Tesis de doctorado

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO EN LA DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS Y BIOPOLÍMEROS. SOFTWARE Y EXPERIMENTACIÓN

Raquel Santamaría Fernández

Departamento de Química Orgánica

Centro singular de investigación en química biológica y materiales moleculares (CIQUS)

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2015

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Tesis de doctorado

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO EN LA DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS Y BIOPOLÍMEROS. SOFTWARE Y EXPERIMENTACIÓN

Fdo.:_____

Raquel Santamaría Fernández

Departamento de Química Orgánica

Centro singular de investigación en química biológica y materiales moleculares (CIQUS)

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2015

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Los doctores D. Armando Navarro Vázquez, profesor visitante de la Universidad Federal de Pernambuco, D. Víctor M. Sánchez Pedregal, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela, y D. Francisco Javier Sardina López, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela,

INFORMAN:

que el trabajo de Tesis Doctoral titulado "CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO EN LA DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS Y BIOPOLÍMEROS. SOFTWARE Y EXPERIMENTACIÓN", que presenta Dª Raquel Santamaría Fernández, para optar al grado de Doctora en Química Orgánica, ha sido realizado en este departamento bajo nuestra dirección y, considerando que se ha concluido, autorizan su presentación para que pueda ser evaluada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman el presente informe:

Fdo.: Francisco Javier Sardina López Fdo.: Víctor M. Sánchez Pedregal

Fdo.: Armando Navarro Vázquez Fdo.: Raquel Santamaría Fernández

Santiago de Compostela, 12 de noviembre de 2015.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

El trabajo recogido en la presente memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela bajo la dirección de los doctores D. Armando Navarro Vázquez, D. Víctor M. Sánchez Pedregal y D. Francisco Javier Sardina López

Dª Raquel Santamaría Fernández ha sido contratada con fondos a cargo del proyecto **PGIDIT07PXIB209025PR** del *programa xeral de investigación* de la Xunta de Galicia desde 2/6/2008 al 10/8/2009, y a cargo del proyecto **PET2008_0274** del Plan Nacional de I+D+i del Ministerio de Ciencia e Innovación desde el 11/9/2009 al 31/12/2009.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mamá

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos

Tengo que agradecer mucho y a mucha gente que de alguna u otra forma han estado y están a mi lado.

Al prof. Javier Sardina López, al prof. Víctor M. Sánchez Pedregal y al Dr. Armando Navarro Vázquez, mis directores de tesis, por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, por todo lo que he aprendido, por su paciencia y por su inestimable ayuda.

Al Dr. Roberto R. Gil, que hizo que mi estancia en Pittsburgh fuera estupenda, por enseñarme tanto, por ayudarme y animarme en todo momento y sobre todo por esos momentos tan geniales de risas.

Al Dr. Javier Benavente y a los compañeros de dicho laboratorio, porque aunque no hubo buenos resultados aprendí mucha bioquímica y porque tener compañeros de laboratorio le da un color especial.

Mi más sentido agradecimiento a mis padres y a Carolina, que me han dado todo en todos los sentidos de forma incondicional, y porque le dan sentido a todo lo que hago.

Quiero agradecer de forma muy especial a Kike que tanto me apoya, por sus constantes ánimos, por centrarme cuando me pierdo y por ser como es conmigo. No quiero dejarme atrás a la familia Alvear-Arroyo, a Jorge, Fabiola, Micaela, Julia y por supuesto, a Enriqueta, que me hacen sentir uno mas a su lado, por sus palabras de ánimo, de esperanza y por su tremenda ayuda sobre todo en esos días en los que ves todo negro.

También tengo mucho que agradecer a esas personas con quienes tantos y tan buenos momentos he pasado, antes y durante este viaje, y que sin ellos no existiría este momento, a Rocío y Felipe, Emma, Alicia, Marta, Javi, Luz, Roci, Javi y Mery, Eva, Laura, Inma, Mónica, Gayathri, Roberto y Gloria, Juan, Verónica, Alberto y Pili, Alberto y Patricia, Gemma, Ángel y Alcira, Ángel, Unai, Leire y a Kaos.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

SUMMARY

This thesis describes the development and application of new methodologies for the structural analysis of conformationally flexible molecules by using NMR in aligned media.

The use of Residual Dipolar couplings (RDC) is becoming a powerful methodology for the the determination of relative configuration in small organic molecules. However, nowadays its use is mostly limited to rigid or semirigid molecules. It is the purpose of this thesis to investigate, ameliorate and establish the scope and limitations of the so-called single-tensor approximation for the analysis of conformationally flexible molecules.

