

**DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA
EFICIENTE PARA EL CÁLCULO DE
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^{13}C Y ^1H
DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS LINEALES**

CÉSAR AUGUSTO LUNA CÁCERES

QUÍMICO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2012**

**DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA
EFICIENTE PARA EL CÁLCULO DE
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^{13}C Y ^1H
DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS LINEALES**

CÉSAR AUGUSTO LUNA CÁCERES

*Trabajo de grado para optar al título de
Magíster en Química*

Director

CRISTIAN BLANCO TIRADO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2012**

*Dedicado a mi linda y amada esposa
Luisa Fernanda
Por ser inspiración para mi alma*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que de una u otra forma me ayudaron a que este proyecto se realizara.

Primero, quiero agradecer a todos mis compañeros del grupo *GIFTEX*, por sus aportes intelectuales y personales durante la realización del proyecto, especialmente a Jorge Quintero y Carlos Osorio. También quiero agradecer a las familias Luna, Cáceres y Muñoz, ya que de una u otra forma, siempre estuvieron al tanto de la evolución de este trabajo.

A mis padres, hermano, cuñada y sobrino, por siempre creer en mí, y apoyarme incondicionalmente.

Por ultimo, quiero agradecer de una forma muy especial a mi amada esposa, por ser la inspiración y fuerza de todos los días de mi vida, por apoyarme y cuidarme en los momentos mas difíciles de este trabajo, por regalarme sus consejos, su tiempo, su amor, su cariño, su paciencia y sus cuidados durante mi pequeña enfermedad, por regalarme tranquilidad cuando mas la necesitaba, por llenarme de inspiración en momentos cruciales, y por alentarme incondicionalmente, ya que sin ello no hubiese podido terminar este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	16
1 REVISIÓN DE LA LITERATURA	18
1.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	18
1.1.1 Desplazamiento químico	19
1.1.2 Acoplamiento Espín-Espín nuclear	20
2 ESPECTROS <i>RMN</i>	22
3 PATRONES EXPERIMENTALES PARA LA DETERMINACIÓN DEL δ	24
4 MOVIMIENTO MOLECULAR	26
5 ESTUDIOS TEÓRICOS.....	27
6 MODELO PROPUESTO.....	30
6.1 DESPLAZAMIENTO QUÍMICO	30
6.2 PARÁMETROS MAGNÉTICOS	32
6.3 PROMEDIO ESTADÍSTICO	33
6.4 LINEALIZACIÓN DEL δ	34
6.5 INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA	34
6.5.1 Teoría del funcional de densidad (<i>DFT</i>).....	35
6.5.2 Método <i>GIAO</i>	36
6.5.3 Regresión lineal	36
7 METODOLOGÍA.....	38
7.1 OBTENCIÓN DE LOS PARÁMETROS MAGNÉTICOS	38
7.2 IMPLEMENTACIÓN DE LOS PARÁMETROS <i>An</i>	40
7.3 LINEALIZACIÓN DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO PROMEDIO.....	44
8 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
8.1 PARÁMETROS MAGNÉTICOS	46
8.1.1 Grupo <i>CH</i>	46
8.1.2 Grupo <i>OCH</i>	49
8.1.3 Grupo <i>NOCH</i>	49
8.1.4 Parámetros de energía	50

8.2 IMPLEMENTACIÓN DE LOS PARÁMETROS MAGNÉTICOS	51
8.2.1 Medición del ángulo diedro.....	51
8.2.2 Tetrametilsilano (<i>TMS</i>).....	53
8.2.3 Parámetro de ajuste <i>a</i>	53
8.3 LINEALIZACIÓN DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO	60
8.3.1 Linealización de protones primarios.....	60
8.3.2 Linealización de protones secundarios	62
8.3.3 Linealización de protones terciarios.....	62
8.3.4 Linealización de carbonos	63
8.4 APLICACIÓN DEL MODELO A MOLÉCULAS DESCONOCIDAS	66
8.4.1 Etil vinil éter	66
8.4.2 3-buten-1-ol	69
8.4.3 Etíl acrilato.....	72
8.4.4 Acetanilida.....	74
8.4.5 Hidroxipropionitrilo	77
9 CONCLUSIONES	82
10 RECOMENDACIONES.....	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
BIBLIOGRAFÍA	87
ANEXOS.....	89

Tabla de Ecuaciones

Ecuación 1 Hamiltoniano nuclear efectivo.....	18
Ecuación 2 Campo magnético del núcleo no aislado.....	19
Ecuación 3 Tensor de apantallamiento.....	20
Ecuación 4 Traza del tensor.....	20
Ecuación 5 Acoplamiento indirecto entre dos núcleos.....	20
Ecuación 6 Desplazamiento químico.....	23
Ecuación 7 Ecuación de Grant y Paul.....	24
Ecuación 8 Ecuación de Lindeman y Adams.....	24
Ecuación 9 Serie de Furier.....	27
Ecuación 10 Ponderado de la señal.....	27
Ecuación 11 Desplazamiento químico en función de dos ángulos.....	28
Ecuación 12 Promedio estadístico en función de dos ángulos.....	28
Ecuación 13 Ambiente químico aditivo.....	31
Ecuación 14 Aporte de los grupos R en el δ de carbonos.....	31
Ecuación 15 Aporte de los grupos R en el δ de protones.....	32
Ecuación 16 Desplazamiento químico de carbonos.....	32
Ecuación 17 Desplazamiento químico de protones.....	32
Ecuación 18 Función que describe la variación de δ para carbonos.....	33
Ecuación 19 Función que describe la variación de δ para protones.....	33
Ecuación 20 Promedio estadístico del desplazamiento químico.....	34
Ecuación 21 Función que describe el comportamiento energético.....	34
Ecuación 22 Hamiltoniano moléculas.....	35
Ecuación 23 Hamiltoniano electrónico.....	35
Ecuación 24 Primera ecuación normal.....	37
Ecuación 25 Segunda ecuación normal.....	37
Ecuación 26 Calculo del punto de corte.....	37
Ecuación 27 Calculo de la pendiente.....	37
Ecuación 28 Función de energía para un R en particular.....	40
Ecuación 29 Función del desplazamiento químico para 2H, 3H y 4H.....	41
Ecuación 30 Función para protones primarios.....	42
Ecuación 31 Parámetro de ajuste α	42
Ecuación 32 Función que describe el desplazamiento químico de los protones 2H, 3H y 4H.....	42
Ecuación 33 Función para protones 7H y 8H.....	43
Ecuación 34 Función para protones secundarios.....	43
Ecuación 35 Función del desplazamiento químico para protones secundarios.....	43
Ecuación 36 Función del 1C.....	44
Ecuación 37 Función del 11C.....	44
Ecuación 38 Función del 6C.....	44

Tabla de figuras

Figura 1 Frecuencia de precesión del núcleo.	19
Figura 2 Espectro RMN de protones del etil acetato	22
Figura 3 Carbono terciario.	31
Figura 4 Ángulo diedro.	38
Figura 5 Molécula 200.	41
Figura 6 Molécula de etano.	47
Figura 7 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH_3$	47
Figura 8 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH_3$	48
Figura 9 Átomos involucrados en el ángulo diedro.	52
Figura 10 Molécula de propano.....	53
Figura 11 Molécula 210.	55
Figura 12 Molécula 410.	56
Figura 13 a) neopentano, b) neohexano.....	58
Figura 14 Regresión lineal para protones primarios.	61
Figura 15 Regresión lineal para protones secundarios.	62
Figura 16 Regresión lineal para protones terciarios.	63
Figura 17 Regresión lineal para carbonos primarios.	64
Figura 18 Regresión lineal de carbonos secundarios.....	64
Figura 19 Regresión lineal de carbonos terciarios.	65
Figura 20 Regresión lineal de carbonos terciarios.	65
Figura 21 Etil vinil éter.	67
Figura 22 Espectros de protones obtenidos para el Etil vinil éter.	68
Figura 23 Espectros de carbonos obtenidos para el Etil vinil éter.	69
Figura 24 3-buten-1-ol.	70
Figura 25 Espectros de protones obtenidos para el 3-buten-1-ol.	71
Figura 26 Espectros de carbonos obtenidos para el 3-buten-1-ol.	72
Figura 27 Etil acrilato.	73
Figura 28 Espectros de protones obtenidos para el Etil acrilato.	73
Figura 29 Espectros de carbonos obtenidos para el Etil acrilato.	74
Figura 30 Molécula de acetanilina y grupos funcionales.....	75
Figura 31 Espectros de protones obtenidos para la acetanilida.	76
Figura 32 Espectros de carbonos obtenidos para la acetanilida.	77
Figura 33 Hidroxipropionitrilo.....	78
Figura 34 Primera comparación de espectro de protones del hidroxipropionitrilo.	79
Figura 35 Espectros de protones obtenidos para el hidroxipropionitrilo.	80
Figura 36 Espectros de carbonos para el hidroxipropionitrilo.....	81
Figura 37 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH_3$	89
Figura 38 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH_2CH_3$	89
Figura 39 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH(CH_3)_2$	90
Figura 40 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-C(CH_3)_3$	90
Figura 41 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH = CH_2$	90
Figura 42 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-Ph$	91

Figura 43 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH_3$	91
Figura 44 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH_2CH_3$	91
Figura 45 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH(CH_3)_2$	92
Figura 46 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-C(CH_3)_3$	92
Figura 47 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH = CH_2$	92
Figura 48 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-Ph$	93
Figura 49 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-OH$	94
Figura 50 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-OCH_3$	94
Figura 51 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-OPh$	95
Figura 52 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CHO$	95
Figura 53 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-COCH_3$	95
Figura 54 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-COOH$	96
Figura 55 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-OH$	96
Figura 56 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-OCH_3$	96
Figura 57 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-OPh$	97
Figura 58 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CHO$	97
Figura 59 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-COCH_3$	97
Figura 60 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-COOH$	98
Figura 61 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-NH_2$	99
Figura 62 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-NHCH_3$	99
Figura 63 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-N(CH_3)_2$	100
Figura 64 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-NHCOCH_3$	100
Figura 65 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CONH_2$	100
Figura 66 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-NH_2$	100
Figura 67 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-NHCH_3$	101
Figura 68 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-N(CH_3)_2$	101
Figura 69 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-NHCOCH_3$	101
Figura 70 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CONH_2$	102

Tabla de tablas

Tabla 1 Grupos R.....	39
Tabla 2 Parámetros magnéticos para protones del grupo CH.....	46
Tabla 3 Parámetros magnéticos para carbonos del grupo CH.....	46
Tabla 4 Parámetros magnéticos para protones del grupo OCH.....	49
Tabla 5 Parámetros magnéticos par carbonos del grupo OCH.....	49
Tabla 6 Parámetros magnéticos para protones del grupo NOCH.....	50
Tabla 7 Parámetros magnéticos para carbonos del NOCH.....	50
Tabla 8 Parámetros de energía.....	51
Tabla 9 Tercer y cuarto átomo del ángulo diedro.....	52
Tabla 10 Proceso para los protones del propano.....	54
Tabla 11 Proceso para los protones del 21O.....	55
Tabla 12 Inclusión del parámetro α a los cálculos del 21O.....	56
Tabla 13 Proceso para los protones del 41O.....	57
Tabla 14 Inclusión del parámetro α a los cálculos del 41O.....	57
Tabla 15 Proceso para protones del neopentano.....	59
Tabla 16 Proceso para los protones del neohexano.....	60
Tabla 17 Resultado del tratamiento del δ de protones del Etil vinil éter.....	67
Tabla 18 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del Etil vinil éter.....	69
Tabla 19 Resultado del tratamiento del δ de protones del 3-buten-1-ol.....	70
Tabla 20 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del 3-buten-1-ol.....	71
Tabla 21 Resultado del tratamiento del δ de protones del Etil acrilato.....	72
Tabla 22 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del Etil acrilato.....	74
Tabla 23 Resultado del tratamiento del δ de protones de la Acetanilida.....	75
Tabla 24 Resultado del tratamiento del δ de carbonos de la Acetanilida.....	75
Tabla 25 Primeros resultados del tratamiento del δ de protones del hidroxipropionitrilo.....	78
Tabla 26 Resultado del tratamiento del δ de protones del hidroxipropionitrilo.....	79
Tabla 27 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del hidroxipropionitrilo.....	80

LISTA DE ANEXOS

Anexo A PERFILES DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO DEL GRUPO CH.....	89
Anexo B PERFILES DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO DEL GRUPO OCH.....	94
Anexo C PERFILES DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO DEL Grupo NOCH	99
Anexo D MOLÉCULAS DEL GRUPO CH.....	103
Anexo E MOLÉCULAS DEL GRUPO OCH.....	104
Anexo F MOLÉCULAS DEL GRUPO NOCH.....	106

RESUMEN

TÍTULO: DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA EFICIENTE PARA EL CALCULO DE DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^{13}C Y ^1H DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS LINEALES *

AUTOR: CÉSAR AUGUSTO LUNA CÁCERES * *

PALABRAS CLAVES: Espectros *RMN*, predicción, series de *Fourier*.

DESCRIPCIÓN

La simulación molecular mecanocuántica se realiza en estado basal, lo cual implica que las moléculas no giran a través de ángulos diedros, siendo esto ajeno a la realidad. Al intentar predecir desplazamientos químicos ^1H con herramientas mecanocuánticas de sistemas con baja barrera rotacional, especial mente protones enlazados a carbonos híbridos sp^3 , se obtiene varias señales para protones que experimentalmente producen una sola. Esto hace que en las simulaciones mecanocuánticas no puedan predecir dichos desplazamientos, debido a la equivalencia química.

En el presente trabajo se diseñó un modelo con la capacidad de predecir desplazamientos químicos ^{13}C y ^1H de carbonos híbridos sp^3 y los protones enlazados a él, de moléculas orgánicas, el cual resuelve el problema de la equivalencia química empleando herramientas mecanocuánticas y estadísticas. Esto se logró suponiendo que el desplazamiento químico de un átomo de carbonos sp^3 y los protones enlazados a él, es una serie de aportes de ambientes químicos creados por grupos que interactúan con él a través de enlaces simples. Esta interacción se estudió por medio de la mecánica cuántica, variando el ángulo diedro involucrado en dicha interacción para obtener un comportamiento sinusoidal del desplazamiento químico, el cual fue parametrizado con series de *Fourier*. Con esto se consiguió ajustar protones que deberían ser químicamente equivalentes a una sola función, la cual se promediada estadísticamente con el factor de peso de *Boltzmann*, obtenidos una sola señal para protones químicamente equivalentes. Luego, se realizó una linealización de los datos parametrizados con experimentales, con lo cual se obtuvo la ecuación de la recta, dando así desplazamientos químicos comparables a los experimentales. Este modelo no puede predecir el desplazamiento químico de sistemas ramificados, ya que no fue parametrizado para interacciones no enlazantes, las cuales están presentes en este tipo de compuestos.

* Proyecto de Grado

* * Facultad de Ciencias Básicas, Escuela de Química. Director: Cristian Blanco

SUMMARY

TITLE: DEVELOPMENT OF AN EFFICIENT METHOD FOR THE CALCULATION OF ^{13}C AND ^1H CHEMICAL SHIFTS OF ORGANIC MOLECULES LINEAR *

AUTHOR: CÉSAR AUGUSTO LUNA CÁCERES * *

KEYWORDS: NMR spectra, prediction, Fourier series.

DESCRIPTION

The quantum mechanical molecular simulation is performed at baseline, which means that the molecules do not rotate through dihedral angles, this being removed from reality. When trying to predict ^1H chemical shifts with quantum mechanical tools of systems with low rotational barrier, especially carbon-bound protons in sp^3 hybrid, you get several signals for protons produced experimentally one. This means that in the quantum mechanical simulations predict such movement cannot, due to the chemical equivalence.

In this paper we design a model to predict the ability of ^{13}C and ^1H chemical shifts of sp^3 hybrid carbons and protons bound to it, organic molecules, which solves the problem of chemical equivalence using quantum mechanical and statistical tools. This was accomplished by assuming that the displacement of an atom in sp^3 carbons and protons bound to it is a series of contributions of chemical environments created by groups that interact with it through simple links. This interaction was studied by quantum mechanics involved varying the dihedral angle in this interaction to obtain a sinusoidal behaviour of the chemical shift which was parameterized Fourier series. This was achieved by proton adjustment should be chemically equivalent to a single function, which is statistically averaged weight in the Boltzmann factor, one signal obtained for chemically equivalent protons. Then we made a linearization parameterized with experimental data, which was obtained from the line equation, thus chemical shifts comparable to experimental. This model cannot predict the chemical shift branched systems, since it was not configured for any bonded interactions, which are present in these compounds.

* Research work

* * Science Faculty, Chemical Postgraduate. Advisor: Cristian Blanco

INTRODUCCIÓN

Con el avance de los computadores, la calidad de información en áreas relacionadas con las ciencias químicas, ha crecido de rápidamente. En el estudio de sistemas biológicos se observa que día a día aparecen nuevas secuencias de proteínas y genomas, que contiene una gran cantidad de información. Dicha información se está catalogando de forma sistemática en bases de datos, que permiten el acceso desde cualquier parte del mundo por el internet. Por ejemplo, la base de datos *Protein Data Bank (PDB)*¹ contiene información de aproximadamente 60 mil estructuras de moléculas biológicas, organizadas de acuerdo a su secuencia lineal y con su estructura obtenida por *difracción de rayos X (DRX)* o *resonancia magnética nuclear (RMN)*. En cuanto a moléculas más sencillas, no existen bases de datos análogas, es decir, la manipulación de la información espectroscópica y molecular no es de libre acceso.

Por esta razón la *Universidad Industrial de Santander*, la *Universidad Nacional*, la *Universidad del Valle* y el grupo de investigación *Cheminformatics Services de la Ecole Polytechnique Federal de Lausanna* de Suiza, unen esfuerzos para crear una base de datos de acceso libre.² Adicionalmente, para la manipulación de espectros de Resonancia Magnética Nuclear, se plantea incluir una aplicación que le permita al usuario simular los espectros por medio de herramientas mecanocuánticas y el posterior ajuste estadístico de las señales, con el fin de corroborar la molécula propuesta en su asignación o facilitar la interpretación de la información por medio de la comparación de espectros (experimental y teórico).

Los cálculos mecanocuánticos se caracterizan por realizarse a cero Kelvin, lo cual implica que las simulaciones son estáticas, trayendo como consecuencia la mala predicción de las propiedades magnéticas moleculares. Esto se debe a que los espectros experimentales se obtiene a temperatura ambiente, permitiendo libre rotación a la molécula, y los átomos involucrados en dicha rotación tiene propiedades magnéticas equivalentes.³ Contrario a esto, dichos átomos no

presenta equivalencia química en las simulaciones moleculares, ya que no se considera la rotación.

Por esta razón, en el presenta trabajo se desarrollo un modelo estadístico, que involucra cálculos mecanocuánticos realizados con el software molecular *GAUSSIAN 03*.⁴ Dicho modelo se centra en átomos de carbono con hibridación sp^3 y los protones enlazados a él, ya que estos átomos se caracterizan por tener libre rotación en torno a un ángulo diedro. El modelo consiste, en primera instancia, en el ajuste de series de Fourier con parámetros magnéticos obtenidos mecanocuánticamente, para representar el cambio del ambiente químico a través del ángulo diedro involucrado en la rotación, obteniendo una función que describe dicho cambio de átomos químicamente equivalentes. Posteriormente, se somete dicha función a un promedio estadístico y finalmente a un ajuste con datos experimentales, dando como resultados desplazamientos químicos de protones y ^{13}C comparables con los experimentales.

1 REVISIÓN DE LA LITERATURA

1.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La *Resonancia Magnética nuclear (RMN)* es una técnica analítica, basada en la radiación electromagnética de los núcleos, donde dicha radiación corresponde a la región de radio frecuencias en el espectro electromagnético.⁵ Cuando los núcleos con momento magnético nuclear diferentes de cero (^1H , ^{13}C , ^{15}N , entre otros), se exponen a un campo magnético externo \mathbf{B}_0 , los espines nucleares se excitan y producen transiciones magnéticas entre diferentes niveles de energía, las cuales están asociados con diferentes orientaciones de dichos espines, teniendo como consecuencia radiación electromagnética con frecuencia correspondiente a la separación de los niveles de energía permitidos.⁶

El *Hamiltoniano* nuclear efectivo correspondiente a una molécula, en la cual todos sus todos sus núcleos tiene momento magnético nuclear diferente de cero es (Ecuación 1):^{6,7}

$$\hat{H} = - \sum_i \hbar \gamma_i \mathbf{B}_0 (1 - \sigma_i) \hat{\mathbf{I}}_i + \frac{1}{2} \sum_{ij} \frac{h}{\hbar^2} J_{ij} \hat{\mathbf{I}}_i \cdot \hat{\mathbf{I}}_j$$

Ecuación 1 *Hamiltoniano nuclear efectivo.*

En esta ecuación, $\hat{\mathbf{I}}_i$ y $\hat{\mathbf{I}}_j$ son los operadores de espín nuclear de los átomos i y j . σ_i es el tensor de apantallamiento magnético, el cual está relacionado con el desplazamiento químico, γ_i es el radio giromagnético nuclear y J_{ij} es la constante de acoplamiento espín-espín nuclear.

1.1.1 Desplazamiento químico

El desplazamiento químico hace referencia a la frecuencia de precesión ν_0 del espín nuclear de un átomo, producido por un campo magnético estático B_0 (Figura 1).⁵ Esta propiedad magnética del núcleo i , el cual pertenece a un sistema molecular, es producida por los electrones por medio de un efecto de apantallamiento.³

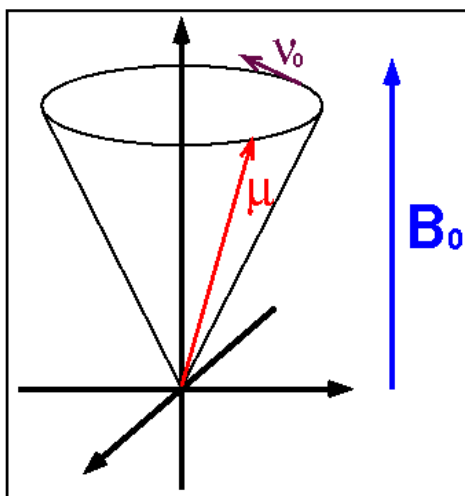


Figura 1 Frecuencia de precesión del núcleo.

Si se tiene un núcleo aislado, el campo magnético en la posición del núcleo B_i es igual al campo magnético externo B_0 . Para un núcleo no aislado (átomo que pertenece a un sistema molecular), el campo magnético es igual a $B_i = B_0 + B'_i$, donde B'_i es el campo magnético producido por los electrones del sistema molecular. B'_i es proporcional al campo magnético externo B_0 y está dado por $B'_i = -\sigma_i B_0$, dando como resultado:⁶

$$B_i = B_0(1 - \sigma_i)$$

Ecuación 2 Campo magnético del núcleo no aislado.

De esta forma se observa, que la primer sumatoria de la ecuación 1, hace referencia al apantallamiento químico. El tensor de apantallamiento químico está compuesto por nueve componentes:

$$\sigma_i = \begin{vmatrix} \sigma_{XX,i} & \sigma_{XY,i} & \sigma_{XZ,i} \\ \sigma_{YX,i} & \sigma_{YY,i} & \sigma_{YZ,i} \\ \sigma_{ZX,i} & \sigma_{ZY,i} & \sigma_{ZZ,i} \end{vmatrix}$$

Ecuación 3 Tensor de apantallamiento.

Donde la traza del tensor σ_i hace referencia al desplazamiento químico anisotrópico δ_i , es decir:⁶

$$\delta_i = \sigma_i = \frac{1}{3} Tr \sigma_i = \frac{1}{3} (\sigma_{XX,i} + \sigma_{YY,i} + \sigma_{ZZ,i})$$

Ecuación 4 Traza del tensor.

El efecto anisotrópico del desplazamiento químico se debe a que no siempre la distribución electrónica alrededor del núcleo es simétrica esférica, sino tiene forma elipsoidal. Si la distribución electrónica fuese simétrica esférica, las componentes diagonales del tensor tendrían el mismo valor, es decir $\sigma_{XX,i} = \sigma_{YY,i} = \sigma_{ZZ,i}$.⁸

1.1.2 Acoplamiento Espín-Espín nuclear

El acoplamiento espín-espín nuclear se debe a la interacción del momento magnético nuclear de un átomo con los de átomos vecinos.⁵ El acoplamiento escalar o directo de espines nucleares de átomos vecinos a través de enlaces covalentes, produce el desdoblamiento de la señal (desplazamiento químico), y el acoplamiento directo se da a través del espacio y no se observa en el espectro *RMN* convencional.³

El acoplamiento indirecto entre dos núcleos se puede expresar como:

$$\frac{h}{\hbar^2} J_{ij} \hat{I}_i \cdot \hat{I}_j$$

Ecuación 5 Acoplamiento indirecto entre dos núcleos.

donde se puede apreciar que esta interacción se representa por medio de un producto punto. La constante de proporcionalidad J_{ij} es conocida como la “*constante de acoplamiento*”. Existen varios tipos de constante, donde la más común es la J_{ij}^3 , la cual representa el acoplamiento de los momentos magnéticos de los dos núcleos a través de tres enlaces (acoplamiento vecinal).³

2 ESPECTROS RMN

Los espectros más usados para el análisis estructural de moléculas químicas, son los de protones (^1H) y carbonos (^{13}C). En el espectro RMN, se puede apreciar el desplazamiento químico de los núcleos en el eje horizontal, y la intensidad de la señal en eje vertical.

En el espectro de protones es acoplado, por lo cual se puede observar el desdoblamiento de la señal de los núcleos de hidrógeno. Este desdoblamiento se debe al acoplamiento entre los núcleos de hidrógeno, por lo cual se puede obtener la constante de acoplamiento J_{ij}^3 en estos espectros. Los espectros RMN ^{13}C son usualmente desacoplados, lo cual quiere decir que no se permite el acoplamiento entre carbonos, por lo cual no hay constantes de acoplamiento de carbonos, tan solo de protones. Esta diferencia entre espectros se debe a la abundancia relativa de los isótopos ^1H y ^{13}C , ya que el primero tiene una abundancia relativa alta y el segundo baja. Así, al permitir el acoplamiento de los carbonos, la señal al desdoblarse se aría poco intensa, por lo cual es poco detectable.

En la Figura 2 se muestra el espectro RMN de protones del etil acetona,⁹ donde se aprecia el desdoblamiento de las señales B y C debido al acoplamiento entre los protones B y C ($J_{BC}^3 = 7.1 \text{ Hz}$).

