Ben Altabef. *New J. Chem.*, 2018, 42, 11073-11084.

19. Thomas E. Dueber, Peter J. Stang, Wolf D. Pfeifer, Angew. Chem. internur. Edit., 9 (1970), 7, 521.
20. M. E. Tuttolomondo, P. Argañaraz, E. L. Varetti, Stuart A. Hayes, Derek A. Wann, Heather E. Robertson, David W. H. Rankin and Aida Ben Altabef Eur. J. Chem., 1381-1389, 2007.
21. M. E. Tuttolomondo, A. Navarro., E. L. Varetti, Ben Altabef A. Infrared and Raman spectra of ethyl trifluoromethanesulfonate, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. An experimental and theoretical study. J. Raman Spectrosc., 36, 427-434, 2005.
22. M. E. Tuttolomondo, L. E. Fernández, A. Navarro, E .L. Varetti and A. Ben Altabef. Experimental and theoretical vibrational study of 2,2,2-Trifluoroethyltrifluoromethanesulfonate. Spectrochim. Acta, 60A , 611, 2004.
23. U. Koch, P. L. A. Popelier, J. Phys. Chem., 1995, 99(24), 9747-9754.

# CAPITULO IX

PhC=OOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>



**Trifluorometansulfonato de benzoilo, PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, TFBz****IX.1. Introducción**

Los sulfonatos (CX<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-R) son compuestos importantes en bioquímica y química orgánica<sup>[1]</sup> porque algunos de ellos tienen aplicación en la investigación del cáncer y actúan como agentes antivirales. El **Trifluorometansulfonato de benzoilo (TFBz)**, presenta un grupo benzoilo que es ampliamente conocido por sus variadas propiedades. La actividad antiviral de los compuestos puede ser modulada por la introducción de grupos órgano sulfurados en sus estructuras. Es por ello que decidimos realizar su síntesis ya que es una molécula nueva y forma parte de la familia de sulfonatos que se sintetizaron y estudiaron en esta Tesis con ello se lograra una sistematización de las propiedades conformacionales, estructurales y vibracionales de esta serie de compuestos.

**IX.2. Síntesis**

Este compuesto se preparó según lo reportado en la literatura<sup>[1]</sup> con ligeras modificaciones. Para la síntesis se necesitaron los siguientes reactivos y solventes:

Reactivos de partida:

- CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Ag, Trifluorometansulfonato de plata
- PhCOCl, Cloruro de Benzoilo
- CH<sub>3</sub>CN, Acetonitrilo.
- Ag<sub>2</sub>O, Óxido de plata

Reacción:

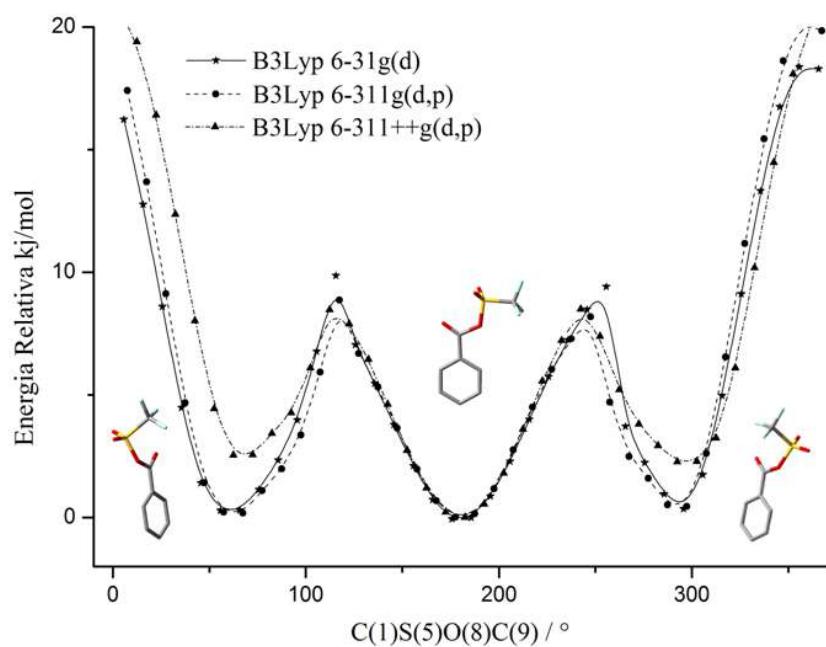


Se preparó la sal de Trifluorometansulfonato de plata a partir del ácido trifluorometansulfónico con óxido de plata, que fue sintetizado a su vez a partir de

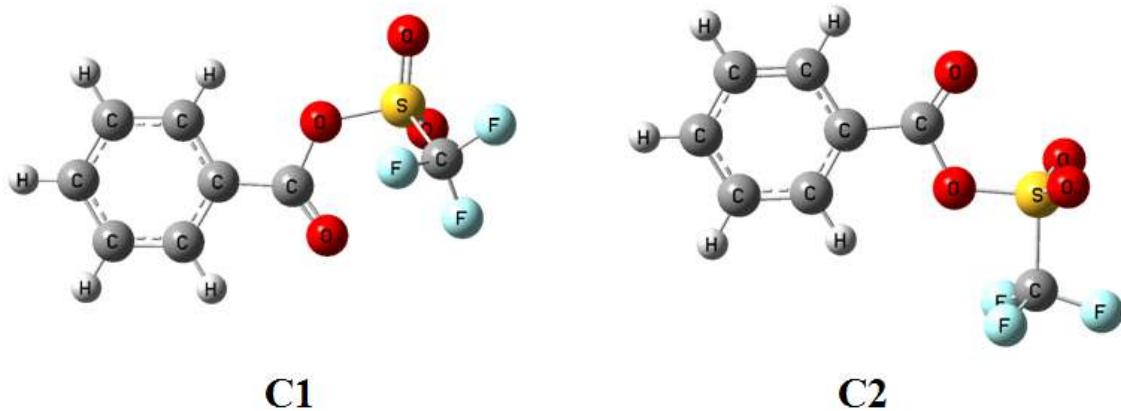
nitrato de plata con hidróxido de sodio. En un balón se colocaron estos 4 g de la sal con 1,13 mL de cloruro de benzoilo y 3 mL de acetonitrilo que se usaron como medios de reacción. El balón se enfrió con nitrógeno líquido y se adosó a la línea de vacío, mientras la reacción transcurría se llegó a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 8 hs. Una vez concluída la reacción se procedió a pasar todo el líquido formado a una trampa en U para luego destilar el solvente y guardar el compuesto en un tubo capilar de 3 mm de diámetro sellado al vacío. Se realizaron medidas de espectros Raman comprobándose que se obtuvo el compuesto de interés. El trifluorometansulfonato de benzoilo se presenta como un aceite rojizo, soluble en solventes de baja polaridad como el diclorometano.

### IX.3 Resultados estructurales

Se realizó un barrido de la curva de energía potencial del estado electrónico fundamental del compuesto PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> variando el ángulo diedro principal C-S-O-C, tal como se muestran en la **Figura IX.1**. Se utilizó el método DFT con las bases B3LYP / 6-31G(d), B3LYP / 6-311G(d,p), B3LYP /6-311++G(d,p) y B3LYP /6-31G(3df), bases en las que se incorporan funciones de difusión para los átomos distintos a hidrógeno, que permitirá acentuar la diferencia de estabilidad de los confórmeros. Los resultados predicen tres mínimos conformacionales, dos son imágenes especulares entre sí. El confórmero *C1* que se muestra en la **Figura IX.2** presenta una conformación *gauche* con ángulos diedros C(11)C(9)O(8)S(5) de 160.5° y C(9)O(8)S(5)C(1) 84.9° mientras que el confórmero *C2* tiene conformación *trans*, con valores de los ángulos diedros C(11)C(9)O(8)S(5): 179.5° y C(9)O(8)S(5)C(1): -179.5°. En base a las energías libres resultantes de la optimización de los confórmeros mediante el método B3LYP / 6-311G (3df) se calcularon las poblaciones con la ecuación de Boltzman (**Tabla IX.1**). El porcentaje de población indica que existe una población similar para las dos conformaciones *C1 gauche* (40%) y *C2 trans* (60%), de tal manera que es esperable observar vibracionalmente ambas conformaciones a temperatura ambiente.



**Figura IX.1** Curvas de energía potencial con respecto a la variación del ángulo diedros C(1)-S(5)-O(8)-C(9)



**Figura IX.2.** Estructuras calculadas de las conformaciones más estables del PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

**Tabla IX.1.** Energía libre para los dos confórmeros más estables del PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y sus poblaciones calculadas con B3LYP/6-311G(3df)

Confórmero	<i>G</i>	Ángulo diedro				$\Delta G_{a,g-a}^a$	Población relativa
		<i>C-S-O-C</i>	<i>S-O-C-C</i>	<i>O-C-C-C</i>	<i>O=C-C-C</i>		
<i>C1(gauche)</i>	-1306,70298	-73,9	160,5	-177,0	-179	1	40,22
<i>C2 (trans)</i>	-1306,70336	-179,5	179,0	180,0	-180,0	0	59,78

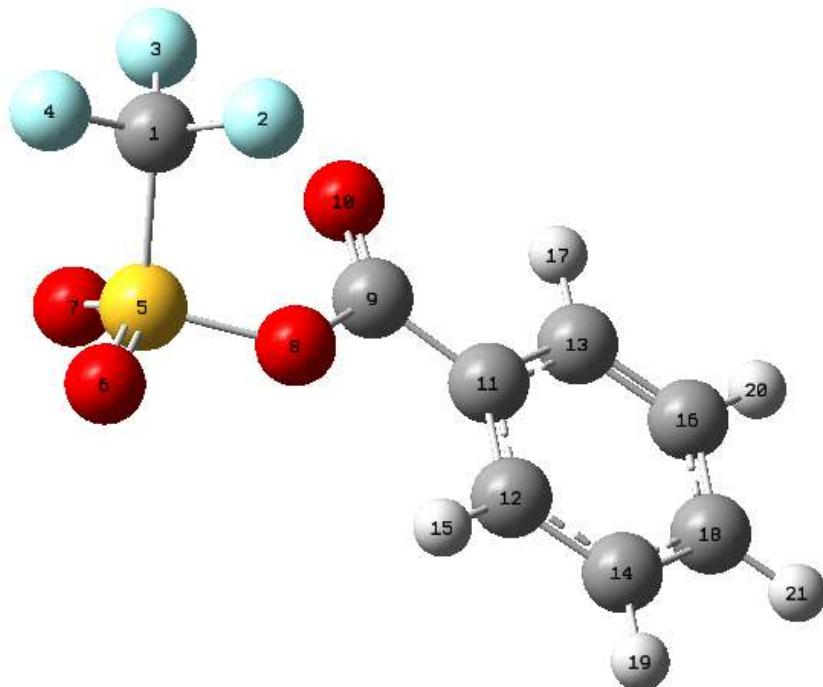
<sup>a</sup> $\Delta G_{g-a} = (G_g - G_a)$ , *g*: *gauche*; *t*: *trans*; <sup>b</sup> $\Delta G$  en kJ mol<sup>-1</sup>

Si comparamos las distancias de enlace S-O, S=O, C-C y C-C<sub>fenilo</sub> calculadas (**Tabla IX.2**) para el TFBz con respecto a las medidas experimentales se observa muy buen acuerdo entre las mismas. Pero no así para la distancia C-S en la que se observa un aumento en el valor calculado para el TFBz. Con respecto a los ángulos, si comparamos los valores experimentales con los calculados para el TFBz, la desviación observada está dentro de una desviación aceptable (2°) (**Tabla IX.2.**).

**Tabla IX.2.** Parámetros geométricos seleccionados para el TFBz comparados con valores experimentales de moléculas relacionadas: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>FCHCH<sub>2</sub><sup>[2]</sup> y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub><sup>[5]</sup>

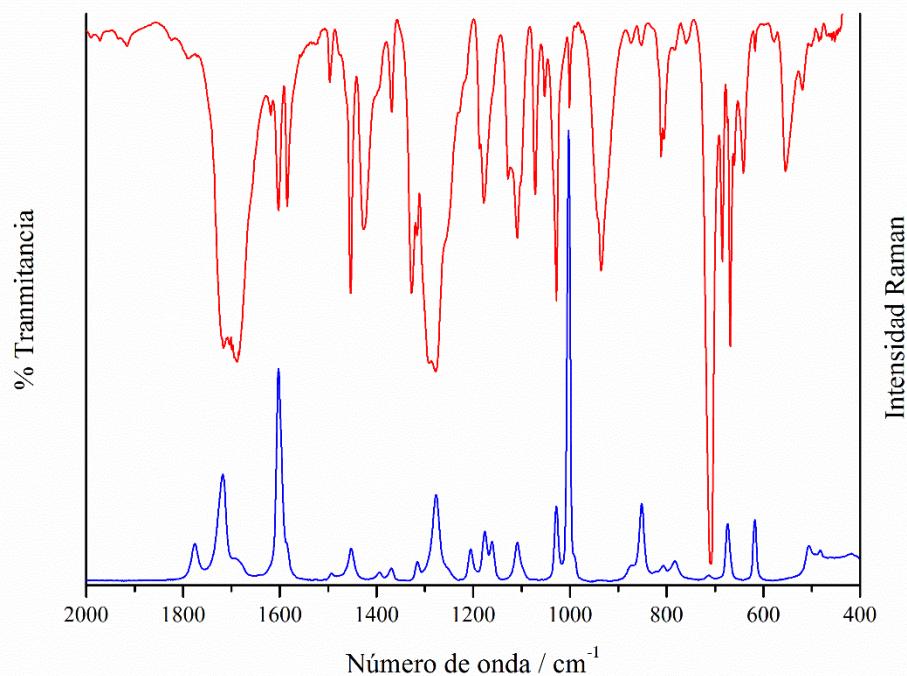
Distancias	Experimentales <sup>(a,b)</sup> (Å)	<i>C1/gauche</i>	<i>C2/trans</i>
C-S	1,813 <sup>[5]</sup>	1,883	1,869
S-O	1,615 <sup>[5]</sup>	1,616	1,621
O-C	1,393 <sup>[5]</sup>	1,419	1,413
C=O	-	1,189	1,189
C(9)-C(11)	-	1,474	1,476
C(1)-F(3)	1,333 <sup>[5]</sup>	1,317	1,326
C(1)-F(2,4)		1,327	1,326
C-C fenil( promedio)	1,390 <sup>[2]</sup>	1,392	1,392
S=O	1,419 <sup>[5]</sup>	1,420	1,421
Ángulos /°			
C-S-O	96,9 <sup>[5]</sup>	102,4	93,4
S-O-C	121,8 <sup>[5]</sup>	123,8	120,7
O=S=O	124,6 <sup>[5]</sup>	123,3	123,3

O=C-C	-	127,5	127,6
C-C-C <sub>promedio</sub>	-	120,0	120,0

ver numeración de átomos en **Figura IX.3.****Figura IX.3.** Numeración de los átomos para TFBz

#### IX.4. Análisis vibracional

Los espectros experimentales se realizaron a temperatura ambiente y en estado líquido (**Figura IX.4**). La resolución de los equipos usados tanto para los espectros de infrarrojo como para Raman fue de  $2 \text{ cm}^{-1}$ . El compuesto **PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>** presenta 57 modos normales de vibración todos activos en infrarrojo y Raman. Los cálculos vibracionales se realizaron en base a la molécula aislada y para la asignación de los modos vibracionales se usaron moléculas relacionadas <sup>[2-7]</sup>.



**Figura IX.4.** Espectros de infrarrojo y Raman del PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> en estado líquido

**Tabla IX.3.** Frecuencias (cm<sup>-1</sup>) y bandas observadas en los espectros de infrarrojo y Raman del líquido y calculado aislado.

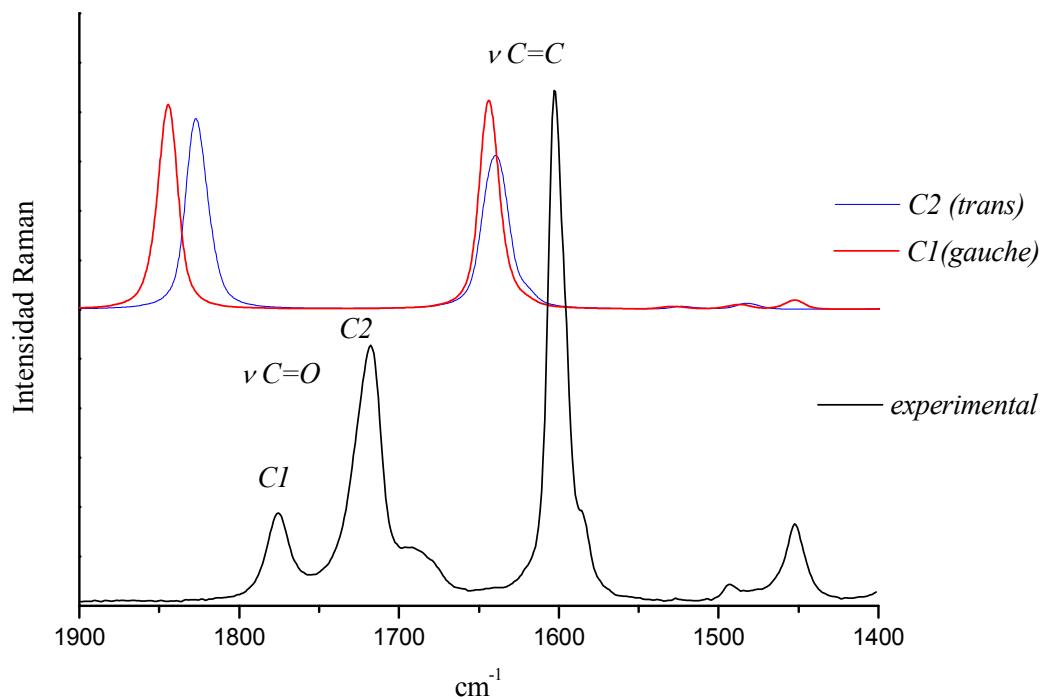
<b>Modos</b>	<b>Observadas</b>		<i>C2 (trans)</i>				<i>Cl(gauche)</i>		<b>Asignación de Modos</b>
	<b>IR</b>	<b>Raman</b>	<b><i>I</i><sup>IR</sup></b>	<b><i>A</i><sup>Ra</sup></b>	<b><i>I</i><sup>IR</sup></b>	<b><i>A</i><sup>Ra</sup></b>			
<b>1</b>	3073 d	3072(54)	3219	2	105	3220	1	95	$\nu$ C-H anillo
<b>2</b>	2983 d	2975(17)	3211	5	105	3211	5	109	$\nu$ C-H anillo
<b>3</b>	2939 h	2936(17)	3196	14	157	3197	14	160	$\nu$ C-H anillo
<b>4</b>	2902	2911(11)	3187	9	110	3186	9	110	$\nu$ C-H anillo
	md								
<b>5</b>	2874 d	2878 (5)	3173	0,4	56	3173	0,5	56	$\nu$ C-H anillo
<b>6</b>	1780d	1774 (9)	1846	262	111	1842	264	117	$\nu$ C=O
	1750	1716(26)							
	mf								