A modification of SVD equations has been proposed for the treatment of RDC data from methyl, phenyl and methylene groups. This modification was tested in the analysis of 8-phenylmenthol and derivatives thereof, as well as in the analysis of stannyl cyclohexenyl systems and the alkaloid retrorsine. Finally, the performance of the single-tensor approximation was evaluated in the conformational analysis of the quinine alkaloid. It was found that that is a too raw approximation for systems where conformational jumping induce large changes in the global shape and, therefore, more sophisticated approaches will be needed.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMO

Esta tese describe o desenvolvimento e aplicación de novas metodoloxías focadas na análise estrutural de moléculas conformacionalmente flexíbeis mediante o uso da RMN en medios orientados.

O uso dos acoplamentos dipolares residuais (RDC) está converténdose nunha metodoloxía poderosa para a determinación da configuración relativa de moléculas orgánicas pequenas. Porén, hoxe en día o seu uso está limitado a moléculas ríxidas ou semiríxidas. É o propósito desta tese investigar, melhorar e establecer os limites da aproximación de tensor único para a análise de moléculas conformacionalmente flexíbeis.

Propuxemos unha modificación das ecuacións de SVD para o tratamento dos dados de RDC para os grupos metilo, metileno e fenilo. Esta modificación foi testada na análise do 8-fenilmentol e derivados del. Finalmente, avaliamos o desempeño da aproximación de tensor único na análise conformacional do alcaloide de quinina. Encontramos que esta aproximación non pode ser aplicada a sistemas onde a troca conformacional provoca grandes mudanzas na forma global da molécula e sería necesario abordar o problema dun xeito mais sofisticado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

Esta tesis describe el desarrollo y aplicación de nuevas metodologías centradas en el análisis estructural de moléculas conformacionalmente flexibles mediante el uso de la RMN en medios orientados.

El uso de los acoplamientos dipolares residuales (RDC) es hoy en día una metodología poderosa para la determinación de la configuración relativa de moléculas orgánicas pequeñas. Desafortunadamente, su uso está limitado a moléculas rígidas o semirrígidas. Es el propósito de esta tesis investigar, mejorar y establecer límites para el uso de la aproximación del tensor único en el análisis de moléculas conformacionalmente flexibles.

Hemos propuesto una modificación de las ecuaciones de SVD para el tratamiento de los datos de RDC en grupos metilo, metileno y fenilo. Esta modificación ha sido testada en el análisis del 8-fenilmentol y derivados. Finalmente, hemos evaluado el desempeño de la aproximación del tensor único en el análisis conformacional del alcaloide quinina. Hemos encontrado que esta aproximación no puede ser aplicada a sistemas donde los saltos conformacionales provocan grandes cambios en la forma global de la molécula, por lo que sería necesario abordar el problema de un modo más sofisticado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de contenido

Capítulo 0 . Introducción....13
0.1 Interacción dipolar....15
0.2 Acoplamiento dipolar residual (RDC)....16
0.2.1 El acoplamiento dipolar en muestras sólidas y líquidas....16
0.2.2 El Tensor de alineamiento....18
0.2.3 Relación entre los RDC observados y el tensor de alineamiento....22
0.3 Análisis de los RDC: determinación del tensor de alineamiento....24
0.3.1 Ajuste de los RDC experimentales a geometrías candidatas....24
0.3.2 Método SVD: descomposición en valores singulares....25
0.3.3 Evaluación de la calidad del ajuste....26
0.3.4 Tratamiento de errores. Bootstrapping....28
0.4 Métodos de alineamiento molecular....30
0.4.1 Orientación basada en la susceptibilidad magnética....30
0.4.2 Orientación con medios de alineamiento....32
0.4.3 Comprobación experimental del alineamiento....38
0.5 Espectroscopía de RMN: medida experimental de los RDC....39
0.5.1 Espectro 1D 13C acoplado: C-gated-decoupled....39
0.5.2 Espectros HSQC acoplados....41
0.5.3 Acoplamientos CH a larga distancia....47
0.6 Algunas aplicaciones de los RDC a la determinación estructural....47
0.6.1 Configuración de C quirales y de H diastereotópicos....47
0.6.2 Medios de alineamiento quirales: diferenciación enantiomérica y configuración absoluta....48
0.6.3 Signo de la constante de acoplamiento escalar....49
0.7 RDC en moléculas con flexibilidad conformacional....49
0.8 Objetivos....51
Capítulo 1 . Análisis de RDC en moléculas con movilidad interna. Aplicación al 8-fenilmentol....53
1.1 Introducción....53
1.1.1 Molécula modelo: 8-fenilmentol (8pm)....54
1.2 Objetivos....56
1.3 Teoría....56
1.3.1 Promediado de RDC equivalentes....57
1.3.2 Construcción del sistema de ecuaciones para el tratamiento de RDC equivalentes....59
1.3.3 Movilidad conformacional. Aproximación del tensor común o Tensor Único....61
1.4 Resultados y discusión....64
1.4.1 Cálculos computacionales....64
1.4.2 Espectroscopía de RMN del 8PM en medio isótropo....66
1.4.3 Espectroscopía de RMN de 8PM en medio orientado....68
1.4.4 Ajuste de los RDC: metilenos no promediados....72
1.4.5 Reevaluación de las suposiciones del modelo....78
1.4.6 Ajuste de los RDC: orientación "Super2", metilenos no promediados....79
1.4.7 Ajuste de los RDC: metilenos promediados....80
1.4.8 Tensor de alineamiento....82
1.5 Sección experimental....83
1.5.1 Preparación de muestras orientadas en PELG....83
1.5.2 Espectroscopía de RMN....84
1.5.3 Cálculos computacionales del 8-fenilmentol....84
1.5.4 Ajuste de los RDC....85