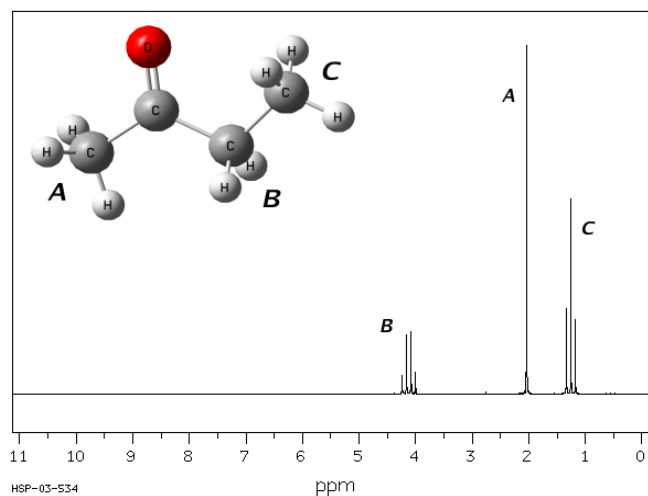


Figura 2 Espectro RMN de protones del etil acetato.⁶

El desplazamiento químico de los protones, se aprecia en la escala del eje horizontal. Dicho desplazamiento se da en *ppm*, ya que es relativo a un compuesto de referencia, tal como el *tetrametilsilano (TMS)*, y se calcula de la siguiente forma:¹⁰

$$\delta(ppm) = \frac{\nu_m - \nu_r}{\nu_r} \times 10^6$$

Ecuación 6 *Desplazamiento químico.*

donde ν_m y ν_r son las frecuencias de resonancia de la muestra y el *TMS* respectivamente. Para realizar la lectura del análisis del espectro y proponer una posible estructura química, es común utilizar tablas de correlación, las cuales poseen valores determinados para cada ambiente químico al cual está expuesto el núcleo en cuestión.¹⁰

3 PATRONES EXPERIMENTALES PARA LA DETERMINACIÓN DEL δ

En 1964 *Grant y Paul* obtuvieron los espectros *RMN* ^{13}C de varios alcanos, y con base en sus resultados propusieron una ecuación lineal empírica para facilitar la elucidación de estructuras.¹¹ La ecuación consiste de una constante *B* única para parafinas y 13 parámetros para ajustar el efecto de sustitución y grado de sustitución de los carbonos parafínicos. Esta ecuación tiene la siguiente forma:

$$\delta_C(k) = B + \sum_l A_l n_{kl}$$

Ecuación 7 Ecuación de *Grant y Paul*.

Esta ecuación contiene el término n_{kl} , el cual es el número de átomos de carbono en la posición *l* al carbono *k*, y el parámetro A_l , el cual fue calculado por medio de regresiones lineales. Esta ecuación no es efectiva para el cálculo de los desplazamientos químicos de parafinas altamente ramificadas, por lo cual *Lindeman y Adams* calcularon espectros *RMN* ^{13}C de 59 parafina,¹² donde se incluyeron varios sistemas ramificados, obteniendo la siguiente ecuación:

$$\delta_C(k) = B_S + \gamma_S N_{k3} + \Delta_S N_{k4} + \sum_{M=2}^4 D_M A_{SM}$$

Ecuación 8 Ecuación de *Lindeman y Adams*.

donde B_S es el parámetro que diferencia el tipo de carbono (primario, secundario, terciario o cuaternario), N_{kp} es el número de carbonos a *p* enlaces de distancia del carbono *k*. Los parámetros γ_S y Δ_S corresponden al aporte de los carbonos enlazados a una distancia de 3 y 4 enlaces al carbono *k* respectivamente. D_M es el numero de carbonos tipo *M* (secundarios, terciarios o cuaternarios) enlazados al carbono *k*, y A_{SM} es el parámetro de aporte del átomo tipo *M* enlazado al carbono *k*. Esta ecuación da buenos resultados para parafinas altamente ramificadas, pero presenta el inconveniente de no diferenciar centros quirales.

Esta ecuación muestra que es posible tomar las contribuciones electrónicas de cada átomo del sistema molecular al núcleo en evaluación de forma aditiva.

4 MOVIMIENTO MOLECULAR

Existen movimientos moleculares a través de ángulos torsión o diedros, los cuales hacen que haya equivalencia química en los átomos involucrados en dicho movimiento rotacional. A este efecto se le conoce como anisotropía por movimiento molecular.³ Un ejemplo son los tres protones del grupo metil del tolueno, los cuales rotan libremente por tener una baja barrera rotacional, registrándose una sola señal para estos protones en el espectro (2.34 ppm). Computacionalmente estos hidrógenos no son químicamente equivalentes, ya que los cálculos se realizan a cero kelvin, lo cual implica que no hay rotación de los tres grupos metil del tolueno.

Para solucionar este problema, se planteo el estudio de cada distribución espacial de los átomos de sistemas pequeños en función del ángulo diedro, y una posterior extrapolación a sistemas más complejos.

5 ESTUDIOS TEÓRICOS

Hay muchos estudios que buscan predecir espectro RMN ,¹³⁻¹⁷ ya que la interpretación de dichos espectros es vital en el estudio y comprensión de la materia. A continuación se mencionan los relevantes, basados en el cambio del ambiente químico a través de un ángulo diedro.

Barfield y colaboradores, calcularon el desplazamiento químico del ^{13}C en función del ángulo diedro de hidrocarburos alifáticos y alicíclicos.¹⁸ Esta variación se describió por medio de series de *Fourier*, tal como se muestra en la siguiente ecuación:

$$\sigma(\phi) = B + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi)$$

Ecuación 9 Serie de Fourier.

En dicha función, se observa la dependencia del desplazamiento químico con el ángulo diedro ϕ . Las constantes A_n y B se obtiene al ajustar las curvas del desplazamiento químico con esta serie. Posteriormente, calculan el promedio de dicha propiedad, con la siguiente ecuación:

$$\langle \sigma \rangle = \frac{\int \sigma(\phi) e^{-E(\phi)/k_B T} d\phi}{\int e^{-E(\phi)/k_B T} d\phi}$$

Ecuación 10 Ponderado de la señal.

Donde k_B es la constante de *Boltzmann*, T es la temperatura absoluta y $E(\phi)$ es la energía en función de dicho ángulo diedro. Con este modelo logran obtener buenos resultados, pero no considera grupos funcionales, tales como $-CN$ y el $-CO_2H$ entre otros. Tampoco calcula el desplazamiento químico de protones, el cual es de gran importancia en la interpretación de espectros RMN .

Por otra parte, se realizó un estudio del efecto de la sustitución y dependencia traslacional del desplazamiento químico en bicíclidos. De igual forma, dicha propiedad magnética se representa por medio de series de *Fourier*, y los efectos de sustitución por medio de una diferencia.¹⁹

También se realizó un estudio de la dependencia del desplazamiento químico ¹³C en función de dos ángulos diedros para el butano (Ecuación 11).²⁰ El cálculo final del desplazamiento también se hace con un promedio estadístico (Ecuación 12).

$$\delta(\varphi_1, \varphi_2) = \sum_{n=0, m=0} A_{nm} \cos(n\varphi_1) \cos(m\varphi_2)$$

Ecuación 11 Desplazamiento químico en función de dos ángulos.

$$\langle \delta \rangle = \frac{\int \delta(\varphi_1, \varphi_2) e^{-E(\varphi_1, \varphi_2)/k_B T} d\varphi_1 d\varphi_2}{\int e^{-E(\varphi_1, \varphi_2)/k_B T} d\varphi_1 d\varphi_2}$$

Ecuación 12 Promedio estadístico en función de dos ángulos.

Estudios computacionales del desplazamiento químico ¹³C de aminopirimidinas y aminobencenos, también reportan dicha propiedad en función de un ángulo de torsión y un ángulo de piramidalización.²¹ Adicionalmente, muestran una tendencia lineal de los valores calculados con los experimentales, lo cual evidencia un posible ajuste de los desplazamientos químicos promediados por medio de una ecuación lineal, obtenida del ajuste lineal de los datos.

Cabe anotar que estos estudios, y otros también centrados en la variación del ángulo diedro,²²⁻²⁴ a pesar de mostrar buenos resultados, no muestran una forma viable de generalización, es decir, son específicos para los grupos funcionales realizados. También, el aumento en el costo computacional al aumentar las variables del sistema es notable, y en ningún caso usan este procedimiento para el cálculo del desplazamiento químico ¹H de sistemas moleculares.

Por último, los estudios recientes, enfocan en la predicción de señales RMN, no consideran en este problema en particular (movimiento rotacional). Dichos estudios actuales, se enfocan en algoritmos evolutivos y genéticos, los cuales son ajenos a esta investigación.

6 MODELO PROPUESTO

La necesidad de interpretación de espectros *RMN* para la elucidación de estructuras químicas es alta, ya que conocer la estructura química de un compuesto, significa conocer su comportamiento y por ende es posible manipular sus propiedades. Debido a esto, se plantea el siguiente modelo, que busca facilitar la asignación de señales a átomos de carbono sp^3 y sus hidrógenos, de moléculas que se creen que generan los espectros ^{13}C y 1H estudiados.

6.1 DESPLAZAMIENTO QUÍMICO

Se plantea que con la predicción de tan solo el desplazamiento químico de protones y carbonos, es posible elucidar la molécula que genera las señales del espectro. Por esta razón, nos centramos solo en el cálculo del desplazamiento químico y no en el acoplamiento espín-espín. Esto es posible, ya que las dos propiedades son independientes, tal como se muestra en el *Hamiltoniano* nuclear efectivo (Ecuación 1).

Este modelo predictivo, realiza una serie de ajustes a átomos que computacionalmente no son químicamente equivalentes, pero experimentalmente sí. Por esta razón, solo es aplicable a carbonos híbridos sp^3 y los protones enlazados a él, ya que estos átomos presentan anisotropía por movimiento molecular.

La base fundamental de este modelo predictivo, son los estudios experimentales de *Grant-Paul* y *Lindeman-Adams*.^{11, 12} Estos estudios muestran que el ambiente químico, se pueden tomar como una sumatoria del aportes electrónicos de cada átomo vecino al átomo en estudio. Así, se asume que cada grupo funcional que rodea al núcleo, aporta un ambiente químico particular, siendo el desplazamiento químico del núcleo la suma de aportes de cada grupo funcional. Por ejemplo, si se

tiene un carbono terciario, el estará expuesto a tres ambientes químicos por medio de enlaces diferentes al hidrógeno (Figura 3).

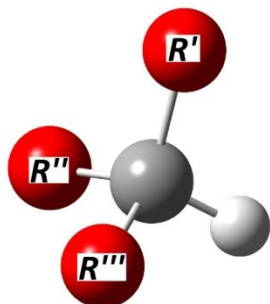


Figura 3 Carbono terciario.

De esta forma, el desplazamiento químico tanto del carbono terciario con del protón, se asume como la sumatoria de los ambientes químicos generados por los tres grupos sustituyentes (Ecuación 13).

$$\delta_T = \delta_{R'} + \delta_{R''} + \delta_{R''}$$

Ecuación 13 Ambiente químico aditivo.

$\delta_{R'}$, $\delta_{R''}$ y $\delta_{R''}$ es el desplazamiento químico del núcleo solo en presencia del grupo R' , R'' y R'' respectivamente, y δ_T el desplazamiento químico observado en el espectro. De esta forma, se obtiene la Ecuación 14 de la siguiente forma, para el caso de carbonos:

$$\delta_C = B_C + \sum_{n=1}^4 \delta_n$$

Ecuación 14 Aporte de los grupos R en el δ de carbonos.

En la Ecuación 14, B_C es una constante propia para este carbono, producida por los grupos enlazados al átomo de carbono. δ_n es el aporte de cada grupo enlazado al carbono, y la sumatoria va desde 1 hasta 4, ya que el carbono puede ser primario, secundarios, terciario o cuaternario. Para el caso de los protones enlazados al carbono híbrido sp^3 , la ecuación se puede generalizar de la siguiente

forma, ya que se asume que todos los protones enlazados al mismo carbono hibrido sp^3 son químicamente equivalentes:

$$\delta_H = B_H + \sum_{n=1}^3 \delta_n$$

Ecuación 15 Aporte de los grupos R en el δ de protones.

En la Ecuación 15, B_H es una constante propia para los protones enlazados a un mismo carbono hibrido sp^3 . La sumatoria que representa los aportes en el desplazamiento químico para los protones, va de 1 hasta 3, ya que solo los carbonos primarios, secundarios y terciarios tienen protones enlazados a él.

6.2 PARÁMETROS MAGNÉTICOS

Tal como se aprecia en la Figura 3, el átomo de carbono y los protones enlazados a él, interaccionan con los grupos R . Debido a que el problema básico a resolver en este trabajo, es la anisotropía por movimiento rotacional, asumimos que el tipo de interacción que hay entre el carbono y los hidrógenos con los grupos R , es de cuatro cuerpos, la cual se da a través del ángulo diedro formado entre los protones y el grupo R . De esta forma, las ecuaciones Ecuación 14 y Ecuación 15 se convierten en la Ecuación 16 y Ecuación 17 respectivamente, las cuales incluyen la interacción de cuatro cuerpos.

$$\delta_C(\phi_1, \dots, \phi_i) = B_C + \sum_{n=1}^4 \delta_n(\phi_n)$$

Ecuación 16 Desplazamiento quico de carbonos.

$$\delta_H(\phi_1, \dots, \phi_i) = B_H + \sum_{n=1}^3 \delta_n(\phi_n)$$

Ecuación 17 Desplazamiento químico de protones.

Cabe anotar que los ángulos ϕ_i son los mismos para las dos ecuaciones, y los términos δ_n son diferentes en las dos ecuaciones y se obtiene por medio de

simulaciones mecanocuánticas. Dichas simulaciones consisten en enlazar tan solo un grupo R al carbono sp^3 y variar el ángulo diedro de interacción, y así, obtener la variación del ambiente químico aportada por el grupo R en función del ángulo diedro. Esto se logra ajustando dicha variación por medio de serie de *Fourier*, tal como se reporta en la literatura. De esta forma, tenemos las siguientes funciones, con las cuales se describió el cambio del ambiente químico de protones y carbonos en función del ángulo diedro:

$$\delta_C(\phi_1, \dots, \phi_i) = B_H + \sum_{m=1}^4 \sum_{n=1}^6 A_{n,m} \cos(n\phi_m)$$

Ecuación 18 Función que describe la variación de δ para carbonos.

$$\delta_H(\phi_1, \dots, \phi_i) = B_H + \sum_{m=1}^3 \sum_{n=1}^6 A_{n,m} \cos(n\phi_m)$$

Ecuación 19 Función que describe la variación de δ para protones.

Para las dos ecuaciones, la primer sumatoria es sobre los grupos R y la segunda hace referencia a la serie de *Fourier* mostrada en la ecuación 9. De esta forma, los parámetros $A_{n,m}$ los podemos llamar A_n , y se calculan para cada grupo funcional. Estos parámetros se llamaron parámetros magnéticos, los cuales son propios para la interacción de cuatro cuerpos que hay entre los carbonos y los grupos R en la ecuación 18, y los protones y el grupo R en la Ecuación 19.

6.3 PROMEDIO ESTADÍSTICO

Para los carbonos híbridos sp^3 , y en especial los protones enlazados a él, el ambiente químico cambia por el movimiento rotacional. Si a los desplazamientos químicos ^{13}C y ^1H no se les hace un tratamiento adicional, no se podrá resolver el problema de anisotropía, y átomos que son químicamente equivalentes tendrán señales con diferente valor. Basados en la literatura, se uso el promedio estadístico, el cual consiste en promediar las funciones que describen el cambio

de dicha propiedad magnética usando un facto de peso (Ecuación 20). De esta forma se obtiene el desplazamiento químico promedio.

$$\langle \delta \rangle = \frac{\int \delta(\phi) e^{-E(\phi)/k_B T} d\phi}{\int e^{-E(\phi)/k_B T} d\phi}$$

Ecuación 20 Promedio estadístico del desplazamiento químico.

La función $\delta(\phi)$, corresponde a las ecuaciones Ecuación 18 y Ecuación 19 para carbonos y protones respectivamente. k_B es la constante de *Boltzmann* y T la temperatura, la cual se uso con el valor de 298.15 K. La función de energía $E(\phi)$, también fue parametrizada usando series de *Fourier* (Ecuación 21).

$$E(\phi_1, \dots, \phi_i) = \sum_{m=1}^4 \sum_{n=1}^6 D_{n,m} \cos(n\phi)$$

Ecuación 21 Función que describe el comportamiento energético.

Por medio del promedio estadístico, se logra resolver el problema de anisotropía presente en las simulaciones moleculares, ya que dicho promedio contempla todas las configuraciones posibles del sistema, cada una con un peso.

6.4 LINEALIZACIÓN DEL $\langle \delta \rangle$

Con el promedio estadístico de los desplazamientos químicos, se soluciona el problema de anisotropía en las señales, pero a pesar de esto, el desplazamiento químico promedio no es comparable con los valores experimentales. Esto se resuelva, realizando una linealización con los datos experimentales, para obtener una ecuación final, la cual ajusta el valor promediado y lo acerca al experimental, tal como lo muestra *Barfield y Fagerness*.²¹

6.5 INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Para obtener el modelo descrito anteriormente, fue necesario utilizar el modelo computacional *DFT* para los cálculos mecanocuánticos usados para realizar la

parametrización de las series de *Fourier* que describen las curvas del desplazamiento químico, y el método de mínimos cuadrados para realizar los correspondientes ajustes de las curvas a funciones.

6.5.1 Teoría del funcional de densidad (DFT)

Para tratar una molécula desde el punto de vista mecanocuántico, con N electrones y K núcleos, es necesario resolver el operador de energía llamado Hamiltoniano, el cual se muestra a continuación:²⁵

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^K \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^K \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^K \sum_{K>A}^K \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Ecuación 22 Hamiltoniano moléculas

Donde los dos primeros términos representan los operadores de energía cinética de los electrones y los núcleos respectivamente, siendo ∇^2 el laplaciano. Los siguientes términos son los operadores de interacción entre núcleo-electrón, electrón-electrón y núcleo-núcleo respectivamente, donde Z_i representa el número atómico del i -ésimo núcleo, r_{iA} la distancia entre el electrón i y el núcleo A , r_{ij} la distancia entre el electrón i y el electrón j , y R_{AB} la distancia entre el núcleo A y el núcleo B . Por medio de la aproximación de *Born-Oppenheimer*, podemos dividir el hamiltoniano molecular en uno nuclear y otro electrónico.²⁶ Debido a esta aproximación, el aporte de los núcleos es constante, por lo cual es objeto de estudio el hamiltoniano electrónico.²⁵

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^K \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}$$

Ecuación 23 Hamiltoniano electrónico

Para obtener los observables mecanocuánticos, se debe resolver la ecuación de *Schrödinger*, la cual consiste en operar el *hamiltoniano* sobre la función de onda electrónica, obteniéndose el observable de energía multiplicado por dicha función.

Esta ecuación diferencial no se puede resolver de forma directa, debido al operador de interacción entre electrones, por lo cual es necesario realizar aproximaciones para encontrar la solución.

Hohenber y Kohn, propusieron que la energía electrónica en el estado fundamental (E_0) fuera un funcional de la densidad electrónica (ρ_0), lo cual no fue una buena aproximación. *Kohn y Sham*, retomaron la idea del funcional, resolviendo la ecuación de *Schrödinger* por medio de funcionales de intercambio y correlación, con lo cual fue una buena aproximación, dando como resultado la teoría del funcional de densidad.²⁶

En esta trabajo, se implemento el funcional de intercambio y correlación *B3LYP*, el cual es un funcional híbrido. Este funcional es híbrido, ya que esta compuesto por el funcional de correlación de *Becke* y los funcionales de intercambio de *Lee, Yang* y *Parr* (computational_chemistry).²⁷

6.5.2 Método GIAO

El método *Gauge Including/Invariant Orbitals* (GIAO), es empleado para simular la presencia de un campo magnético externo a las bases. Esto lo hace tomando los orbitales atómicos de cada átomo como un fragmento al cual se le adiciona el campo magnético como una perturbación.³¹

6.5.3 Regresión lineal

La regresión lineal consiste en aproximar un conjunto de datos a una línea recta, para ello se usa el método de *mínimos cuadrados*.

Para entrar en detalle, se considerará un conjunto de puntos $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$, los cuales se desean ajustar a la ecuación $y = bx + a$, donde a es la pendiente de la recta y b el punto de corte. Para obtener las constantes a y b , se emplean las *ecuaciones normales* para la recta de mínimos cuadrados:²⁸

$$\sum_i^n y_i = bn + a \sum_i^n x_i$$

Ecuación 24 *Primera ecuación normal*

$$\sum_i^n x_i y_i = b \sum_i^n x_i + a \sum_i^n x_i^2$$

Ecuación 25 *Segunda ecuación normal*

Despejando a de la Ecuación 24 y remplazándola en la Ecuación 25, se obtiene el valor de b :

$$b = \frac{\sum_i^n y_i \cdot \sum_i^n x_i^2 - \sum_i^n x_i y_i \cdot \sum_i^n x_i}{n \sum_i^n x_i^2 - (\sum_i^n x_i)^2}$$

Ecuación 26 *Calculo del punto de corte*

Para obtener el valor de a , de despeja b de la Ecuación 24 y se remplaza en la Ecuación 25:

$$a = \frac{n \sum_i^n x_i y_i - \sum_i^n y_i \cdot \sum_i^n x_i}{n \sum_i^n x_i^2 - (\sum_i^n x_i)^2}$$

Ecuación 27 *Calculo de la pendiente*

Del método de mínimos cuadrados, también se obtiene el coeficiente de correlación lineal (r^2) ,²⁸ el cual es una medida de que también el conjunto de puntos se ajusta a la recta. Este coeficiente se obtiene también de otros ajustes de curva, y un valor muy cercano a 1 representa un muy buen ajuste del conjunto de puntos con la ecuación sugerida.²⁸

7 METODOLOGÍA

Con el fin de obtener parámetros de resonancia magnética nuclear, capaces de predecir desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C con baja barrera rotacional, se implementó la siguiente metodología.

En primera instancia, se construyeron los parámetros magnéticos utilizando sistemas moleculares pequeños. Posteriormente, dichos parámetros se implementaron en moléculas de mayor complejidad, y los desplazamientos químicos promedio obtenidos de dichos sistemas se compararon con los experimentales por medio de una regresión lineal.

Todas las simulaciones se realizaron con el nivel de teoría *DFT*, implementando el funcional de intercambio y correlación *B3LYP*. La base usada fue la *6-311++g(d,p)* por los buenos resultados que se reportan en la literatura.²⁹ El método para calcular las propiedades magnéticas fue el *GIAO* (Gauge Invariant Atomic Orbital) con el cual se obtiene buenos resultados según la literatura.³⁰ Todos los sistemas moleculares utilizados fueron previamente optimizados con el nivel de teoría mencionado en el programa de simulación molecular *GAUSSIAN 03*.⁴

7.1 OBTENCIÓN DE LOS PARÁMETROS MAGNÉTICOS

Para la obtención de los parámetros magnéticos A_n de las series de Fourier, un grupo metil fue enlazado a diferentes estructuras químicas simples (*R*), con el fin de evaluar la variación del entorno químico de los átomos de dicho grupo, cambiando el ángulo diedro ϕ formado por dicho enlace (Figura 4).

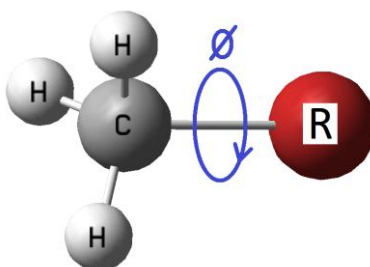


Figura 4 Ángulo diedro.

Se escogió un grupo metil, ya que está compuesto de un carbono híbrido sp^3 , y es posible evaluar el comportamiento de los átomos de interés expuestos tan solo a un R . Las estructuras simples o R se dividieron en tres grupos: CH , OCH y $NOCH$ (Tabla 1).

Grupo CH	Grupo OCH	Grupo $NOCH$
-CH ₃	-OH	-NH ₂
-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-NHCH ₃
-CH(CH ₃) ₂	-O-Ph	-N(CH ₃) ₂
-C(CH ₃) ₃	-CHO	-NHCOCH ₃
-CH=CH ₂	-COCH ₃	-CONH ₂
-Ph	-COOH	

Tabla 1 Grupos R .

Como se muestra en la tabla 1, el grupo CH , está compuesto de moléculas que tan solo contiene en su estructura química átomos de carbono e hidrógeno. Para este caso, se contemplan los alcanos, alquenos y aromáticos. El grupo OCH se compone de moléculas que tiene en su estructura química solo átomos de oxígeno, carbono e hidrógeno, tales como los alcoholes, cetonas, aldehídos, esterres, éteres y ácidos. Para el último grupo, se adiciona el átomo de nitrógeno a la estructura química, incluyendo así aminas y amidas. Con estas estructuras, se incluyeron los grupos funcionales más representativos de la química orgánica.

Cada uno de los R se enlazaron al grupo metil, y se vario el ángulo diedro ϕ formado por dicho enlace. Las diferentes estructuras se simularon por métodos mecanocuánticos, de las cuales se obtiene el desplazamiento químico de los carbonos y protones del grupo metil en función de dicho ángulo. El comportamiento de la propiedad magnética se ajustó a una función sinusoidal por medio de series de Fourier, obteniendo así los parámetros magnéticos A_n (Ecuación 18 y Ecuación 19).

Adicionalmente, de cada una de las correspondientes simulaciones involucradas en la variación de ϕ para un R específico, se obtuvo el perfil de energía, del cual

se extrajeron los parámetros de ajuste de la curva D_n , también por series de *Fourier* (Ecuación 28).

$$E_R(\phi) = \sum_{n=1}^6 D_n \cos(n\phi)$$

Ecuación 28 *Función de energía para un R en particular.*

7.2 IMPLEMENTACIÓN DE LOS PARÁMETROS A_n

Cada uno de los parámetros A_n se implementaron en 134 compuestos, de los cuales 22 contiene solo átomos de carbono e hidrógeno (grupo *CH*, Anexo D), 53 contiene átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno (grupo *OCH*, Anexo E), y 59 contiene átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno (grupo *NOCH*, Anexo F).

En primera instancia, se simularon por métodos mecanocuánticos las 134 estructuras químicas, con el fin de obtener los desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C en estado estacionario de los carbonos híbridos sp^3 y sus correspondientes protones. Lo siguiente fue establecer si el carbono es primario, secundario, terciario o cuaternario, para saber a cuantos grupos *R* estaba expuesto el sistema en estudio, definiendo así el número de términos de las ecuaciones 18 y 19. Los parámetros A_n se asignaron, identificando cuales son los *R* a los que están expuestos cada carbono y protones en estudio.

La molécula 20O (Figura 5), se puede usar como un ejemplo del implemento de los parámetros magnéticos, la cual tiene en su estructura química tres átomos de carbono con hibridación sp^3 (1C, 6C y 11C).

Los carbonos 1C y 11C son primarios, por lo cual están expuestos a un solo grupo *R*, el cual es $-\text{OCH}_3$ y $-\text{COCH}_3$ respectivamente. Los protones enlazados al carbono 1C forman el ϕ_1 con el correspondiente *R* (Figura 5a), y el

desplazamiento químico se describió con una sola función (Ecuación 29), ya que estos tres protones deben ser químicamente equivalentes.

$$\delta_{2H,3H,4H}(\phi_1) = B_H + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi_1)$$

Ecuación 29 Función del desplazamiento químico para 2H, 3H y 4H.