<b>7</b>	1602m	1602(55)	1644	27	101	1643	31	110	v C-C <sub>anillo</sub>
<b>8</b>	1575 m	1580 h	1621	4	4	1623	4	4	v C-C <sub>anillo</sub>
<b>9</b>	1523	-	1524	0,4	2	1528	0,3	2	v C-C <sub>anillo</sub>
	md								
<b>10</b>	1497 d	1493 (8)	1485	17	3	1488	18	3	v C-C <sub>anillo</sub>
<b>11</b>	1453 m	1452	1451	200	4	1453	177	5	v <sub>a</sub> SO <sub>2</sub>
<b>12</b>	1426 m	-	1360	4	2	1359	5	2	δ C-H <sub>anillo</sub>
<b>13</b>	1327 d	1316(6)	1341	2	1	1341	3	1	δ C-C <sub>anillo</sub>
<b>14</b>	1291 f	-	1267	13	9	1266	36	12	δ C-C <sub>anillo</sub>
<b>15</b>	1276	1276(22)	1233	245	46	1239	143	1	v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
	mf								
<b>16</b>	1229 h		1222	265	1	1231	329	43	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
<b>17</b>	1216 h		1220	178	0	1213	208	1	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
<b>18</b>	1208 h	1205(8)	1204	107	11	1203	85	17	δ C-C <sub>anillo</sub>
<b>19</b>	1186 h		1190	1	6	1190	2	6	δ C-C <sub>anillo</sub>
<b>20</b>	1177 f	1176(23)	1134	195	6	1127	229	4	v <sub>s</sub> SO <sub>2</sub>
		1161(10)							
<b>21</b>	1108 m	1109 (10)	1113	4	0	1113	6	0,3	δ C-C <sub>anillo</sub>
<b>22</b>	1053 d		1052	6	15	1052	4	15	δ C-C <sub>anillo</sub>
<b>23</b>	1028 d	1028(17)	1015	15	39	1014	9	40	δ C-H <sub>anillo</sub>
<b>24</b>	-	-	1011	0	0	1011	0	0	δ C-H <sub>anillo</sub>
<b>25</b>	1000 d	-	1002	0	0	1002	0	0	δ C-H <sub>anillo</sub>
<b>26</b>	942 h	1003(100)	971	467	2	972	398	2	vC-O
<b>27</b>	935 m	-	970	0	0	970	43	0	δ C-H <sub>anillo</sub>
<b>28</b>			870	0	0	870	0	0	δ C-H <sub>anillo</sub>
<b>29</b>	833 d	833 (10)	819	419	14	822	8	2	v C-C
<b>30</b>	806 d	808 (5)	815	4	0	813	211	4	δ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
<b>31</b>	783 d	783 (6)	770	39	3	785	177	1	δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
<b>32</b>	760 d	-	752	286	17	747	157	21	v S-O
<b>33</b>	710mf	712 (3)	718	76	0	716	136	4	δ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del plano)
<b>34</b>	685 m		698	31	4	698	10	1	δ C-C <sub>anillo</sub> (endel plano)
<b>35</b>	669 m	674 (13)	697	0	0	688	11	2	δ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del

	660 h								
<b>36</b>	616 d	618 (13)	630	6	5	630	3	5	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (endel plano)
<b>37</b>	579 d	669	581	70	3	599	155	3	$\omega$ SO <sub>2</sub>
<b>38</b>	552 d	-	562	24	3	571	30	3	$\delta_{as}$ CF <sub>3</sub>
<b>39</b>	540 h	-	559	0	1	556	1	1	$\delta_{as}$ CF <sub>3</sub>
<b>40</b>	519 d	504 (4)	513	60	1	514	63	2	$\delta$ SO <sub>2</sub>
<b>41</b>		482 (5)	466	4	1	469	5	1	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del
									plano)
<b>42</b>	-	458	2	1	442	1	0	$\delta$ C=O(fueradel plano)	
<b>43</b>	-	432	4	1	414	0	0	$\rho$ SO <sub>2</sub>	
<b>44</b>		419 (4)	415	0	0	397	3	2	$\delta$ C-C <sub>anillo</sub> (fuera del
									plano)
<b>45</b>		330(7)	329	1	3	339	1	2	$\delta$ C=O(endel plano)
<b>46</b>			325	0	0	317	0	2	$t\omega$ SO <sub>2</sub>
<b>47</b>		317 (4)	300	2	3	292	5	3	$\nu$ C-S
<b>48</b>	-	264	1	3	280	4	5	$\rho$ CF <sub>3</sub>	
<b>49</b>	-	194	0	3	225	6	0	$\delta$ C-O-S	
<b>50</b>		191 (7)	192	2	0	199	1	1	$\rho$ CF <sub>3</sub>
<b>51</b>	-	164	0	2	167	0	0		
<b>52</b>	-	-	152	4	0	144	0	2	$\delta$ C-S-O
<b>53</b>	-	-	78	0	0	117	0	0	C=O oop
<b>54</b>	-	-	58	0	1	69	0	0	$\tau$ CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub>
<b>55</b>	-	-	56	0	0	46	0	4	
<b>56</b>	-	-	34	0	0	25	0	3	$\tau$ C-C
<b>57</b>	-	-	26	0	0	15	0	1	$\tau$ C-O

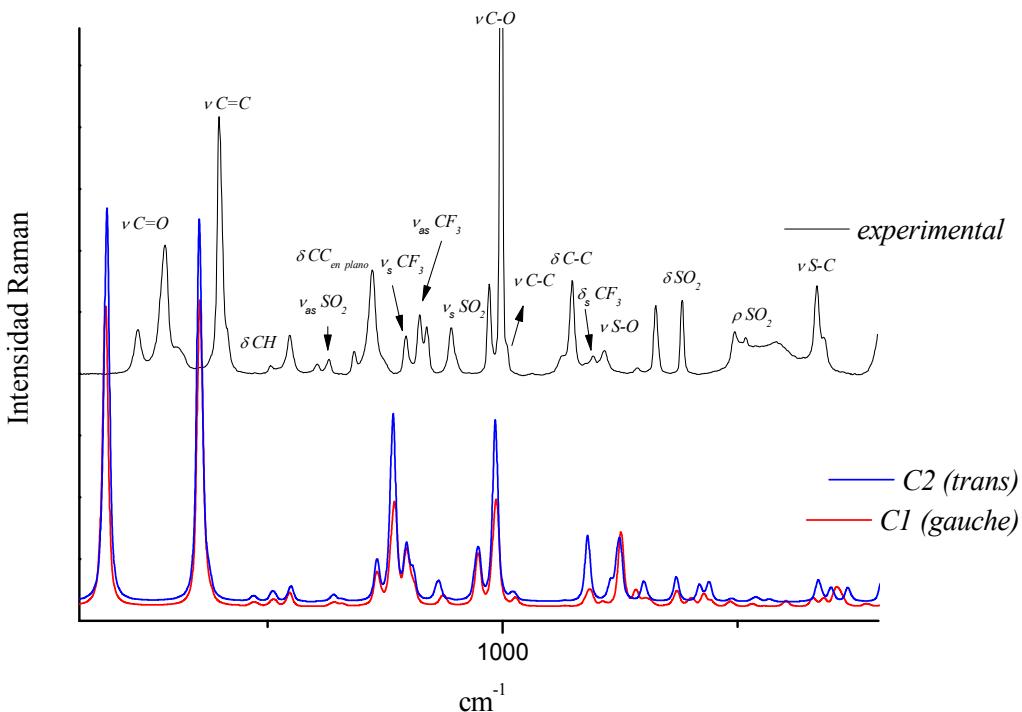
mf:muy fuerte, f:fuerte, m:media, d:débil, ,

La banda del grupo carbonilo se presenta en la zona de 1800 cm<sup>-1</sup> y es una banda muy sensible al tipo de grupos vecinos. En el caso del PhCOOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> el grupo C=O se encuentra ligado al grupo fenilo, grupo con una gran deslocalización electrónica. Este hecho hace que la constante de fuerza del C=O disminuya y la banda se encuentre en 1716 cm<sup>-1</sup>. Se puede observar en la **Figura IX. 5.**, el espectro Raman en la zona de 1800-1400 cm<sup>-1</sup> en ella se puede ver claramente, para la banda del estiramiento del C=O las dos conformaciones, *gauche* y *trans*.



**Figura IX.5.** Espectro Raman del TFBz en la zona entre 1900-1400 cm<sup>-1</sup>

El grupo SO<sub>2</sub> se encuentra ligado al grupo CF<sub>3</sub>, es por eso que las bandas de los estiramientos antisimétrico y simétrico se presentan en 1454 y 1179 cm<sup>-1</sup> respectivamente, con una diferencia entre ellas de alrededor de 276 cm<sup>-1</sup>. Este valor es característico del comportamiento vibracional del grupo SO<sub>2</sub> cuando está unido a grupos muy electronegativos <sup>[8]</sup>.



**Figura IX.6.** Espectro Raman del TFBz en la zona entre 1800-100 cm<sup>-1</sup>

El modo de estiramiento S-O aparece siempre fuertemente mezclado con la deformación simétrica del grupo CF<sub>3</sub>; en este compuesto representa la más importante contribución al modo en 760 cm<sup>-1</sup> en el espectro de infrarrojo del TFBz (**Tabla IX.3.**). La intensa banda que aparece en el espectro Raman (**Figura IX.6.**) de esta molécula, que se observa en 1003 cm<sup>-1</sup> y que está predicha tanto por su posición como por su intensidad por los cálculos, corresponde al estiramiento C-O (modo totalmente puro). Esta banda aparece a mayores frecuencias que en compuesto como el TFVi, estudiado en esta Tesis, ésto se debe a que en esta molécula, TFBz, por la presencia del grupo C=O vecino se produce un acortamiento de la distancia de enlace C-O, con la consecuencia de un aumento en su constante de fuerza.

La banda débil que aparece en el espectro de infrarrojo de la sustancia líquida en 833 cm<sup>-1</sup> es asignada al estiramiento C-C, en base a la frecuencia calculada (**Tabla IX.3.**).

La banda poco definida que aparece en 317 cm<sup>-1</sup> en el espectro Raman podría corresponder al modo de estiramiento C-S, este valor está de acuerdo los cálculos (300 cm<sup>-1</sup>) (**Figura IX.6.**).

## IX.5 Análisis de NBO

La **Tabla IX.4.** muestra las interacciones hiperconjugativas más importantes a nivel B3LYP/6-311G(3df). Se puede ver que de las deslocalizaciones presentadas, el confórmero que presenta una mayor interacción hiperconjugativa es el C2. Se observa una importante deslocalización electrónica de los pares libres  $\pi$  O(8) hacia el orbital antienlazante  $\pi^*$  C=O; este efecto mesomérico es mayor para el confórmero C2 con simetría *trans*. El mismo comportamiento se ve de los pares libres del  $\pi$  O(10)  $\rightarrow \sigma^*$  C(9)-O(10), donde el efecto anomérico que se presenta en este caso, también favorece al confórmero C2 con simetría *trans*. Estos efectos muestran una importante deslocalización electrónica en O(8)-C=O con lo que el valor de la distancia O(8)-C(9) para el confórmero C2 sea menor que la del C1.

El efecto inductivo que se observa en esta molécula, producto de los grupos C=O y fenilo, hacen que en el grupo SO<sub>2</sub> haya una fuerte deslocalización electrónica entre sus átomos de oxígeno, con altos valores en la interacción hiperconjugativa.

**Table IX.4.** Interacciones hiperconjugativas más importantes (kJ mol<sup>-1</sup>) para TFBz

Donor $\rightarrow$ Acceptor	<i>CI(gauche)</i> (kJ/mol)	<i>C2(trans)</i> (kJ/mol)
LP $\sigma$ O(6)		
$\rightarrow \sigma^*$ C(1)- S(5)	2,72	3,30
$\rightarrow \sigma^*$ S(5)-O(7)	7,48	8,19
LP $\pi$ O(6)	--	--
$\rightarrow \sigma^*$ C(1)- S(5)	109,39	112,19
$\rightarrow \sigma^*$ S(5)-O(6)	88,28	88,28
$\rightarrow \sigma^*$ S(5)-O(7)	125,44	143,04
$\rightarrow \sigma^*$ O(8)-C(9)	3,76	--
LP $\sigma$ O(7)	--	--
$\rightarrow \sigma^*$ C(1)- S(5)	3,26	3,30
$\rightarrow \sigma^*$ S(5)-O(6)	8,28	8,19
LP $\pi$ O(7)	--	--
$\rightarrow \sigma^*$ C(1)- S(5)	113,23	112,06
$\rightarrow \sigma^*$ S(5)-O(7)	85,02	88,28

		146,13	143,08
→σ* S(5)-O(8)		--	--
LP σ O(8)		3,76	7,40
→σ* C(1)- S(5)		12,71	4,01
→σ* S(5)-O(6)		6,40	4,18
→σ* S(5)-O(7)		20,31	19,77
→σ* C(9)-O(10)		--	--
LPπO(8)		19,10	19,40
→Ry* S(5)		6,86	10,87
→Ry* C(9)		28,01	27,17
→σ* C(1)- S(5)		20,23	26,84
→σ* S(5)-O(7)		112,44	124,14
→π* C(9)-O(10)		--	--
LP σ O(10)		75,70	73,82
→Ry* C(9)		4,18	4,14
→σ* O(8)-C(9)		13,84	13,79
→π* C(9)-C(11)		--	--
LPπO(10)		26,00	25,16
→Ry* C(9)		189,31	187,43
→σ* S(5)-O(7)		71,60	72,36
→σ* C(9)-O(10)		--	--
LP σ F		53,8	47,19
→σ* C(1)- S(5)		1357,24	1378,58
Total			

### IX.6. Análisis de AIM.

El análisis topológico de la densidad electrónica constituye una excelente herramienta para abordar una investigación profunda de las propiedades de un sistema molecular, siendo utilizado en este caso particular, para caracterizar los confórmeros C1 y C2 del TFBz, los cuales poseen simetría diferente.

En la **Tabla IX.5.** se observa que las propiedades topológicas locales en los PCE (puntos críticos de enlace) correspondientes a los C-C (doble y simple enlace) y en los enlaces C sp<sup>2</sup> H y C sp<sup>3</sup> H muestran, como es de esperarse, un rango de variación muy diferentes. Éstos se caracterizan por presentar un valor relativamente alto de densidad en el PCE ( $\rho(rc) > 0,28$  ua.; con  $\nabla^2 \rho rc) < 0$  (en el rango de -0,84 a -1,27 ua.) y las

curvaturas perpendiculares presentan mayores valores, por lo que  $|\lambda_1| > \lambda_3$ . Esta situación es característica de las interacciones compartidas (*shared interactions*), indicando acumulación de  $\rho$  entre los átomos unidos, encontrándose los electrones localizados a lo largo de la trayectoria de enlace que une los núcleos.

Para ambas conformaciones los valores para los enlaces CC presentes son semejantes, siendo el C=C con mayor densidad electrónica que el C-C.

Para el confórmero con simetría *gauche*, C1, los resultados predicen un contacto intramolecular tipo enlace de hidrógeno estabilizante que involucra O (10) y F3. Tanto la densidad de carga como el Laplaciano toman un valor de 0,009 a.u. y 0,033 a.u, respectivamente. Vale la pena mencionar que para esta interacción, la densidad de carga y el Laplaciano se encuentran dentro del rango propuesto por Koch y Popelier <sup>[9]</sup> para las interacciones del enlace de H, que es 0,002-0,034 a.u. y 0,024-0,139 a.u. para la densidad de carga y el Laplaciano, respectivamente.

**TABLA IX.5.** Propiedades topológicas locales en los puntos críticos de enlace y de anillo en el TFBz

Enlace	d(Å)		$\rho$ (u.a.)		$\nabla^2\rho(r_c) = -(4)L(u.a.)$		$ \lambda_1 /\lambda_3$	
	C1	C2	C1	C2	C1	C2	C1	C2
C5-S1	1,865	1,865	0,198	0,197	-0,412	-0,406	1,19	1,18
C1-F	1,327	1,327	0,298	0,298	-0,468	-0,471	0,77	0,78
S1-O3	1,424	1,424	0,323	0,323	0,890	0,892	0,29	0,29
S1-O4	1,421	1,420	0,325	0,326	0,912	0,864	0,29	0,30
S1-O2	1,596	1,592	0,232	0,231	-0,096	-0,057	0,60	0,57
C9-O2	1,423	1,423	0,245	0,244	-0,396	0,424	0,89	0,93
C9-C10	1,325	1,325	0,359	0,358	-1,132	-1,120	2,72	2,71
C9-C13	1,470	1,471	0,278	0,277	-0,732	-0,726	1,55	1,55
C=C <sub>ph</sub>	1,391	1,392	0,317	0,317	-0,908	-0,906	1,93	1,92
C=CH - F8C	2,696	4,478	0,005	-	0,022	-	0,15	-
	(117°)*							
Anillo			0,0228	0,0228	0,160	0,165	0,19	0,19
Anillo O-H			0,0047	-	0,0224	-	0,14	-

**IX.7. Referencias**

- 1 F. Effenberger and G. Epple and Angew. Chem. internat. Edit., 11 (4) (1972), 1.
- 2 M. E. Tuttolomondo, A. Navarro, T. Peña, M. P. Fernández-Liencres, J. M. Granadino-Roldán, M. Fernández Gómez. Chem. Phys., 361, 94-105, 2009.
- 3 J. E. Galván, M. E. Defonsi Lestard, O. E. Piro, G. Echeverria, R. D. I. Molina, M. E. Arena, S. E. Ulic, M. E. Tuttolomondo, A. Ben Altabef. New J. Chem., 2018, 42, 11073-11084.
- 4 Thomas E. Dueber, Peter J. Stang, Wolf D. Pfeifer, Angew. Chem. internat. 9, (7), (1970), 521.
- 5 M. E. Tuttolomondo, P. Argañaraz, E. L. Varetti, Stuart A. Hayes, Derek A. Wann, Heather E. Robertson, David W. H. Rankin and Aida Ben Altabef, European Journal of Inorganic Chemistry., 2007 (10), 1381–1389.
- 6 M. E Tuttolomondo., A. Navarro, E. L. Varetti., A. Ben Altabef J. Raman Spectrosc., 36, 427-434, 2005.
- 7 M. E. Tuttolomondo, L. E. Fernández, A. Navarro, E. L. Varetti and A. Ben Altabef Spectrochim. Acta, 60A, 611, 2004.
- 8 Tesis Doctoral, UNT, M. E. Defonsi Lestard, 2011.
- 9 U. Koch, P. L. A. Popelier, J. Phys. Chem., 1995, 99(24), 9747-9754

# CAPITULO X

## Interacción con membranas biológicas: Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo), (TFMSMS) con Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

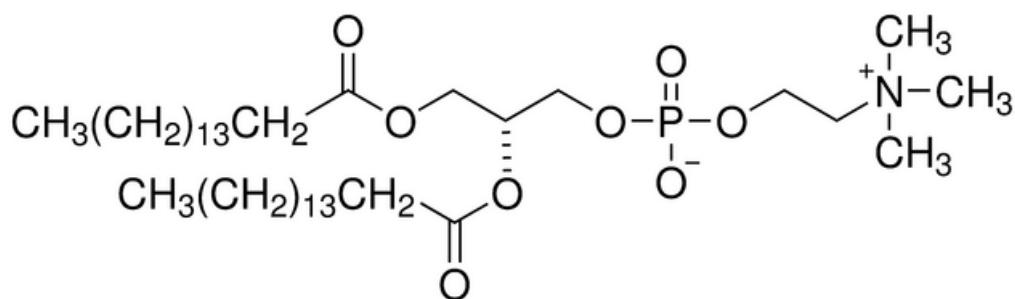


**Interacción con membranas biológicas: Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo) (TFMSMS) con dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)**

### X.1. Introducción

El trifluoroetilmetsulfonilmetsulfonato (TFMSMS), como ya se dijo en el capítulo VI de esta Tesis es un derivado del Clomesone y se sintetizó por primera vez en este trabajo. El mismo es capaz de inhibir en un valor estadísticamente significativo el crecimiento de tres bacterias *P. aeruginosa* PA14, *P. aeruginosa* PAO1 y *Staphylococcus aureus* 6538<sup>[1]</sup>. Dado los resultados promisorios de su actividad biológica, se realizó el estudio de la interacción del TFMSMS con dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

El objetivo consistió en analizar la estabilidad de las bicapas de fosfolípidos inducidas por el TFMSMS y caracterizar el papel de éste en la modificación de la topología e hidratación de la membrana lipídica. Las interacciones se estudiaron con vesículas multilamelares de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) (**Figura X.1.**), en estados gel (30 °C) y líquido cristalino (50 °C), realizando estudios experimentales mediante espectroscopías de infrarrojo por Transformadas de Fourier (FTIR) y Raman.