1.6 Conclusiones....86
Capítulo 2 . Análisis conformacional del 8-fenilmentol en geles de PDMS....89
2.1 Introducción....89
2.2 Objetivos....90
2.3 Resultados y Discusión....90
2.3.1 Espectroscopía de RMN de 8pm orientado en geles de Pdms/Cloroformo....90
2.3.2 Ajustes de los RDC del gel PDMS-200....93
2.3.3 Ajustes de los RDC del gel PDMS-480....94
2.3.4 Comparación del alineamiento del 8pm en el cristal líquido de PELG y los geles de PDMS....95
2.4 Conclusiones....96
2.5 Sección experimental....97
2.5.1 Preparación de muestras orientadas en PDMS (método SAG)....97
2.5.2 Espectroscopía de RMN....97
2.6 Apéndice: tablas y gráficas de ajustes de RDC....99
2.6.1 Ajustes de RDC de PDMS-200....99
2.6.2 Ajustes de RDC de PDMS-480....101
2.6.3 Gráficas de dispersión de RDC calculados frente a experimentales....103
Capítulo 3 . Análisis de RDC de derivados del 8-fenilmentol....105
3.1 Introducción: ésteres del 8-fenilmentol....105
3.2 Objetivos....106
3.3 Resultados y discusión: phQ (2)....106
3.3.1 Cálculos computacionales (phQ)....106
3.3.2 Espectroscopía de RMN del derivado quinolina (phQ)....109
3.3.3 Ajustes de los RDC de phQ....111
3.4 Resultados y discusión: phP (3)....114
3.4.1 Cálculos computacionales....114
3.4.2 Espectroscopía de RMN de phP (3)....115
3.4.3 Ajustes de los RDC de phP....117
3.5 Comparación del alineamiento de 8pm y derivados....119
3.6 Sección experimental....120
3.6.1 Alineamiento de los ésteres en PDMS....120
3.6.2 Espectroscopía de RMN....120
3.6.3 Cálculos computacionales....121
3.6.4 Ajustes de los RDC....121
3.7 Conclusiones....122
3.8 Apéndice: tablas completas de ajustes de RDC....123
3.8.1 Fenilmentolquinolina (phQ)....123
3.8.2 Fenilmentolpiridil (phP)....125
Capítulo 4 . Determinación de la configuración relativa del intermedio BBC3 mediante RDC....127
4.1 Introducción....127
4.2 Objetivos....129
4.3 Resultados y discusión....130
4.3.1 Cálculos computacionales....130
4.3.2 Espectroscopía de RMN de BBC3 en medio isótropo....131
4.3.3 Espectroscopía de RMN de BBC3 en medio orientado....132
4.3.4 Ajustes de los RDC con promediado de metilenos....133
4.4 Sección experimental....136
4.4.1 Preparación de la muestra alineada....136
4.4.2 Cálculos computacionales....136
1.3.2 Espectroscopía de RMN....136