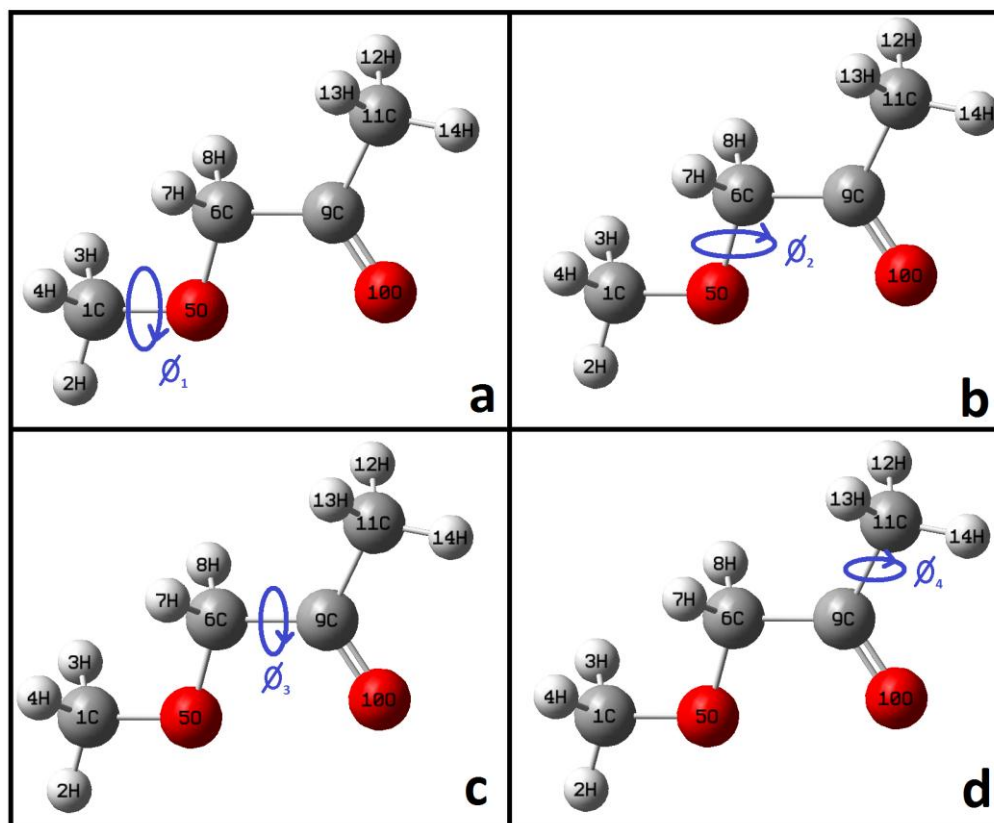


Figura 5 Molécula 200.

Los parámetros A_n para hidrógenos utilizados en la Ecuación 29, son los obtenidos al enlazar el $R-OCH_3$ al metil. La constante B_H se obtiene reemplazando los valores obtenido de la simulación mecanocuántica de esta molécula en estado basal, para lo cual se debe medir los ángulos diedros formados por cada protón con el R, siendo estos θ_2 (2H-1C-5O-6C), θ_3 (3H-1C-5O-6C) y θ_4 (4H-1C-5O-6C) para los protones 2H, 3H y 4H respectivamente. Estos valores se reemplazaron en

la Ecuación 29 con el correspondiente desplazamiento químico obtenido de la simulación, tal como se muestra a continuación:

$$\delta_{iH} = B_H + \sum_n A_n \cos(n\theta_i)$$

Ecuación 30 *Función para protones primarios.*

donde δ_{iH} corresponde al desplazamiento químico del protón i obtenido en la simulación. La constante B_H se obtiene despejándola de la función, y si esta no coincide para los tres protones, es necesario incluir un parámetro de ajuste para hacer coincidir las tres funciones, y poder resolver el problema de anisotropía. Para calcular este parámetro, el cual llamaremos a , se utiliza la siguiente ecuación:

$$a = \frac{\delta_{max} - \delta_{min}}{K(\theta_i) - K(\theta_j)}$$

Ecuación 31 *Parámetro de ajuste a .*

$$K(\theta_l) = \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\theta_l)$$

δ_{max} y δ_{min} corresponden al máximo y mínimo valor del desplazamiento químico, $K(\theta_i)$ y $K(\theta_j)$ son los respectivos valores de la sumatoria de la serie de *Fourier* correspondientes a las funciones de δ_{max} y δ_{min} respectivamente. De esta forma, se calcula dicho parámetro, el cual multiplicará a K (Ecuación 32), y se recalcula B_H despejándola de la nueva ecuación.

$$\delta_{iH} = B_H + a \sum_n A_n \cos(n\theta_i)$$

Ecuación 32 *Función que describe el desplazamiento químico de los protones 2H, 3H y 4H.*

El mismo procedimiento se realizó para los protones 12H, 13H y 14H enlazados al carbono primario 11C, con los parámetros A_n obtenidos con el $R -COCH_3$, y el ángulo diedro ϕ_2 (ver Figura 5d).

Los protones 7H y 8H son químicamente equivalentes, y se deben usar dos diferentes tipos de parámetros, ya que están enlazados a un carbono secundario, tal como se muestra a continuación:

$$\delta_{7H,8H}(\phi_2, \phi_3) = B_H + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi_2) + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi_3)$$

Ecuación 33 *Función para protones 7H y 8H.*

Los parámetros A_n usados en la primera sumatoria, son los obtenidos con el $R-OCH_3$, y en la segunda los obtenidos con el $R-COCH_3$ (ver figuras Figura 5b y Figura 5C). Para calcular el valor de B_H , se midió los dos ángulos diedros de cada protón, los cuales son: θ_7 y φ_7 para los ángulos realizados por el protón 7H con $-OCH_3$ y $-COCH_3$ respectivamente, θ_8 y φ_8 para los ángulos realizados por el protón 8H con $-OCH_3$ y $-COCH_3$ respectivamente. De igual forma, B_H se calcula al despejar las ecuaciones, al remplazar el correspondiente desplazamiento químico (Ecuación 34).

$$\delta_{iH} = B_H + \sum_n A_n \cos(n\theta_i) + \sum_n A_n \cos(n\varphi_i)$$

Ecuación 34 *Función para protones secundarios.*

Tal como en el caso anterior, si la constante B_H no coincide en los dos casos, se incluye el parámetro de ajuste a , el cual se calculo con la Ecuación 31. De esta forma se obtuvo la siguiente ecuación, con la cual se recalcula B_H :

$$\delta_{iH} = B_H + a \left[\sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\theta_i) + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\varphi_i) \right]$$

Ecuación 35 *Función del desplazamiento químico para protones secundarios.*

Para el caso del desplazamiento químico de carbonos, no fue necesario incluir el parámetro de ajuste a , y se obtuvieron las siguientes ecuaciones:

$$\delta_{1C}(\phi_1) = B_C + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi_1)$$

Ecuación 36 *Función del 1C.*

$$\delta_{11C}(\phi_4) = B_C + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi_4)$$

Ecuación 37 *Función del 11C.*

$$\delta_{6C}(\phi_2, \phi_3) = B_C + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi_2) + \sum_{n=1}^6 A_n \cos(n\phi_3)$$

Ecuación 38 *Función del 6C.*

La constante B_H se calcula reemplazando los correspondientes desplazamientos químicos de carbonos y los ángulos diedros en las funcione, proseguido del despeje de dicho valor. Por ejemplo, para el 1C, se uso el desplazamiento químico simulado y cualquiera de los tres ángulos diedros medidos anteriormente (θ_2 , θ_3 o θ_4).

Después de obtener las correspondientes funciones que describen el cambio del desplazamiento químico con respecto al ángulo diedro, se procedió a promediar estadísticamente dicha propiedad, tal como se muestra en la Ecuación 20.

7.3 LINEALIZACIÓN DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO PROMEDIO

La linealización del desplazamiento químico promedio, tiene como finalidad ajustar los valores promediados con los experimentales. De esta forma, fue posible obtener desplazamientos químicos muy cercanos a los reportados en la literatura.

Para los protones se realizaron 3 regresiones lineales, una para los protones primarios, otra para los secundarios, y la ultima para los terciarios. También se

realizaron 4 regresiones lineales para los carbonos, una por cada tipo de carbonos (primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios). Las ecuaciones de recta obtenidas, se emplearon para corregir los valores de los desplazamientos químicos promedio.

8 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Implementando la metodología descrita anteriormente, se obtuvieron los siguientes resultados.

8.1 PARÁMETROS MAGNÉTICOS

La obtención de los parámetros magnéticos se consiguió ajustando la tendencia sinusoidal del desplazamiento químico en función del ángulo diedro con series de *Fourier*.

8.1.1 Grupo CH

Para este grupo, se obtuvieron los parámetros magnéticos de la Tabla 2 para protones, y de la Tabla 3 para carbonos.

R	Parámetros Magnéticos (ppm)				R ²
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	
-CH ₃	-	-	-0.0115	-	0.9966
-CH ₂ CH ₃	0.3848	0.1602	-	-	0.9974
-CH(CH ₃) ₂	0.4242	-0.1198	0.0414	-	0.9989
-C(CH ₃) ₃	-	-	-0.0729	-	0.9980
-CH=CH ₂	-0.0967	0.1382	-	-	0.9897
-Ph	-	0.3038	-	0.0752	0.9990

Tabla 2 Parámetros magnéticos para protones del grupo CH.

R	P. Magnéticos (ppm)		R ²
	A ₃	A ₆	
-CH ₃	2.6138	-	0.9966
-CH ₂ CH ₃	1.7249	-	0.9974
-CH(CH ₃) ₂	1.2624	-	0.9989
-C(CH ₃) ₃	1.1818	-	0.9980
-CH=CH ₂	-3.1512	-	0.9897
-Ph	0.0306	0.0041	0.9990

Tabla 3 Parámetros magnéticos para carbonos del grupo CH.

En la última columna de las tablas 2 y 3, se tabulo el coeficiente de correlación (R^2), con el cual se puede apreciar un buen ajuste para todos los sistemas.

Para el caso del $-CH_3$, se utilizo la molécula de etano, la cual se muestra en la Figura 6. El grupo metil encerrado en circulo azul, representa el R , y los átomos de carbono e hidrógeno fueron a los que se le evaluó su comportamiento.

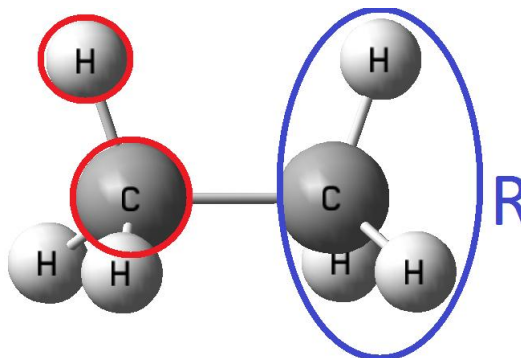


Figura 6 Molécula de etano.

Al variar el ángulo diedro que hay entre estos dos grupos metil, se obtuvieron las graficas que muestran la variación del desplazamiento químico del protón encerrado en rojo (Figura 7), y del carbono encerrado en rojo (Figura 8).

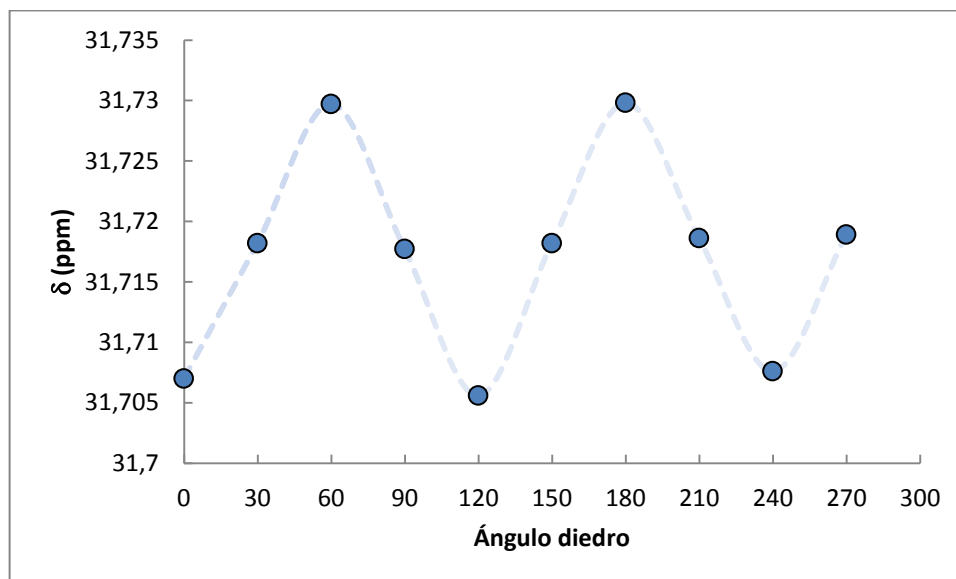


Figura 7 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH_3$.

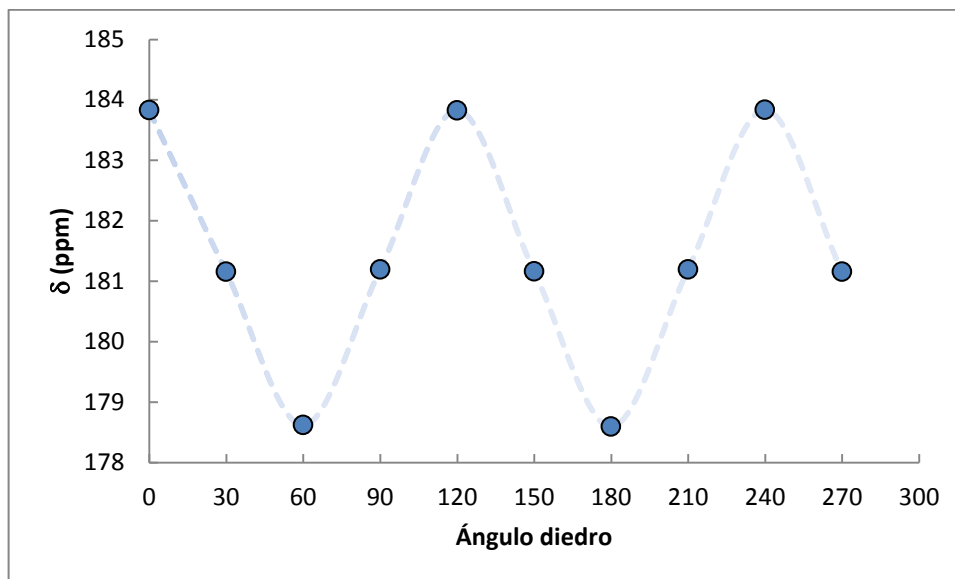


Figura 8 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH_3$.

De esta forma, se logra ajustar el perfil del desplazamiento químico de protones con los parámetros reportados en la Tabla 2, obtenidos de la siguiente función:

$$\delta_H(\phi) = 31.7185 - 0.0115\cos(3\phi)$$

Se aprecia que solo el coeficiente A_3 tiene un valor diferente de cero, y B_H un valor de 31.7185 ppm. El valor B_H es un valor propio para este sistema, es decir, se plantea que al cambiar la molécula, cambia el este valor. Por esta razón, solo es de interés en esta parte, los parámetros magnéticos A_n , ya que con estos es posible representar el cambio del desplazamiento químico generado por un carbono primario ($-CH_3$).

Al trabajar con el $-CH(CH_3)_2$, fue necesario incluir un ángulo de desfase de -60° para ajustar la curva del protón. Este R es el único caso en el que se tuvo que incluir dicho ángulo para realizar el ajuste, dando como función resultante:

$$\delta_H = 30.9804 + 0.4242 \cos(3(\phi - 60^\circ)) - 0.1198 \cos(3(\phi - 60^\circ)) + 0.0414 \cos(3(\phi - 60^\circ))$$

Todas las graficas obtenidas se reportan en el Anexo A.

8.1.2 Grupo OCH

Los parámetros magnéticos obtenidos con este grupo para protones, se reportan en la Tabla 4, y para carbonos en la Tabla 5.

R	Parámetros Magnéticos (ppm)				R ²
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	
-OH	0.0173	0.0558	-0.0156	-	0.9963
-OCH ₃	0.5808	0.1390	-0.0729	-0.0597	1.0000
-OPh	0.4983	0.1364	-0.0684	-0.0350	0.9977
-CHO	-0.1645	-0.0414	0.0375	-0.0119	0.9994
-COCH ₃	0.1730	-0.0111	-0.0249	-0.0111	0.9853
-COOH	-0.1593	0.0516	-0.0485	-0.0146	0.9999

Tabla 4 Parámetros magnéticos para protones del grupo OCH.

R	P. Magnéticos (ppm)		R ²
	A ₃	A ₆	
-OH	0.3302	-	0.9425
-OCH ₃	0.1334	0.0221	0.9638
-OPh	0.4929	-	0.9921
-CHO	2.4365	-	0.9939
-COCH ₃	-1.6679	-	0.9228
-COOH	-1.1837	-	1.0000

Tabla 5 Parámetros magnéticos par carbonos del grupo OCH.

En este grupo, al igual que en el caso anterior, los puntos fueron bien ajustados con las series, lo cual se puede apreciar con el coeficiente de correlación. En este grupo, no fue necesaria la inclusión del ángulo de desfase, y todas las tendencias sinusoidales se muestran como graficas en el Anexo B.

8.1.3 Grupo NOCH

Los parámetros magnéticos para esta serie, se reportan en las tablas Tabla 6 y Tabla 7, con los cuales se logro un buen ajuste de las curvas, tal como lo muestra el coeficiente de correlación.

R	Parámetros Magnéticos (ppm)				R ²
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	
-NH ₂	0.1619	-0.2316	-	-	0.9931
-NHCH ₃	0.4574	0.1616	-	-	0.9894
-N(CH ₃) ₂	0.7166	-	-	-	0.9732
-NHCOCH ₃	0.2608	-	-	-	0.9956
-CONH ₂	-0.1083	0.0832	0.0464	-0.0274	0.9999

Tabla 6 Parámetros magnéticos para protones del grupo NOCH.

R	P. Mag. (ppm)	R ²
	A ₃	
-NH ₂	1.0515	0.9830
-NHCH ₃	-0.7563	0.8886
-N(CH ₃) ₂	0.7302	0.9877
-NHCOCH ₃	0.5211	0.9913
-CONH ₂	-1.1036	0.9898

Tabla 7 Parámetros magnéticos para carbonos del NOCH.

En este grupo se requieren de ángulos de desfase para las curvas que describen el comportamiento de los protones. Los ángulos incluidos para el caso de los R $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-NHCOCH_3$, fueron 120°, -60° y 180° respectivamente. Las correspondientes graficas del desplazamiento químico de protones y carbonos, se muestran en el Anexo C.

8.1.4 Parámetros de energía

Los parámetros de energía son requeridos para realizar el cálculo del promedio del desplazamiento químico de protones y carbonos. Dichos parámetros se reportan en la Tabla 8.

Grupo	R	P. Energéticos (kJ/mol)		R ²
		D ₃	D ₆	
CH	-CH ₃	6.32042	-	0.99998
	-CH ₂ CH ₃	6.53740	-	0.99383
	-CH(CH ₃) ₂	7.15268	-	0.99261
	-C(CH ₃) ₃	1.00168	-	0.99999
	-CH=CH ₂	-3.93102	-	0.99997
	-Ph	0.17481	-	0.95593
OCH	-OH	1.48118	-	0.98955
	-OCH ₃	4.77865	-	0.99910
	-OPh	3.38501	-	0.99902
	-CHO	1.95488	-	0.94161
	-COCH ₃	-1.49330	-	0.94330
	-COOH	-0.17187	-0.00874	1.00000
NOCH	-NH ₂	3.57111	-	0.99153
	-NHCH ₃	4.82786	-	0.85981
	-N(CH ₃) ₂	8.78113	-	0.99226
	-NHCOCH ₃	2.10770	-	0.92627
	-CONH ₂	-2.75443	-	0.97805

Tabla 8 Parámetros de energía.

8.2 IMPLEMENTACIÓN DE LOS PARÁMETROS MAGNÉTICOS

Los parámetros magnéticos fueron implementados en 134 moléculas, las cuales se muestran en los Anexo D, Anexo E y Anexo F. Tal como se mencionó con anterioridad, los parámetros se aplican a carbonos híbridos sp³ y a hidrógenos enlazados a él. La forma en la cual se midieron los ángulos diedros es muy importante en la implementación, ya que de esto depende la concordancia de los datos.

8.2.1 Medición del ángulo diedro

La medición del ángulo diedro involucra cuatro átomos, donde siempre el segundo átomo es el carbono híbrido sp³ en evaluación, y el primer átomo por lo general es un protón, a menos que el segundo átomo sea un carbono cuaternario. Los otros dos átomos involucrados en dicho ángulo diedro, varían dependiendo del R (ver Figura 9 y Tabla 9).

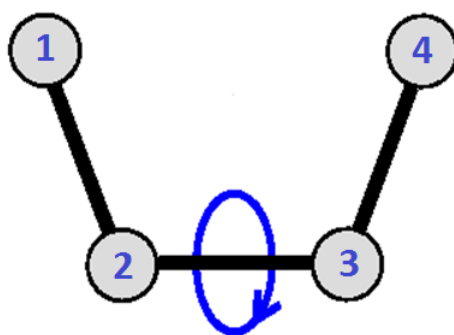


Figura 9 Átomos involucrados en el ángulo diedro.

Grupo	R	Átomos de ϕ	
		3	4
CH	-CH ₃	C sp ³	H
	-CH ₂ CH ₃	C sp ³	C sp ³
	-CH(CH ₃) ₂	C sp ³	C sp ³
	-C(CH ₃) ₃	C sp ³	C sp ³
	-CH=CH ₂	C sp ²	C sp ²
	-Ph	C sp ²	C sp ²
OCH	-OH	O sp ³	H
	-OCH ₃	O sp ³	C
	-OPh	O sp ³	C Ph
	-CHO	C sp ²	O sp ²
	-COCH ₃	C sp ²	O sp ²
	-COOH	C sp ²	O sp ²
NOCH	-NH ₂	N sp ³	H
	-NHCH ₃	N sp ³	C sp ³
	-N(CH ₃) ₂	N sp ³	C sp ³
	-NHCOCH ₃	N sp ³	C sp ²
	-CONH ₂	C sp ²	O sp ²

Tabla 9 Tercer y cuarto átomo del ángulo diedro.

8.2.2 Tetrametilsilano (*TMS*)

Todos los desplazamientos químicos fueron ajustados a la escala experimental, para lo cual se empleo el *tetrametilsilano* (*TMS*). Para ello, se simulo la molécula del *TMS*, obteniéndose sus propiedades magnéticas, y ajustándolas por medio del promedio estadístico, dando como resultado 36.6160 ppm y 186.5570 ppm para los desplazamientos químicos de protones y carbonos respectivamente. A estos valores se les resta el valor del desplazamiento químico simulado de las 134 moléculas, obteniéndose los valores en la escala experimental.

8.2.3 Parámetro de ajuste α

El parámetro de ajuste α , es un artificio matemático que ayuda a que átomos de hidrógeno enlazados a los carbonos híbridos sp^3 sean químicamente equivalentes. Este parámetro ayuda a describir la variación del desplazamiento químico de átomos de hidrogeno equivalentes con una sola función. Un buen ejemplo es la comparación del análisis de las moléculas de propano y 21O (Anexo D).

El proceso realizado para calcular la función del propano se reportan en la Tabla 10, y la molécula en la Figura 10.

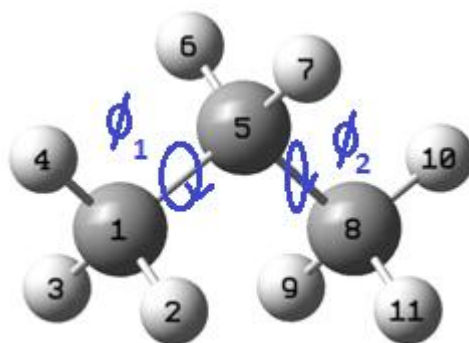


Figura 10 Molécula de propano.

C	H	δ (ppm)	TMS (ppm)	ϕ_1	ϕ_2	$\delta_R(\phi_1)$ (ppm)	$\delta_R(\phi_2)$ (ppm)	Σ (ppm)	B_H (ppm)
1	2	31.0911	1.5253	59.8050	-	0.1144	-	0.1144	1.6397
	3	31.0910	1.5254	-59.8200	-	0.1142	-	0.1142	1.6397
	4	30.7555	1.8609	179.9930	-	-0.2246	-	-0.2246	1.6363
8	9	31.0911	1.5253	-	59.8140	-	0.1143	0.1143	1.6396
	10	30.7555	1.8609	-	180.0000	-	-0.2246	-0.2246	1.6363
	11	31.0911	1.5253	-	-59.8110	-	0.1143	0.1143	1.6397
2	6	30.5408	2.0756	-57.8920	57.8850	0.0115	0.0115	0.0229	2.0986
	7	30.5408	2.0756	57.8790	-57.8860	0.0115	0.0115	0.0229	2.0986

Tabla 10 Proceso para los protones del propano.

En la Tabla 10, se reporta en la primera columna el número del correspondiente del carbono al cual están enlazados los protones de la segunda columna. En la tercera columna se reportan los valores del desplazamiento químico de los protones obtenidos de la simulación, y en la cuarta columna el desplazamiento químico relativo. En la quinta y sexta columna se aprecian los ángulos diedro ϕ_1 y ϕ_2 respectivamente. En la séptima y octava columna se reporta el valor del correspondiente δ_n de la Ecuación 15, el cual se obtiene remplazando los ángulos diedros de las columnas anteriores y los parámetros magnéticos en las series de Fourier. La penúltima columna muestra la suma de las dos columnas anteriores, dando así la sumatoria de la Ecuación 15, y la última columna muestra el valor de la constante B_H , la cual se obtiene al despejarse la Ecuación 15.

Se puede apreciar que B_H es similar para los tres protones enlazados al carbono 1 y los tres enlazados al carbono 8, los cuales son químicamente equivalentes. De esta forma, los seis protones se represento por medio de dos funciones equivalentes, la cuales implementaron los parámetros magnéticos $-CH_2CH_3$, y son:

$$\delta_{2H,3H,4H}(\phi_1) = 1.6386 + 0.3848 \cos(\phi_1) + 0.1602 \cos(2\phi_1)$$

$$\delta_{9H,10H,11H}(\phi_2) = 1.6386 + 0.3848 \cos(\phi_2) + 0.1602 \cos(2\phi_2)$$

Un caso similar se aprecia para la constante B_H de los protones 7H y 8H, de lo cual se obtuvo una sola función que describe el cambio del entorno químico alrededor del ángulo diedro para estos dos protones químicamente equivalentes, la cual se muestra a continuación, implementando los parámetros magnéticos $-CH_3$:

$$\delta_{6H,7H}(\phi_1, \phi_2) = 2.0527 - 0.0115 \cos(3\phi_1) - 0.0115 \cos(3\phi_2)$$

El caso contrario se apreció en el tratamiento del desplazamiento químico de protones de la molécula 21O (ver Figura 11), para el cual fue necesario incluir el parámetros de ajuste α . El proceso que se realizó para esta molécula se muestra en la tabla 11, la cual tiene la misma distribución que la tabla anterior.

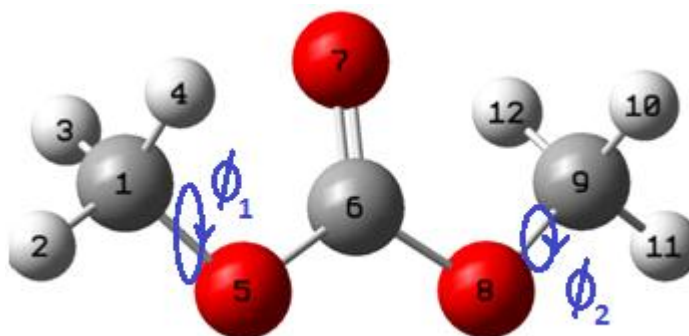


Figura 11 Molécula 21O.