**Figura X1.** 1,2-dipalmitoyl-sn-glicerol-3-fosfocolina (DPPC)

Tradicionalmente se consideró que los lípidos desempeñan un papel bastante inespecífico en los sistemas biológicos, siendo bastante simples en comparación con los asignados a proteínas y genes. De hecho, a menudo se supone tácitamente que los lípidos constituyen una estructura de material menos graso, que en el mejor de los casos

se organiza en una estructura de membrana que desempeña el papel de un recipiente pasivo de la célula y un modelo adecuado para las moléculas importantes de la vida. Sin embargo, los lípidos son capaces de autoensamblarse en medios acuosos y pueden crear estructuras supramoleculares unidas no covalentemente con propiedades físicas muy peculiares [2-11].

Dado que los lípidos están altamente solvatados por las moléculas de agua en sus cabezas polares, la estructura del agua en la superficie de las membranas lipídicas tiene un papel crucial en fenómenos de gran importancia biológica como el reconocimiento específico de receptores unidos a la membrana y el transporte de sustancias transmembrana. Los sistemas biológicos están subdivididos por membranas cuya estructura principal estabiliza la bicapa lipídica hidratando los fosfolípidos. Como las membranas biológicas son sistemas muy complejos, se han desarrollado sistemas biomiméticos como las vesículas lipídicas (liposomas) para estudiar sus propiedades y estructura [12, 13]. En trabajos anteriores en sistemas modelo de membranas, se estudió la reorganización del agua estructurada, en grupos específicos de la región de la cabeza polar de bicapas lipídicas y cómo podría ser reemplazada por grupos SH y NH de diferentes compuestos de interés biológico. Esta interacción modifica el grado de hidratación de la bicapa lipídica al alterar algunas propiedades de las membranas, como la temperatura de transición, la permeabilidad y la fluidez. Las estructuras del agua en la región del grupo de la cabeza y en la interfaz agua-cadena hidrocarbonada puede ser específica para diferentes tipos de biomoléculas (fármacos) o diferentes aminoácidos en los péptidos, que hacen que el agua actúe como un sensor para desencadenar la respuesta de las biomembranas a perturbaciones externas [14-16].

En la interacción del complejo TFMSMS: DPPC se analizó cómo TFMSMS modifica las diferentes fases de los lípidos. Se estudió la interacción con los grupos específicos de la región hidrofílica e hidrofóbica de los lípidos, teniendo en cuenta que los cambios en la organización del agua en la interfaz lipídica podrían afectar la actividad o formación de algunas proteínas, como las glicoproteínas secretadas por las células calciformes. [17-22].

La espectroscopia Raman se utilizó principalmente para estudiar el comportamiento de la región hidrófoba de las membranas lipídicas. La técnica de FTIR posee limitaciones significativas por la interferencia espectral de los solventes, la resolución y la actividad

de los modos de vibración de las cadenas hidrocarbonadas, resultando ser inadecuada para el estudio de los cambios moleculares sutiles en el orden conformacional. La espectroscopia Raman tiene la capacidad única de proporcionar información directa sobre el orden conformacional, es no destructiva y libre de interferencia espectral. Por lo tanto, estos diferentes enfoques ayudaron a comprender mejor la interacción de TFMSMS con los fosfolípidos de la bicapa lipídica y cómo se ve afectada su topología.

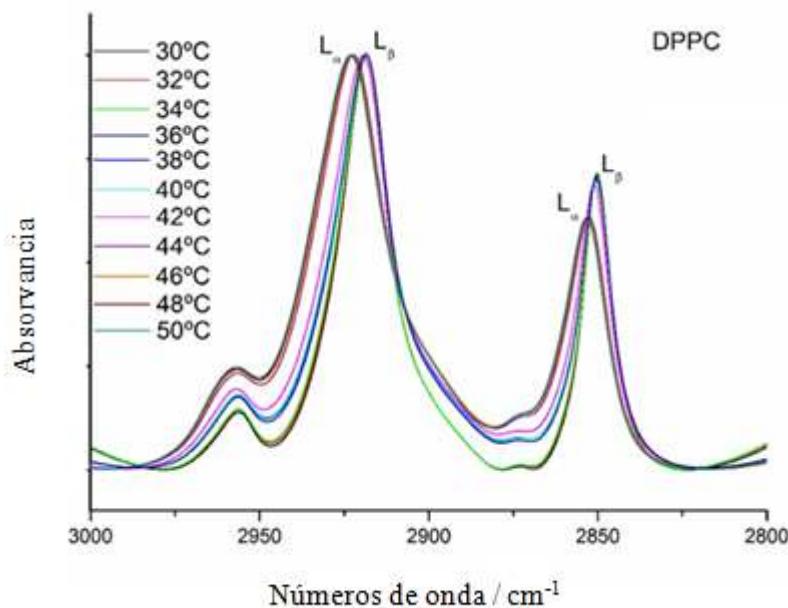
## X.2. Preparación de las muestras

Las vesículas multilamelares (MLV's) de DPPC se prepararon siguiendo el método de Bangham [23]. Las soluciones clorofórmicas del fosfolípido fueron secadas bajo corriente de nitrógeno hasta obtener un film homogéneo adherido a las paredes del tubo. La hidratación del film lipídico seco se logró resuspendiendo en H<sub>2</sub>O miliQ a una temperatura 10 °C superior a la temperatura de transición de fase del fosfolípido (T<sub>m</sub> = 41 °C). La concentración de las vesículas MLV's obtenidas fue de 40 mg/mL. La dispersión mecánica del film lipídico hidratado se realizó con agitación vigorosa, obteniéndose una suspensión opalescente de vesículas multilamelares (MLV) cuyo tamaño varía entre 5 y 50 μm de diámetro. Las suspensiones de vesículas multilamelares de DPPC y TFMSMS, se prepararon agregando TFMSMS puro a la solución del lípido en cloroformo y evaporando a sequedad el solvente con corriente de N<sub>2</sub>. Se resuspendió el film lipídico en H<sub>2</sub>O miliQ. Para conocer la interacción del TFMSMS con los grupos específicos de la membrana lipídica, se analizaron los corrimientos en los números de onda, principalmente de las bandas de los grupos fosfato (PO<sub>2</sub><sup>-</sup>) y carbonilo (C=O) de la región hidrofílica o interfacial y las bandas de los grupos CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub> de la región hidrofóbica.

### X.3. Estudio de la región hidrofóbica

#### X.3.1. Medidas de FTIR

Las interacciones de TFMSMS con las membranas lipídicas de DPPC se estudiaron mediante espectroscopia de infrarrojo por Transformadas de Fourier. Se puede obtener información detallada sobre las interacciones moleculares para liposomas hidratados en fases gel ( $L_\beta$ ) y líquido cristalino ( $L_\alpha$ ) (**Figura X.2.**). Además, la transición de fase térmica se puede monitorear siguiendo los cambios en el número de onda del estiramiento simétrico del grupo  $CH_2$ . Estos cambios aumentan a medida que las cadenas acíclicas se funden y el número de conformeros *gauche* aumenta. Según Mantsch, H. H. y col.<sup>[24]</sup> el estiramiento simétrico de  $CH_2$  que se observa alrededor de  $2850\text{ cm}^{-1}$  es de especial importancia debido a su sensibilidad a los cambios en la movilidad en el orden conformacional de las cadenas de hidrocarburos. El cambio de fase que tiene lugar cuando las cadenas hidrocarbonadas del centro hidrofóbico se funden, durante la transición de fases gel ( $(L_\beta)$  - líquido cristalino ( $L_\alpha$ ) de los fosfolípidos, se refleja en los espectros de infrarrojo como un salto hacia un número de onda mayor del  $\nu_sCH_2$ . El salto del número de onda coincide con la temperatura de transición del fosfolípido ( $T_m$ ).<sup>[25, 26]</sup>.

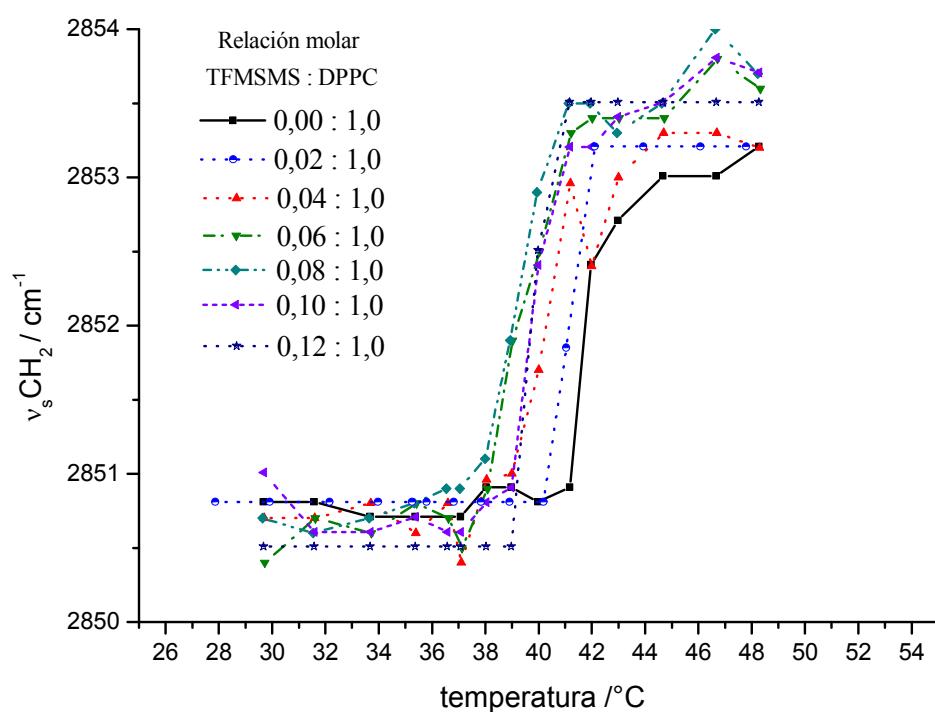


**Figura X.2.** Desplazamientos de banda de los estiramientos simétricos y antisimétricos del grupo CH<sub>2</sub> a diferentes temperaturas para el DPPC puro en el estado gel (L<sub>α</sub>) y líquido cristalino (L<sub>β</sub>)

Las temperaturas de transición para el DPPC puro y para los complejos formados por TFMSMS:DPPC a diferentes relaciones molares se pueden ver en la **Figura X.3**. El valor reportado en la literatura para la T<sub>m</sub> del DPPC puro es (41.5 °C) y presenta cambios de ~ 2 cm<sup>-1</sup> con el aumento en las relaciones molares de TFMSMS: DPPC (**Tabla X.1.**) Estos valores sugieren que la interacción del TFMSMS con el DPPC estabilizaría la fase líquido cristalino, produciendo leves corrimientos hacia valores menores de temperatura para el complejo TFMSMS: DPPC a diferentes relaciones molares en H<sub>2</sub>O.

**Tabla X.1.** Temperatura de transición de fase para el complejo TFMSMS:DPPC en H<sub>2</sub>O, a diferentes relaciones molares.

Relación molar TFMSMS : DPPC	Tm (°C) H <sub>2</sub> O
0,00 : 1,00	41,7
0,02 : 1,00	40,7
0,04 : 1,00	40,3
0,06 : 1,00	39,4
0,08 : 1,00	39,4
0,10 : 1,00	39,3
0,12 : 1,00	39,8



**Figura X.3.** Cambios de las temperaturas de transición de fase (Tm) para el complejo TFMSMS: DPPC a diferentes relaciones molares.

Las medidas de FTIR para los modos de estiramiento de los grupos metilo y metileno no son significativas ya que este método no es muy sensible a los pequeños cambios en la región hidrofóbica de la membrana.

En las **Tablas X.2a. y X.2b.**, los cambios en los modos de estiramiento simétrico y antisimétricos de los grupos CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub> y en las bandas de deformación del grupo CH<sub>2</sub> dentro de la bicapa lipídica no fueron significativos, dentro del error experimental, en los estado gel y líquido cristalino.

**Tabla X.2a., X.2b.** Comportamiento vibracional del complejo TFMSMS:DPPC sobre las bandas de los modos de estiramiento de los grupos CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> y para el modo de deformación del grupo CH<sub>2</sub> en estado gel **(a)** y líquido cristalino **(b)**, a 30 °C y 48 °C respectivamente, medidos por FTIR.

**(a)**

TFMSMS:DPPC										
<i>Relación molar</i>	<i>*v<sub>a</sub> CH<sub>3</sub></i>	<i>Δv</i>	<i>v<sub>s</sub> CH<sub>3</sub></i>	<i>Δv</i>	<i>v<sub>a</sub> CH<sub>2</sub></i>	<i>Δv</i>	<i>v<sub>s</sub> CH<sub>2</sub></i>	<i>Δv</i>	<i>δ<sub>s</sub>CH<sub>2</sub></i>	<i>Δδ</i>
(30 °C)										
0,00:1	2957	0,0	2873	0,0	2919	0,0	2850	0,0	1468	0,0
0,02:1	2956	-1,0	2872	-1,0	2919	0,0	2850	0,0	1468	0,0
0,04:1	2956	-1,0	2872	-1,0	2919	0,0	2850	0,0	1468	0,0
0,06:1	2956	-1,0	2873	0,0	2918	0,0	2850	0,0	1468	0,0
0,08:1	2956	-1,0	2872	-1,0	2918	0,0	2850	0,0	1468	0,0
0,10:1	2957	0,0	2871	-2,0	2919	0,0	2850	0,0	1468	0,0
0,12:1	2956	-1,0	2871	-2,0	2919	0,0	2851	1,0	1468	0,0

\*Las unidades de frecuencias están en cm<sup>-1</sup>

(b)

TFMSMS:DPPC Relación molar (50 °C)	$v_a$ CH <sub>3</sub>	$\Delta v$	$v_s$ CH <sub>3</sub>	$\Delta v$	$v_a$ CH <sub>2</sub>	$\Delta v$	$v_s$ CH <sub>2</sub>	$\Delta v$	$\delta_s$ CH <sub>2</sub>	$\Delta \delta$
0,00:1	2956	0,0	2874	0,0	2923	0,0	2853	0,0	1468	0,0
0,02:1	2957	1,0	2872	-2,0	2923	0,0	2852	0,0	1467	-1,0
0,04:1	2956	0,0	2873	-1,0	2923	0,0	2852	0,0	1467	-1,0
0,06:1	2956	0,0	2872	-2,0	2923	0,0	2853	0,0	1467	-1,0
0,08:1	2957	1,0	2873	-1,0	2923	0,0	2853	0,0	1468	0,0
0,10:1	2956	0,0	2873	-1,0	2923	0,0	2853	0,0	1468	0,0
0,12:1	2956	0,0	2872	-2,0	2923	0,0	2853	0,0	1468	0,0

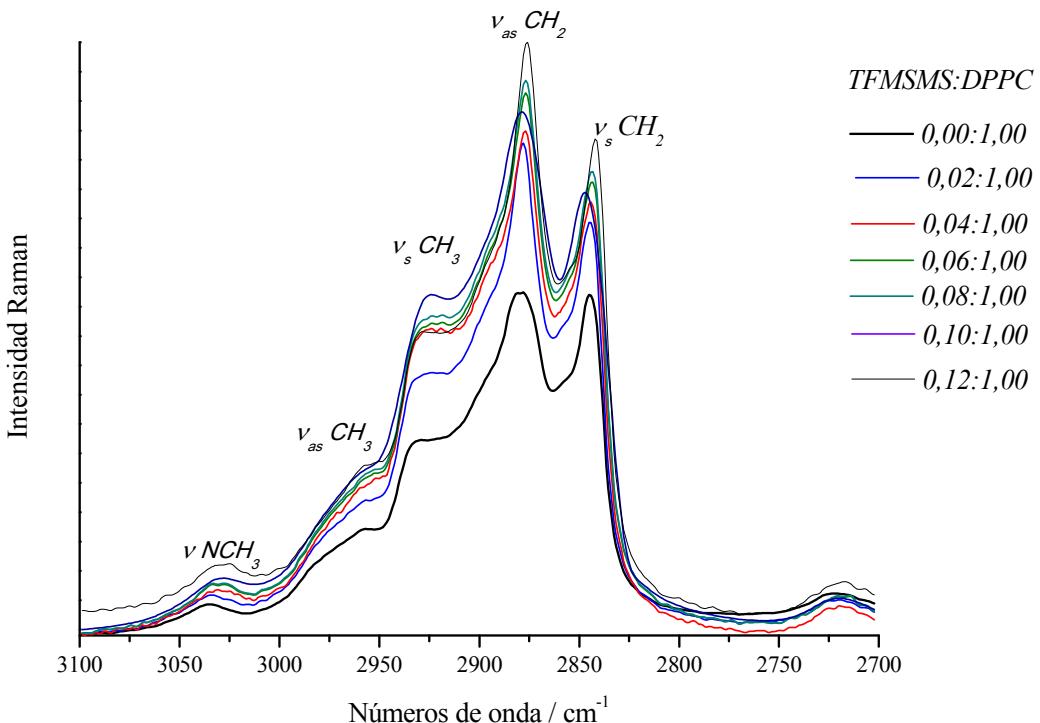
\*Las unidades de frecuencias están en cm<sup>-1</sup>

### X.3.2. Medidas de espectroscopía Raman

El orden conformacional no se evalúa tan fácilmente a partir de la espectroscopía de infrarrojo debido a la resolución limitada, la inactividad, la debilidad de los modos de vibración de los alkanos principales y la pobre sensibilidad experimental en comparación con los resultados presentados aquí por espectroscopía Raman. El espectro Raman de un fosfolípido está dominado por las vibraciones de las cadenas hidrocarbonadas, con la superposición de algunas bandas del grupo de la cabeza polar [27].

Los espectros Raman muestran tres regiones de interés en el espectro de DPPC puro: los modos de estiramiento C-H (3000 - 2800 cm<sup>-1</sup>), los modos de deformación CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub> (1400 - 1200 cm<sup>-1</sup>) y el modo de estiramiento C-C (1200 - 1000 cm<sup>-1</sup>). Las relaciones entre las intensidades de estas bandas son muy útiles para determinar las diferentes conformaciones de la cadena.

Los modos de estiramiento vibracional simétrico y antisimétricos de los grupos CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub> se pueden ver claramente en la región del espectro Raman entre 3000 - 2800 cm<sup>-1</sup> (Tabla X.3., Figura X.4.).



**Figura X.4.** Asignación de bandas del estiramiento C-H en el espectro Raman del complejo TFMSMS: DPPC en la región de  $3000\text{ cm}^{-1}$ .

No se encontraron cambios significativos en las frecuencias de  $\nu\text{CH}_3$  del complejo con respecto al lípido puro porque estos desplazamientos están dentro del error experimental, pero podríamos ver un cambio hacia frecuencias más bajas para los modos de estiramiento del grupo  $\text{CH}_2$ . Las frecuencias en las que se observaron los modos  $\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$  y  $\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$  reflejan el orden conformacional y el acoplamiento entre cadenas; estos modos se detectaron en  $2880$  y  $2846\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, para DPPC en estado de gel y disminuyeron en  $4\text{ cm}^{-1}$  en la mayor relación molar del complejo TFMSMS: DPPC, lo que implica una disminución en la constante de fuerza C-H del grupo  $\text{CH}_2$ . Las cadenas tendrían así mayor libertad de movimiento <sup>[24]</sup>.