4.5 Conclusiones....137
Capítulo 5 . Análisis Estructural Semiautomático de Retrorsina mediante Acoplamientos Dipolares Residuales....139
5.1 Introducción....139
5.2 Objetivos....141
5.3 Resultados y discusión....141
5.3.1 Análisis estructural automático de retrorsina....141
5.3.2 Dicroismo circular....145
5.3.3 Espectroscopía de RMN en medio isótropo....147
5.3.4 Espectroscopía de RMN en medio orientado....147
5.4 Sección experimental....149
5.4.1 Preparación de retrorsina orientada en DMSO-d6....149
5.4.2 Modelado molecular y análisis de RDC....150
5.4.3 Espectroscopía de RMN....151
5.5 Conclusiones....151
Capítulo 6 . Análisis conformacional de quinina mediante RDC....153
6.1 Introducción....153
6.1.1 La molécula de quinina....153
6.1.2 Antecedentes del estudio estructural de QNN....155
6.2 Objetivos....157
6.3 Resultados y discusión....157
6.3.1 Espectroscopía de RMN....159
6.4 Sección experimental....167
6.4.1 Preparación de muestras orientadas de quinina....167
6.4.2 Espectroscopía de RMN....167
6.4.3 Cálculos computacionales de quinina....168
6.5 Conclusiones....168
Conclusions....169
Bibliografía....171

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Índice de tablas

Tabla 0.1....37
Tabla 1.1....65
Tabla 1.2....66
Tabla 1.3....66
Tabla 1.4....67
Tabla 1.5....67
Tabla 1.6....70
Tabla 1.7....73
Tabla 1.8....75
Tabla 1.9....75
Tabla 1.10....75
Tabla 1.11....77
Tabla 1.12....77
Tabla 1.13....79
Tabla 1.14....79
Tabla 1.15....80
Tabla 1.16....81
Tabla 1.17....81
Tabla 1.18....82
Tabla 1.19....82
Tabla 2.1....92
Tabla 2.2....93
Tabla 2.3....94
Tabla 2.4....94
Tabla 2.5....99
Tabla 2.6....99
Tabla 2.7....99
Tabla 2.8....99
Tabla 2.9....100
Tabla 2.10....100
Tabla 2.11....100
Tabla 2.12....100
Tabla 2.13....101
Tabla 2.14....101
Tabla 2.15....101
Tabla 2.16....101
Tabla 2.17....102
Tabla 2.18....102
Tabla 2.19....102
Tabla 2.20....102
Tabla 3.1....107
Tabla 3.2....108
Tabla 3.3....109
Tabla 3.4....110
Tabla 3.5....113
Tabla 3.6....115
Tabla 3.7....116
Tabla 3.8....119
Tabla 3.9....123
Tabla 3.10....123

Tabla 3.11....123
Tabla 3.12....123
Tabla 3.13....124
Tabla 3.14....124
Tabla 3.15....124
Tabla 3.16....124
Tabla 3.17....125
Tabla 3.18....125
Tabla 4.1....131
Tabla 4.2....132
Tabla 4.3....133
Tabla 4.4....134
Tabla 5.1....142
Tabla 5.2....146
Tabla 5.3....147
Tabla 5.4....149
Tabla 6.1....159
Tabla 6.2....160
Tabla 6.3....160
Tabla 6.4....161
Tabla 6.5....163
Tabla 6.6....163
Tabla 6.7....164
Tabla 6.8....166
Tabla 6.9....167

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de figuras

Figura 0.1....13
Figura 0.2....14
Figura 0.3....15
Figura 0.4....16
Figura 0.5....17
Figura 0.6....19
Figura 0.7....19
Figura 0.8....25
Figura 0.9....27
Figura 0.10....29
Figura 0.11....33
Figura 0.12....34
Figura 0.13....35
Figura 0.14....35
Figura 0.15....36
Figura 0.16....36
Figura 0.17....38
Figura 0.18....38
Figura 0.19....40
Figura 0.20....40
Figura 0.21....40
Figura 0.22....41
Figura 0.23....42
Figura 0.24....42
Figura 0.25....42
Figura 0.26....43
Figura 0.27....43
Figura 0.28....44
Figura 0.29....44
Figura 0.30....45
Figura 0.31....45
Figura 0.32....45
Figura 0.33....46
Figura 0.34....46
Figura 0.35....47
Figura 0.36....48
Figura 0.37....48
Figura 1.1....54
Figura 1.2....55
Figura 1.3....55
Figura 1.4....56
Figura 1.5....57
Figura 1.6....58
Figura 1.7....63
Figura 1.8....65
Figura 1.9....68
Figura 1.10....69
Figura 1.11....69
Figura 1.12....71
Figura 1.13....71