C	H	δ (ppm)	TMS (ppm)	ϕ_1	ϕ_2	$\delta_R(\phi_1)$ (ppm)	$\delta_R(\phi_2)$ (ppm)	Σ (ppm)	B_H (ppm)
1	2	28.2378	4.3786	61.0580	-	0.3059	-	0.3059	4.6845
	3	28.3374	4.2790	180.0000	-	-0.4286	-	-0.4286	3.8504
	4	28.2377	4.3787	298.9420	-	0.3059	-	0.3059	4.6846
9	10	28.2015	4.4149	-	60.4860	-	0.3155	0.3155	4.7305
	11	28.3925	4.2239	-	180.0000	-	-0.4286	-0.4286	3.7953
	12	28.2015	4.4149	-	299.5140	-	0.3155	0.3155	4.7305

Tabla 11 Proceso para los protones del 21O.

En la tabla 11, se aprecia que la constante B_H no es similar para los protones. Esto hace necesario la inclusión del parámetro α y la recalculación de B_H (ver Tabla 12). EL parámetro se aplica a protones enlazados a un mismo carbono, por

lo cual se calcularon dos parámetros de ajuste tal como se muestra en la Ecuación 31.

C	H	δ (ppm)	TMS (ppm)	$\delta_R(\phi_1)$ (ppm)	$\delta_R(\phi_2)$ (ppm)	a	$a\Sigma$ (ppm)	B_H (ppm)
1	2	28.2378	4.3786	0.3059	-	-0.1356	-0.0415	4.3372
	3	28.3374	4.2790	-0.4286	-		0.0581	4.3372
	4	28.2377	4.3787	0.3059	-		-0.0415	4.3373
9	10	28.2015	4.4149	-	0.3155	-0.2567	-0.0810	4.3340
	11	28.3925	4.2239	-	-0.4286		0.1100	4.3340
	12	28.2015	4.4149	-	0.3155		-0.0810	4.3340

Tabla 12 Inclusión del parámetro a a los cálculos del 21O.

En la tabla 12 se logra apreciar que la constante B_H es semejante para los protones químicamente equivalentes. La función de obtiene reemplazando los valores en la Ecuación 32.

A pesar del buen comportamiento de los datos al incluir el parámetro de ajuste a a los cálculos, se presentaron casos en los cuales no es posible ajustar los desplazamientos químicos de protones equivalentes con una sola función. Al aplicar el modelo predictivo a la molécula 41O (Figura 12), se aprecia su laminación en la predicción. El tratamiento de datos se muestra en la Tabla 13.

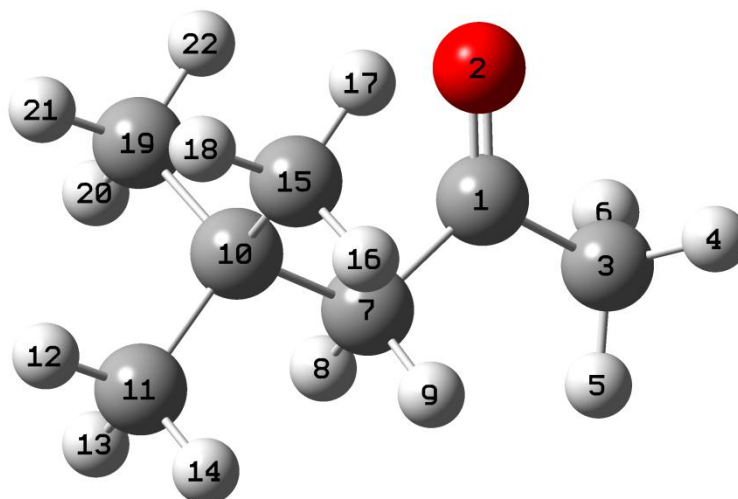


Figura 12 Molécula 41O.

C	H	δ (ppm)	TMS (ppm)	Σ (ppm)	B_H (ppm)
3	4	30.0921	2.5243	0.1276	2.6520
	5	29.9218	2.6946	-0.1703	2.5243
	6	30.0920	2.5244	0.1274	2.6519
11	12	31.0592	1.5572	0.0729	1.6302
	13	31.1701	1.4463	0.0729	1.5193
	14	31.1697	1.4467	0.0729	1.5197
15	16	31.4374	1.1790	0.0721	1.2512
	17	29.8537	2.7627	0.0716	2.8343
	18	31.2372	1.3792	0.0714	1.4507
19	20	31.4374	1.1790	0.0721	1.2512
	21	31.2373	1.3791	0.0714	1.4506
	22	29.8553	2.7611	0.0716	2.8327
7	8	29.5724	3.0440	-0.0383	3.0058
	9	29.5727	3.0437	-0.0382	3.0055

Tabla 13 Proceso para los protones del 41O.

En este análisis se observa que los protones secundarios presentaron similitud en la constante B_H , a diferencia de los primarios. Por esta razón, se incluyo el parámetro α (Tabla 14), pero esto no mejoro los resultados, ya que todos los protones primarios deben ser químicamente equivalentes, y esto no se obtuvo con el modelo.

C	H	δ (ppm)	TMS (ppm)	Σ (ppm)	α	$\alpha\Sigma$ (ppm)	B_H (ppm)
3	4	30.0921	2.5243	0.1276	0.5716	0.0730	2.5973
	5	29.9218	2.6946	-0.1703		-0.0974	2.5973
	6	30.0920	2.5244	0.1274		0.0728	2.5973
11	12	31.0592	1.5572	0.0729	---	---	---
	13	31.1701	1.4463	0.0729		---	---
	14	31.1697	1.4467	0.0729		---	---
15	16	31.4374	1.1790	0.0721	2778.4200	200.3797	201.5587
	17	29.8537	2.7627	0.0716		198.7960	201.5587
	18	31.2372	1.3792	0.0714		198.4070	199.7862
19	20	31.4374	1.1790	0.0721	2775.6140	200.1773	201.3563
	21	31.2373	1.3791	0.0714		198.2344	199.6135
	22	29.8553	2.7611	0.0716		198.5952	201.3563

Tabla 14 Inclusión del parámetro α a los cálculos del 41O.

Los tres protones enlazados al carbono 3 se pueden ajustar a una función, a diferencia de los restantes. En la Tabla 14 se puede apreciar que no es posible calcular el parámetro a para los protones enlazados al carbono 11, ya que la diferencia entre los valores Σ da cero, y al aplicar la ecuación 25 se obtuvo una indeterminación. Con los otros seis protones, se obtuvieron valores de a muy elevados, alejando los desplazamientos químicos calculados de los experimentales. Esto hace que las funciones, aparte de no tener constantes B_H similares, se salgan del rango del desplazamiento químico de protones. Creemos que esto se debe a que este modelo predictivo no es aplicable a sistemas ramificados, tan solo a sistemas lineales, ya que dichas ramificaciones adicionan interacciones no consideradas.

Para explicar las limitaciones del modelo, se presenta a continuación el tratamiento realizado para el neopentano (Figura 13a) y el neohexano (Figura 13b).

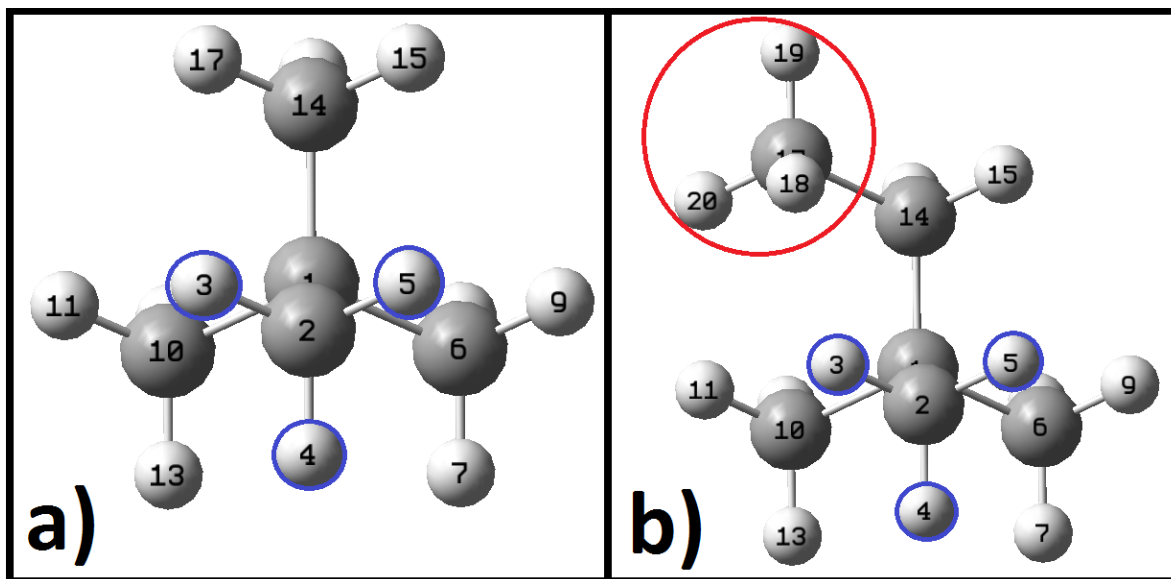


Figura 13 a) neopentano, b) neohexano.

Al observar el neohexano, se logra apreciar que existen interacciones no consideradas entre los protones 3 y 5 y el grupo metil encerrado en un círculo rojo. Este tipo de interacciones son no enlazantes, las cuales perturban

significativamente el ambiente químico de estos protones, y no están parametrizadas en el modelo predictivo. En el neopentano, tan solo se aprecia la interacción de cuarto cuerpos o ángulo diedro, dando como resultado el fácil ajuste de los protones a una sola función (Tabla 15), a diferencia del neohexano, para el cual no es posible realizar dicho ajuste (Tabla 16).

Así, este modelo está limitado al cálculo del desplazamiento químico de protones que no están expuestos a grupos voluminosos, ya que estos grupos generan interacciones no enlazantes significativas a la hora de predecir el desplazamiento químico. El cálculo predictivo del desplazamiento químico de protones están también expuestos a este tipo de interacciones, por lo cual se concluye que el modelo falla en la predicción del desplazamiento químico de carbonos y protones expuestos a grupos voluminosos, lo cual se puede mejorar incluyendo al modelo parámetros para interacciones no enlazantes.

C	H	δ (ppm)	TMS (ppm)	Σ	B_H
2	3	31.0003	1.6161	0.0729	1.6891
	4	30.9924	1.6240	0.0729	1.6970
	5	30.9954	1.6210	0.0729	1.6940
6	7	30.9911	1.6253	0.0729	1.6983
	8	30.9992	1.6172	0.0729	1.6902
	9	30.9901	1.6263	0.0729	1.6993
10	11	30.9928	1.6236	0.0729	1.6966
	12	30.9900	1.6264	0.0729	1.6994
	13	31.0010	1.6154	0.0729	1.6884
14	15	31.0001	1.6163	0.0729	1.6893
	16	30.9957	1.6207	0.0729	1.6937
	17	30.9904	1.6260	0.0729	1.6990

Tabla 15 *Proceso para protones del neopentano*

C	H	δ (ppm)	TMS (ppm)	Σ	a	$a\Sigma$	B_H
17	18	31.0674	1.549	0.10413	0.0617	0.0064	1.555
	19	31.0471	1.569	-0.22462		-0.014	1.555
	20	31.0664	1.550	0.10588		0.0065	1.557
2	3	31.0448	1.572	0.07293	---	---	1.645
	4	31.0446	1.572	0.07293		---	1.645
	5	31.0027	1.614	0.07293		---	1.687
6	7	31.3158	1.301	0.07159	---	---	1.372
	8	30.7729	1.844	0.07108		---	1.915
	9	31.1549	1.462	0.07128		---	1.533
10	11	31.3165	1.300	0.07156	---	---	1.372
	12	31.1551	1.461	0.07125		---	1.533
	13	30.7712	1.845	0.07105		---	1.916
14	15	30.6833	1.933	0.08349	---	---	2.017
	16	30.6817	1.935	0.08347		---	2.018

Tabla 16 Proceso para los protones del neohexano.

8.3 LINEALIZACIÓN DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO

Para realizar el cálculo del desplazamiento químico promedio, es necesario que los protones equivalentes estén ajustados a una sola función. El promedio se calcula con la ecuación 20 tanto para protones como para carbonos. Este desplazamiento químico no coincide con los experimentales, por lo cual se sometieron a un último ajuste, el cual consiste en una regresión lineal. Dicha regresión se realizó con los valores experimentales del desplazamiento químico de carbonos y protones,⁹ de las 134 moléculas usadas en la implementación de los parámetros.

8.3.1 Linealización de protones primarios

Los desplazamientos químicos promedio de protones primarios utilizados en la linealización, fueron los obtenidos en los tres grupos (*CH*, *OCH* y *NOCH*) ajustables a funciones por equivalencia química (228 protones). Es decir, los protones que no se pueden ajustar por la presencia de un grupo voluminoso, no se

consideraron en la linealización. En la Figura 14 se muestra la correspondiente grafica, donde δ_{cal} es el desplazamiento químico promedio obtenido con el modelo, y δ_{exp} es el desplazamiento químico reportado en la literatura.⁹

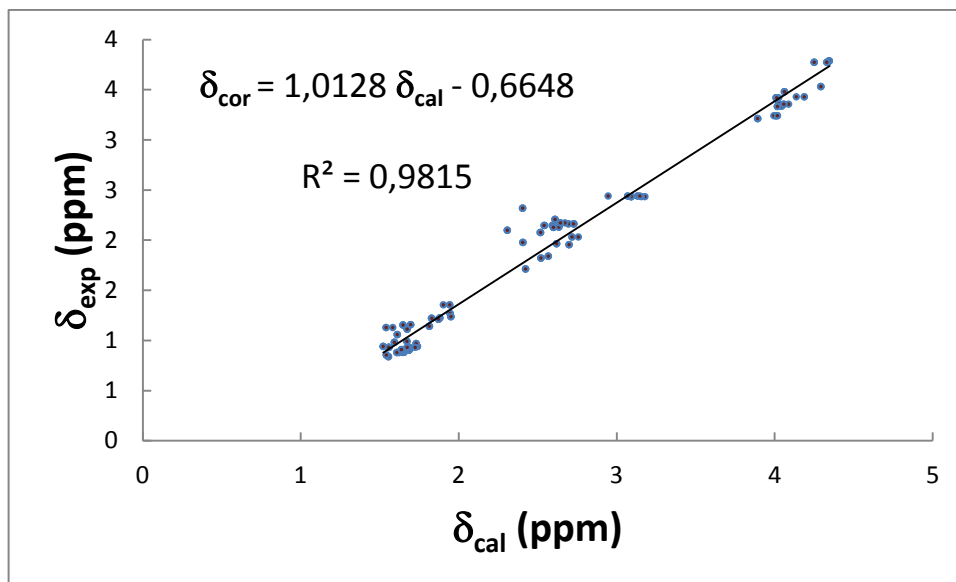


Figura 14 Regresión lineal para protones primarios.

El coeficiente de correlación de esta linealización es cercano a uno, por lo cual se asume que la tendencia de los datos es lineal. La ecuación de la recta se presenta en la Figura 14, donde δ_{cor} es el desplazamiento químico corregido, es decir, el desplazamiento químico final obtenido por este modelo, comparable con el experimental.

Para cada uno de los protones se calculo el correspondiente porcentaje de error, y luego se promedió, dando como resultado un 6.9648% de error. También se calculo el valor absoluto de la diferencia entre el valor del desplazamiento químico corregido y el experimental para cada protón, y luego se promedió, dando un valor de 0.1051 ppm. Con estos valores se puede deducir que la predicción del desplazamiento químico de protones no expuestos a grupos voluminosos es buena.

8.3.2 Linealización de protones secundarios

Todos los desplazamientos químicos promedio de protones secundarios, obtenidos en los tres grupos, fueron considerados en la linealización (314 protones). La grafica obtenida se muestra en la Figura 15.

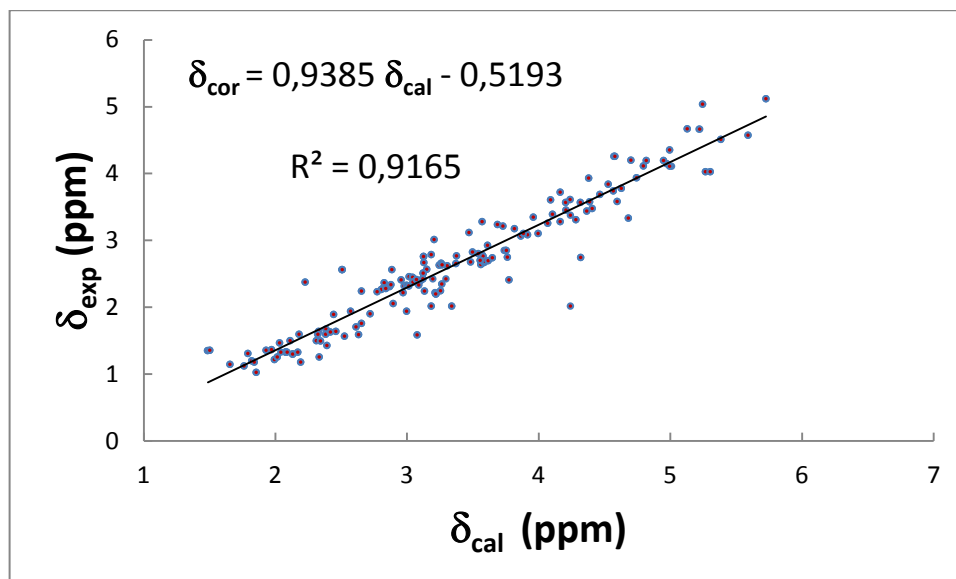


Figura 15 Regresión lineal para protones secundarios.

Para esta linealización se obtuvo una buena tendencia lineal de los datos, ya que el coeficiente de correlación es cercano a uno. La función de la recta se reporta en la grafica, con la cual se obtuvieron los desplazamientos químicos corregidos de los protones secundarios utilizados para la linealización. Con este valor, se calculo el porcentaje del error del desplazamiento químico al igual que el caso anterior, el cual fue de 8.5048%. También se calculo el valor absoluto de la diferencia entre el desplazamiento químico corregido y el experimental de cada uno de los protones, el cual fue de 0.1974 ppm. De esta forma, se pudo concluir que el modelo tiene la capacidad de predecir el desplazamiento químico de protones secundarios.

8.3.3 Linealización de protones terciarios

Con respecto a la predicción del desplazamiento químico de protones, por último se realizo la linealización de todos los hidrógenos terciarios de los tres grupos (16 protones). La grafica obtenida de este tratamiento se reporta en la Figura 16.

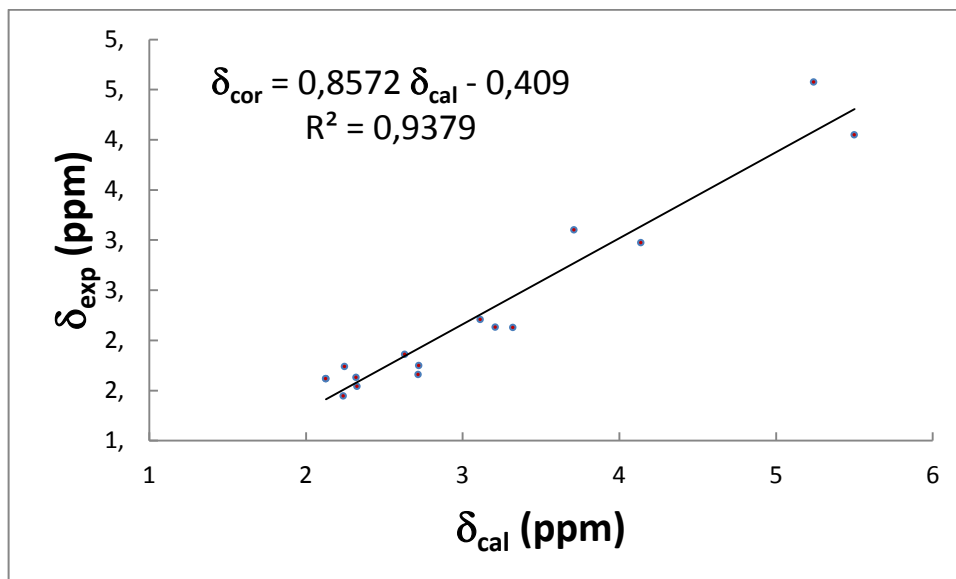


Figura 16 Regresión lineal para protones terciarios.

Al igual que los casos anteriores, los datos tienen tendencia lineal. El desplazamiento químico corregido se calculó con la ecuación de la recta, y se determinó el error absoluto de cada uno de los cálculos, al igual que el valor absoluto de la diferencia entre el desplazamiento corregido y experimental, los cuales fueron 8.4017% y 0.1903 ppm. Con los datos obtenidos, se puede concluir que el modelo predice el desplazamiento químico de protones terciarios con bajo margen de error.

8.3.4 Linealización de carbonos

Para realizar la linealización de carbonos primarios, se usaron tan solo los átomos que no están expuestos a ramificaciones en los tres grupos (125 átomos). Para el caso de los carbonos secundarios, terciarios y cuaternarios, se utilizaron todos los átomos de los tres grupos, siendo 167 átomos, 17 átomos y 12 átomos respectivamente. Las gráficas obtenidas, y las correspondientes ecuaciones de la recta, se reportan en las Figura 17, Figura 18, Figura 19 y Figura 20.

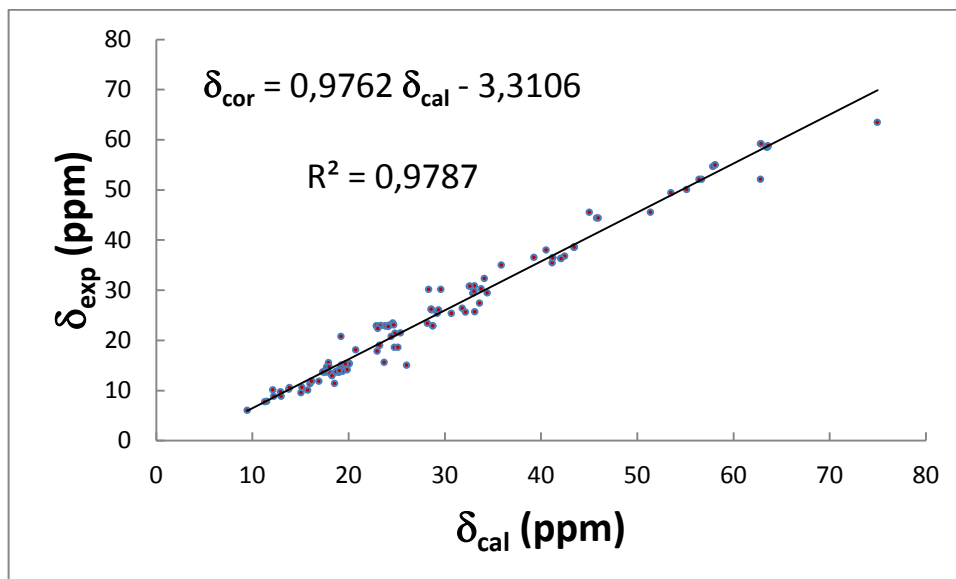


Figura 17 Regresión lineal para carbonos primarios.

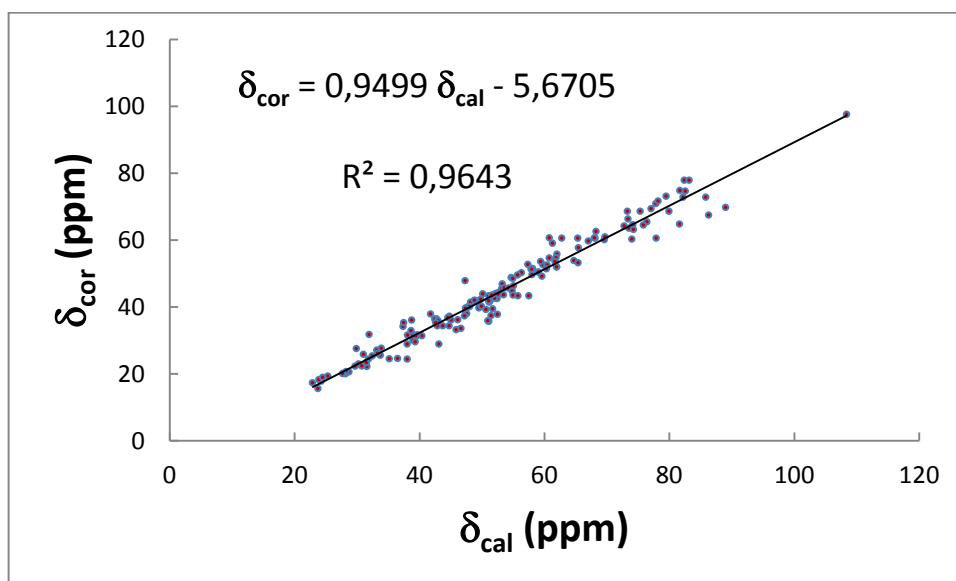


Figura 18 Regresión lineal de carbonos secundarios.

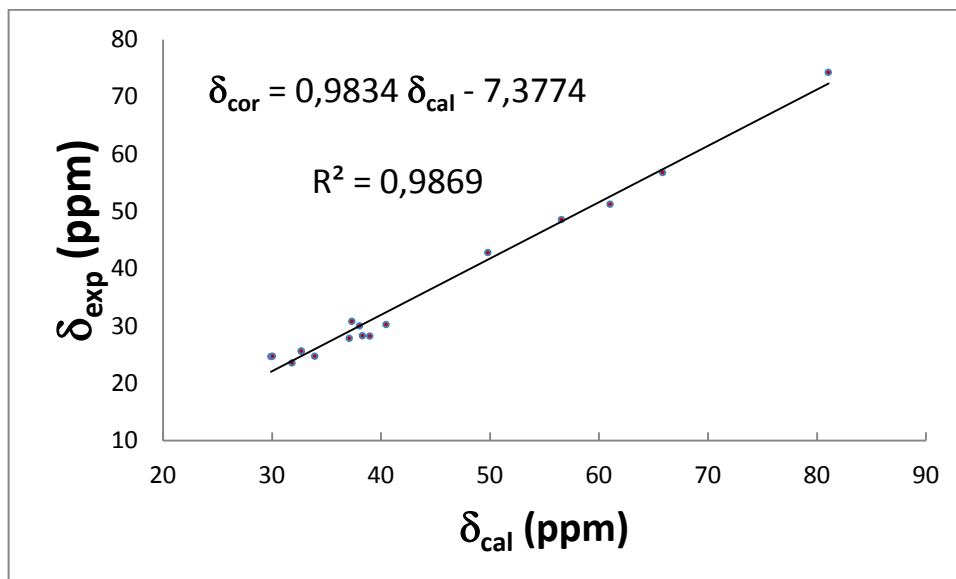


Figura 19 Regresión lineal de carbonos terciarios.