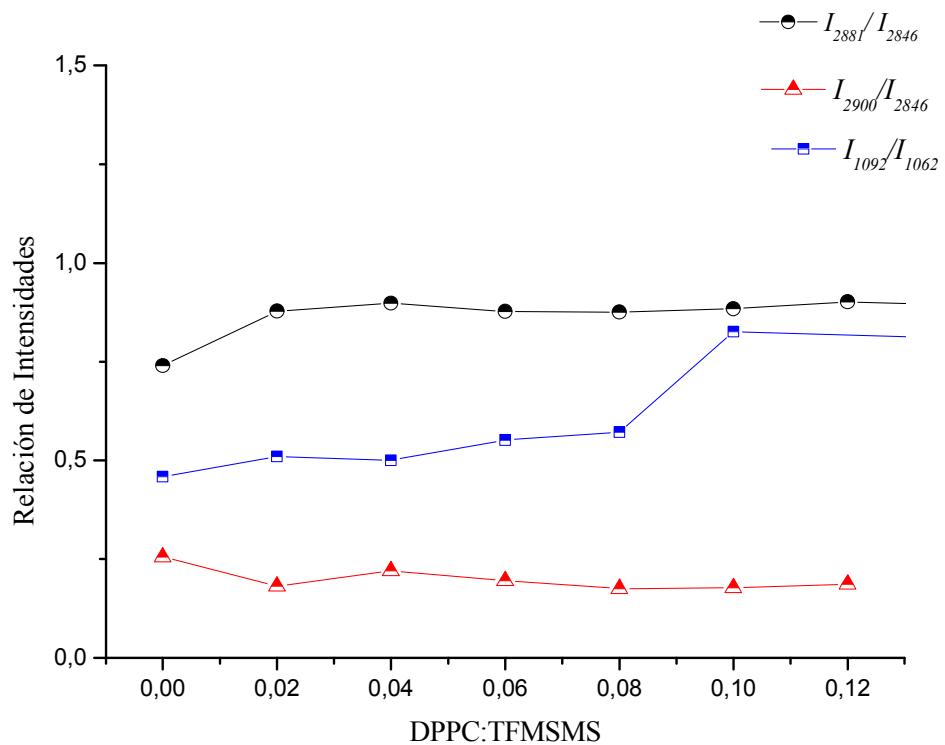
**Tabla X.3.** Efecto del TFMSMS en las bandas de estiramiento de los grupos CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> para las diferentes relaciones molares del complejoTFMSMS: DPPC por medidas Raman a temperatura ambiente (fase gel).

TFMSMS:DPPC	$\nu(\text{N-CH}_3)$	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	$\nu_s(\text{CH}_3)$	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	$\nu_s(\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2)$	$\tau(\text{CH}_2)$
<i>Molar Ratio</i>							
0,00:1	3036	2958	2932	2880	2844	1434	1293
0,02:1	3035	2956	2930	2879	2844	1435	1293
0,04:1	3035	2956	2927	2878	2844	1435	1293
0,06:1	3034	2955	2927	2977	2844	1435	1293
0,08:1	3033	2952	2926	2877	2844	1434	1292
0,10:1	3030	2952	2926	2876	2844	1434	1293
0,12:1	3030	2952	2926	2876	2842	1431	1291

La información de acoplamiento de cadena también se puede obtener a partir de la relación de intensidad de  $\nu_s \text{CH}_3$  en 2925 cm<sup>-1</sup> en  $\nu_s \text{CH}_2$  a 2846 cm<sup>-1</sup>. A medida que las cadenas se desacoplan (las interacciones intermoleculares disminuyen) y los grupos metilo terminales experimentan una mayor libertad de rotación y vibración. En este caso, el comportamiento no es monotónico, se observa un ligero aumento en los confórmeros dando idea de un desorden moderado en las cadenas producto de la interacción del TFMSMS en la zona hidrofóbica de la membrana, en estado gel.<sup>[22, 28-30]z</sup>

Las relaciones de intensidad  $I_{2880} / I_{2846}$ , ( $I\nu_{\text{as}}\text{CH}_2 / I\nu_s\text{CH}_2$ ) que indican las interacciones entre las cadenas de alquilo y sus conformaciones son de interés. Más específicamente, estas relaciones se pueden usar como un índice de alteración y un cambio en la proporción de confórmeros de las cadenas alquílicas.

Las relaciones de intensidad  $I_{2880} / I_{2846}$  entre estas vibraciones son indicativas del cambio rotacional de la cadena acilo y el acoplamiento de la cadena intermolecular (**Figura X.5.**). Además, los corrimientos en los números de onda de las bandas  $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$  y  $\nu_s \text{CH}_2$  también reflejan el orden conformacional y el acoplamiento entre cadenas (generalmente, los cambios de números de onda hacia valores más altos significan un aumento en el desacoplamiento de las cadenas). Estos resultados muestran que el aumento de  $\sim 0,5 \text{ cm}^{-1}$  en las relaciones molares estudiadas.



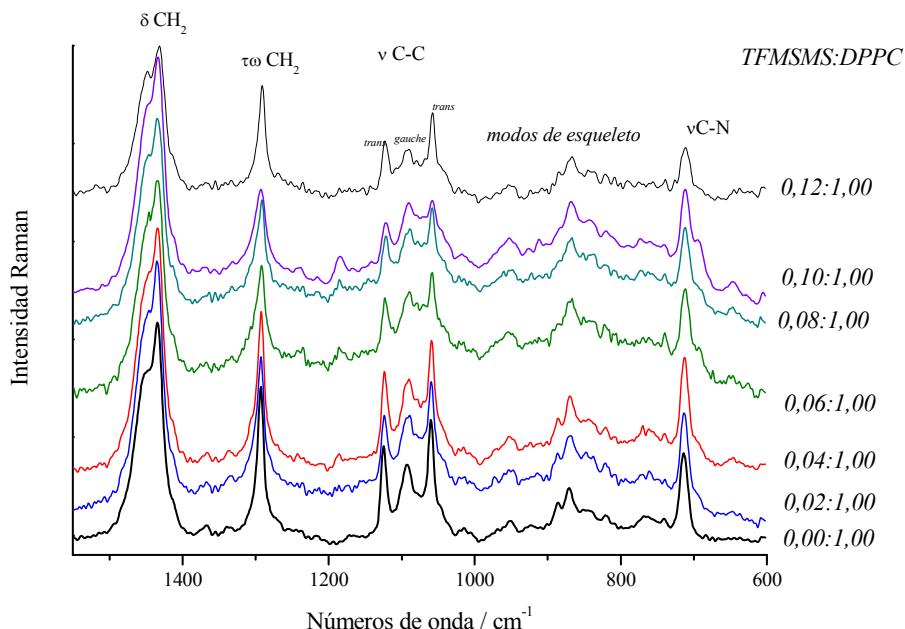
**Figura X.5.** Relación de Intensidades de:  $\nu_{as}(\text{CH}_2)2880 / \nu_s(\text{CH}_2)2846$ ;  $\nu(\text{C}-\text{C})_G / \nu(\text{C}-\text{C})_T$ ; y  $\nu_s(\text{CH}_3)2933 / \nu_s(\text{CH}_2)2846$  en función de la relación molar TFMSMS:DPPC a 30 °C.

La región entre 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$  incluye los modos de estiramiento del enlace C-C de las cadenas alquílicas de los fosfolípidos (**Figura X.6.** y **Tabla X.4.**). El pico en 1066  $\text{cm}^{-1}$  se atribuye al modo de estiramiento del enlace C-C para las conformaciones *trans* de las cadenas alquílicas, mientras que el pico en 1099  $\text{cm}^{-1}$  se atribuye al modo de estiramiento del enlace C-C para las conformaciones *gauche* de cadenas alquilo. La relación de intensidad de estos picos,  $I_{1099} / I_{1066}$  también proporciona información sobre el desorden y la proporción de confórmeros *gauche* que existe en la conformación de la cadena alquílica. Ambos cambios en las posiciones de los picos y la relación de intensidad de las bandas *trans* a *gauche*, describen bien el estado conformacional de las cadenas alquílicas y la conformación de la población *gauche* / *trans* de los fosfolípidos [27].

El aumento en el desorden de las cadenas se relaciona con un aumento en el valor de I [ $\nu$  (C-C) G] / I [ $\nu$  (C-C) T]<sup>[27]</sup>. En todas las relaciones molares se observa un paulatino ascenso en el número de confórmeros *gauche* a medida que aumenta la concentración de TFMSMS.

**Tabla X.4.** Efecto de TFMSMS en la banda de  $\nu$  C-C medido por espectroscopia Raman en estado gel.

TFMSMS:DPPC Relación molar	$\nu$ (C-C) <sub>T</sub>	$\Delta\nu$ (C-C) <sub>T</sub>	$\nu_{as}$ (C-C) <sub>G</sub>	$\Delta\nu_{as}$ (C-C) <sub>G</sub>	$\nu$ (C-C) <sub>T</sub>	$\Delta\nu$ (C-C) <sub>T</sub>
0,00:1	1125	0,0	1092	0,0	1060	0,0
0,02:1	1124	-1,0	1090	-3,0	1059	-1,0
0,04:1	1124	-1,0	1092	-1,0	1059	-1,0
0,06:1	1123	-2,0	1090	-3,0	1058	-2,0
0,08:1	1122	-3,0	1090	-3,0	1058	-2,0
0,10:1	1122	-3,0	1090	-3,0	1058	-2,0
0,12:1	1122	-3,0	1091	-3,0	1058	-2,0



**Figura X.6.** Asignación de bandas de estiramiento C-H en el espectro Raman del complejo TFMSMS: DPPC en la región de 1500-600 cm<sup>-1</sup>.

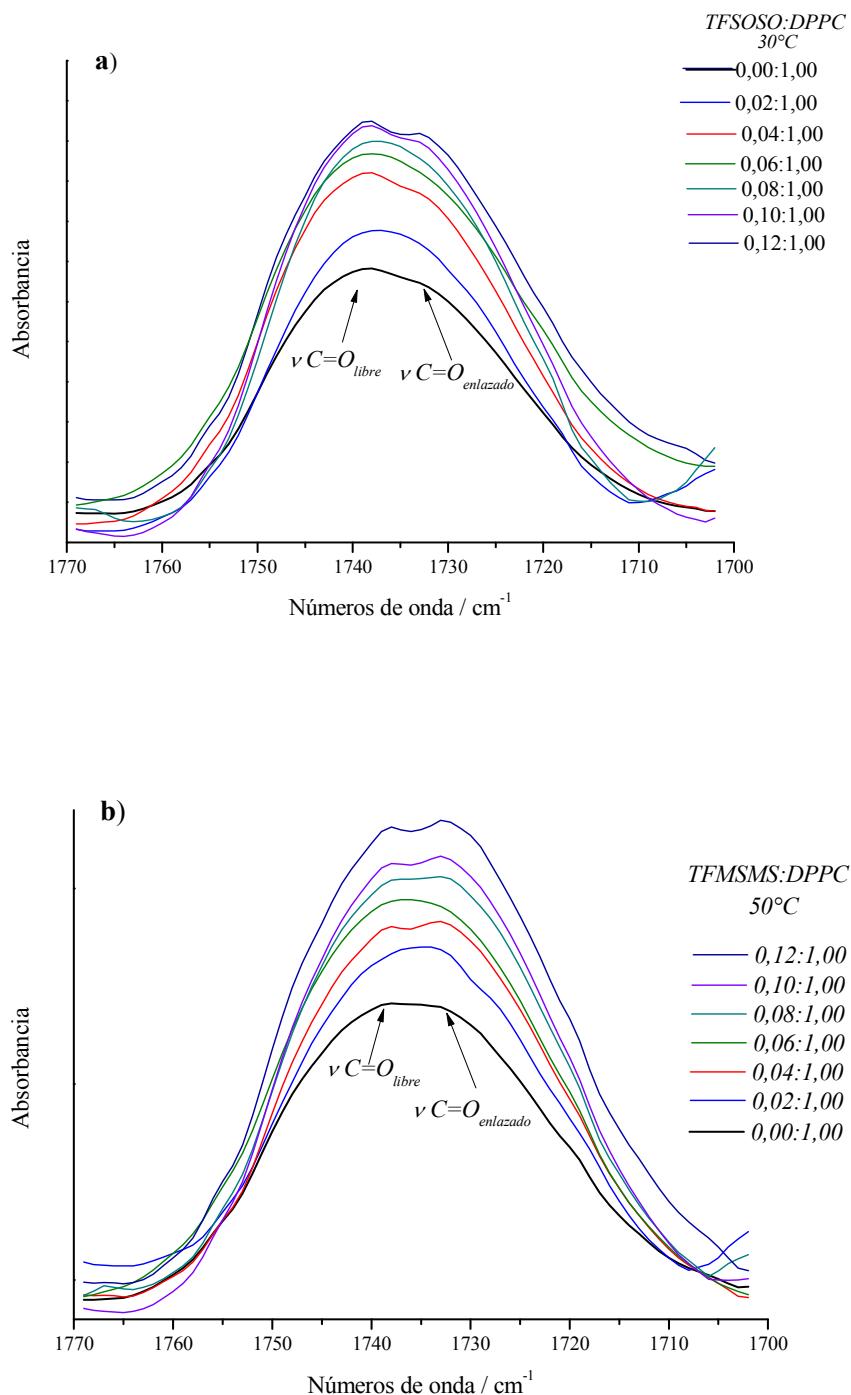
#### X.4. Estudio de la región hidrofílica.

##### X.4.1. Medidas de FTIR

La región hidrofílica <sup>[31]</sup> se puede caracterizar por los espectros FTIR de los sistemas TFMSMS: DPPC. Esta región depende en gran medida del estado de hidratación y es susceptible a enlaces de hidrógeno. Las bandas se asignaron a los grupos carbonilo y fosfato en comparación con los lípidos puros dispersados H<sub>2</sub>O.

###### *Grupo C=O*

La banda correspondiente al grupo carbonilo, C=O, para los lípidos diacíclicos se puede descomponer en al menos dos componentes que corresponden a los modos vibracionales de los confórmeros no enlazados (libres) y enlazados (enlazado), por puentes de hidrógeno del agua con el grupo C=O. El modo de vibración no enlazado que aparece en los números de onda más altos (1740–1742 cm<sup>-1</sup>) se asignó a los grupos vC=O libres, mientras que el modo de vibración enlazado con H que aparece en los números de onda inferiores (~ 1728 cm<sup>-1</sup>) se atribuyó a la vibración v C = O de los confórmeros unidos por H (v C=O<sub>enlazado</sub>). En los espectros FTIR y Raman en estado gel, se observa una banda en 1748 cm<sup>-1</sup> que se asignó al modo de estiramiento C=O. En el espectro Raman, esta banda aparece con muy baja intensidad <sup>[31-34]</sup>. En las **Figuras X.7a. y X.7b.**, se analizó el efecto de TFMSMS a 30 °C (fase de gel) y a 50 °C (fase líquido cristalino), medidos por FTIR.



**Figuras X.7a. y X.7b.** Variación del número de onda del modo estiramiento de C=O en relación con el aumento de la relación molar TFMSMS: DPPC, en estado gel (a) y líquido cristalino (b).

**Tablas X.5a. y X.5b.** Modos de estiramiento de los grupos C=O y PO<sub>2</sub><sup>-</sup>, gel (a) y líquido cristalino (b) a 30 °C y 50 °C respectivamente (valores medidos por espectroscopia FTIR).

(a)

TFMSMS:DPPC								
Relación Molar	vC=O <sub>free</sub>	Δv C=O <sub>free</sub>	vC=O <sub>bond</sub>	Δv C=O <sub>bond</sub>	v <sub>a</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Δv <sub>a</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	v <sub>s</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Δv <sub>s</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
32 °C								
0,00:1	1742	0	1731	0	1232	0	1090	0
0,02:1	1738	-4	1728	-3	1227	-5	1090	0
0,04:1	1738	-4	1728	-3	1225	-7	1090	0
0,06:1	1738	-4	1729	-2	1226	-6	1089	-1
0,08:1	1737	-5	1729/1722	-2	1226	-6	1089	-2
0,10:1	1738	-4	1729/1721	-2	1226	-6	1089	-1
0,12:1	1738	-4	1729/1719	-2	1226	-6	1089	-1

(b)

TFMSMS:DPPC								
Relación Molar	vC=O <sub>free</sub>	Δv C=O <sub>free</sub>	vC=O <sub>bond</sub>	Δv C=O <sub>bond</sub>	v <sub>a</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Δv <sub>a</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	v <sub>s</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Δv <sub>s</sub> PO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
50 °C								
0,00:1	1738	0	1734	0	1234	0	1089	0
0,02:1	1738	0	1732/1719	-2	1230	-4	1089	0
0,04:1	1738	0	1733/19	-2	1230	-4	1089	0
0,06:1	1738	0	1732/19	-2	1230	-4	1088	-1
0,08:1	1738	0	1732/1719	-2	1230	-4	1088	-1
0,10:1	1738	0	1732/1719	-2	1230	-4	1088	-1
0,12:1	1738	0	1732/1719	-2	1230	-4	1088	-1

Con el objetivo de investigar cómo TFMSMS afecta la región de los grupos carbonilo del lípido, la banda principal del grupo carbonilo (ubicada en 1742 cm<sup>-1</sup>) se analizaron las dos componentes: v C=O<sub>libre</sub>, v C=O<sub>enlazado</sub>, (Figura X.7a. y X.7b.). Se observa en estado gel un corrimiento hacia menores números de onda en ambas componentes, mientras que en estado líquido cristalino no se observa un corrimiento apreciable. (Tabla X.5a. y X.5b.). Suponiendo que el área relativa de un componente de la banda

es proporcional a la respectiva población de confórmeros, se puede concluir que las poblaciones de los confórmeros  $C=O_{\text{libre}}$  y  $C=O_{\text{enlazado}}$  cambian al agregar TFMSMS. Para los dos estados, la intensidad de las bandas  $C=O_{\text{libre}}$  disminuye con el aumento de la relación molar TFMSMS:DPPC, mientras que la intensidad de la población  $C=O_{\text{enlazada}}$  aumenta con el aumento de la concentración de TFMSMS.

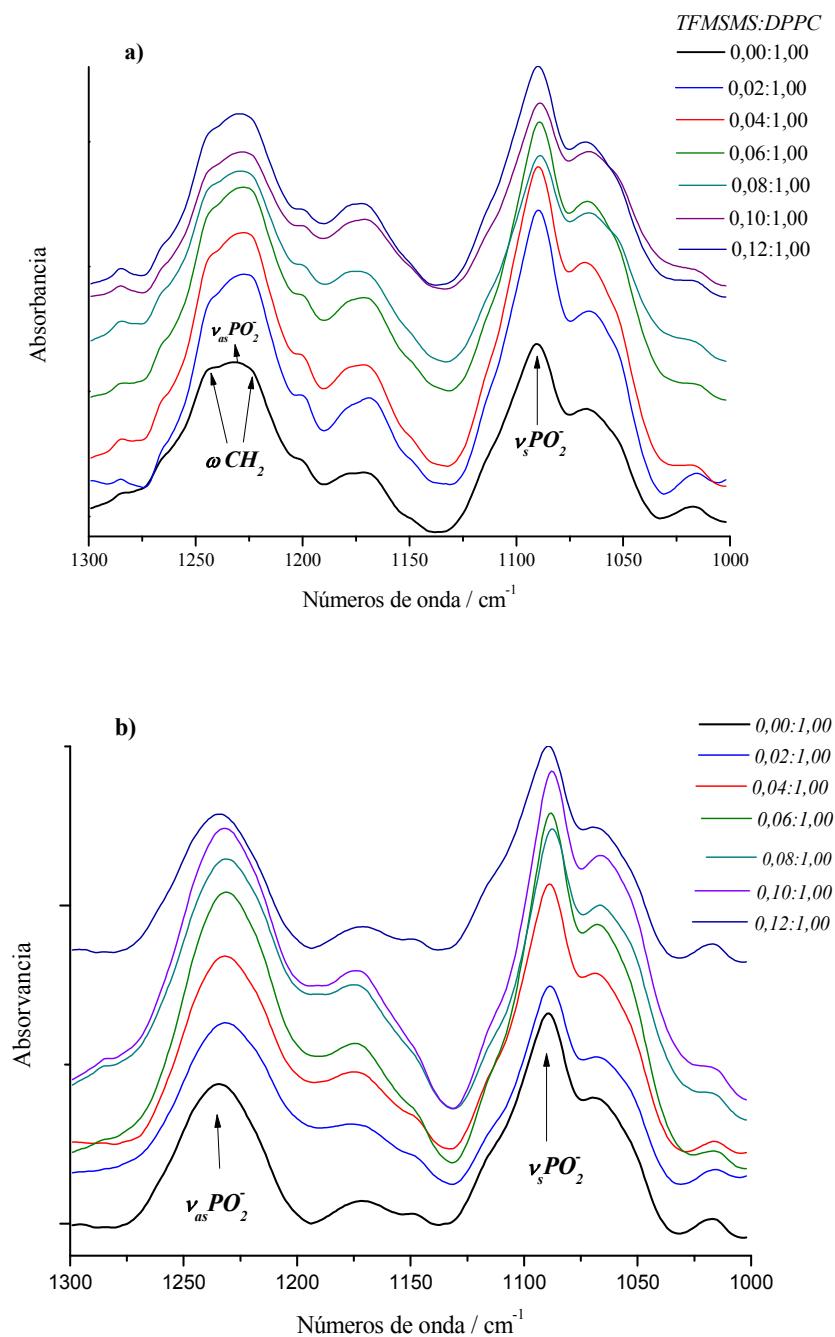
### Grupo $PO_2^-$

Las **Figuras X.8a y X.8b.** muestran los espectros FTIR correspondientes a los complejos de liposomas hidratados DPPC puro y TFMSMS: DPPC en la región de los modos de estiramiento del grupo fosfato a 30 °C (estado de gel) y 50 °C (estado líquido cristalino). Estas bandas aparecen en la región entre 1245-1090  $\text{cm}^{-1}$ .