Figura 1.14....71
Figura 1.15....71
Figura 1.16....73
Figura 1.17....76
Figura 1.18....81
Figura 1.19....83
Figura 1.20....83
Figura 1.21....83
Figura 2.1....91
Figura 2.2....91
Figura 2.3....92
Figura 2.4....95
Figura 2.5....95
Figura 2.6....96
Figura 2.7....103
Figura 2.8....103
Figura 2.9....104
Figura 2.10....104
Figura 3.1....106
Figura 3.2....107
Figura 3.3....107
Figura 3.4....109
Figura 3.5....111
Figura 3.6....111
Figura 3.7....112
Figura 3.8....114
Figura 3.9....114
Figura 3.10....115
Figura 3.11....117
Figura 3.12....117
Figura 3.13....118
Figura 3.14....118
Figura 3.15....119
Figura 4.1....128
Figura 4.2....128
Figura 4.3....128
Figura 4.4....129
Figura 4.5....130
Figura 4.6....130
Figura 4.7....131
Figura 4.8....131
Figura 4.9....132
Figura 4.10....133
Figura 4.11....134
Figura 4.12....135
Figura 4.13....136
Figura 5.1....140
Figura 5.2....140
Figura 5.3....141
Figura 5.4....142
Figura 5.5....143
Figura 5.6....144

Figura 5.7.....144
Figura 5.8.....145
Figura 5.9.....147
Figura 5.10.....148
Figura 5.11.....149
Figura 6.1.....154
Figura 6.2.....155
Figura 6.3.....156
Figura 6.4.....156
Figura 6.5.....157
Figura 6.6.....158
Figura 6.7.....158
Figura 6.8.....161
Figura 6.9.....161
Figura 6.10.....162
Figura 6.11.....165
Figura 6.12.....165
Figura 6.13.....166

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

LISTADO DE ABREVIATURAS

B_0	Campo magnético externo
B3LYP	*Becke/Lee-Yang-Parr funcional*
CLIP-HSQC	*Clean in-phase HSQC*
CSA	*Chemical Shift Anisotropy*
C-gd	*Gated decoupled* ^{13}C
DFT	Density Functional Theory
GIAO	*Gauge-independent Atomic Orbitals*
IEF-PCM	*Integral Equation Formalism, Polarizable Continuum Model*
IPCM	*Isodensity Polarizable Continuum Model*
kGy	*kilo Gray*, unidad para la absorción de radiación ionizante
kpt	kpt = 1024 pt
MM	Mecánica molecular
MP	*Møller-Plesset*
PCM	*Polarizable Continuum Model*
PBLG	*Poli-γ-bencil-L-glutamato*
PDMS	Polidimetilsiloxano
PELG	*Poli-γ-etil-L-glutamato*
PMMA	Polimetilmetacrilato
pt	*puntos del dominio de tiempo (FID) o de frecuencias (espectro)*
RDC	*Residual Dipolar Couplings*
RMSD	*Root Mean Square Deviation*
QM/MM	*Quantum Mecanics/Molecular Mechanics*
SAG	*Strained Aligning Gel*
SVD	*Singular Value Decomposition*
VT-NMR	*Variable Temperature NMR*

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo 0 . Introducción

La resonancia magnética nuclear (RMN) es, hoy en día, la principal técnica empleada para determinar la constitución, configuración y conformación de las moléculas orgánicas en disolución. La determinación de la constitución se basa principalmente en el análisis de los desplazamientos químicos y las correlaciones por acoplamiento escalar homonuclear (COSY, TOCSY) o heteronuclear (HSQC, HMBC y sus variantes).[1] Una vez conocida la constitución molecular, la determinación de la configuración y conformación se basa principalmente en el análisis de las constantes de acoplamiento escalar (J) y del efecto Overhauser nuclear (NOE).[2-4] Los acoplamientos escalares más utilizados son los vecinales ($^3J_{HH}$ y $^3J_{CH}$) debido a su dependencia del ángulo diedro que forman los enlaces covalentes de los núcleos observados. El análisis de las intensidades de NOE proporcionan una estimación de las distancias internucleares H–H (Figura 0.1).[5, 6] Aun reconociendo el éxito de esta metodología, existen numerosas situaciones en que estos datos experimentales no son suficientes para resolver el problema en cuestión. En moléculas flexibles con muchos grados de libertad, suele ocurrir que el número de valores de ^3J y NOE que se pueden medir experimentalmente es, en la práctica, insuficiente. El problema se agrava si la molécula o fragmento tiene pocos protones debido a la presencia de insaturaciones o heteroátomos.