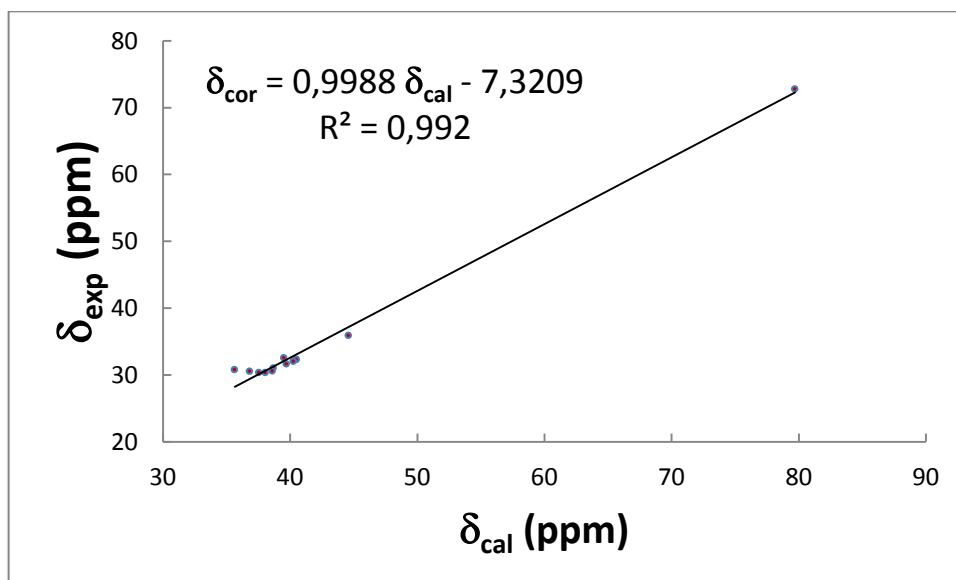


Figura 20 Regresión lineal de carbonos cuaternarios.

Para los cuatro casos, se obtuvo una buena tendencia lineal, ya que los coeficientes de correlación son cercanos a uno. De igual forma que en las regresiones lineales de protones, se calculo el promedio del error del desplazamiento químico de carbonos, los cuales fueron 7.3842%, 13.9674%, 4.5412% y 2.3303%, para los carbonos primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios respectivamente. También se determinó el valor absoluto de la

diferencia entre el valor corregido y el experimental, los cuales fueron 1.5783 ppm, 5.1607 ppm, 1.3860 ppm y 0.8074 ppm. Se aprecia que el valor absoluto de la diferencia para los carbonos, es mayor que la de los protones, debido a que los protones resuenan en un rango muy bajo (0-14 ppm), y los carbonos en un rango muy alto (0-200 ppm). Con base en los resultados obtenidos, se puede concluir que el modelo tiene la capacidad de predecir el desplazamiento químico de carbonos híbridos sp^3 con un margen de error muy bajo.

8.4 APLICACIÓN DEL MODELO A MOLÉCULAS DESCONOCIDAS

Para evaluar la versatilidad del modelo predictivo, este se implementó en cinco sistemas moleculares, y los espectros se crearon en la plataforma virtual *co.mynmrdb.org*.² Los desplazamientos químicos experimentales de carbonos, fueron extraídos de la base de datos *SDBS*,⁹ al igual que los desplazamientos de protones del 3-buten-1-ol, acetanilida y del hidroxipropilnitrilo. Los demás datos experimentales, fueron tomados de la base de datos *co.mynmrdb.org*.

8.4.1 Etil vinil éter

Esta molécula tiene en su estructura química un carbono primario y uno secundario (Figura 21), los cuales se analizaron con este modelo predictivo. Para el cálculo de las propiedades magnéticas de los protones primarios, se implementaron los parámetros magnéticos del $-CH_2CH_3$, y se utilizó la ecuación de la recta de los protones primarios (Tabla 2 y Figura 14). El desplazamiento químico corregido de los protones secundarios se obtuvo con los parámetros del $-CH_3$ y el $-OCH_3$, y se utilizó la ecuación de la recta de los protones secundarios (Tabla 2 y Tabla 4, Figura 15). Los resultados se muestran en la Tabla 17.

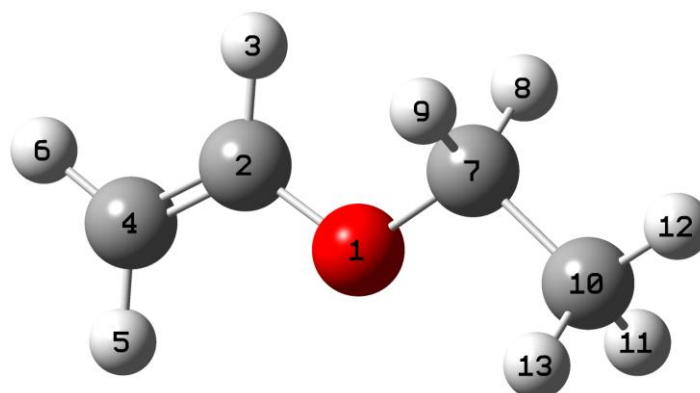


Figura 21 Etíl vinil éter.

ÁTOMOS		δ (ppm)					%ERROR	DELTA (ppm)
C	H	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
10	11	30.5211	2.0949	1.9466	1.3067	1.2700	2.8889	0.0367
	12	30.9698	1.6462	1.9465	1.3066		2.8846	0.0366
	13	30.5211	2.0949	1.9466	1.3067		2.8889	0.0367
7	8	28.2161	4.3999	4.7313	3.9211	3.7400	4.8409	0.1811
	9	28.2161	4.3999	4.7313	3.9211		4.8409	0.1811

Tabla 17 Resultado del tratamiento del δ de protones del Etíl vinil éter.

En Tabla 17 se reporta el desplazamiento químico simulado (δ_{sim}), el desplazamiento químico ajustado a la escala experimental (TMS), el desplazamiento químico obtenido después de aplicar los parámetros magnéticos y el correspondiente parámetro a (δ_{cal}), el desplazamiento químico corregido con la ecuación de la recta (δ_{cor}), el desplazamiento químico experimental reportado en la literatura (δ_{exp}), el porcentaje de error y el valor absoluto de la diferencia entre el valor experimental y el corregido (DELTA). Se aprecia en la tabla que el porcentaje de error y el delta fueron muy bajo, lo cual confirma un buen comportamiento del modelo en este caso específico. Adicionalmente, se muestra en la Figura 22, los correspondientes espectros, donde el negro corresponde al experimental (δ_{exp}), el rojo al simulado (δ_{TMS}) y el azul al corregido (δ_{cor}).

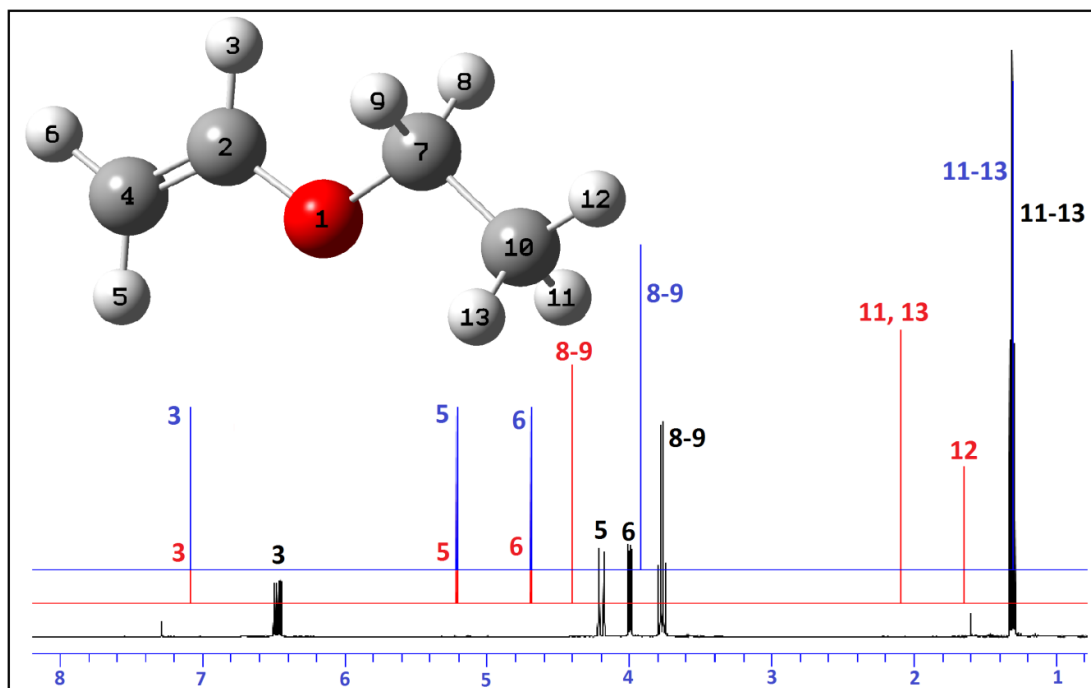


Figura 22 Espectros de protones obtenidos para el Etíl vinil éter.

En la figura se puede apreciar cómo el modelo convierte las señales de los protones 11, 12 y 13 en una sola, la cual es muy cercana a la experimental. También se observa que la señal de los protones 8 y 9 es trasladada cerca a la señal experimental, pero no tan cerca como en el caso de los protones primarios. Esto posiblemente se debe a interacciones no enlazantes que presentan estos dos protones con el hidrógeno 3 del grupo vinil. Las señales de los protones 3, 5 y 6 que aparecen en la figura, no son tratadas con este modelo, ya que no se construyeron parámetros para éstas.

Para el caso de los carbonos, se emplearon los parámetros de carbonos obtenidos con los R mencionados anteriormente (tablas Tabla 3 y Tabla 5), y las correspondientes ecuaciones de la recta (Figura 17 y Figura 18). Los resultados se reportan en la Tabla 18.

ÁTOMOS	δ (ppm)					%ERROR	DELTA (ppm)
	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
10	167.0040	19.5530	19.1721	15.4052	14.5700	5.7320	0.8352
7	112.3990	74.1580	73.5314	64.1770	63.6300	0.8597	0.5470

Tabla 18 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del Etil vinil éter.

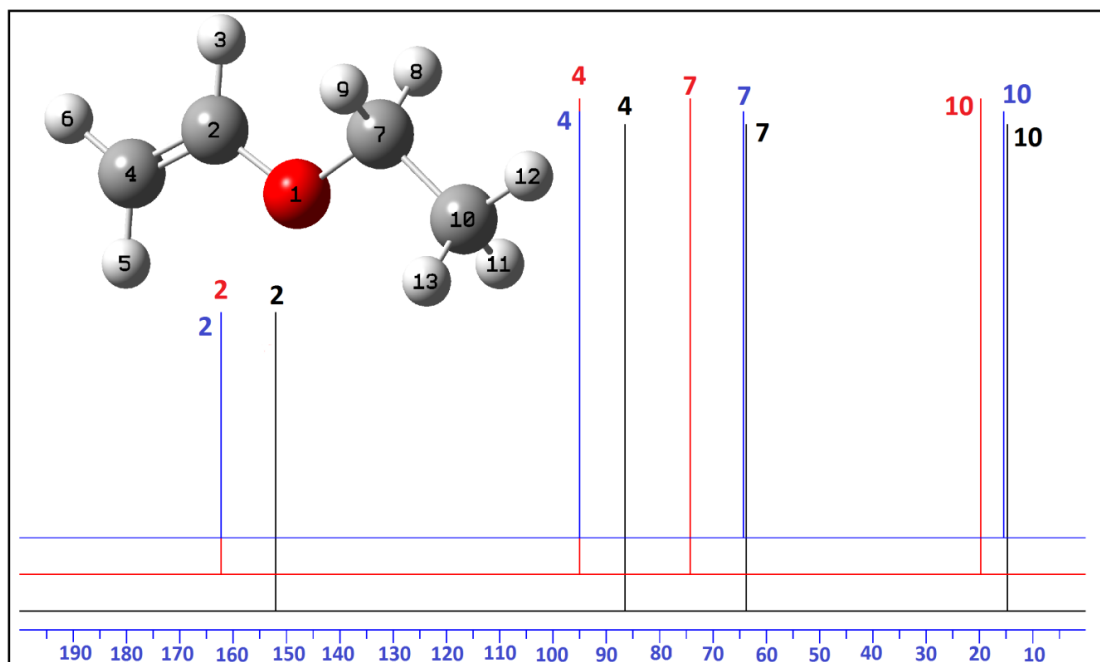


Figura 23 Espectros de carbonos obtenidos para el Etil vinil éter.

Al igual que en el caso de los protones, se aprecia un porcentaje de error y un delta muy bajo, con los cual se puede confirmar el buen comportamiento del modelo en la predicción del desplazamiento químico de carbonos. Esto se puede apreciar mejor en la Figura 23, donde se observa cómo las señales de los carbonos 7 y 10 se ajustan muy cerca de la señal experimental. Las señales de los carbonos 2 y 4 no fueron ajustadas con este modelo.

8.4.2 3-buten-1-ol

Esta molécula contiene en su estructura química dos carbonos secundarios (Figura 24), por lo cual se evaluó el comportamiento de cuatro protones (dos

señales, debido a la equivalencia química), y dos carbonos. En el caso de los protones, fueron implementados los parámetros magnéticos del $-CH_2CH_3$ y $-OH$ para los hidrógenos 10 y 11, y los del $-CH_2CH_3$ y $-CH = CH_2$ para los hidrógenos 7 y 8. La ecuación de la recta de protones secundarios fue usada en los dos casos. Los resultados se reportan en la Tabla 19.

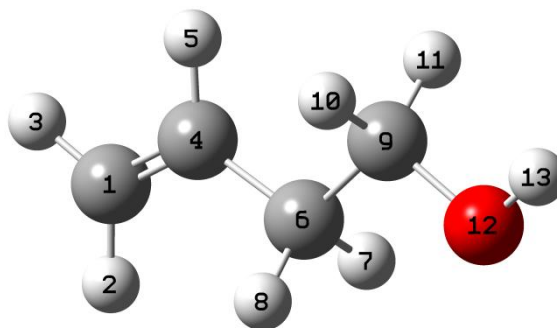


Figura 24 3-buten-1-ol.

ÁTOMOS		δ (ppm)					% ERROR	DELTA (ppm)
C	H	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
6	7	29.3050	3.3110	3.3354	2.6110	2.3180	12.6406	0.2930
	8	29.3049	3.3111	3.3355	2.6111		12.6427	0.2931
9	10	28.1561	4.4599	4.5726	3.7720	3.6450	3.4854	0.1270
	11	28.1563	4.4597	4.5724	3.7719		3.4813	0.1269

Tabla 19 Resultado del tratamiento del δ de protones del 3-buten-1-ol.

Se logra apreciar, que los protones 7 y 8 no fueron bien ajustados como los 10 y 11. Esto posiblemente se debe a las interacciones no enlazantes con el grupo hidróxido. A pesar de esto, se aprecia que el delta de los protones, no es muy lejano al delta promedio de los secundarios obtenido con los 314 hidrógenos en el apartado 8.3.2 (0.1974 ppm). Esto se puede apreciar mejor en la Figura 25, donde se observa que las señales corregidas de los protones secundarios están muy cerca a las señales experimentales.

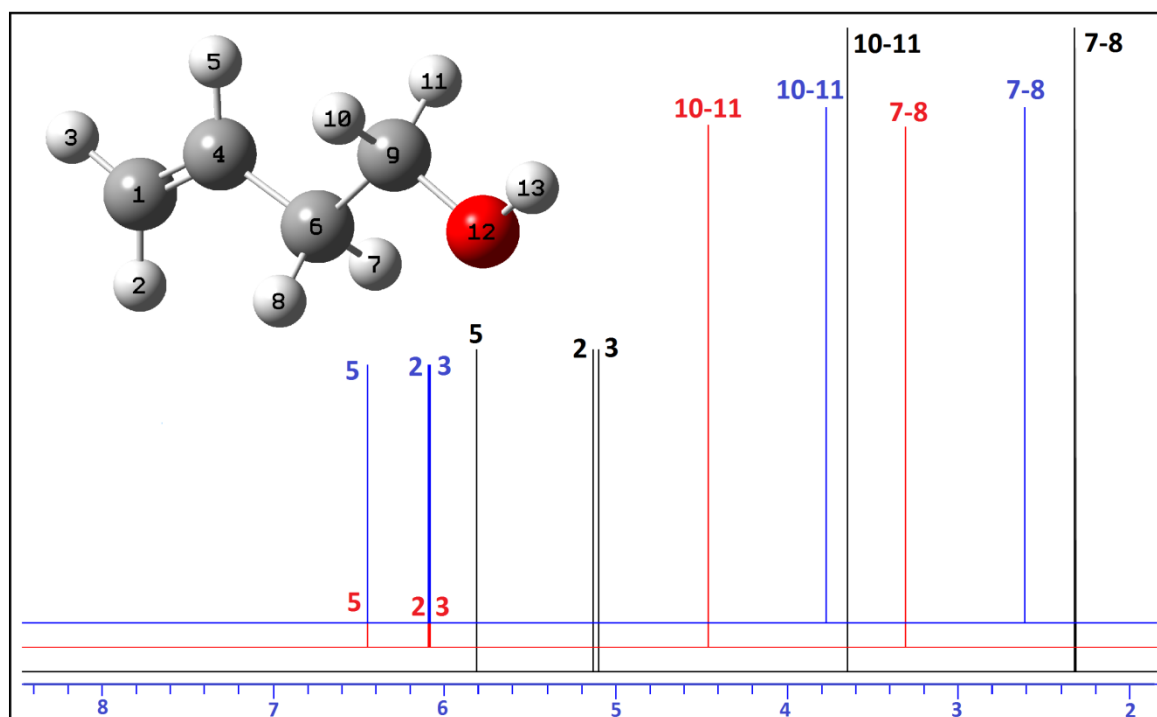


Figura 25 Espectros de protones obtenidos para el 3-buten-1-ol.

Para el caso de los carbonos, se obtuvo un buen comportamiento del modelo, ya que el porcentaje de error y el delta fueron bajos, lo cual se aprecia en la Tabla 20 y la Figura 26.

ÁTOMOS	δ (ppm)					% ERROR	DELTA (ppm)
	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
C 6	147.9848	38.5722	43.2911	35.4517	37.1100	4.4685	1.6583
C 7	115.9669	70.5901	69.7858	60.6190	61.6100	1.6085	0.9910

Tabla 20 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del 3-buten-1-ol.

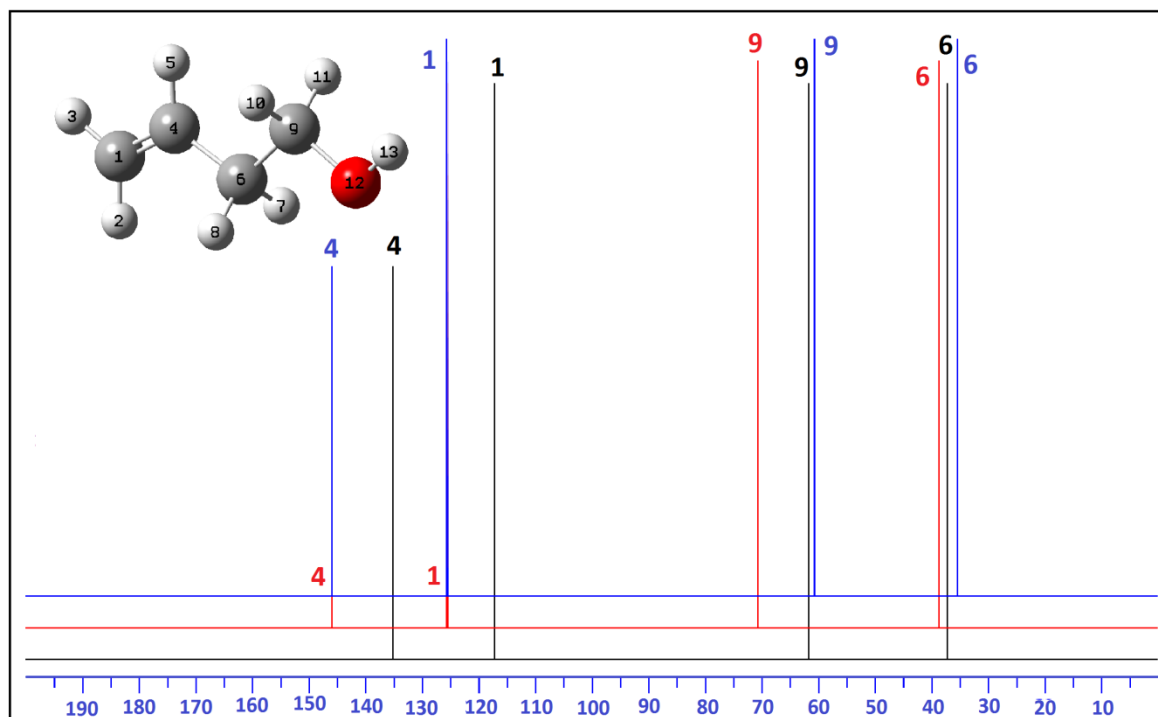


Figura 26 Espectros de carbonos obtenidos para el 3-buten-1-ol.

8.4.3 Etíl acrilato

El etíl acrilato tiene en su estructura química un carbono primario y uno secundarios (Figura 27), por lo cual se analizaron dos señales tanto para protones como para carbonos. En el caso de los protones, se implementaron los parámetros del $-CH_2CH_3$ para los tres hidrógenos primarios químicamente equivalentes, y la ecuación de la recta de protones primarios. En los protones secundarios se implementaron los parámetros del $-CH_3$ y el $-OCH_3$, y la correspondiente ecuación de la recta. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

ÁTOMOS		δ (ppm)					%ERROR	DELTA (ppm)
C	H	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
7	8	30.8177	1.7983	1.9719	1.3323	1.3020	2.3299	0.0303
	9	30.5611	2.0549	1.9714	1.3318		2.2910	0.0298
	10	30.5605	2.0555	1.9719	1.3324		2.3317	0.0304
4	5	27.8823	4.7337	5.0367	4.2076	4.2140	0.1509	0.0064
	6	27.8845	4.7315	5.0328	4.2040		0.2376	0.0100

Tabla 21 Resultado del tratamiento del δ de protones del Etíl acrilato.

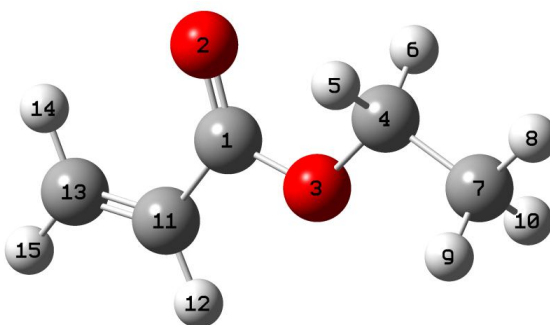


Figura 27 Etíl acrilato.

Se obtuvieron valores muy bajos para el porcentaje de error y el delta, con lo cual se puede confirmar un buen comportamiento del modelo predictivo. Esto se puede apreciar en la comparación de espectros *RMN* de protones (Figura 28), donde se observa cómo el modelo convierte las señales de los protones 8, 9 y 10 en una sola, muy cercana a la experimental; y la señal de los protones 5 y 6 la ajusta también, muy cerca de la señal experimental.

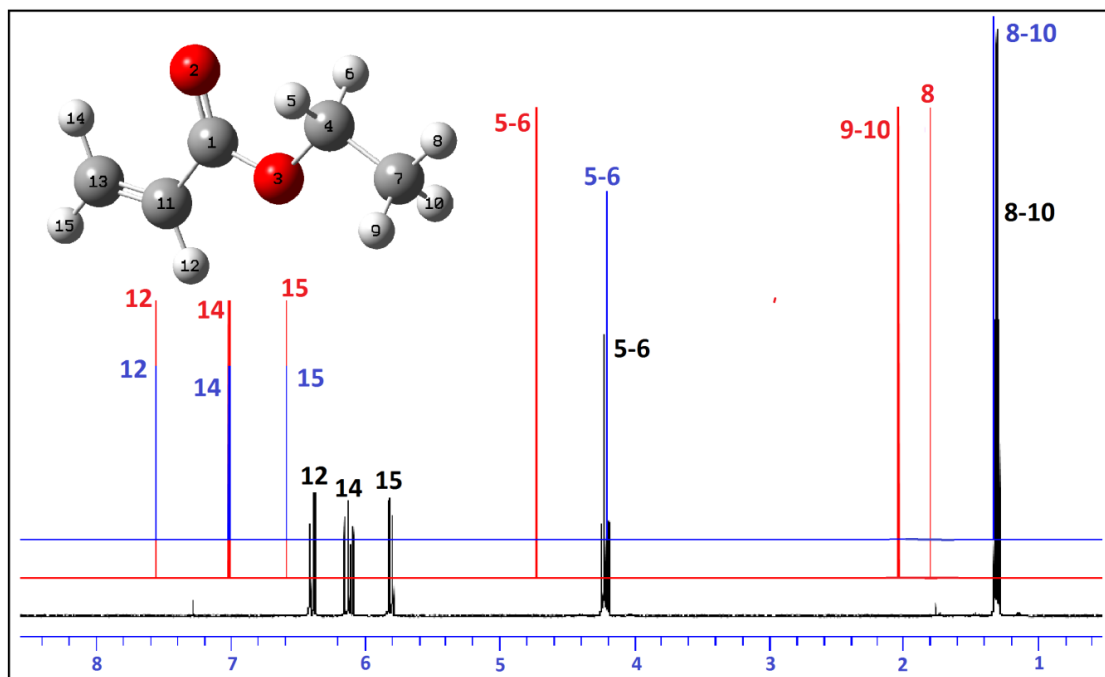


Figura 28 Espectros de protones obtenidos para el Etíl acrilato.

Resultados semejantes se obtuvieron para los carbonos, en los cuales se implementaron los parámetros magnéticos obtenidos con los grupos *R* mencionados anteriormente, y las correspondientes ecuaciones de la recta. Estos

datos se reportan en la Tabla 22, donde se observan valores bajos para el porcentaje de error y el delta, con lo cual se confirma el buen comportamiento del modelo en este caso en particular. En la Figura 29, se aprecia la comparación de espectros *RMN* de carbonos, donde se observan las señales de los carbonos sp^3 corregidas, muy cercanas a las experimentales.

ÁTOMOS	δ (ppm)					%ERROR	DELTA (ppm)
	C	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}		
7	168,2750	18,2820	17,9010	14,1644	14,2800	0,8098	0,1156
4	118,4450	68,1120	67,4863	58,4348	60,4800	3,3817	2,0452

Tabla 22 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del Etil acrilato.

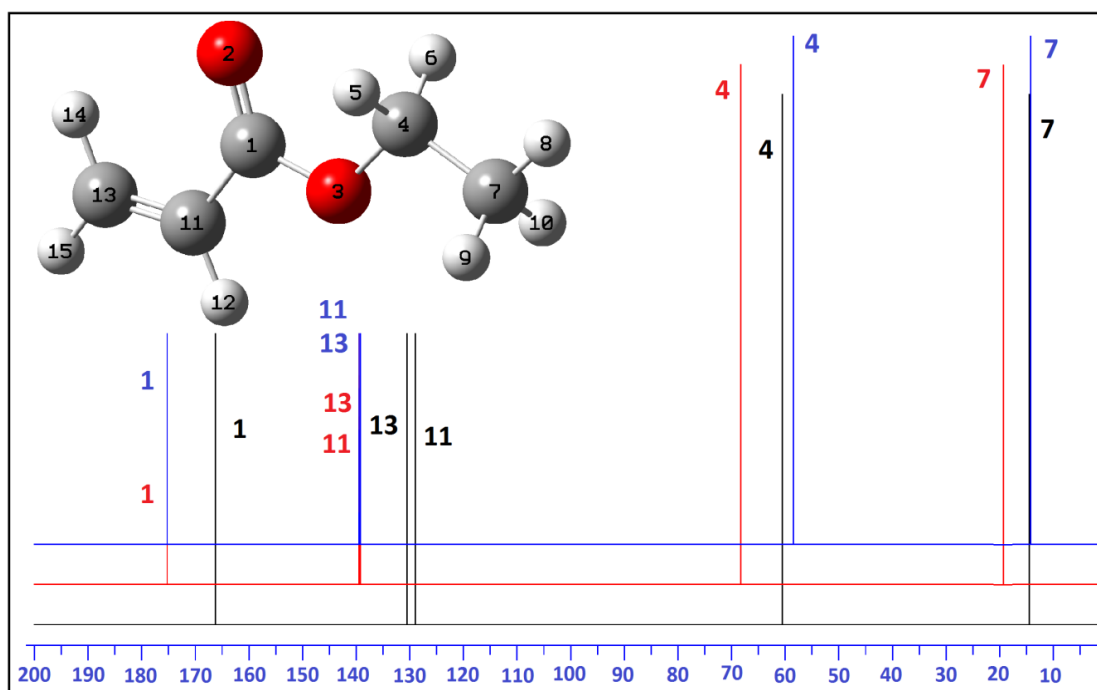


Figura 29 Espectros de carbonos obtenidos para el Etil acrilato.