El estiramiento antisimétrico de  $PO_2^-$  aparece en 1232  $\text{cm}^{-1}$  como una banda ancha e intensa con un hombro en 1224  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al wagging del  $\text{CH}_2$ <sup>[25, 26]</sup>. Cuando los liposomas están hidratados, la banda en 1232  $\text{cm}^{-1}$  se observa una disminución de la intensidad. Se acepta ampliamente que el número de onda de la vibración de estiramiento antisimétrico ( $v_a\text{PO}_2^-$ ) del grupofosfato es muy sensible a la hidratación de lípidos debido principalmente a la unión directa de H al oxígeno cargado del grupo fosfato.

Se observó un cambio hacia números de onda inferiores en la **Figuras X.8a. y X.8b.** (**Tablas X.5a. y X.5b.**) cuando se añadió TFMSMS a bicapas de DPPC hidratadas en fase gel y líquido cristalino. La hidratación de lípidos anhidro desplaza la banda del estiramiento antisimétrico del grupo fosfato a frecuencias más bajas por formación de uniones de H<sup>[35-36]</sup>. La misma tendencia se observa cuando se agrega TFMSMS a las bicapas de DPPC hidratadas, lo que sugiere que la interacción TFMSMS / fosfato es como la interacción agua-fosfato en ambos estados (**Tablas X.5a. y X.5b.**). En el estado líquido cristalino, el cambio inducido por TFMSMS es más atenuado que en el estado gel, donde el sulfonato desplaza la banda del fosfato antisimétrico que se extiende hasta 7  $\text{cm}^{-1}$ . La extensión del cambio en el número de onda (frecuencia) es un indicador del número y la fuerza de los enlaces de hidrógeno.

La banda de vibración de estiramiento simétrico  $PO_2^-$  está ligeramente afectada dentro del error experimental en ambos casos.



**Figuras X.8a. y X.8b.** Espectros de infrarrojo de los modos de estiramiento del grupo  $\text{PO}_2^-$  simétrico y antisimétrico en función de la relación molar TFMSMS: DPPC en estado de gel (a) y líquido cristalino (b).

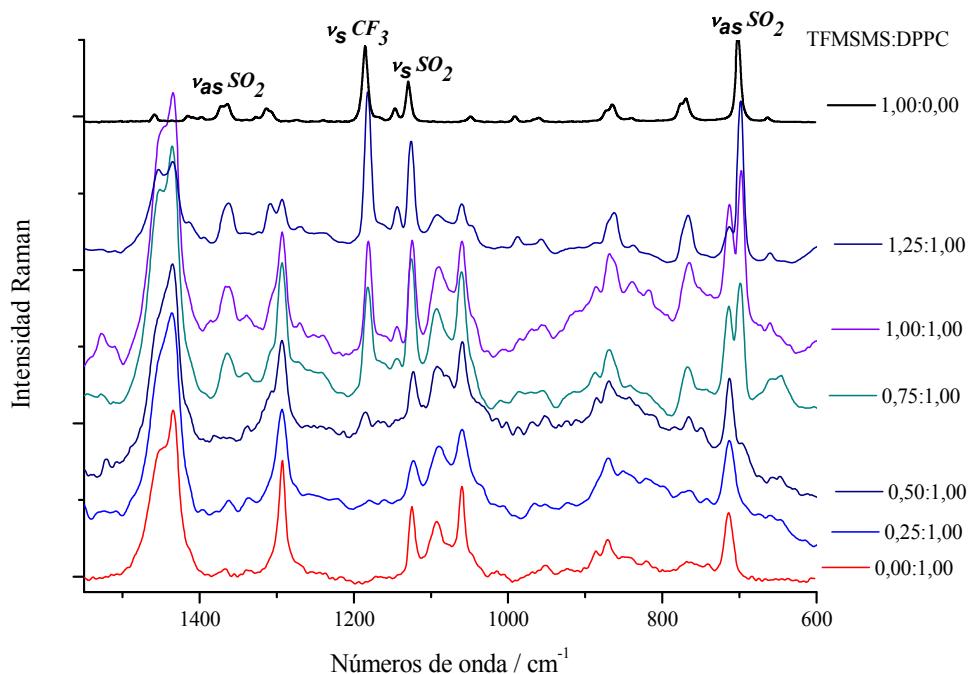
#### X.4.2. Medidas Raman

La interacción del agua con los grupos de colina ( $\text{N}^+-(\text{CH}_3)_3$  y C-N) ha sido estudiada con diferentes fosfolípidos. Los picos observados en 3042 y  $720\text{ cm}^{-1}$  representan la vibración de estiramiento del enlace  $\text{N}^+-(\text{CH}_3)_3$  y C-N del grupo de colina respectivamente, del DPPC en estado de gel (**Figura X.6.**). Estas bandas están ligeramente afectadas dentro del error experimental en ambos casos.

Se estudio la interacción con concentraciones mayores de TFMSMS sobre la membrana lipídica de DPPC, estas relaciones molares van de 0,25:1,00 a 1,00:1,00 del complejo.

Se realizaron mediciones por espectroscopia Raman en estado gel ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Los espectros obtenidos se presentan en la **Figura X.9.**, en la cual se compara con el espectro de DPPC y TFMSMS puros. En la misma se observa el exceso de TFMSMS a partir de la relación molar 0,75:1,00 en adelante; por lo que se podría llamar *relación molar crítica* ala relación molar 0,50 :1,00, la cual correspondería a una concentración de sulfonato límite.

Se observa cualitativamente un aumento en la intensidad de la banda del estiramiento C-C de los confórmeros *gauche*, suponiendo que para estas relaciones molares aumenta el desorden en las cadenas hidrocarbonadas, siguiendo la tendencia a las relaciones molares inferiores, antes descripta.



**Figura X. 9.** Espectros Raman del complejo TFMSMS: DPPC a concentraciones mayores de TFMSMS.

### X.5. Referencias

- 1 J. E. Galván, M. E. DefonsiLestard, O. E. Piro, G. Echeverria, R. D. I. Molina, M. E. Arena, S. E. Ulic, M. E. Tuttolomondo and A. Ben Altabef, *New J. Chem.*, 2018, 00, 112.
- 2 R. Wolfenden, L. Andersson, P. M. Cullis and C. C. B. Southgate, 1981, 20 (4), 849-855.
- 3 J. L. Fauchére, M. Charton, L. B. Kier, A. Verloop and V. Pliska, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1988, 32(4), 269-278.
- 4 A. Radzicka, and Wolfenden; *R Biochemistry* 1988, 27(5), 1664-1670.
- 5 A. Kim, and F. C. Szoka, *Pharmaceut. Res.* 1992, 9(4), 504-514.
- 6 T. Hessa, H. Kim, K. Bihlmaier, C. Lundin, J. Boekel, H. Andersson, I. Nilsson, S. H. White and G. Von Heijne, *Nature* 2005, 433(7024), 377-381.
- 7 Von Heijne, *Gen. Physiol.* 2007, 129(5), 353-356.

- 8 R. Wolfenden, Gen. Physiol. 2007, 129(5), 357-362.
- 9 S. H. White, Gen. Physiol. 2007, 129(5), 363-369.
- 10 L. A. Bagatolli, J. H. Ipsen, A. C. Simonsen, O. G. Mouritsen, Progress in Lipid Research., 2010, 49(4), 378-389.
- 11 O. G. Mouritsen, Berlin–Heidelberg–New York Springer-Verlag, 2005; pp 1-5.
- 12 R. P. Rand and V. A. Parsegian Biochim. Biophys. Acta., 1989, 988, 351-376.
- 13 G. Cevc, Biophysical Chemistry., 1995, 55, 43-53.
- 14 J. M. Arias, M. E. Tuttolomondo, S. B. Díaz; and A. Ben Altabef, J. Raman Spectrosc., 2015, 46(4), 369-376.
- 14 J. M. Arias, E. M. Tuttolomondo, S. B. Díaz, and A. Ben Altabef, Journal of Molecular Structure., 2018, 1156, 360-368.
- 15 M. E. Defonsi Lestard, S. B. Díaz, M. E. Tuttolomondo, S. Sánchez Cortez, M. Puiatti, A. B. Pierini, A. Ben Altabef, 2012, 97, 479–489.
- 16 S. J. Cole, M. Eds. Elstein and D. K. Parke, Plenum Press, London, 1977; pp 155-168.
- 17 S. Yanaura, H. Takeda and M. Misawa, J. Pharm. Dyn. 1982, 5, 603-610.
- 18 J. Sturgess, A. J. Palfrey, L. and Reid, Rheol. Acta, 1971, 10, 36- 43.
- 19 J. Charman, M. T. Lopez-Vidriero, E. Keal; and Reid, L. Brit. J. Dis. Chest. 1976, 68, 215-227.
- 20 L. Galgoczy, L. Kovács, K. Krizsán, T. Papp, C. Vágvolgyi., 2009, 168, 125-135.
- 21 C. J. Orendorff, M. W. Ducey, J. E. Pemberton, Quantitative. J. Phys. Chem., 2002, 106 (30), 6991-6998.
- 22 A. D. Bangham, M. W. Hill, N. G. A. Miller, New York, 1974, pp 1.
- 23 Mantsch, H. H. McElhaney, R. N. Chem. Phys. of Lipids, 1991, 57, 213-226.
- 24 Casal, H. L. Mantsch, H. H. Biochim.Biophys.Acta. 1984, 779 (4), 381-401.
- 25 Cameron, D. G.;Casal,H. L.;Mantsch,H. H. J. Biochem.Biophys.Methods. 1979, 1(1), 21-26.
- B. P. Gaber and W. L. Peticolas, Biochimica et Biophysica Acta, 465(2), (1977), 260-274.

- 26 R. G. Snyder, H. L. Strauss, C. A. Elliger, *J. Phys. Chem.*, 86(26), (1982), 5145-5150.
- 27 K. Larsson, R. P. Rand, *Biochim. Biophys. Acta*, 326(2), (1973), 245-255.
- 28 E. A. Disalvo and J. de Gier, *Chem. Phys. Lipids*, 32, (1983), 39-47.
- 29 Díaz, S. B.; Biondi de López, A. C.; Disalvo, E. A. *Chem. Phys. of Lipids.*, 2003, 122, 153-157.
- 30 M. Satoh, A. Shimada, A. Kashiwai, S. Saga, M. Hosokawa, *Cell Stress Chaperones.*, 10 (3), (2005), 211-220.
- 31 C. E. Jessop, *Biochem. Soc. Trans.*, 32 (5), (2004), 655-658.
- 32 A. Blume, R. W. Hübne, G. Messner, *Biochem.*, 27, (1988), 8239-8249.
- 33 E. A. Disalvo and J. de Gier, *Chem. Phys. Lipids*, 32, (1983), 39-47.
- 34 J. L. R. Arrondo, F. M. Goñi, J. M. Macarulla, *Biochim. Biophys. Acta.*, 794, (1), (1984), 165-168.
- 35 G. L. Jendrasiak, R. L. Smit, , *Chem. Phys. of Lipids*, 113, (2001), 55-56.
- 36 M. A. Frías, A. Nicastro, N. M. C. Casado, A. M. Gennaro, S. B. Díaz, E. A. Disalvo, *Chem. Phys. of Lipid*, 147 (1), (2007), 22-29.

# CAPITULO XI

## Medidas de Actividades Biológicas



**Medidas de actividades biológicas de: 2-cloroetilmetsulfonilmetsulfonato (CIMSMS, Clomesome), metansulfonato de trifluoroetil (metilsulfonilo) (TFMSMS), Trifluorometansulfonato de benzoilo (BzTF), Trifluorometansulfonato de 1-fenil vinilo (TFVinilo) y Bis-(metilsulfonilmethyl sulfona (BMSMS)**

### **XI.1. Introducción**

El uso erróneo y excesivo de antibióticos y desinfectantes provocan el desarrollo de bacterias resistentes a los tratamientos clínicos y de desinfección. Se sabe que la formación de biofilm, una película biológica, que impide el contacto de bacterias y sustancias, se agrega al medio y por lo tanto disminuye la efectividad de los agentes antimicrobianos. El biofilm es la forma predominante en la que las bacterias se encuentran en el medio ambiente y está controlado por un sistema químico de comunicación bacteriana, llamado Quorum sensing (QS). La inhibición de la QS y, por lo tanto, la bio-película es un nuevo objetivo de la microbiología <sup>[1]</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* son dos de los principales contaminantes y son representantes de bacterias Gram negativas y Gram positivas, respectivamente. Se realizaron varios estudios en ambas especies con productos naturales <sup>[2]</sup> y sintéticos <sup>[3-5]</sup> para encontrar nuevos compuestos activos.

En esta tesis, estudiamos la capacidad de estos compuestos para inhibir el crecimiento bacteriano, la formación de biofilm de *P. aeruginosa* y *S. aureus*, así como la inhibición de la señalización Gram-negativa QS utilizando una cepa biosensora de *Chromobacterium violaceum*.

### **XI.2. Crecimiento bacteriano**

Se diluyeron cultivos de una noche de *P. aeruginosa* PAO1, *P. aeruginosa* PA14 y *S. aureus* ATCC 6528 para llegar a un OD (densidad óptica) de  $0,125 \pm 0,01$  a 560 nm en medios Luria-Bertani (LB) y Mueller Hinton (MH), respectivamente. El cultivo diluido

(195  $\mu$ L) se colocó en uno de los 96 pocillos de una placa de poliestireno de microtitulación. Las soluciones de los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich) se prepararon por separado y 5 mL de cada uno se pipetearon a los pocillos de la placa de microtitulación individualmente (5 repeticiones) con el fin de alcanzar concentraciones finales de 100 y 10 mg / mL.

Los pocillos de control (5 réplicas) contenían el cultivo diluido (195  $\mu$ L) y 5  $\mu$ L de DMSO, en el que la concentración final de DMSO era del 2,5%. Los cultivos bacterianos se realizaron a 37 °C durante 24 horas y se detectó el crecimiento como turbidez (560 nm) utilizando un lector de placas de microtitulación (Thermo Fisher MultiscanGo, Finlandia).

La ciprofloxacina se incorporó en el mismo bioensayo como un control positivo a 0,1  $\mu$ g/mL.

### **XI.3. Ensayo de formación de biofilm**

Para la cuantificación del biofilm, se empleó un micro método basado en un protocolo previamente informado <sup>[6]</sup>. Los sobrenadantes de cultivos bacterianos preparados como se describe en el párrafo anterior se descartaron después de 24 horas de incubación y el material que permaneció fijado al poliestireno (que contenía biofilm) se lavó con agua. Las biopelículas formadas se tiñeron con 200  $\mu$ L de una solución acuosa de cristal violeta (0,1% p / v) durante 30 min. Después de lavar con agua, se eliminó el cristal violeta unido a la biopelícula de cada pocillo empleando 200  $\mu$ L de etanol absoluto durante 30 minutos a 37°C con agitación. La absorbancia a 580 nm de las soluciones etanólicas de cristal violeta se determinó utilizando el lector de placas de microtitulación.

### **XI.4. Ensayo biosensor**

La detección de la inhibición de QS se llevó a cabo mediante un ensayo de difusión en disco utilizando la cepa biosensora *Chromobacterium violaceum* CV026. Se cargaron

discos de papel estéril de 6 mm de diámetro con 100  $\mu$ /mL de una solución de 2 mg/mL de los compuestos en etanol para obtener 100  $\mu$ g/mL por disco. El pocillo se colocó en el centro de las superficies de las placas de agar LB previamente inoculadas con *C. violaceum* CV026 y se complementaron con 5  $\mu$ g/mL de los autoinductores QS, *N*-hexanoil-L-homoserinalactona (HHL) (Sigma). El etanol se incluyó como control del disolvente del vehículo. Después de la incubación durante 18 hs a 28 °C, la inhibición de QS se visualizó por la presencia de un halo claro sobre un fondo violeta, donde se interrumpió la presencia de células viables sin la producción de violaceína alrededor del disco.