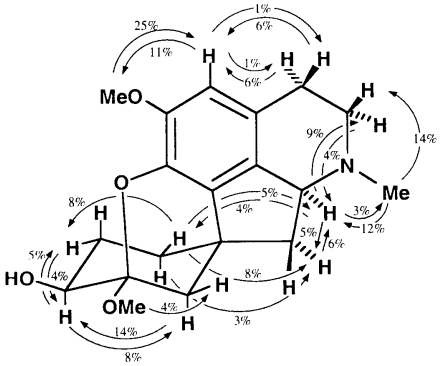


Figura 0.1: Ejemplo de uso del NOE para la determinación estructural del alcaloide (–)-misramine.[7]

Los parámetros clásicos ^{3}J y NOE proporcionan información estructural de carácter *local*, entendiendo por local que establecen relaciones geométricas entre parejas de núcleos que están cercanos entre ellos. Esto permite definir la geometría de pequeños fragmentos moleculares que luego se ensamblan de forma secuencial. En ocasiones la información de carácter local de estos dos parámetros de RMN no se puede usar para establecer correlaciones entre núcleos más separados debido a la ruptura de la secuencia de información (Figura 0.2).[8, 9] Este problema se puede solventar en ocasiones con el uso de los *acoplamientos dipolares residuales* (RDC, *residual dipolar couplings*). Como se explicará más adelante (sección 0.3), los RDC proporcionan información estructural de carácter *global* o *no local*, ya que las relaciones angulares definidas por los RDC se ajustan *simultáneamente* en toda la molécula y no de forma secuencial o fragmento a fragmento.

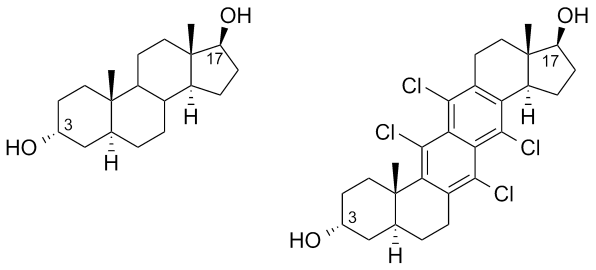


Figura 0.2: Mientras que en la molécula de la izquierda se pueden relacionar secuencialmente los espines de C3 a C17 a través del acoplamiento escalar, en la molécula de la derecha existe un fragmento magnéticamente inactivo que lo imposibilita.

La introducción de los acoplamientos dipolares residuales (RDC) para el estudio estructural de moléculas pequeñas es relativamente reciente.[10-14] Los avances han ido en general por detrás de su aplicación a proteínas en disolución[15, 16], debido principalmente a la dificultad de conseguir grados de alineamiento pequeños.

En rigor, el uso de los acoplamientos dipolares de moléculas pequeñas en medios orientados no es nuevo y se remonta al trabajo pionero de Saupe y Englert en 1963, donde estudiaron benceno en fase líquida cristalina.[17] En estas fases el alineamiento observado es fuerte (del orden de los 100 Hz o más) haciendo difícil el análisis de los RDC salvo para casos muy concretos de moléculas sencillas y/o simétricas.[18] En estas condiciones los espectros son muy complejos, debido principalmente al acoplamiento fuerte originado por el alto grado de alineamiento (Figura 0.3), lo que impide su uso práctico para la determinación de la estructura o geometría de moléculas en general. Esta fue la situación hasta finales de los años 1990, en que se introdujeron los medios de alineamiento débil, donde los RDC observados son del orden de los acoplamientos escalares (~ 10^0 - 10^2 Hz), posibilitando una interpretación más directa en la resolución de problemas estructurales de interés práctico. Los ejemplos iniciales fueron con biomoléculas, carbohidratos, ácidos nucleicos y proteínas.[16, 19-21] Desde entonces se han ido desarrollando otros medios de alineamiento para obtener grados de alineamiento más débil, al tiempo que se progresaba en los métodos de interpretación de los datos. La aplicación a moléculas orgánicas pequeñas tuvo que esperar hasta que se descubrieron medios capaces de inducir un grado de alineamiento débil en este tipo de compuestos, cuyos requerimientos son diferentes de las proteínas o ácidos nucleicos. No fue hasta 2003 que se propuso el primer análisis configuracional en moléculas orgánicas.[10, 11, 22]

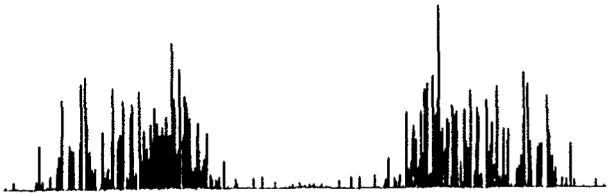


Figura 0.3: Espectro de ^{1}H RMN en la fase nemática de 4,4'-diclorobifenil (DCB).[23]

En la primera parte de esta *Introducción* se presenta brevemente el origen del acoplamiento dipolar y el formalismo matemático para la interpretación de los RDC. Después se revisan los métodos de alineamiento de moléculas orgánicas, los métodos de RMN para medir acoplamientos y, finalmente, algunas aplicaciones.