8.4.4 Acetanilida

Con la molécula de acetanilida, se puede apreciar mejor la versatilidad de modelo. Esta molécula tiene en su estructura química un carbono primario, el cual está enlazado al grupo amida, tal como se muestra en la Figura 30.

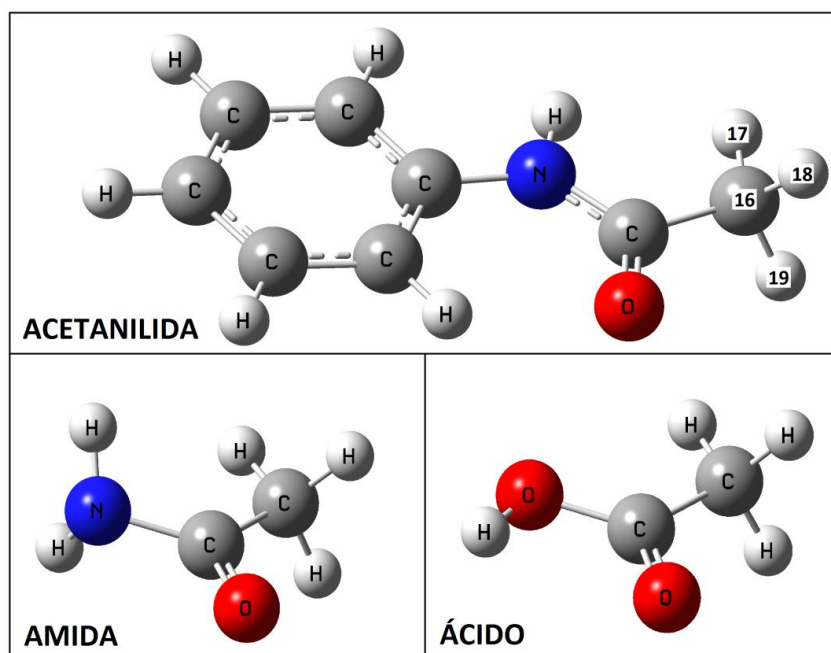


Figura 30 Molécula de acetanilina y grupos funcionales.

En esta figura, se aprecia que el nitrógeno de la acetanilida se conjuga con el grupo carbonilo y el fenilo, dado como resultado una estructura plana, por lo cual no es posible implementar los parámetros magnéticos del $-CONH_2$ al carbono y protones primarios. Por esta razón se escogió un grupo funcional con características geométricas semejantes, tal como el $-COOH$, ya que tiene una estructura plana. Con estos parámetros, se obtuvo buenos valores para el desplazamiento químico tanto de protones y carbonos, tal como se reporta en las tablas Tabla 23 y Tabla 24 respectivamente.

ÁTOMOS		δ (ppm)					%ERROR	DELTA (ppm)
C	H	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
16	17	29.7227	2.8933	2.8047	2.1758	2.1380	1.7658	0.0378
	18	29.7227	2.8933	2.8055	2.1766		1.8049	0.0386
	19	30.5074	2.1086	2.8054	2.1765		1.7991	0.0385

Tabla 23 Resultado del tratamiento del δ de protones de la Acetanilida.

ÁTOMOS		δ (ppm)					%ERROR	DELTA (ppm)
C		δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
16		158.1940	28.3630	27.2266	23.2680	24.1800	3.7716	0.9120

Tabla 24 Resultado del tratamiento del δ de carbonos de la Acetanilida.

La comparación de espectros permite ver mejor, cómo el modelo convierte las señales de sistemas sp^3 , en señales muy cercanas a las experimentales. Esto se aprecia en la Figura 31 para el caso de los protones, y en la Figura 32 para el caso de carbonos.

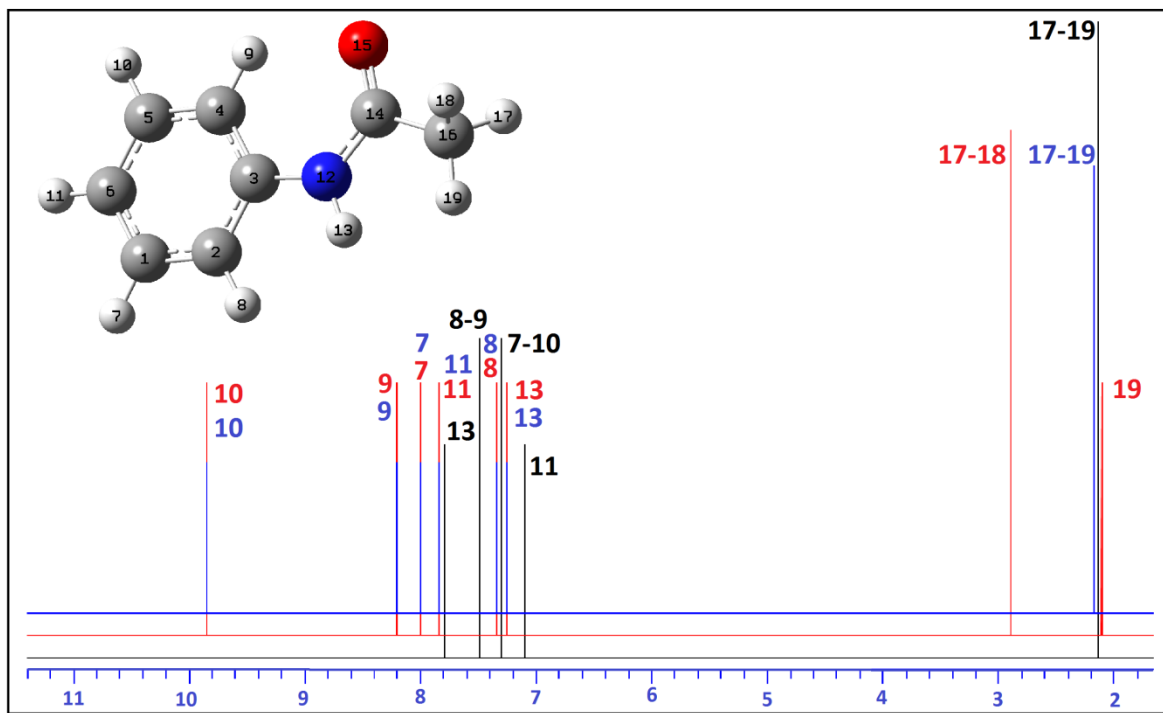


Figura 31 Espectros de protones obtenidos para la acetanilida.

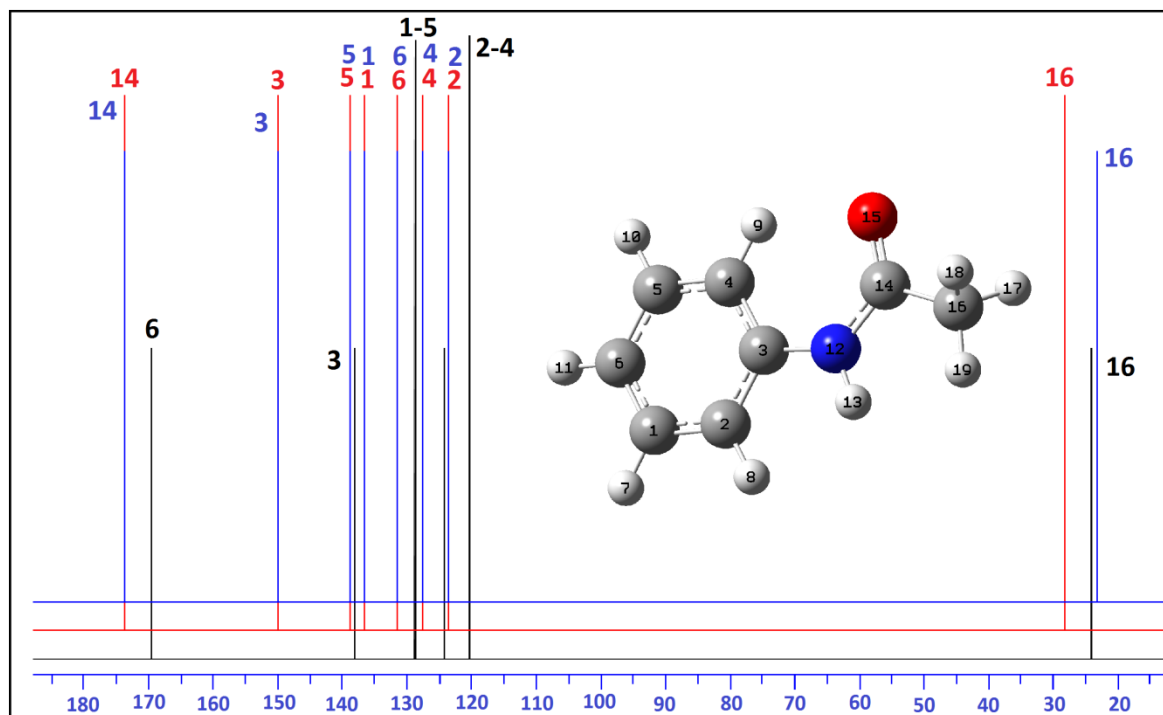


Figura 32 Espectros de carbonos obtenidos para la acetanilida.

En este caso, se observa como la señal de los tres protones es una sola, muy cercana a la experimental, y la señal del carbono primario también es corrige con un valor casi igual al experimental. De esta forma, se observa que el modelo puede ajustar muy bien, señales de sistemas moleculares con grupos funcionales semejantes a los parametrizados.

8.4.5 Hidroxipropionitrilo

Este sistema molecular contiene en su estructura química dos sistemas secundarios (Figura 33), para los cuales se implementaron los parámetros magnéticos del $-CH_2CH_3$ y $-OH$ para los protones 7 y 8 (Tabla 2 y Tabla 4), implementándose finalmente la ecuación de la resta de protones secundarios (Figura 15). Para los protones 4 y 5 se implementaron solo los parámetros magnéticos del $-CH_2CH_3$, ya que el grupo nitrilo tiene una estructura electrónica isotrópica gracias a su triple enlace, por lo cual al variar el ángulo diedro, los protones siempre estarán expuestos a la misma densidad electrónica, dando como resultado una señal constante para el desplazamiento químico. Por esta razón, se

uso la ecuación de la recta de protones primarios, ya que tan solo se utilizaron los parámetros magnéticos de un grupo *R*.

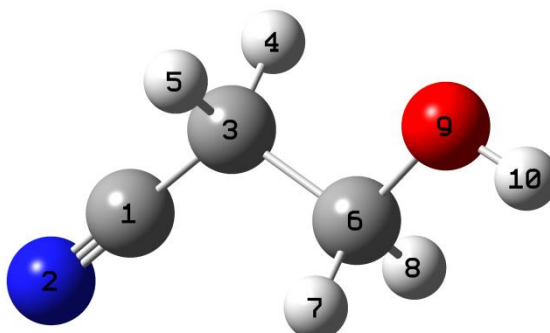


Figura 33 Hidroxipropionitrilo.

En primera instancia, las señales corregidas fueron comparadas con los datos experimentales reportados en la plataforma virtual *co.mynmrdb.org*² por un usuario, los cuales se encuentran en proceso de asignación de señales. La comparación se muestra en la Tabla 25 y en la Figura 34.

ÁTOMOS		δ (ppm)					%ERROR	DELTA (ppm)
C	H	δ_{sim}	TMS	δ_{cal}	δ_{cor}	δ_{exp}		
3	4	29.5188	3.0972	3.2237	2.6002	1.5500	67.7538	1.0502
	5	29.5188	3.0972	3.2237	2.6002		67.7538	1.0502
6	7	28.0752	4.5408	4.6489	3.8437	4.2200	8.9164	0.3763
	8	28.0752	4.5408	4.6489	3.8437		8.9164	0.3763

Tabla 25 Primeros resultados del tratamiento del δ de protones del hidroxipropionitrilo.

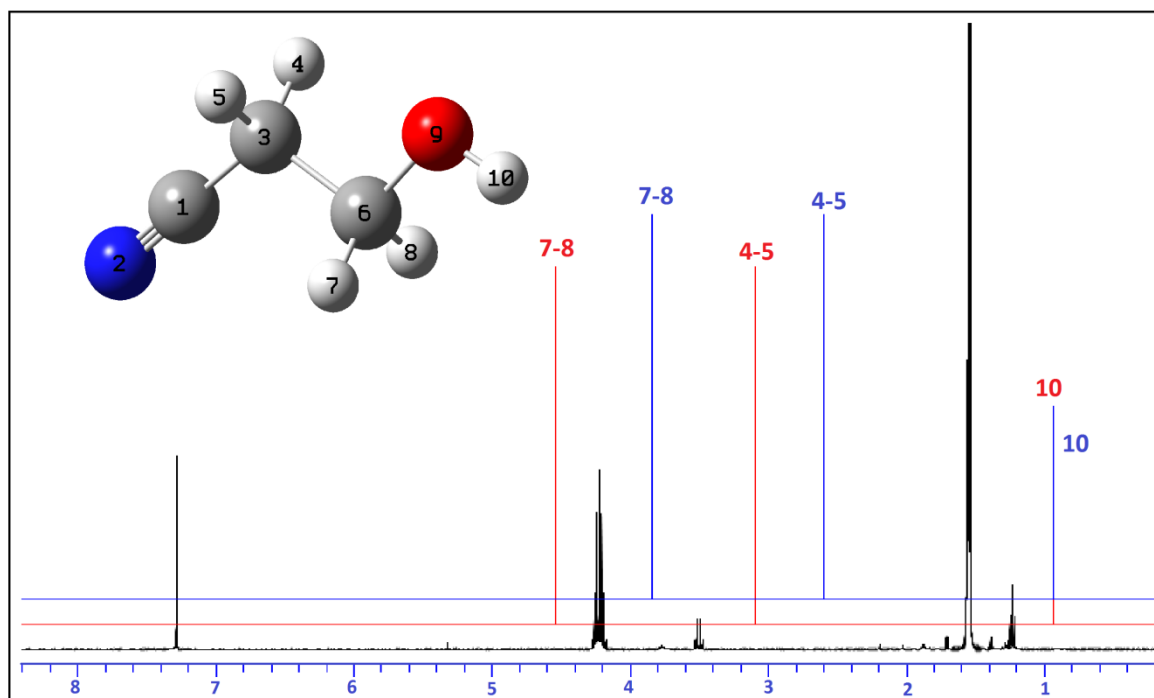


Figura 34 Primera comparación de espectro de protones del hidroxipropionitrilo.

El porcentaje de error es muy alto para los protones 4 y 5, por lo cual se buscó los datos experimentales en la base de datos *SDBS*, y se encontró que la asignación del usuario es errónea, ya que la asignación realizada no corresponde al espectro calculado. La nueva comparación se reporta en la tabla.

ÁTOMOS		δ (ppm)		%ERROR	DELTA (ppm)
C	H	δ_{cor}	δ_{exp}		
3	4	2,6002	2,6120	0,4524	0,0118
	5	2,6002		0,4524	0,0118
6	7	3,8437	3,8490	0,1370	0,0053
	8	3,8437		0,1370	0,0053

Tabla 26 Resultado del tratamiento del δ de protones del hidroxipropionitrilo.

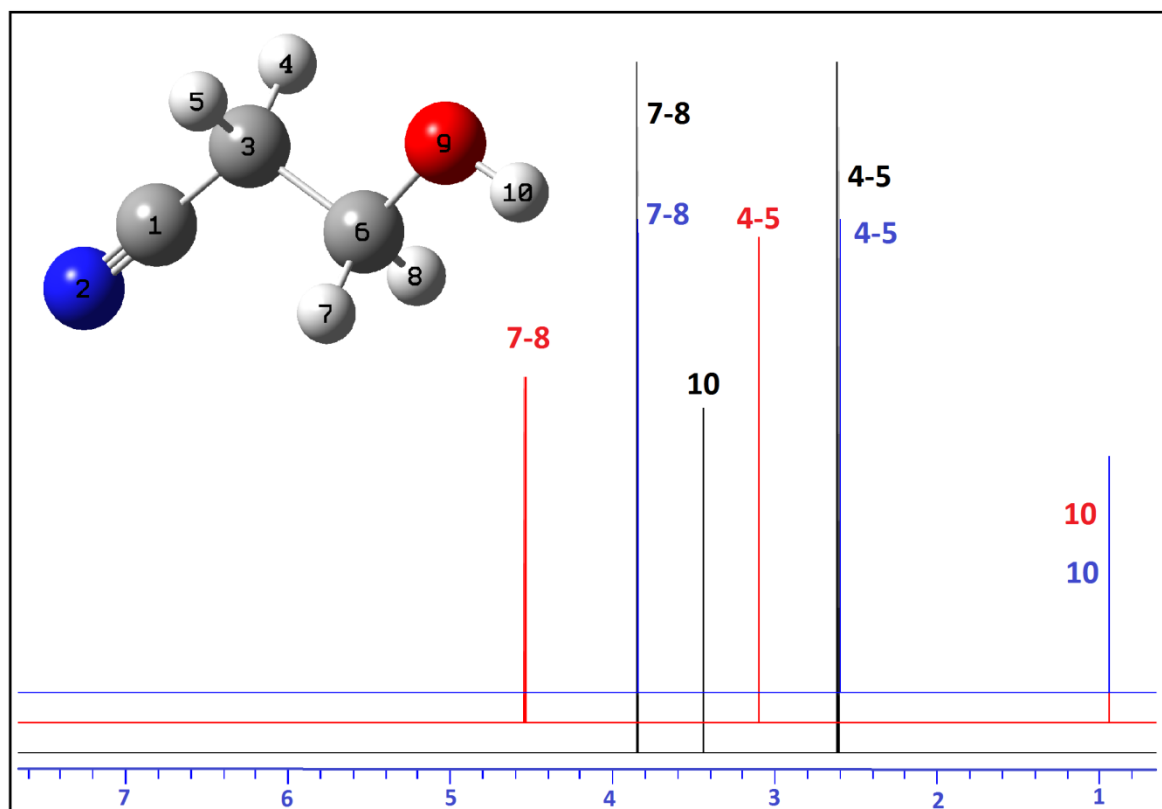


Figura 35 Espectros de protones obtenidos para el hidroxipropionitrilo.

Ahora se puede apreciar que los valores corregidos concuerdan con los datos experimentales, confirmando la mala asignación señales del usuario. Así se puede apreciar la utilidad que tiene este modelo predictivo, con tan solo unos parámetros magnéticos, y la implementación a sistemas sp^3 expuestos a grupos funcionales con isotropía en la distribución electrónica, tales como el grupo nitro, halogenuros, triples enlaces entre otros.

Para finalizar, se calculó el espectro de carbonos de esta molécula, lo cual se reporta en la Tabla 27 y la Figura 36. Se puede apreciar el buen comportamiento del modelo, dando como resultado porcentajes de error y deltas muy bajos.

ÁTOMOS						%ERROR	DELTA (ppm)
	C	Sim	TMS	Cal	Cor		
3	162,7930	23,7640	23,3872	19,5200	21,3600	8,6143	1,8400
6	119,0770	67,4800	66,6750	57,6641	57,4300	0,4076	0,2341

Tabla 27 Resultado del tratamiento del δ de carbonos del hidroxipropionitrilo.

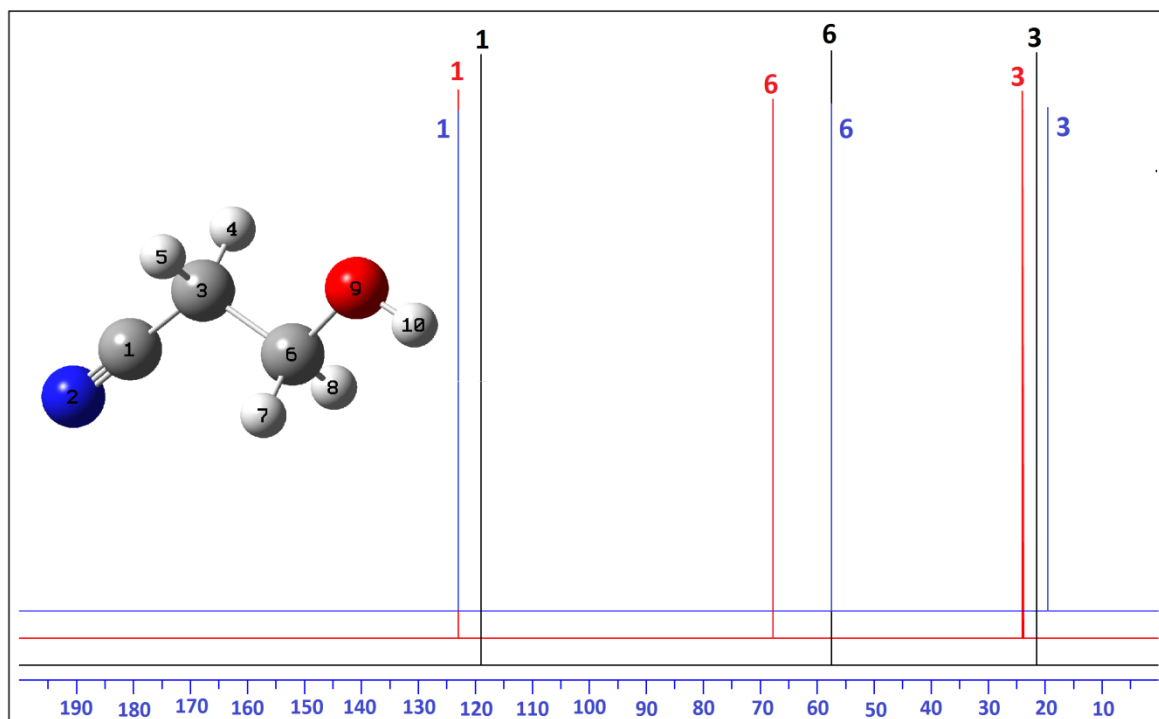


Figura 36 Espectros de carbonos para el hidroxipropionitrilo.

Con estos resultados, se termina de confirmar el buen comportamiento del modelo a la hora de predecir espectros tanto de protones como de carbonos, y la versatilidad que tienen los parámetros magnéticos al ser usados en sistemas moleculares con grupos funcionales semejantes. También se observa, con este último ejemplo, como puede ayudar a los usuarios a una buena asignación de señas al momento de interpretar los espectros *RMN*.

9 CONCLUSIONES

Con el modelo propuesto se logra obtener con tan solo una simulación mecanocuántica, los desplazamientos químicos de protones y carbonos de sistemas con libre rotación, dando como resultado la disminución considerable del costo computacional, ya que no es necesario calcular la superficie de energía potencial asociada al movimiento rotacional de dichos sistemas.

Fue posible un buen ajuste de las curvas sinusoidales obtenidas al exponer el grupo metil con los 17 grupos funcionales por medio de series de Fourier. Con los parámetros magnéticos obtenidos con dichas series y el parámetro de ajuste α , se logra obtener funciones que describen el cambio del desplazamiento químico de protones químicamente equivalentes, de sistemas que no presenta ramificaciones. Las regresiones lineales realizadas, para obtener un desplazamiento químico comparables a los experimentales, presentan una tendencia lineal, la cual se confirma con un coeficiente de correlación cercano a uno, y resultados con porcentajes de error muy bajos tanto para protones y carbonos.

La implementación del modelo en sistemas moleculares desconocidos, muestran buenos resultados, y también se destaca la versatilidad de los parámetros, al ser implementados en sistemas moleculares que contiene grupos funcionales semejantes a los usados en la parametrización. También cabe anotar que el modelo puede ser usado cuando en grupos funcionales con distribuciones de densidad electrónica isotrópicas, tales el grupo nitrilo, halogenuros, triples enlaces, entre otros.

En términos generales, el modelo tiene la capacidad de predecir desplazamientos químicos de carbonos sp^3 y los protones enlazados a ellos, con una muy buena exactitud. También se puede apreciar en los resultados, como puede ayudar este modelo en la asignación de las señales a los usuarios de la plataforma virtual *co.mynmrdb.org*.

10 RECOMENDACIONES

Para mejorar el modelo, se recomienda la inclusión de más grupos funcionales, la evaluación de carbonos y protones enlazados a ellos, con hibridaciones sp^2 y sp . Y por último, para mejorar el problema de ramificación, se recomienda la inclusión de interacciones no enlazantes en el modelo predictivo.

En términos generales, se recomienda la inclusión de más parámetros, para mejorar el poder predictivo del modelo, tal como se hace, para mejorar un campo de fuerza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.rcsb.org>
2. co.mymrdb.org
3. Breitmaier E., *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*, 3rd Ed. Wiley, **2003**.
4. Gaussian 03, Revision D.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. 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, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
5. Skoog A. D., Holler F. J., Nieman T. A., *Principios de Análisis Instrumental*, 5rd Ed. McGraw-Hill, **1992**.
6. Levine I. N., *Molecular Spectroscopy*, Wiley, **1975**.
7. Helgaker T., Jaszunski M., Ruud K., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 293-352.
8. Blasco L. T., *Resonancia Magnética Nuclear de Sólidos*, Instituto de Tecnología Química, Valencia-España.
9. SBDS: *National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*.

10. Rubinson K. A., Rubinson J. F., *Análisis Instrumental*, Pearson Educación S. A., Madrid, **2001**.
11. Grant D. M., Paul E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2984.
12. Lindeman L. P., Adams, J. Q., *Anal. Chem.*, **1971**, 43, 1245-1252.
13. Smurnyy Y., Blinov K., Churanova T., Elyashberg M., Williams A., *J. Chem. Inf. Nodel.*, **2008**, 48, 128.
14. Meiler J., *Journal of Biomolecular RMN*, **2003**, 26, 25.
15. Neal S., Nip A., Zhang H., Wishart D., *Journal of Biomolecular NMR*, **2003**, 26, 215.
16. Blinow K., Smurnyy Y., Churanova T., Elyashberg M., Williams A., *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* **2009**, doi: 10.1016/j.chemolab.2009.01.010.
17. Zhou L., Sun L., Yu Y., Lu W., Li Z., *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **2006**, 25, 333.
18. Barfield M., Yamamura S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4747-4758.
19. Barfield M., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6916-6928.
20. Barfield M., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2862-2876.
21. Barfield M., Fagerness P., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8699-8711.
22. Jiao D., Barfield M., Combariza J., Hruby V., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3639-3643.
23. Jiao D., Barfield M., Hruby V., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10883-10887.
24. Tesche B., Haeberlen U., *J. Magn. Reson. A* **1995**, 117, 186-192.
25. Wolfram Koch, Max C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2da Ed. Wiley, **2001**.
26. Levine I., *Química Cuántica*, 5ta Ed., Prentice Hall, **2001**.

27. Young D., *Computational Chemistry*, Wiley, **2001**.
28. Murray R. Spiegel, *Probabilidad y Estadística*, McGraw-Hill, **1976**.
29. Helga T., Jaszunski M., Pecul M., *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **2008**, 53, 249
30. T. Helga, Jaszunski M., Ruud K., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 293
31. Frank Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 3ra Ed, Wiley, **2007**.