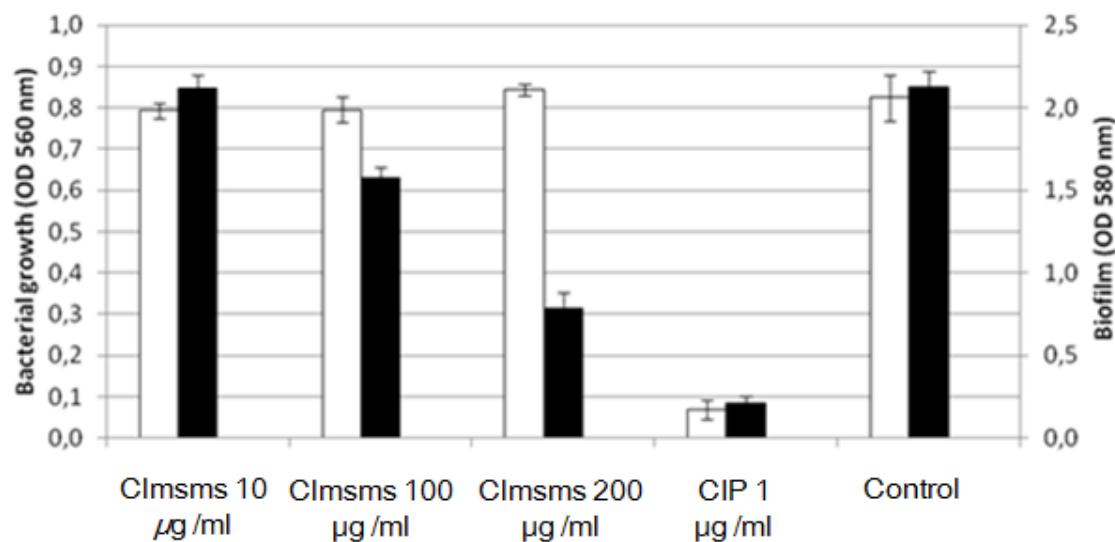
Las cepas de *C. violaceum* Tn5-mutante CV026, no pueden producir el pigmento violacein porque no producen autoinductores. Sin embargo, es capaz de formar violacein. La producción de violaceína depende de la adición exógena del inductor automático.<sup>[7]</sup>

Los compuestos anti-QS inhiben la producción de violaceína debido a las moléculas antagonistas que se unen en lugar del ligando AHL natural y evitan que el ADN se una a la transcripción del pigmento, considerado un importante factor de virulencia de *C. violaceum*.<sup>[8]</sup>

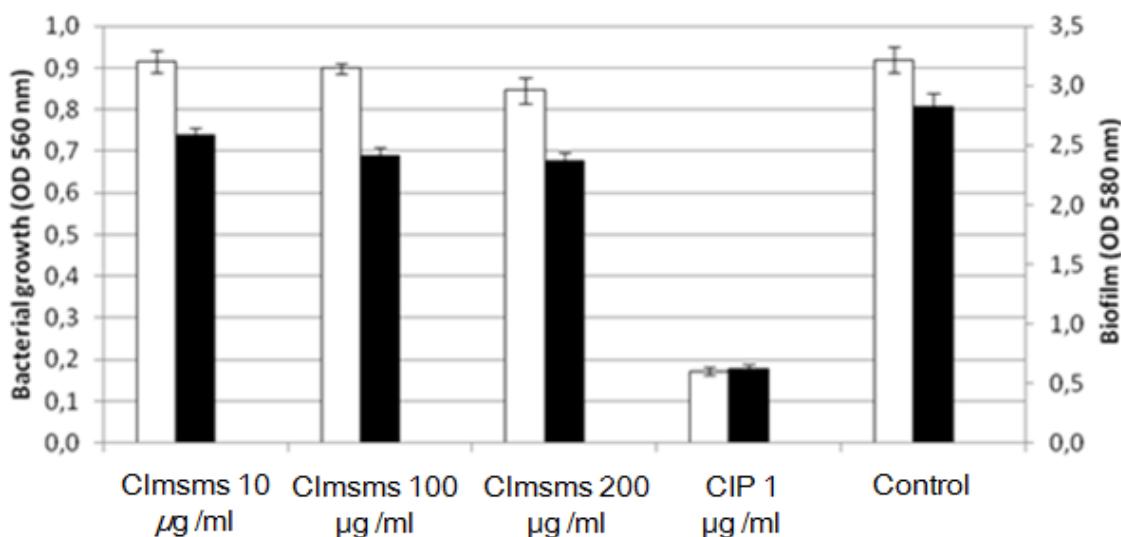
En el bioensayo CV026 de *C. violaceum*, la presencia de halos turbios sobre fondo violeta indicó la inhibición de QS sin afectar el crecimiento microbiano. A 200  $\mu$ g/mL los pozos fueron analizados por cada compuesto

### **XI.5. Análisis de datos estadísticos**

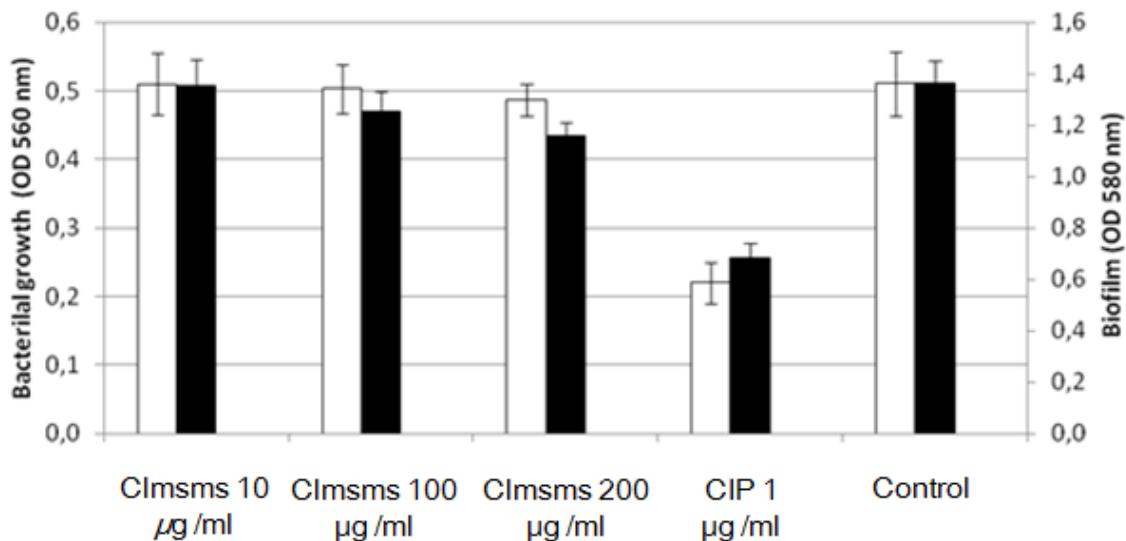
Todos los experimentos se realizaron por quintuplicado al menos tres veces. Las diferencias en los valores medios se evaluaron mediante análisis de varianza (ANOVA). La prueba de Tukey se utilizó para todas las comparaciones múltiples por parejas de grupos. En todos los análisis, los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente diferentes.<sup>[9,10]</sup>



**Figura XI.1.** Crecimiento (◻) y producción (■) de biofilm por *P. aeruginosa* PAO1 Cultivos producidos en caldo LB en ausencia y presencia de Clomesone (10, 100 y 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). El inhibidor de control usado fue CIP (Ciprofloxacina) (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Las barras de error indican la desviación estándar (n=8).



**Figura XI.2.** Crecimiento (◻) y producción (■) de biofilm por *P. aeruginosa* PA14 Cultivos producidos en caldo LB en ausencia y presencia de Clomesone (10, 100 y 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). El inhibidor de control usado fue CIP (Ciprofloxacina) (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Las barras de error indican la desviación estándar (n=8).



**Figura XI.3.** : Crecimiento (◻) y producción (■) de biofilm por *S. aureus* cultures ATCC 6528 Cultivos producidos en caldo MH en ausencia y presencia de Clomesone (10, 100 y 200 µg/mL). El inhibidor de control usado fue CIP (Ciprofloxacina) (1 µg/mL). Las barras de error indican la desviación estándar (n=8).

#### XI.6. Resultados para CIMSMS (Clomesone)

Los resultados mostraron que CIMSMS no puede inhibir el crecimiento bacteriano de *P. aeruginosa* o *S. aureus* en el rango de concentraciones ensayadas. Sin embargo, produce una inhibición significativa en la formación de biopelículas principalmente en *P. aeruginosa*. La formación del biofilm de la cepa de *P. aeruginosa* PAO1 disminuyó un 63% en presencia de 200 µg/mL (**Figura XI.1.**) de Clomesone y la inhibición de la cepa PA14 fue del 27% a la misma concentración (**Figura XI.2.**). Teniendo en cuenta que PAO1 y PA14 son las principales cepas estudiadas para la inhibición del biofilm debido a su mayor capacidad para formarlo con diferentes estrategias de virulencia y dado que la formación de biofilm de ambas cepas fue inhibida por Clomesone, esto sugiere la posibilidad de usar este compuesto como antipatogénico.

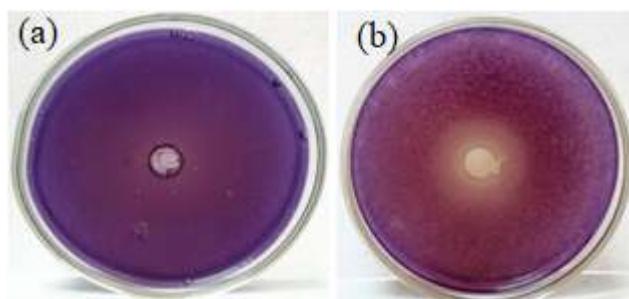
Los compuestos antipatogénicos no matan las bacterias ni inhiben el crecimiento bacteriano; más bien, controlan el QS bacteriano y la formación de biopelículas y previenen el desarrollo de cepas resistentes <sup>[11]</sup>.

El diseño de sustancias antipatogénicas podría ser una estrategia importante para prevenir infecciones y contaminaciones.

Un complejo de metansulfonato se usa para la administración de colistina. El metanosulfonato de colistina (CMS) es un profármaco que se hidroliza después de la administración intravenosa para producir varios derivados, predominantemente la colistina del fármaco activo. Este complejo se usa para controlar la colonización por *P. aeruginosa* de las vías respiratorias con el fin de prevenir el desarrollo de la neumonía porque la toxicidad se reduce significativamente con respecto a la colistina <sup>[12]</sup>.

Este complejo fue el único complejo de metansulfonato previamente estudiado con respecto al crecimiento de la biopelícula. El efecto bactericida del metansulfonato de colistina en las células formadoras de biopelículas de la cepa resistente a múltiples fármacos *P. aeruginosa* fue pobre en comparación con los de las células planctónicas. Los resultados obtenidos in vitro indicaron que la eficacia del metansulfonato de colistina realmente administrado depende de la resistencia del biofilm formado <sup>[13]</sup>.

Este es el primer estudio sobre el complejo metansulfonato diferente del metansulfonato de colistina (CMS) sobre la formación de biopelículas y el primer estudio sobre un complejo metansulfonato con respecto a la actividad QS (**Figuras XI.1. a XI.3.**).



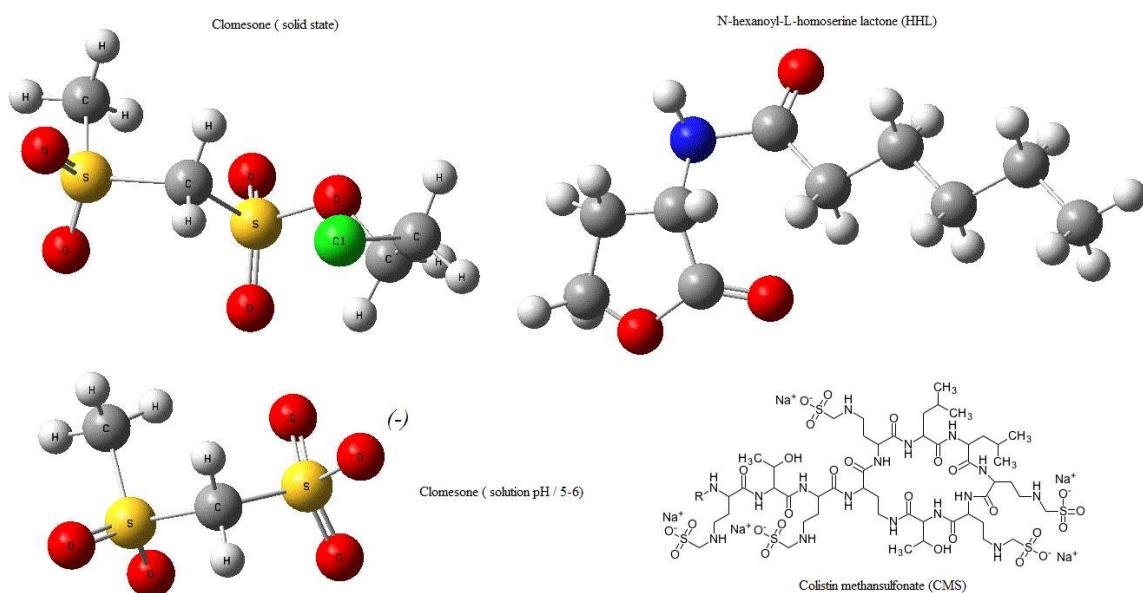
**Figura XI.4.** Inhibición competitiva de la producción de violaceína inducida por *N*-hexanoil-L-homoserinalactona en *C. violaceum* CV026 por ClMSMS (b).Control (a)

De acuerdo con los resultados obtenidos, se estudiaron los posibles efectos inhibidores de QS del compuesto usando el biosensor Chromo bacterium violaceum CV026. El halo de inhibición fue de  $9,9 \pm 0,5$  cm para Clomesone. El mismo mostró crecimiento bacteriano que indica la inhibición de QS (**Figura XI.4.**). La disminución observada fue

significativa y comparable con los inhibidores de QS previamente informados en la misma concentración <sup>[14]</sup>. Entonces el Clomesome actúa de la misma manera que CMS inhibiendo el biofilm más que el crecimiento. Una diferencia de CMS es el efecto sobre la biopelícula que es significativo y podría explicarse por la inhibición de QS.

A pH 5, la ionización de Clomesone tiene lugar con la liberación de un catión de cloroetilo y un sitio altamente electrofílico en el grupo sulfonato. La mayor capacidad de inhibición de la biopelícula del clomosoma en comparación con la informada para CMS, a pesar de tener el mismo sitio activo (grupo sulfonato), puede atribuirse a la diferente electronegatividad del medio ambiente.

**(Figura XI.5.).**



**Figura XI.5.** Estructuras de Clomesone, *N*-hexanoyl-L-homoserine lactone,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$  y Colistin metansulfonate (CMS).

Este comportamiento puede deberse al hecho de que al activar CMS y Clomesone en el mismo sitio, como este último es más pequeño, favorece la unión con el sitio activo donde se une el autoinductor.

Espectroscópicamente se observa que las bandas de estiramiento S=O y S-O en el grupo sulfonato del Clomesone se presentan en las frecuencias 1370, 1166 y 758  $\text{cm}^{-1}$ ,

mientras que en el CMS solo la banda de estiramiento del grupo S=O es observado en  $1030\text{ cm}^{-1}$ <sup>[15]</sup>. Estos valores de frecuencias vibracionales puras nos sirven para caracterizar e identificar el compuesto en un sistema biológico. La posición de la banda de estos grupos está directamente relacionada con la electronegatividad de sus grupos vecinos, lo que sugiere una mayor deslocalización electrónica alrededor del grupo sulfonato en el Clomesone, para lo cual el sitio electrófilo es más atractivo. <sup>[15,16]</sup>

### **XI.7. Resultados para TFMSMS**

El TFMSMS es capaz de inhibir en un valor estadísticamente significativo el crecimiento de las tres bacterias en estudio. Sin embargo, los valores sólo alcanzan 18, 12 y 22% para las cepas *P. aeruginosa* PA14, *P. aeruginosa* PAO1 y *Staphylococcus aureus* 6538, respectivamente.

Existe una correlación lineal entre la inhibición del crecimiento y la formación de biopelículas para la cepa PA14 de *P. aeruginosa*. Por otro lado, la inhibición de la biopelícula fue mayor que la inhibición del desarrollo, en las otras dos cepas estudiadas, lo que indica que el compuesto no sólo afecta el crecimiento sino también la formación de la biopelícula.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se estudió el efecto de los compuestos sobre la inhibición del efecto autoinductor utilizando el biosensor *C. violaceum* CV26.

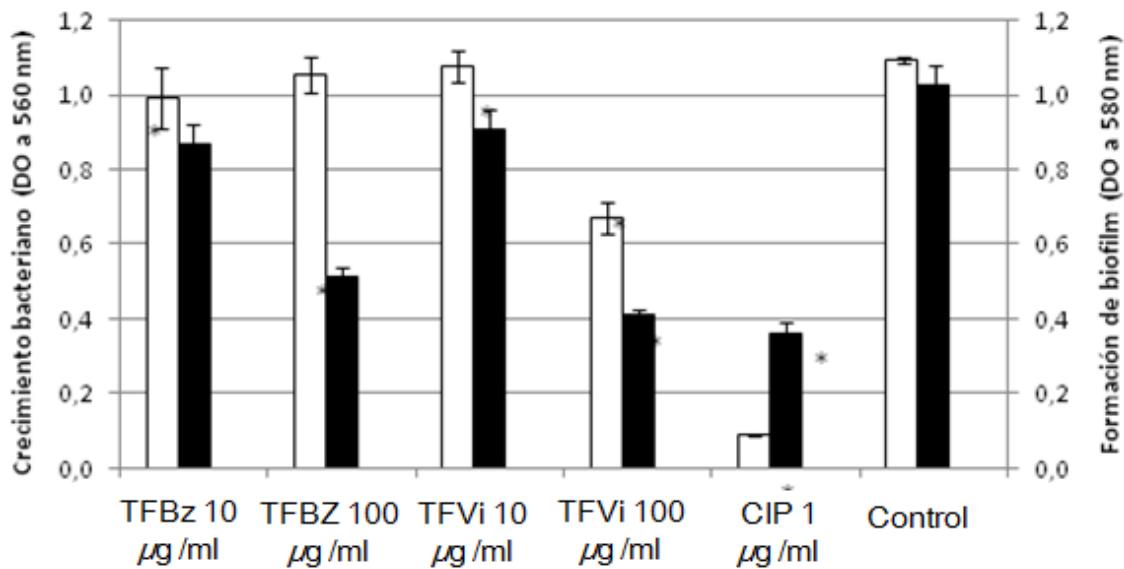
### **XI.8. Resultados para Trifluorometansulfonato de Benzoilo (BzTF), Trifluorometansulfonato de 1-fenil vinilo (TFVinilo) y Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona (BMSMS)**

*S. aureus*, se ha convertido en la principal causa de infecciones en el torrente circulatorio e intoxicaciones ocasionadas por alimentos. La patogenicidad de las infecciones por *S. aureus* se relaciona con diversos componentes de la superficie bacteriana <sup>[17]</sup>; de manera general, los componentes son peptidoglicanos y ácidos teicoicos, además de la proteína A. Así pues, la patogenia provocada por este

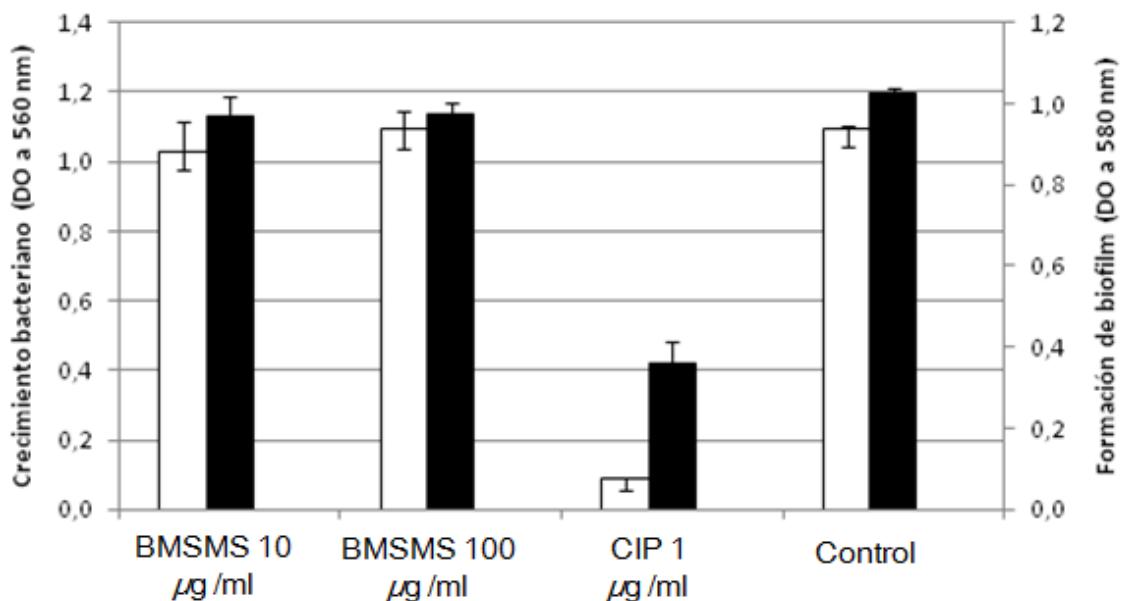
microorganismo surge cuando se produce la combinación de los factores de virulencia con la disminución de las defensas del huésped <sup>[18]</sup>; estas condiciones propician que *S. aureus* posea características de virulencia bastante particulares <sup>[19]</sup> unido a ésto, la situación se ve agravada debido a que el patógeno ha ido desarrollando múltiple resistencia contra los antibióticos, propiciando que cada vez sea mucho más difícil el tratamiento de las enfermedades ocasionadas por esta <sup>[20]</sup>. Existen una gran cantidad de cepas de *S. aureus*, con resistencias a antibióticos, las más preocupantes en cuantos a su prevalencia infecciosa son las cepas resistentes a la meticilina (MRSA).

En los últimos 10 años, las biopelículas han sido reconocidas en placa dental, caries, infección periodontal, fibrosis quística, cistitis crónica, endocarditis bacteriana, osteomielitis y prostatitis crónica. También se ha demostrado que las biopelículas se desarrollan en una variedad de implantes médicos, provocando infecciones asociadas, destacándose entre ellas la sepsis por catéteres endovenosos y arteriales. Además se han descrito en catéteres urinarios, sigmoidoscopios y lentes de contacto. Constituyen también un problema serio en válvulas cardíacas artificiales, marcapasos y prótesis ortopédicas las cuales, una vez infectadas, generan infecciones excepcionalmente difíciles de resolver mediante antibióticos. <sup>[21,22]</sup>

Entre los compuestos ensayados, sólo el TFVi, a la mayor concentración empleada, exhibió actividad inhibitoria del crecimiento bacteriano de *S. aureus* ATCC 6538 (39%). Frente a la formación de biofilm, fue evidente la mayor actividad de los compuestos fluorados, ya que tanto BzTF como TFVi inhibieron significativamente el mismo a ambas concentraciones estudiadas, con porcentajes de inhibición de 50 y 60%, respectivamente para 100  $\mu$ g/mL (**Figura XI.6.**). Mientras que Bis-(metilsulfonilmetil) sulfona (BMSMS) no demostró ninguna diferencia significativa con el control en los ensayos realizados (**Figura XI.7.**). La inhibición competitiva del trifluorometanfenilo de benzoilo se presenta como un aceite rojizo, soluble en solventes de baja polaridad como el diclorometano con HHL puede deberse al hecho de que tienen una deslocalización electrónica similar entre sus sitios activos.