0.1 INTERACCIÓN DIPOLAR

La interacción dipolo-dipolo entre los espines nucleares de una molécula es el origen de la multiplicidad o estructura fina de los espectros de RMN. Hay que distinguir entre dos tipos de interacción dipolar: directa e indirecta.

La *interacción dipolar indirecta o acoplamiento escalar J* se debe a la interacción entre los momentos dipolares magnéticos de electrones y núcleos de una molécula, que se propaga a través de los enlaces covalentes de la molécula. El acoplamiento indirecto es independiente del campo magnético externo B_0 y depende del producto de los espines nucleares,

$$\hat{H}_J = 2\pi J_{IS} \boldsymbol{I}_I \boldsymbol{I}_S \tag{0.1}$$

donde H es el operador hamiltoniano en unidades rad/s, J_{IS} es la constante de acoplamiento dipolar indirecta, e $\boldsymbol{I}_I$ e $\boldsymbol{I}_S$ son los operadores de momento angular para los espines nucleares I y S.

La *interacción dipolar directa o acoplamiento dipolar D* se produce entre cada pareja de espines nucleares directamente a través de espacio, es decir, sin estar mediada por los enlaces covalentes. Esta interacción depende de la distancia internuclear y de la orientación del vector internuclear respecto al campo magnético externo. En el caso heteronuclear, el hamiltoniano para dos espines nucleares I y S viene dado por

$$\hat{H}_{DD} = 2\pi\ D_{IS}\ \boldsymbol{I}_z \boldsymbol{S}_z \tag{0.2}$$

donde $\boldsymbol{I}_z$ y $\boldsymbol{S}_z$ son los momentos nucleares de los espines I y S, y D_{IS} es el valor del acoplamiento dipolar, que viene definido por

$$D_{IS} = \frac{\kappa}{r_{IS}^3} \frac{\left(3\cos^2\theta_{IS} - 1\right)}{2} \tag{0.3}$$

donde r_{IS} es la distancia internuclear, θ_{IS} es el ángulo que forman los vectores del campo B_0 y r_{IS}. La constante κ engloba las constantes giromagnéticas (γ) de los espines I y S, la constante de Planck reducida ($\hbar$) y la permeabilidad del vacío (μ_0) Figura 0.4

$$\kappa = \frac{-\gamma_I \gamma_S \mu_0 \hbar}{4\pi^2} \tag{0.4}$$

Para sistemas homonucleares, el hamiltoniano viene dado por la siguiente ecuación, donde la etiqueta L se refiere al sistema de coordenadas del laboratorio

$$\hat{H} = 2\pi D_{IS}\left(\boldsymbol{I}_{zL}\boldsymbol{S}_{zL} - \frac{1}{2} I_{xL} S_{xL} - \frac{1}{2} I_{yL} S_{yL}\right) \tag{0.5}$$

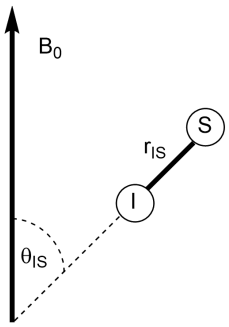


Figura 0.4: Definición de θ_{IS} y r_{IS} en la interacción dipolar. B_0 es el campo magnético externo.

0.2 ACOPLAMIENTO DIPOLAR RESIDUAL (RDC)

0.2.1 EL ACOPLAMIENTO DIPOLAR EN MUESTRAS SÓLIDAS Y LÍQUIDAS

Caso estático

En un sólido en polvo estático, la muestra contiene moléculas en todas las orientaciones posibles. Teniendo en cuenta que el acoplamiento dipolar I–S depende de la orientación del vector internuclear respecto al campo magnético, la frecuencia de transición de cada molécula toma un valor diferente dado por la ecuación (0.6), en el rango de los kHz. No todos los valores del acoplamiento D_{IS} son igual de probables, ya que no todas las orientaciones del vector I–S lo son. La intensidad de cada frecuencia es proporcional al número de moléculas con su vector IS formando un ángulo θ_{IS} con el campo B_0. Así, el acoplamiento dipolar en estado sólido da lugar al *doblete de Pake* (Figura 0.5).