BIBLIOGRAFÍA

BARFIELD M., *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 6916-6928.

BARFIELD M., *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2862-2876.

BARFIELD M., Fagerness P., *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 8699-8711.

BARFIELD M., Yamamura S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 4747-4758.

BLASCO L. T., *Resonancia Magnética Nuclear de Sólidos*, Instituto de Tecnología Química, Valencia-España.

BLINOW K., Smurnyy Y., Churanova T., Elyashberg M., Williams A., *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* 2009, doi: 10.1016/j.chemolab.2009.01.010.

BREITMAIER E., *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*, 3rd Ed. Wiley, 2003

co.mynmrdb.org

Gaussian 03, Revision D.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. 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, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

GRANT D. M., Paul E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 2984

HELGAKER T., Jaszunski M., Pecul M., *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 2008, 53, 249

- HELGAKER T., Jaszunski M., Ruud K., *Chem. Rev.* 1999, 99, 293-352.
- <http://www.rcsb.org>
- JIAO D., Barfield M., Combariza J., Hruby V., *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3639-3643.
- JIAO D., Barfield M., Hruby V., *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 10883-10887.
- LEVINE I. N., *Molecular Spectroscopy*, Wiley, 1975.
- LEVINE I., *Química Cuántica*, 5ta Ed., Prentice Hall, 2001.
- LINDEMAN L. P., Adams, J. Q., *Anal. Chem.*, 1971, 43, 1245-1252.
- MEILER J., *Journal of Biomolecular RMN*, 2003, 26, 25.
- MURRAY R. Spiegel, *Probabilidad y Estadística*, McGraw-Hill, 1976.
- NEAL S., Nip A., Zhang H., Wishart D., *Journal of Biomolecular NMR*, 2003, 26, 215
- RUBINSON K. A., Rubinson J. F., *Análisis Instrumental*, Pearson Educación S. A., Madrid, 2001.
- SBDS: *National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*.
- SKOOG A. D., Holler F. J., Nieman T. A., *Principios de Análisis Instrumental*, 5rd Ed. McGraw-Hill, 1992.
- SMURNYY Y., Blinov K., Churanova T., Elyashberg M., Williams A., *J. Chem. Inf. Nodel.*, 2008, 48, 128.
- TESCHE B., Haeberlen U., *J. Magn. Reson. A* 1995, 117, 186-192.
- WOLFRAM Koch, Max C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2da Ed. Wiley, 2001.
- YOUNG D., *Computational Chemistry*, Wiley, 2001.
- ZHOU L., Sun L., Yu Y., Lu W., Li Z., *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2006, 25, 333

ANEXOS

Anexo A PERFILES DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO DEL GRUPO CH

Protones

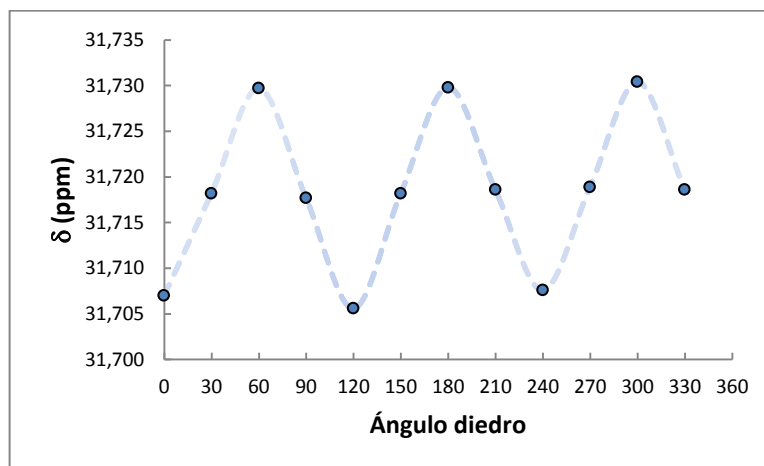


Figura 37 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH_3$.

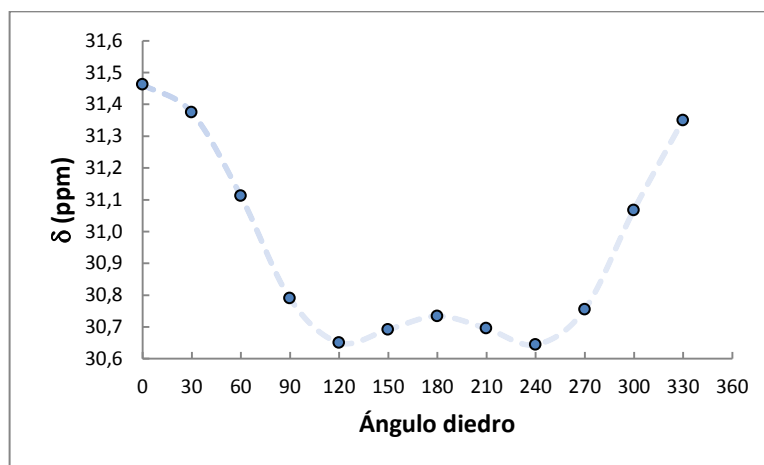


Figura 38 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH_2CH_3$.

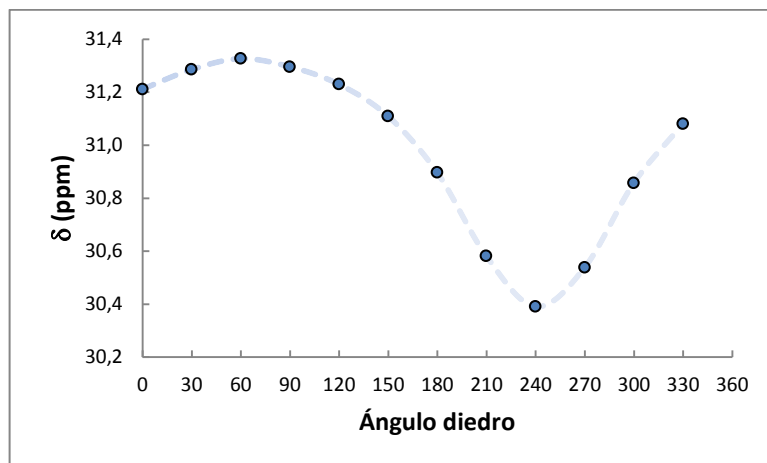


Figura 39 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH(CH_3)_2$.

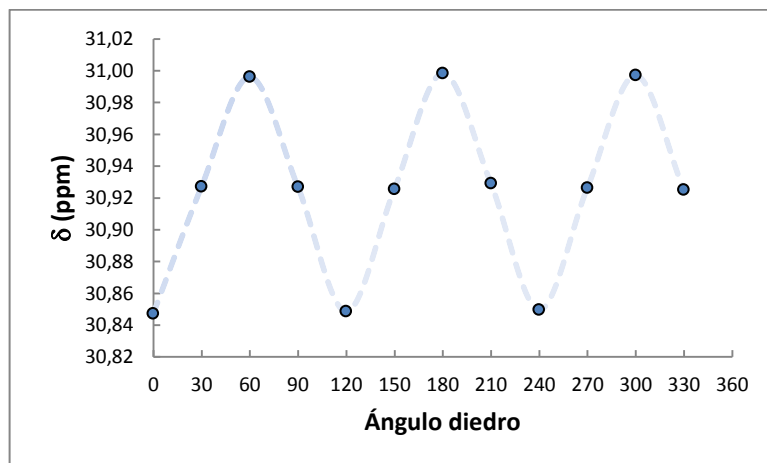


Figura 40 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-C(CH_3)$.

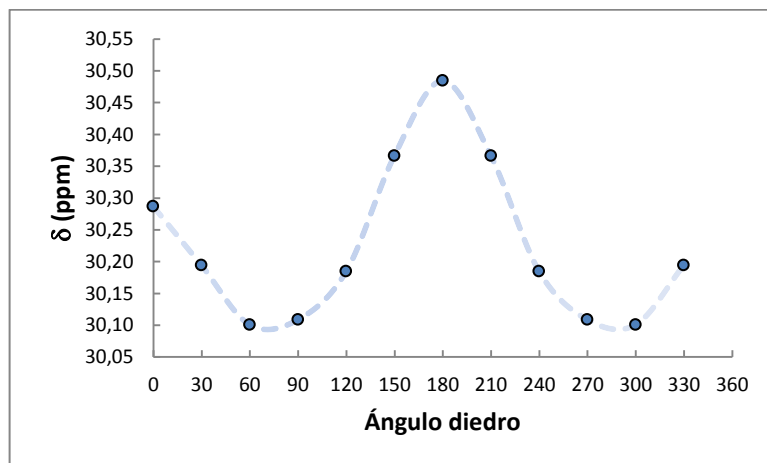


Figura 41 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CH=CH_2$.

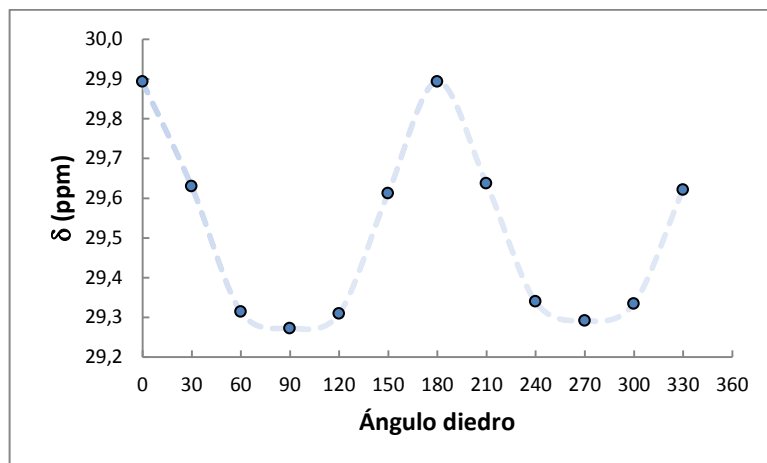


Figura 42 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-Ph$.

Carbonos

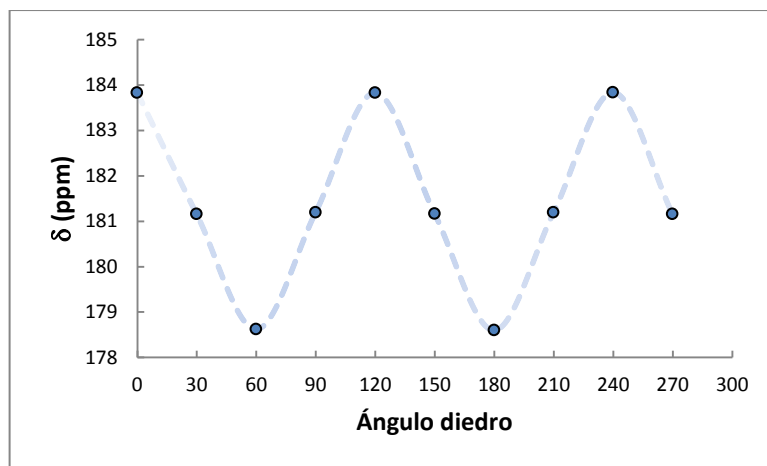


Figura 43 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH_3$.

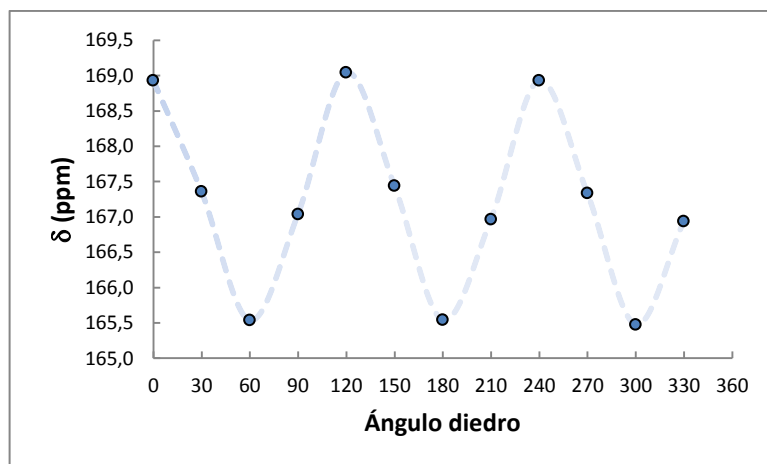


Figura 44 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH_2CH_3$.

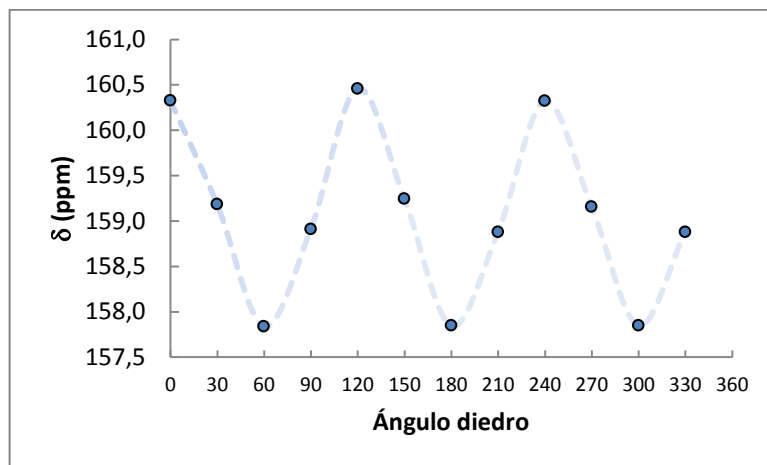


Figura 45 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH(CH_3)_2$.

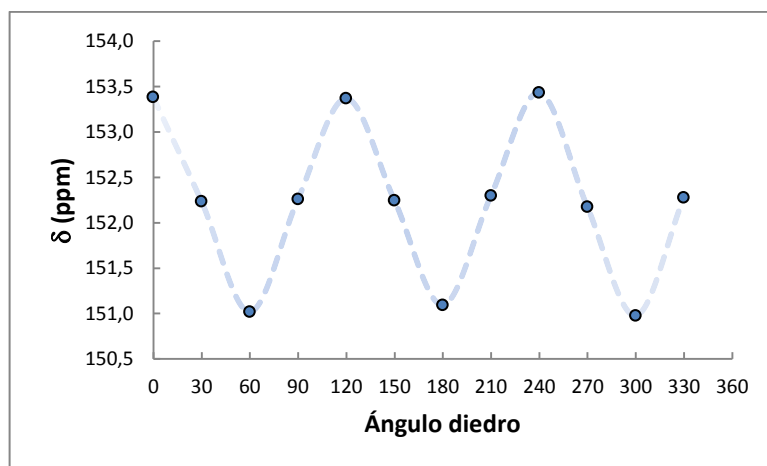


Figura 46 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-C(CH_3)_3$.

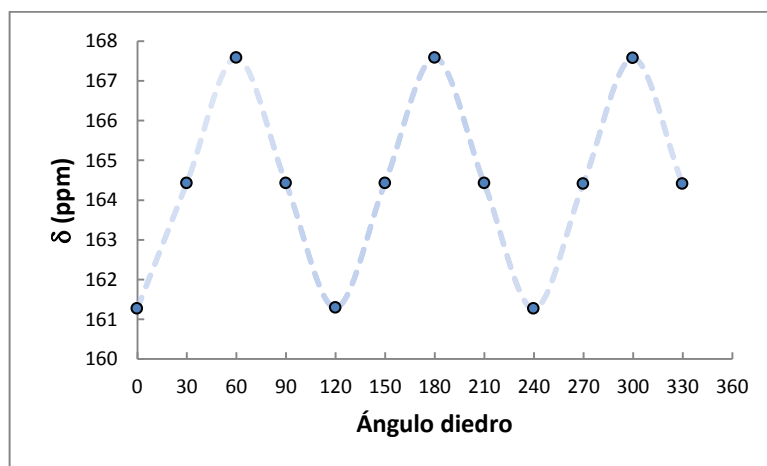


Figura 47 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CH=CH_2$.

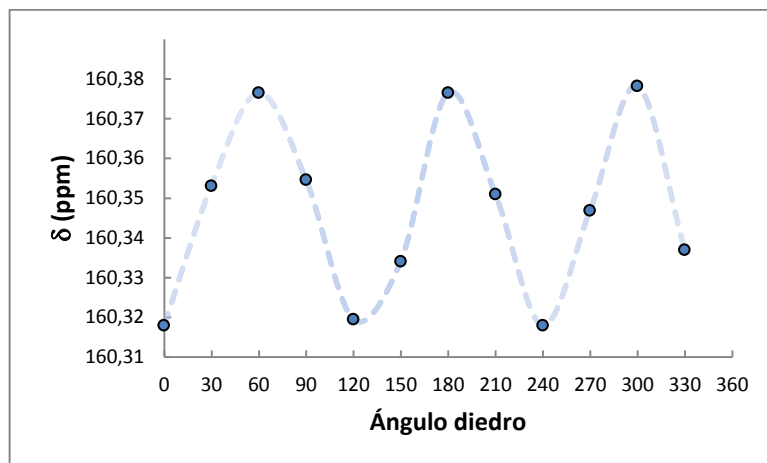


Figura 48 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el -Ph.

Anexo B PERFILES DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO DEL GRUPO OCH

Protones

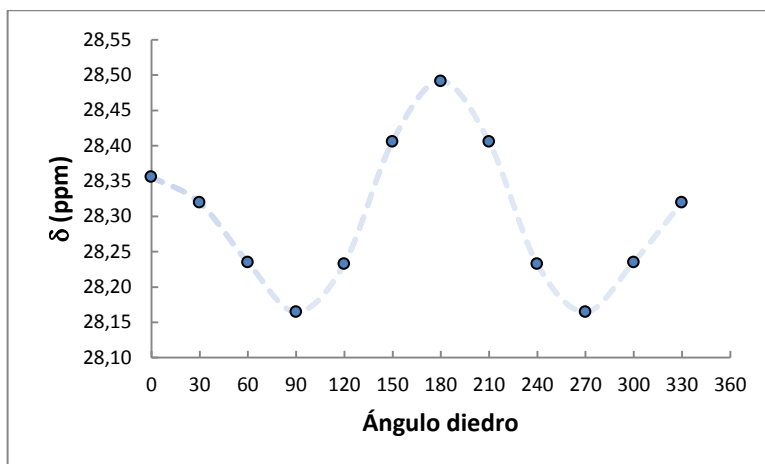


Figura 49 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-OH$.

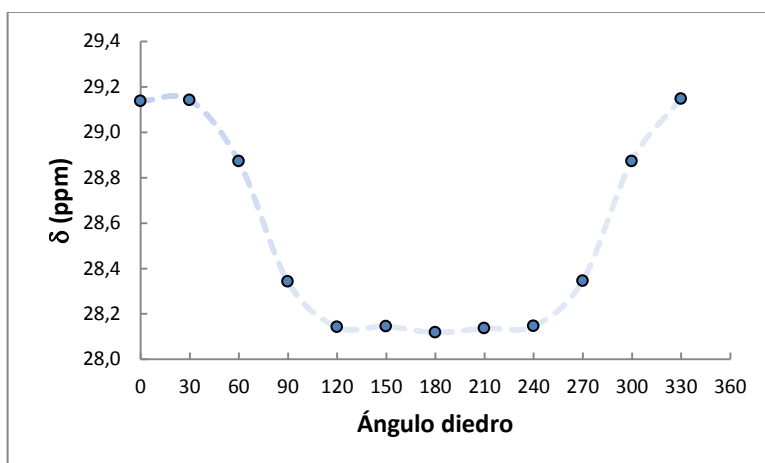


Figura 50 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-OCH_3$.

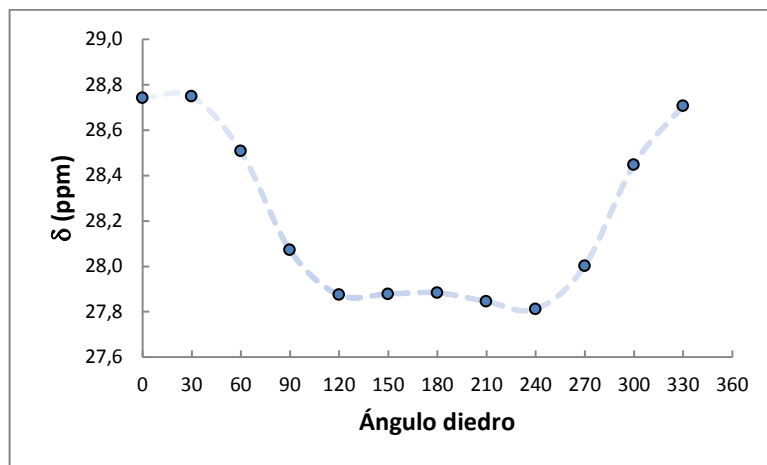


Figura 51 Perfil del desplazamiento químico para protones con el -OPh.

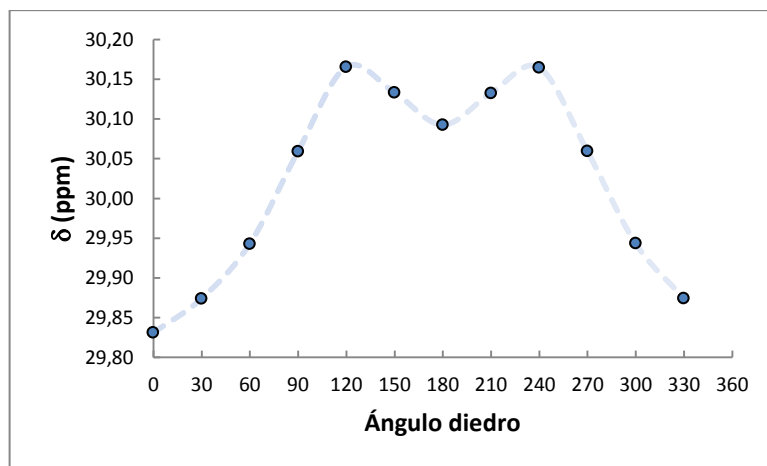


Figura 52 Perfil del desplazamiento químico para protones con el -CHO.

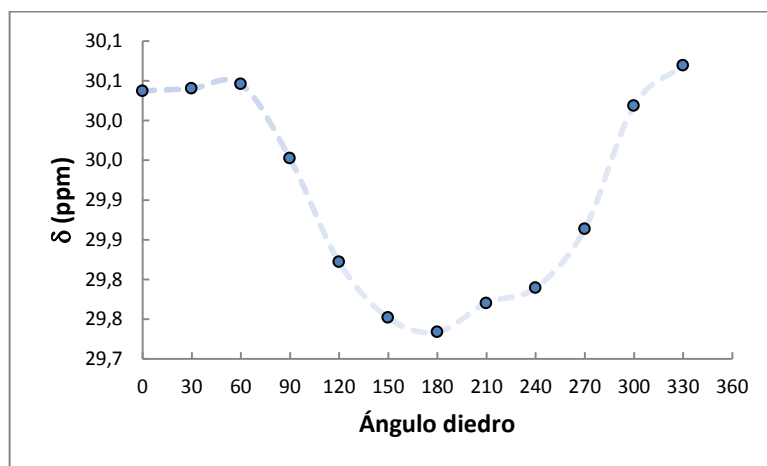


Figura 53 Perfil del desplazamiento químico para protones con el -COCH₃.

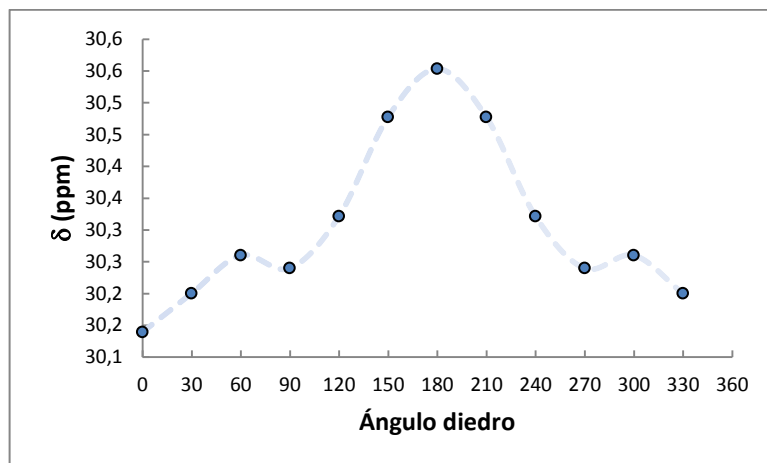


Figura 54 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-COOH$.

Carbonos

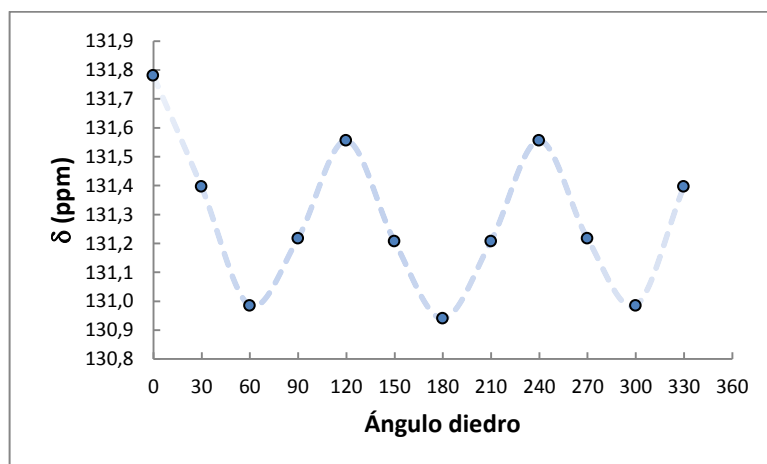


Figura 55 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-OH$.

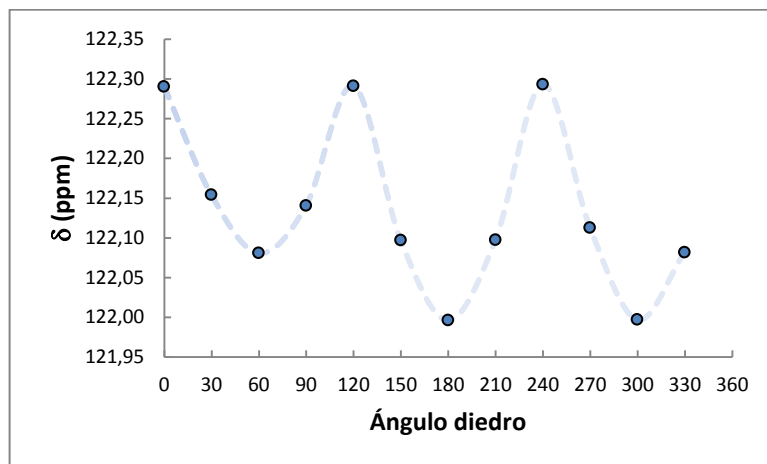


Figura 56 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-OCH_3$.