**Figura XI.6.** : Crecimiento (□) y producción (■) de biofilm por *S. aureus* ATCC 6538 (39%) Cultivos producidos en caldo LB en ausencia y presencia de TFBz y TFVi (10, 100 µg/mL). El inhibidor de control usado fue CIP (Ciprofloxacina) (1 µg/mL). Las barras de error indican la desviación estándar (n=8).



**Figura XI.7.** : Crecimiento (□) y producción (■) de biofilm por *S. aureus* ATCC 6538 (39%) Cultivos producidos en caldo LB en ausencia y presencia de BMSMS (10 y 100 µg/mL). El inhibidor de control usado fue CIP (Ciprofloxacina) (1 µg/mL). Las barras de error indican la desviación estándar (n=8).

**XI.9. Referencias**

1. M.E. Arena, A.N. Ramos, J.C. Valdez, Academic Publishing GmbH& Co. Saabrücken, 2012 - ISBN. 978-3-8484-5021-3.
2. E. Cartagena, K. Marcinkevicius, C. Luciardi, G. Rodríguez, A. Bardón, M.E. Arena, *Journal of Pest Science*, 2014, 87, 521–530.
3. R .E. D'Almeida, R.D.I. Molina, C.M. Viola, M.C. Luciardi , C. Nieto Peñalver, A. Bardón, *Bioorganic Chem.*, 2017, 73, 37-42.
4. A. Di Santo, D.M. Gil, F. Pomiro, O.E. Piro, G.A. Echeverria, M. Arena, C. Luciardi, R.E. Carbonio, A. Ben Altabef, *Inorg.Chimica Acta*, 2015, 436, 16-22.
5. M.C. Luciardi, M.A. Blázquez, E. Cartagena, A. Bardón, M.E. Arena, *Science and Technology*, 2016, 68, 373-380.
6. G. O'Toole and R. Kolter, *Molecular Microbiology*, 1998, 28, 449-451.
7. K. H. McClean, M. K. Winson, L. Fish, A. Taylor, S.R. Chhabra, M. Camara, M. Daykin, J. H. Lamb, S. Swift, B.W. Bycroft, *Microbiology*, 1997, 143, 3703–3711.
8. S. Manner, D. M. Goeres, M. Skogman, P. Vuorela and A. Fallarero. *Sci. Rep.*, 2017, 7, 1211-1222.
9. K. Marumo, D. Komukai, M. Hirose, H. Nakamura, H. Tanaka, K. Ugajin, G. Nagashima, Yoshimura, *J. Infect Chemother.*, 2013, 19, 348–351.
10. K. L. Niece, K. S. Akersa, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59, 5542-5547.
11. M. Otto, *FEMS Microbiology Letters*, 2004, 241, 135-141.
12. R.L. Nation, J. Li, Hodder Arnold, 2010, 955-970.
13. K. Marumo, D. Komukai, M. Hirose, H. Nakamura, H. Tanaka, K. Ugajin, G. Nagashima, Yoshimura, *J. Infect Chemother.*, 2013, 19, 348–351.
14. H. S. Vasavi, A. B. Arun, *Pharmacognosy Res.*, 2015, 7(1), 105–109.
15. J. E. Galvan, M. E. Defonsi Lestard, O. E. Piro, G. Echeverria, R. D. I. Molina, M. E. Arena, S. E. Ulic, M. E. Tuttolomondo and A. Ben Altabef, *New J. Chem.*, 2018, 42, 11073-11084.
16. M. E. Tuttolomondo, O. E. Piro , E. L. Varetti, A. Ben Altabef. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2006, 632, 1501-1507.

17. G. Lina, Y. Piémont, F. Godail-Gamot , M. Bes, M.O. Peter , V. Gauduchon , F. Vandenesch , Etienne J. Clin Infect Dis. 1999, 29, (5), 1128-32.
18. Borraz Ordás, María Carmen, Tesis Doctoral, 2006.
19. A. Hamdan-Partida, S. González García y J. Bustos-Martínez., Ciencias Clínicas., 2015, 16 (2), 37-41.
20. B. Weyland, B. Perazzi, S. García, C. Rodríguez, C. Vay, A. Famiglietti, Rev. argent. microbiol., 1, (2011), 43.
21. R. A. Chole, B. T. Faddis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 2002; 128: 1129-33.
22. Sanderson, A. R. ; Leid, J. G.; Hunsaker D. Laryngoscope 116: July 2006.

# CAPITULOXII

# CONCLUSIONES



## Conclusiones

### XII.1. Introducción

En esta Tesis se estudiaron las propiedades estructurales, conformacionales, electrónicas y vibracionales de una serie de moléculas utilizando varias técnicas experimentales y complementando con cálculos teóricos. Los grupos moleculares elegidos para estudiar en esta Tesis, son dos grupos fundamentales en la química que son las sulfonas,  $R-SO_2 X$  y sulfonatos,  $R-OSO_2X$ . Tanto las sulfonas como los sulfonatos forman parte de una familia de compuestos covalentes que ya se vienen estudiando en nuestro grupo de trabajo. Haremos uso de algunos de ellos ya estudiados a fin de realizar una sistematización de los resultados conformacionales, estructurales a fin de poder, mediante la transferibilidad conformacional, llegar a una buena determinación conformacional y estructural.

Se realizó la síntesis de las 6 de las 7 moléculas estudiadas. Lo cual requirió, dado que en nuestro laboratorio no contábamos con el equipamiento necesario, con la inestimable colaboración de la Dra. Sonia E. Ulic, del CEQUINOR, CONICET-UNLP.

De las moléculas sintetizadas, tres de ellas son nuevas especies, nunca antes sintetizadas, ni estudiadas teóricamente. Ellas son: trifluorometanotiosulfonato de metilo,  $CF_3SO_2SCH_3$ ; Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo),  $CH_3SO_2CH_2SO_2-O-CH_2CF_3$  y Bis- (metilsulfonilmetil) Sulfona,  $CH_3SO_2CH_2SO_2CH_2SO_2CH_3$ .

Para el primero de estos compuestos estudiados, el  $CF_3SO_2SCH_3$ , se realizó su síntesis y estudio a fin de completar la serie de oxo y tiosulfonatos estudiados en nuestro grupo de trabajo. Ésto se realizó dada la importancia de los tiosulfonatos ( $CX_3SO_2S-R$ ) en química orgánica y en bioquímica, donde su aplicación más fuerte se ve en la investigación del cáncer y como agentes con actividades antivirales.

El grupo de moléculas de fórmula  $R-SO_2-CH_2-SO_2O-Y$ , son conocidos también en química biológica y medicina por sus aplicaciones como agentes alquilantes que pueden reaccionar con los centros nucleofílicos de macromoléculas biológicas.

Se logró medir la estructura por difracción de Rayos X del Clomesone,  $ClCH_2CH_2OSO_2CH_2SO_2CH_3$  y del  $CH_3SO_2CH_2SO_2CH_2SO_2CH_3$ .

Para la determinación de las conformación más estable de los demás compuestos, se utilizó el concepto de la “transferibilidad conformacional” haciendo uso de los resultados experimentales encontrados.

Además de las seis síntesis que se realizaron, se realizó un riguroso trabajo para estudiar las propiedades vibracionales de todos los compuestos. Usando espectroscopía FTIR y Raman.

Se complementó el estudio con cálculos cuánticos, para determinar la conformación más estable de los sulfonatos y sulfonas, a efectos de encontrar la estructura de los mismos. Para lograr una mejor comprensión acerca de las características mostradas por estos compuestos, se determinaron las deslocalizaciones más importantes, a fin de llegar a una comprensión de las estabilidades de cada simetría tomadas por los conformeros ya que la simetría más estable no sólo depende de la electronegatividad de los sustituyentes vecinos de los grupos sulfona y sulfonatos.

Como ya reportamos en numerosos trabajos realizados por nuestro grupo, el efecto de la hiperconjugación (efecto anomérico) por el cual el par libre centrado formalmente en un determinado átomo está parcialmente deslocalizado dentro del orbital molecular del enlace opuesto, no sólo rige la estructura más estable sino también es importante sobre la reactividad del mismo. Como consecuencia del comportamiento estructural que afecta a las distancias de enlace, también afecta a las constantes de fuerza de los mismos y por lo tanto a sus propiedades vibracionales.

Es por ello que en estas conclusiones, presentaremos como se ven afectadas los modos vibracionales de los distintos grupos que conforman cada molécula, según sus interacciones hiperconjugativas.

Como el conjunto de compuestos que se estudiaron presenta propiedades antimicrobianas, neoplásicas, etc., es que se realizaron pruebas biológicas con la mayoría de ellos. Ésto se realizó con la colaboración del grupo de investigación del Dr. Mario Arena de la FBQyF, UNT.

Por último, se realizaron pruebas de la interacción de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{-O-CH}_2\text{CF}_3$ , (TFMSMS) con membranas multilamelares de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), para las que se midieron por espectroscopías FTIR y Raman los posibles cambios estructurales producidos por dicha interacción en diferentes relaciones molares. Por

espectroscopia FTIR se determinó la temperatura de transición de fase de la membrana lipídica libre y con las distintas relaciones molares de MMTS.

Se realizó un riguroso estudio del comportamiento vibracional de los grupos de la cabeza polar del lípido como son los grupos carbonilo y fosfato, para el sistema aislado y con las diferentes relaciones molares de TFMSMS con una concentración fija de DPPC.

Es este un primer paso en la aplicación de esta técnica en la investigación de la interacción de TFMSMS con liposomas, lo que nos permitirá extrapolar los resultados obtenidos a sistemas más complejos como las membranas biológicas, con el objeto de medir los desplazamientos de los modos normales de vibración del TFMSMS.

### **XII.2. Comportamiento estructural conformacional y vibracional de la serie $\text{CX}_3\text{SO}_2\text{SCY}_3$**

$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  se sintetizó de acuerdo con la literatura con algunas modificaciones y con este compuesto se completó la serie de tiosulfonatos estudiados por nuestro grupo de investigación. La estructura teórica derivada de los cálculos cuánticos muestra esta molécula como un sólo confórmero *gauche* que tiene un ángulo diedro C – S – S – C de 89°. La comparación de las longitudes de enlace de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$ , con las obtenidas por GED para  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  y  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCF}_3$  y las predichas por métodos ab initio y DFT, muestra que  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$  es un caso particularmente desafiante para la optimización de la geometría teórica. La inclusión de múltiples funciones de polarización en el conjunto de funciones base juega un papel crucial. Estos resultados son consistentes con las características estructurales comunes de los sulfonatos covalentes.

La descomposición de la función de energía potencial como una expansión de Fourier y el análisis de los diferentes términos ( $V_i$ ) han demostrado ser útiles para analizar las estabilidades relativas de diferentes conformaciones de sistemas moleculares. Dado que  $V_2$  es el término principal de la expansión de Fourier, se puede concluir que los efectos hiperconjugativos, en lugar de las interacciones estéricas o repulsivas, son responsables de la composición observada.

El papel de las interacciones hiperconjugativas en la estabilización de la forma *gauche* se ha evaluado mediante el análisis NBO, donde la hiperconjugación representa la

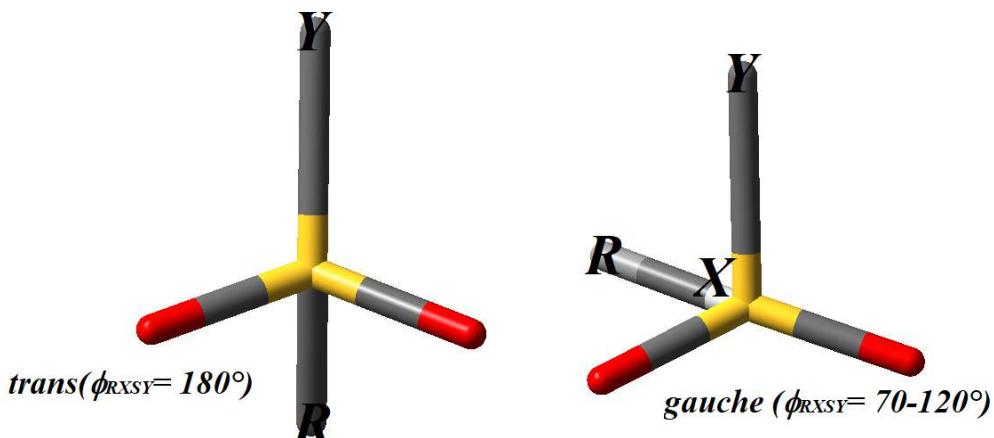
transferencia de un electrón de un par solitario o de un orbital de enlace a un orbital antienlazante. El enlace S-S es muy sensible al comportamiento electrostático. Para los compuestos X-SS-X (X = F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, FC (O)) muestra que una mayor electronegatividad de X aumenta el efecto anomérico (S ---- XY) y, por lo tanto, el valor de la frecuencia  $\nu$  SS.

Sin embargo, este comportamiento no se observa en los tiosulfonatos en los que la presencia del grupo SO<sub>2</sub> provoca un aumento en la densidad electrónica, cuando los grupos CX<sub>3</sub> (X = H, F) tienen electronegatividades diferentes y los átomos que interactúan presentan una carga positiva que favorece el efecto anomérico. (LP S →  $\sigma^*$  C- S).

Los espectros FTIR y Raman se obtuvieron para CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> y los datos de vibración se usaron como base para definir un campo de fuerza SQM y las constantes de fuerza internas. En los sulfonatos covalentes, los modos de estiramiento de SO<sub>2</sub> fueron muy sensibles a los cambios en la electronegatividad de los sustituyentes. El aumento en la electronegatividad del grupo CX<sub>3</sub> causó una mayor separación entre las bandas de estiramiento antisimétrico y simétrico.

### XII.3. Estructura y conformación de moléculas con el grupo R-O-SO<sub>2</sub>-Y (R=CH<sub>3</sub>, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; CH<sub>2</sub>=CC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Y=CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; X=S,O)

La mayoría de los ésteres de la forma **R-X-SO<sub>2</sub>-Y** presentan una geometría *gauche*, tal como se muestra en la **Figura XII.1.**, dependiendo de los sustituyentes X, Y, R. Para los mismos con X= O, S sólo se encuentra que la forma *gauche* es la que se presenta tanto experimentalmente como teóricamente. En el caso de los ésteres C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O)OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(CH<sub>2</sub>)OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> para los cuales se encontró las dos formas estables *gauche* y *trans*, favorecida esta última conformación por la deslocalización electrónica entre el enlace C-S y el par libre electrónico de simetría  $\pi$  formalmente localizado sobre el átomo de azufre u oxígeno (lp $\pi$ Z). Además la presencia de grupos con alta densidad electrónica como carbonilo, vinilo y fenilo, producen un efecto inductivo sobre la densidad electrónica que hacen posible la presencia de ambas conformaciones.

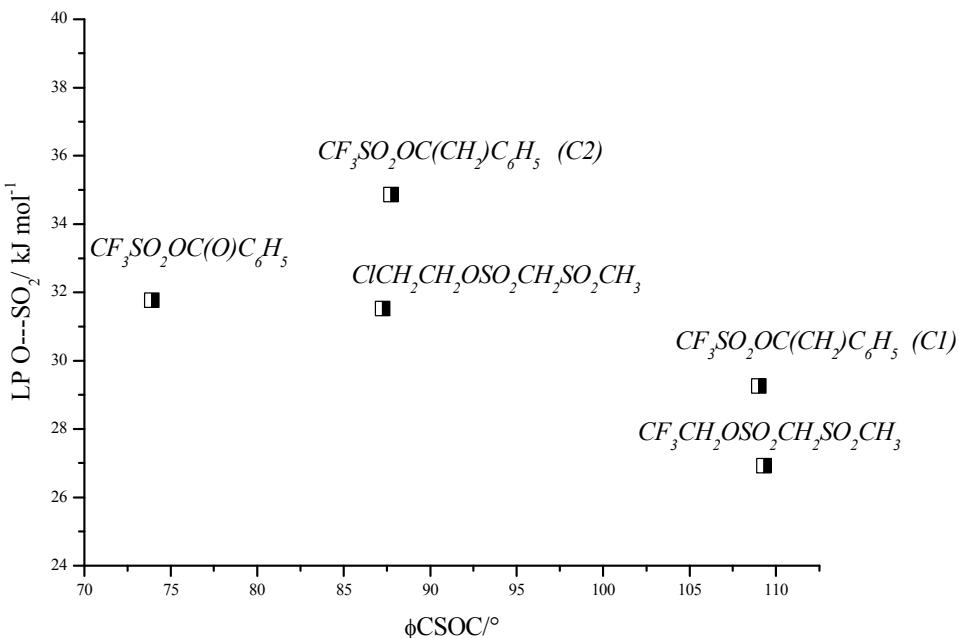


**Figura XII.1.** Esquema de las simetrías *gauche* y *trans* a través del enlace S-O

Si comparamos los compuestos donde el grupo  $\text{CF}_3$  se encuentra unido al grupo  $\text{SO}_2$ , que son  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_2)\text{OSO}_2\text{CF}_3$  (confórmeros *C1* y *C2* con simetría *gauche*) y  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{OSO}_2\text{CF}_3$  (conformación *gauche*) el valor del ángulo diedro toma valores de  $85,5^\circ$ ,  $109^\circ$ ,  $83,7^\circ$  y  $-73,9^\circ$  respectivamente.

Estos valores se encuentran afectados por un efecto de hiperconjugación (efecto anomérico) por el cual el par libre centrado formalmente en el átomo X(O,S), se encuentra deslocalizado dentro del orbital molecular  $\sigma^*$  antienlazante del enlace C-S vecino, donde la presencia de un átomo electronegativo, como flúor, favorece la interacción. Los resultados de análisis de la deslocalización electrónica a partir de cálculos NBO concuerdan con esta descripción. Es así que para la interacción LP S/O  $\rightarrow \sigma^*$  C-S los valores son  $25,12$ ;  $29,26$  y  $31,77$   $\text{kJ mol}^{-1}$  respectivamente.

En el caso del Clomesone,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  y del compuesto fluorado,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ , el ángulo diedro calculado toma valores entre  $106-108^\circ$  respectivamente; este ángulo está fuertemente afectado por las interacciones intermoleculares de tipo enlace de hidrógeno. Pero si comparamos su valor cuando la molécula se encuentra aislada, este ángulo aumenta. A fin de poder establecer una correlación con su derivado fluorado, sólo compararemos a las dos moléculas aisladas. La interacción hiperconjugativa (efecto anomérico) LP ( $\pi$ ) O (12)  $\rightarrow s^* \text{C-S}$  toma un valor para el TFMSMS de  $26,92$   $\text{kJ mol}^{-1}$ , mientras que para el Clomesone es de  $31,52$   $\text{kJ mol}^{-1}$ .



**Figura XII.2.** Energía de deslocalización electrónica por el LP ( $\pi$ )O(12)  $\rightarrow \sigma^*C-S$  en función del ángulo diedro CSOC

En la **Figura XII.2.** observamos la tendencia del ángulo diedro  $\phi$  CSOC para los oxosulfonatos con respecto al efecto anomérico de los pares libres del átomo de oxígeno sobre el orbital antienlazante C-S. En ella podemos ver claramente como a medida que aumenta el efecto anomérico disminuye el ángulo diedro involucrado.

#### XII.4. Estructura y conformación de moléculas con el grupo sulfona, SO<sub>2</sub> en $ClCH_2CH_2OSO_2CH_2SO_2CH_3$ ; $CF_3CH_2OSO_2CH_2SO_2CH_3$ ; $CH_3SO_2CH_2SO_2CH_2SO_2CH_3$ y $CF_3CH_2CH_2SO_2Cl$ .

Todas estas moléculas tienen en común el grupo SO<sub>2</sub>; en las tres primeras este grupo está unido a un metilo y por otro lado a un metíleno, mientras que el cloruro de sulfonilo este grupo está unido a un átomo de cloro. Por otro lado de estas cuatro moléculas para dos de ellas se pudieron medir sus estructuras por difracción de Rayos X, y para las

otras dos se realizaron cálculos teóricos, donde además se aplicó la transferencia conformacional para determinar sus estructuras.

El ángulo diedro que involucran a este grupo es el SCSC y toma valores entre 70-77°, siendo para este grupo una conformación gauche alrededor del enlace C-S, para los tres primeros compuestos y CCSCl para el último, donde el diedro toma valores de 90° para la conformación gauche, pero además este cloruro de sulfonilo presenta otro conformación con simetría trans con un valor del ángulo diedro de 180°.

Por los resultados de estos compuestos, es evidente que la simetría favorecida para este grupo es la *gauche*, cuando los sustituyentes alrededor del grupo SO<sub>2</sub> son muy poco electronegativos, pero es evidente que cuando cambia el sustituyente este ángulo además de aumentar su tamaño, puede aparecer con una pequeña población con simetría *trans*. Eso ya fue reportado por Hargittai, I. y colaboradores para el clorosulfonato de metilo, CH<sub>3</sub>OSO<sub>2</sub>Cl mediante un estudio de difracción de electrones en fase gaseosa, el cual dio como resultado una mezcla de composición aproximada del 89(8)% para la forma *gauche* y el resto para la forma *trans*. Estos valores son coincidentes para los calculados para el cloruro de sulfonilo.

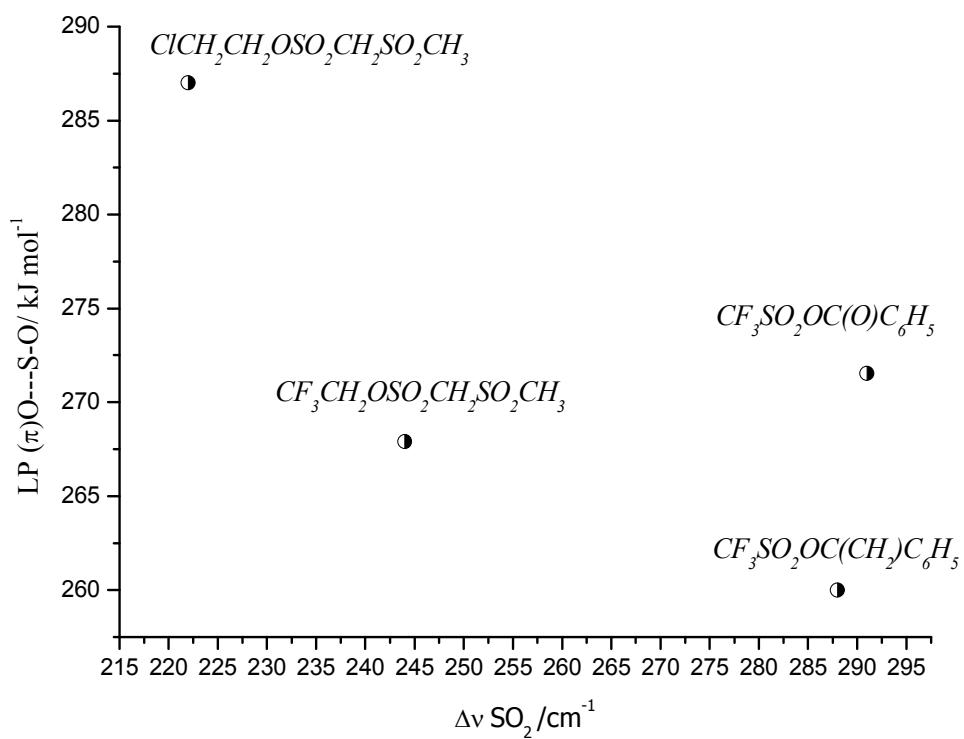
### **XII.5. Relación entre las propiedades vibracionales de los grupos sulfona, SO<sub>2</sub> y sulfonato, O-SO<sub>2</sub> con el efecto anomérico LP O → σ\*<sup>\*</sup>S=O**

A lo largo de diferentes estudios sobre moléculas que contiene los grupos sulfona sulfonato, se observó en estos grupos covalentes las bandas de los modos de estiramiento del grupo SO<sub>2</sub> son muy sensibles a los cambios de sustituyentes. Además pensar que sólo ese efecto sería el responsable del comportamiento vibracional de estos grupos sería una simplificación. Viendo los resultados de los cálculos de NBO, se observó una variación del efecto anomérico en los distintos compuestos, producto no sólo del cambio de sustituyentes sino también de las conformaciones que adoptan. Para que se produzca una efectiva deslocalización electrónica entre los electrones de los pares libres de los átomos de oxígeno del grupo SO<sub>2</sub> sobre los orbitales antienlazantes del S=O es necesario un buen solapamiento de los orbitales involucrados, y eso depende de la estereoquímica de los grupos. Además, en este punto sí influye la

electronegatividad de los sustituyentes, su tamaño y la densidad electrónica de los mismos. Si observamos las **Figuras XII. 3. Y XII. 4.** vemos que a medida que disminuye la interacción  $LP\ O \rightarrow \sigma^*S=O$  aumentan la distancias entre las bandas del estiramiento simétrico y antisimétrico del grupo  $SO_2$ .

En el caso del grupo sulfonato, en los compuestos  $ClCH_2CH_2OSO_2CH_2SO_2CH_3$  y  $CF_3CH_2OSO_2CH_2SO_2CH_3$  donde el cambio de halógeno hace que aumente la distancia entre las bandas de estiramiento en casi  $20\ cm^{-1}$ .

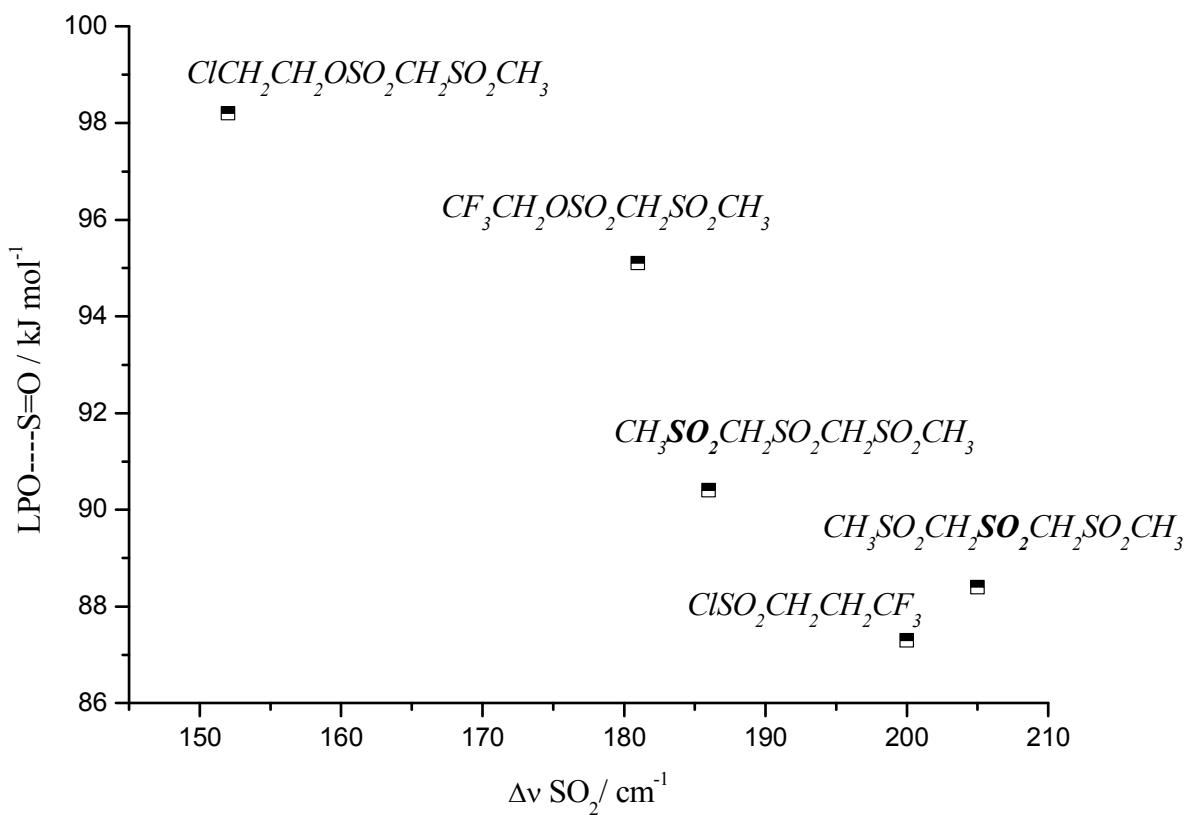
Para los compuestos con grupo fenilo  $C_6H_5C(CH_2)OSO_2CF_3$  y  $C_6H_5C(O)OSO_2CF_3$  se observa un distanciamiento mucho mayor entre las bandas, con una disminución no tan pronunciada de la energía del efecto anomérico. Ésto puede ser interpretado como que el comportamiento vibracional de  $SO_2$  además sufre el efecto inductivo que ejercen los grupos fenilo y carboxílico o vinilo, según el caso.



**Figura XII.3.** Variación de la energía de interacción  $LP\ O \rightarrow \sigma^*S=O$  en función de  $\Delta\nu\ SO_2$  para los grupos sulfonatos.

Para el caso del comportamiento vibracional del estiramiento  $\text{SO}_2$  en el grupo sulfona, se observa un comportamiento monotónico donde a medida que disminuye la energía de deslocalización  $\text{LP O} \rightarrow \sigma^*\text{S=O}$ , aumenta la distancia entre las bandas. Para el compuesto  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ , se observa un comportamiento diferente según sea la posición del grupo  $\text{SO}_2$ , vemos que el que se encuentra entre dos grupos  $\text{CH}_2$  presenta una mayor separación de bandas con una menor energía de interacción  $\text{LP O} \rightarrow \sigma^*\text{S=O}$ .

Lo que llama la atención es la menor energía involucrada en el efecto anomérico de las sulfonas ( $80\text{-}98 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) con respecto a los sulfonatos ( $260\text{-}290 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).



**Figura XII.4.** Variación de la energía de interacción  $\text{LP O} \rightarrow \sigma^*\text{S=O}$  en función de  $\Delta v \text{SO}_2$  para los grupos sulfona.

## XII.6. Relación de la actividad biológica con el comportamiento vibracional

En esta tesis, estudiamos la capacidad de los compuestos  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_2)\text{OSO}_2\text{CF}_3$  y  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{OSO}_2\text{CF}_3$  para inhibir el crecimiento bacteriano, la formación de biofilm de *P. aeruginosa* y *S. aureus*, así como la inhibición de la señalización Gram-negativa QS utilizando una cepa biosensora de *Chromobacterium violaceum*.

Éste es el primer estudio sobre el complejo metansulfonato diferente del metansulfonato de colistina (CMS) sobre la formación de biopelículas y el primer estudio sobre un complejo metansulfonato con respecto a la actividad QS.

Las bacterias que producen biofilm presentan una organización estructural que las hace resistentes a los mecanismos de defensa del huésped. Los biofilms, revestidos con SPE y conteniendo múltiples microcolonias bacterianas en su interior, se convierten en estructuras demasiado grandes como para ser fagocitadas, reduciendo la accesibilidad del sistema inmune a las bacterias. Por añadidura, el biofilm provee de una barrera física que aumenta la resistencia de patógenos a las defensas del huésped, como opsonización, lisis por complemento, y fagocitosis.

En rigor, los biofilms provocan respuestas inmunes celulares, demostradas por la identificación de citoquinas liberadas por leucocitos expuestos al biofilm. Sin embargo, debido a su aislamiento del entorno por la matriz y su reducido estado metabólico, esta respuesta sistémica es muy pequeña.

Es por ello que es muy importante la respuesta de los compuestos que sintetizamos en esta Tesis frente a la inhibición del crecimiento de biofilms.

Como ya habíamos reportado en el Capítulo XI un complejo de metansulfonato se usa para la administración de colistina. El metansulfonato de colistina (CMS) es un profármaco que se hidroliza después de la administración intravenosa para producir varios derivados, predominantemente la colistina del fármaco activo. Este complejo se usa para controlar la colonización por *P. aeruginosa* de las vías respiratorias para prevenir el desarrollo de la neumonía porque la toxicidad disminuye significativamente con respecto a la colistina. Los testeos que se realizaron en comparación con este complejo, indicaron que todos los compuestos fluorados presentan una mayor capacidad inhibitoria de crecimiento de biofilm.

Además los compuestos fluorados presentan la capacidad para inhibir el crecimiento bacterial ensayado.

De los compuestos fluorados sólo los  $C_6H_5C(CH_2)OSO_2CF_3$  y  $C_6H_5C(O)OSO_2CF_3$  presentan un porcentaje mayor de inhibición al crecimiento bacterial.

Con respecto a la relación estructura – reactividad, el grupo de Kennedy y col . (1988) reportó que a pH 5, la ionización de Clomesone tiene lugar con la liberación de un catión cloroetilo, un sitio altamente electrofilico en el grupo sulfonato. La mayor capacidad de inhibición de biopelículas de Clomesome comparado con el reportado para CMS, a pesar de tener el mismo sitio activo (grupo sulfonato), se puede atribuir a la diferente electronegatividad del medio ambiente. Además, el tamaño mucho mayor del CMS sería responsable de la baja competitividad en las inhibición con HHL debido a un impedimento estérico, mientras que en Clomesone el sitio activo donde se une el autoinductor se ve favorecido debido a su tamaño más pequeño. El hecho de que Clomesone inhibe el mecanismo de comunicación bacteriana, detección de *Quorum sensing*, análogo al mecanismo deformación de metástasis, sugiere la posibilidad de algún otro mecanismo de acción de este Antineoplásico, que debe ser estudiado. Este novedoso resultado apoya que el estudio espectroscópico es fundamental en los sulfonatos puros, y el próximo objetivo será la caracterización espectroscópica del sistema biológico.

Este estudio de la actividad biológica del Clomesome donde su sitio activo se produce por una ionización del grupo cloroetilo y la estabilización del anionsulfonato y con los resultados de la inhibición del crecimiento del biofilm mayor que en los otros sulfonatos probados, sugiere que para los compuestos fluorados la presencia del átomo de flúor acentúa la capacidad de los sitios de mayor densidad electrónica, otorgando a estos compuestos una mayor fuerza de la inhibición en el crecimiento de biofilms y de las bacterias ensayadas.

### XII.7. Interacción con membranas biológica: Metansulfonato de Trifluoroetil (metilsulfonilo), TFMSMS con dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)

Dados los promisorios resultados antes reportados de la mayor capacidad de inhibición de crecimiento de biofilm del TFMSMS, es que se realizaron los estudios se la interacción de éste con dipalmitoilfosfatidilcolina, DPPC. Las interacciones se estudiaron con vesículas multilamelares de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), en estados gel (30 °C) y líquido cristalino (50 °C), realizando estudios experimentales mediante espectroscopias de infrarrojo por Transformadas de Fourier (FTIR) y Raman.

De estos estudios se pueden concluir:

- Se puede inferir que la adición de TFMSMS altera la fluidez de la membrana lipídica (orden de las cadenas hidrocarbonadas). La temperatura de transición de fase  $T_m$  del complejo TFMSMS: DPPC cambió levemente hacia menores valores con respecto al lípido puro, estabilizando la fase líquido cristalino.
- Se observó un paulatino ascenso en el número de confórmeros *gauche* a medida que aumenta la concentración de TFMSMS, así las cadenas hidrocarbonadas tendrían mayor libertad de movimiento.
- Se reportó un desplazamiento de moléculas de agua estructurada con posterior formación de enlaces de hidrógeno en estado gel y un efecto más atenuado en el estado líquido cristalino, con ambas poblaciones enlazada y no enlazada del grupo carbonilo, aumentando el porcentaje de la población enlazada en la región de interfasial.
- En la región hidrofílica del lípido, los cambios observados en la cabeza polar, pueden entenderse como reemplazo de moléculas de agua en la capa de hidratación, específicamente en el grupo de  $\text{PO}_2^-$  y posterior formación de enlaces de hidrógeno con el grupo sulfonato del TFMSMS.
- Nuestros resultados revelaron interacciones intermoleculares entre la cabeza polar de DPPC (específicamente, el grupo fosfato) y los grupos nucleófilos con TFMSMS.
- Las interacciones de TFMSMS : DPPC ocurren en el nivel de la cabeza polar. Este comportamiento indicaría que moléculas de TFMSMS afectan indirectamente a la

región hidrófoba, ya que las moléculas de TFMSMS actuarían como pequeños espaciadores del grupo cabeza polar en la bicapa lipídica.

En general, este capítulo contribuye a una comprensión general de los diversos factores que afectan las interacciones entre moléculas con TFMSMS y una membrana lipídica modelo, y puede estimular el progreso para dilucidar mecanismos de acción a nivel molecular en sistemas biológicos más complejos.

## Publicaciones

- 1 J. E. Galván, M. E. Defonsi Lestard, O. E. Piro, G. Echeverría, R. D. I. Molina, M. E. Arena, S. E. Ulic, M. E. Tuttolomondo and A. Ben Altabef.  
**Synthesis, characterization and crystal structure of 2-chloroethyl (methylsulfonyl) methanesulfonate.**  
New Journal of Chemistry, 2018, 42, 11073-11084.
2. Jorge Galván, M. E. Defonsi Lestard, M. E. Tuttolomondo, A. Ben Altabef.  
**Experimental and quantum chemical studies on the molecular structure of 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonyl chloride:  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ .**  
Journal of Molecular Structure, 1127,377-385, (2017).
3. Jorge Galván, M. E. Defonsi Lestard, M. E. Tuttolomondo, S. E. Ulic, A. Ben Altabef.  
**Theoretical and experimental study of a new thiosulfonate derivative: Methyl trifluoromethanethiosulfonate,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$ . Conformational transferability in  $\text{CX}_3\text{SO}_2\text{S-R}$  compounds.**  
Inorganica Chimica Acta, 455 (2017), 254-261.

## Presentaciones a Congresos

- 1 J. E. Galván, M. E. Defonsi Lestard, M. E. Tuttolomondo, O. Piro, G. Echeverría, S. E. Ulic y A. Ben Altabef.  
 **$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ : Síntesis y estudio de la relación estructura y reactividad a partir de medidas espectroscópicas.**  
XX Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica, Mayo 2017, Carlos Paz, Córdoba, R. Argentina.

2. Jorge Galván, M. E. Defonsi Lestard, M. E. Tuttolomondo, A. Ben Altabef.  
**Síntesis y estudio teórico y experimental de metansulfonato de trifluoroetil (metilsulfonilo)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ .**  
XXXI Congreso Argentino de Química, Octubre 2016. Buenos Aires, R. Argentina.
3. Jorge Galván, E. Contreras Aguilar, D. M. Gil, M. E. Tuttolomondo, A. Ben Altabef.  
**Síntesis de trifluorometansulfonato de metilo  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SCH}_3$ , propiedades conformacionales y vibracionales.**  
XIX Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica, Abril 2015, Buenos Aires, R. Argentina.
4. Jorge Galván, M. E. Defonsi Lestard, M. E. Tuttolomondo, A. Ben Altabef.  
**Estudio Experimental (IR, Raman y UV-visible) y teórico sobre la estructura molecular, análisis espectroscópico, NBO y descriptores de reactividad de  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ .**  
XIX Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica, Abril de 2015, Buenos Aires, R. Argentina.