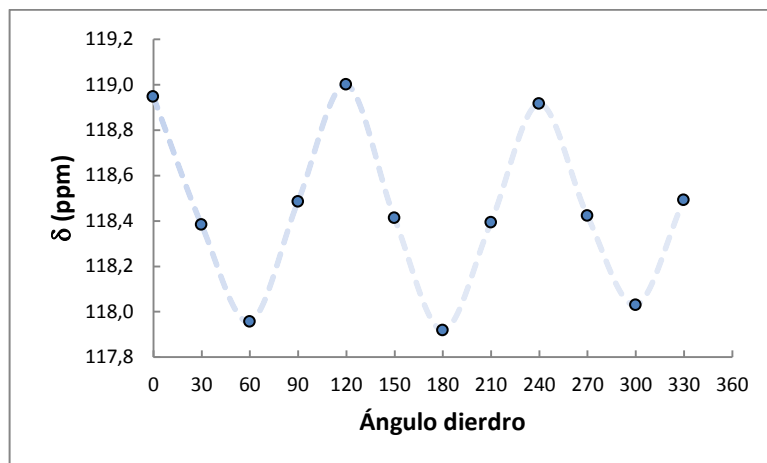


Figura 57 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-OPh$.

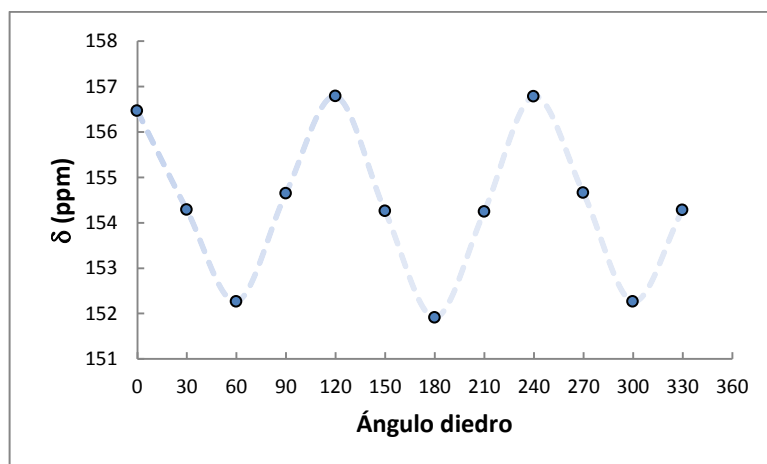


Figura 58 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-CHO$.

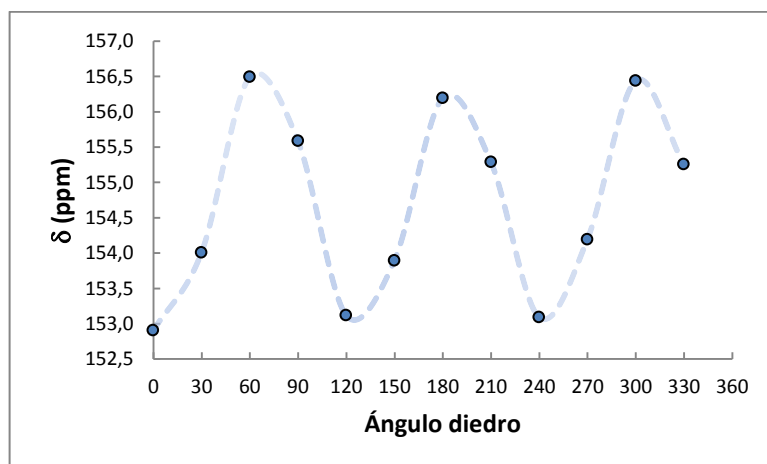


Figura 59 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-COCH_3$.

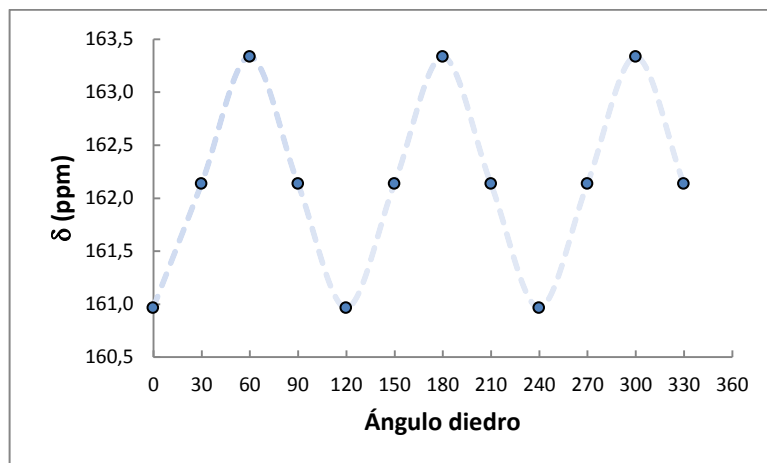


Figura 60 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el -COOH.

Anexo C PERFILES DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO DEL Grupo NOCH

Protones

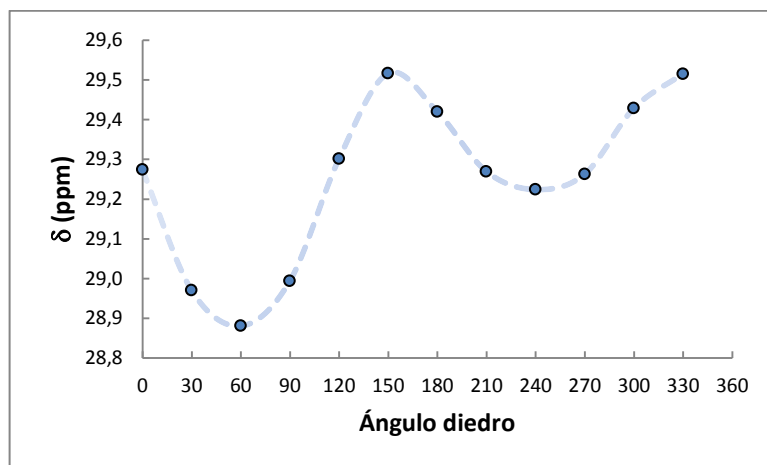


Figura 61 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-NH_2$.

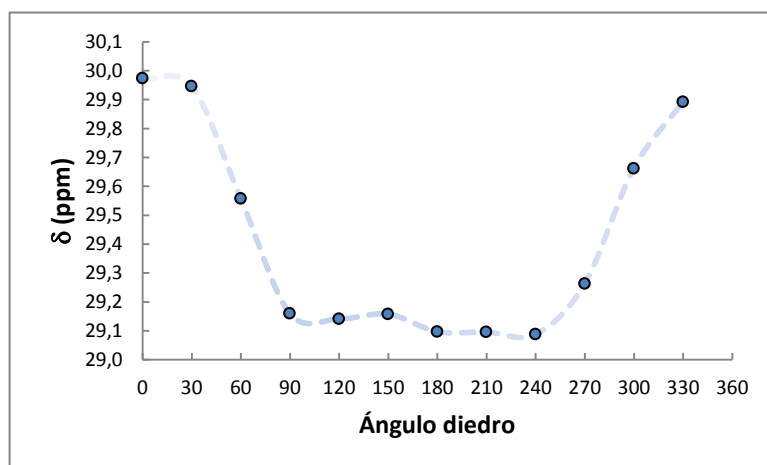


Figura 62 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-NHCH_3$.

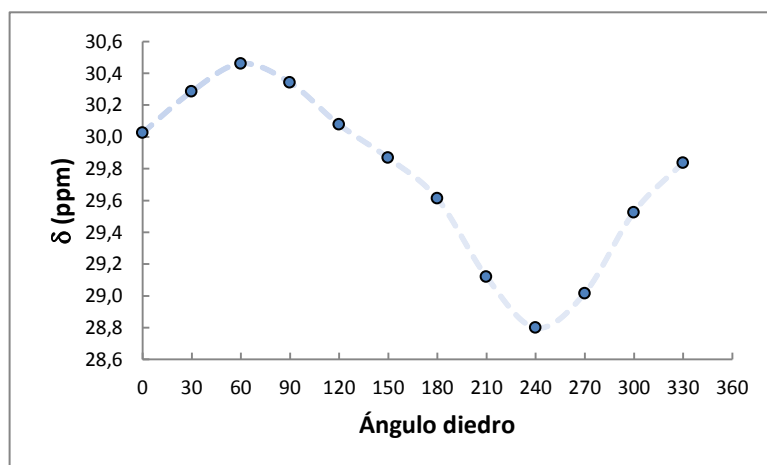


Figura 63 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-N(CH_3)_2$.

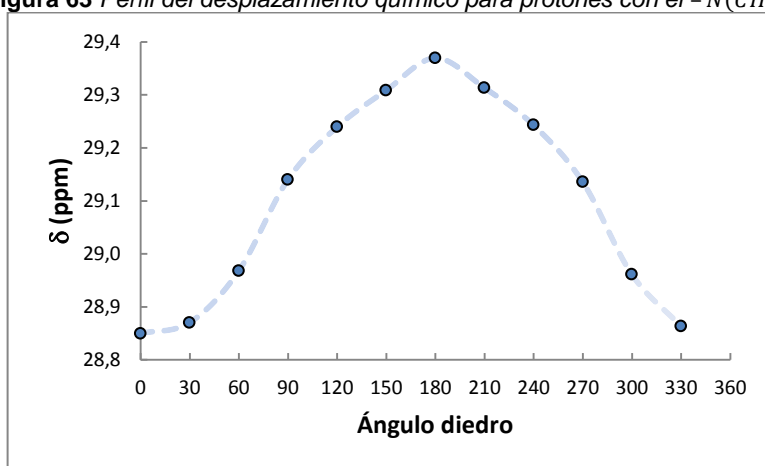


Figura 64 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-NHCOCH_3$.

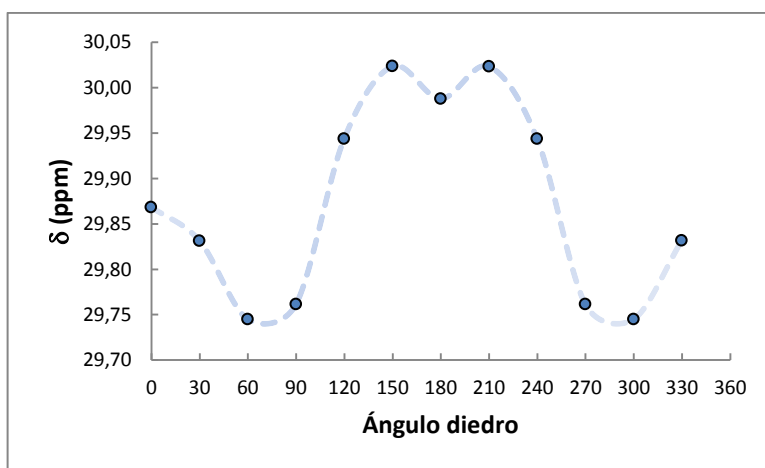


Figura 65 Perfil del desplazamiento químico para protones con el $-CONH_2$.

Carbonos

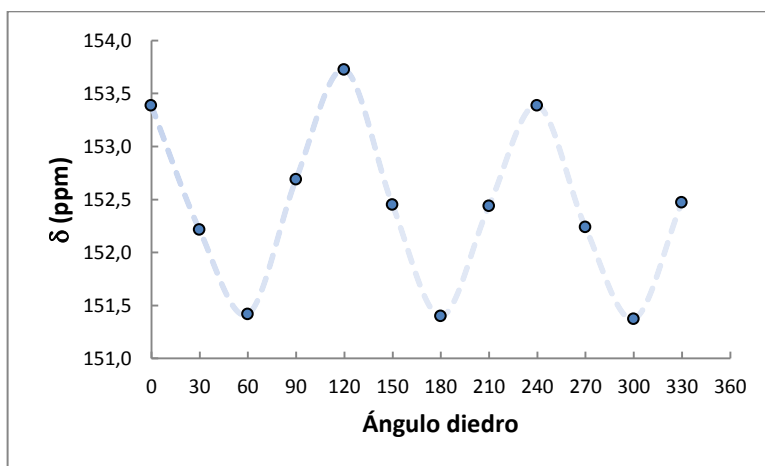


Figura 66 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-NH_2$.

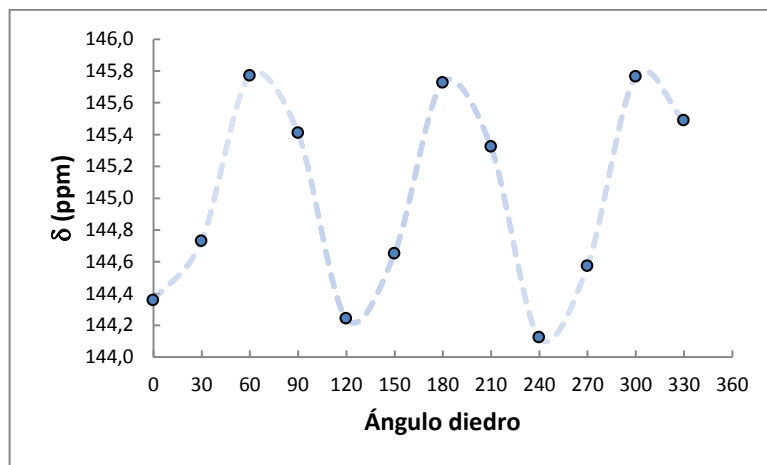


Figura 67 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-NHCH_3$.

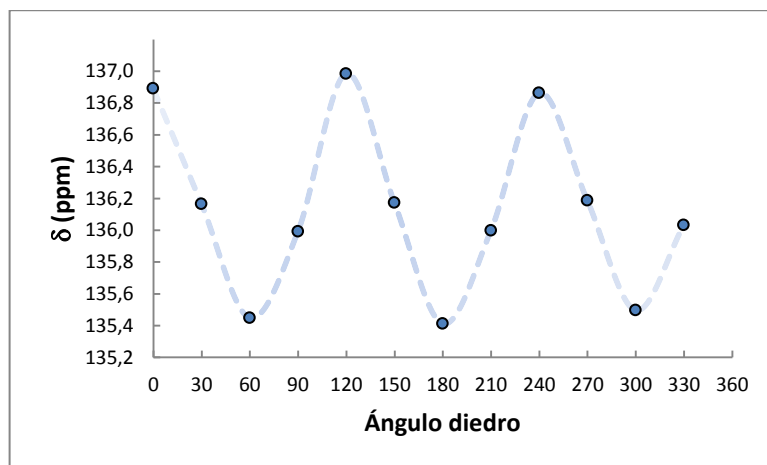


Figura 68 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-N(CH_3)_2$.

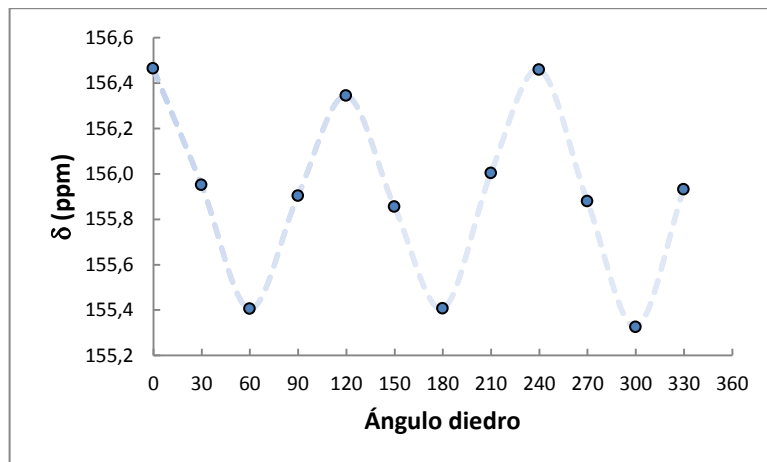


Figura 69 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-NHC(=O)CH_3$.

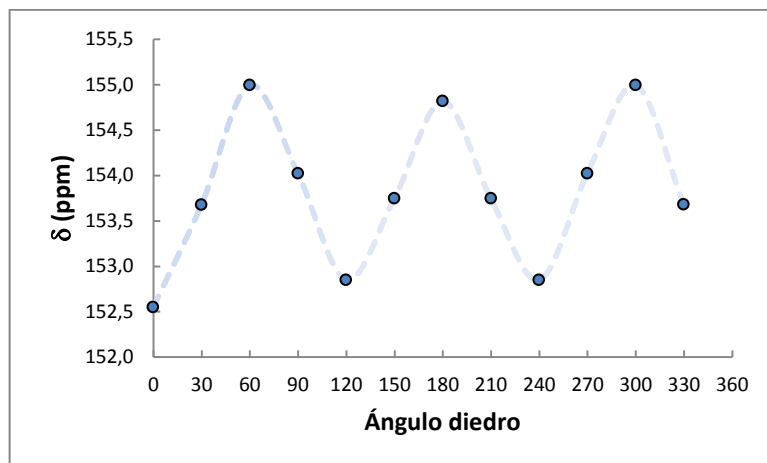
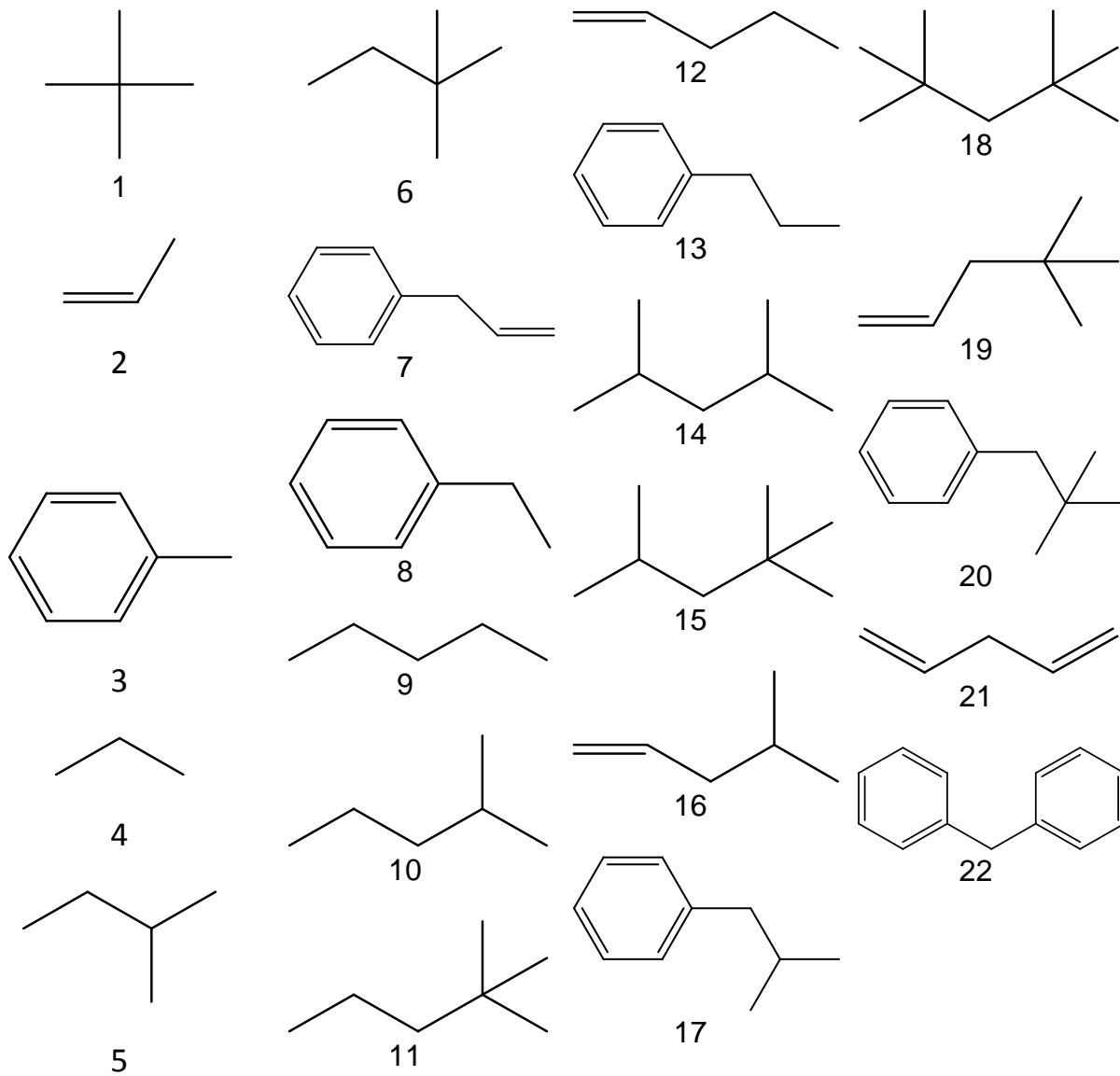
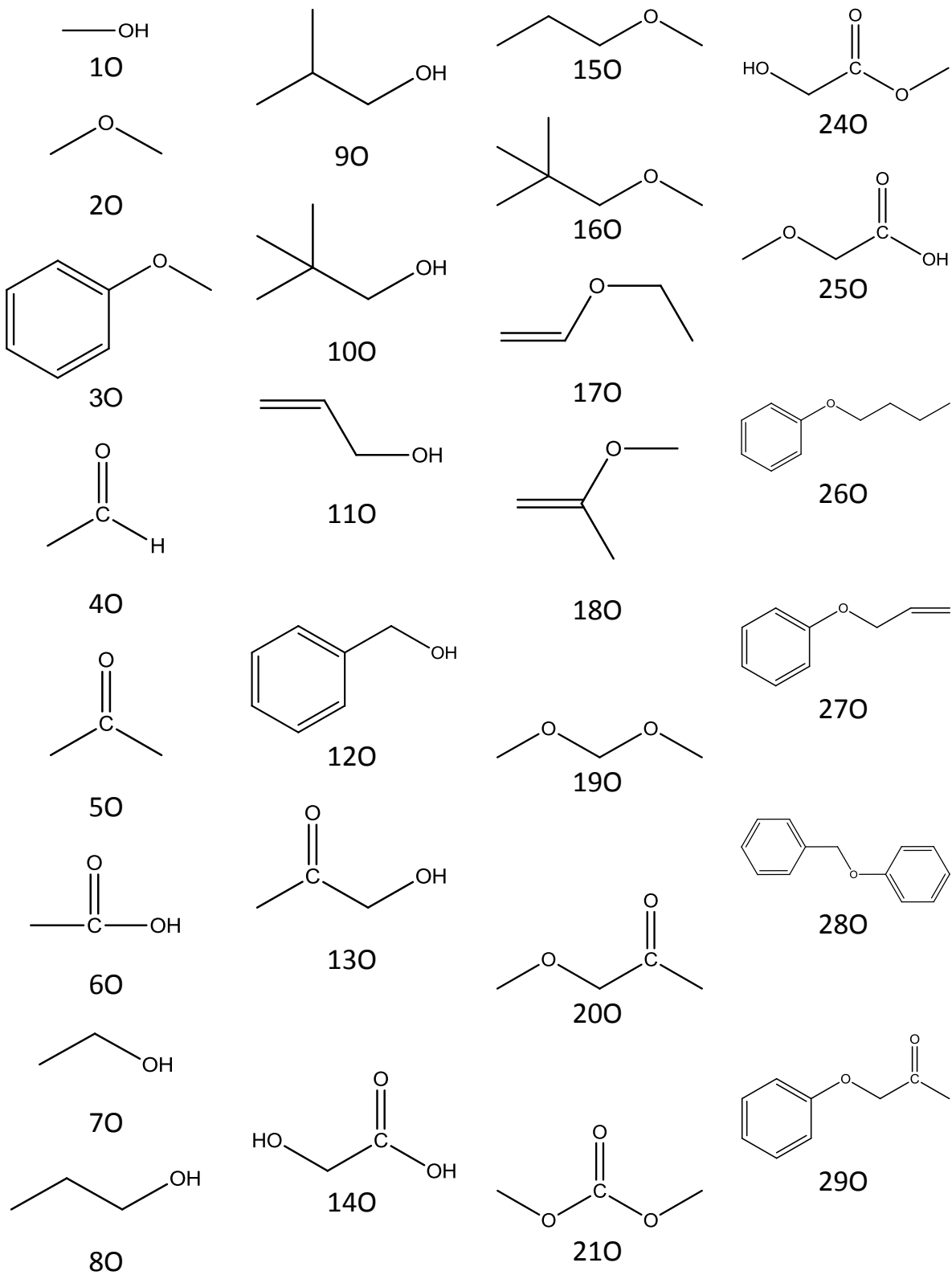


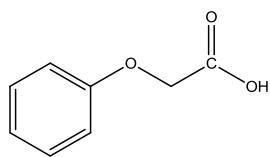
Figura 70 Perfil del desplazamiento químico para carbonos con el $-\text{CONH}_2$.

Anexo D MOLÉCULAS DEL GRUPO CH

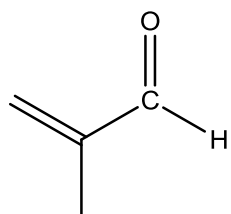


Anexo E MOLÉCULAS DEL GRUPO OCH

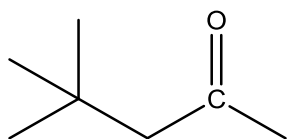




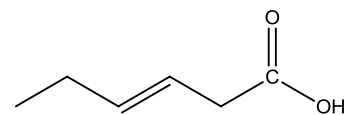
300



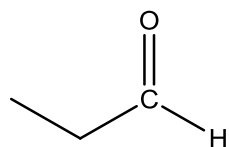
350



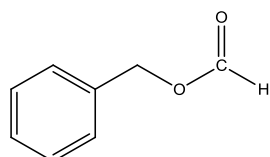
410



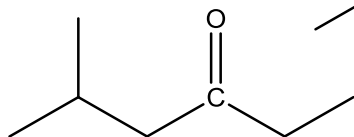
470



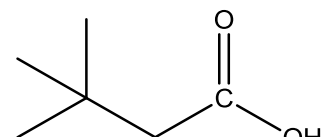
310



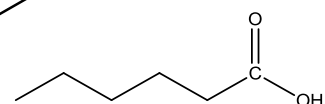
360



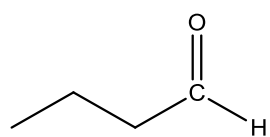
420



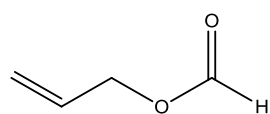
480



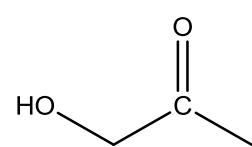
490



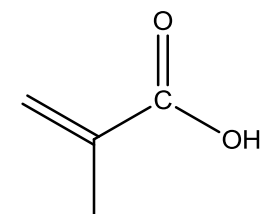
320



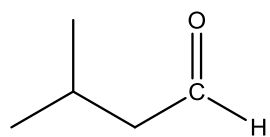
370



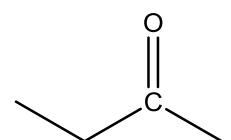
430



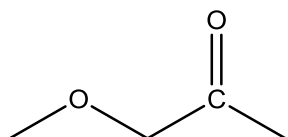
500



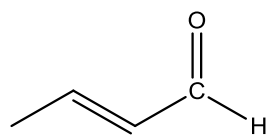
330



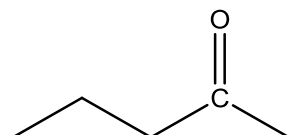
380



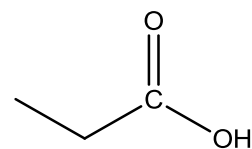
440



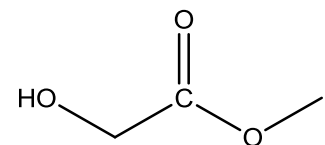
340



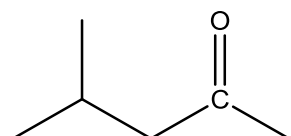
390



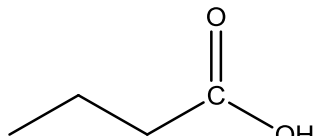
450



510



400



460

Anexo F MOLÉCULAS DEL GRUPO NOCH