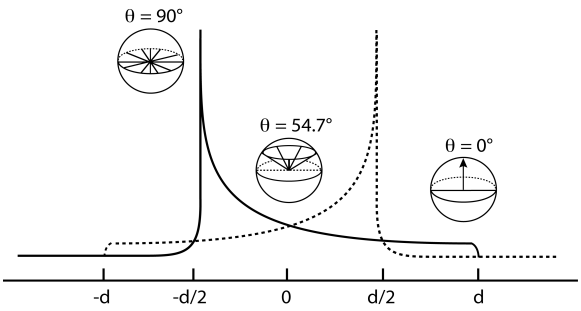


Figura 0.5: Doblete de Pake para un espín I acoplado dipolarmente a un segundo espín S. El símbolo *d* es el desdoblamiento máximo de la frecuencia de resonancia.

Concretamente, en el caso heteronuclear, para cada ángulo θ_{IS} la frecuencia de la transición del espín I es

$$\nu_I = \nu_{I,0} \pm \frac{3}{4}\frac{\kappa}{r_{IS}^3}\left(3\cos^2\theta_{IS} - 1\right) \qquad (0.6)$$

donde ν_I es la frecuencia de la transición del espín I acoplado, y $\nu_{I,0}$ es su desplazamiento químico. La frecuencia de la transición coincide con el desplazamiento químico cuando toma el valor del ángulo mágico, $\theta_{IS} \approx 54.7º$, ya que $(3\cos^2\theta_{mágico} - 1) = 0$.

La intensidad de cada transición puede intuirse si expresamos el vector intenuclear r_{IS} en coordenadas esféricas (Figura 0.6) y nos fijamos en la Figura 0.5. Al aumentar el ángulo cenital θ de 0º a 90º, también aumenta la longitud de la circunferencia que se obtiene al variar el ángulo azimutal φ de 0º a 360º. Precisamente, la distribución de probabilidad $p(\theta_{IS})$ de las orientaciones del vector I–S es proporcional a dicha circunferencia [$p(\theta_{IS}) = sen(\theta_{IS})$].

Caso dinámico: líquido isótropo (movilidad molecular no restringida)

En RMN de líquidos, en cambio, no se observa este desdoblamiento en forma de doblete de Pake (Figura 0.5). Esto se debe a que θ_{IS} está constantemente cambiando en cada una de las moléculas debido a su rápida reorientación durante el experimento, lo que hace que se observe el *promedio temporal* del acoplamiento, que es cero (ecuación (0.7)). Matemáticamente se puede expresar como la integral sobre todos los valores que toma θ_{IS} Ø $[0, \pi)$ a lo largo del tiempo:

$$\overline{\left(3\cos^2\theta_{IS} - 1\right)} = \int_0^{\pi}\left(3\cos^2\theta_{IS} - 1\right)\sin\theta_{IS}\,d\theta = 0 \quad \Rightarrow \overline{D^{iso}} = 0 \qquad (0.7)$$

Caso dinámico: líquido anisótropo (movilidad molecular restringida)

Si por alguna razón el movimiento molecular no es completamente isótropo, la distribución de probabilidad $p(\theta_{IS})$ tendrá otra forma. Según sea esta distribución, habrá casos en que el promedio temporal del acoplamiento dipolar no sea nulo (ecuación (0.8)). En este caso se observará una fracción del acoplamiento total, que se denomina acoplamiento dipolar *residual* (RDC, por *residual dipolar coupling*). El RDC conserva la misma información estructural que el acoplamiento original (orientación del vector r_{IS}), solo que su valor está escalado de forma proporcional dependiendo del grado de orientación molecular (valores

típicos son el 0.01–0.1 % del acoplamiento dipolar máximo). Los métodos para inducir alineamiento molecular se explican más adelante (Sección 0.4).

$$\overline{\left(3\cos^2\theta_{IS}-1\right)} \neq 0 \quad \Rightarrow \quad \overline{D^{aniso}} \neq 0 \tag{0.8}$$

Hay que tener en cuenta que el tensor de acoplamiento escalar, contiene una contribución *isótropa* y otra *anisótropa*. La componente isótropa no se anula en condiciones de movilidad molecular no restringida (condiciones isótropas) ya que se propaga a través de los enlaces químicos y es independiente de la orientación respecto al campo estático. En cambio, la contribución anisótropa se cancela en condiciones de movilidad isótropa y solo reaparece en medios orientados, de forma análoga al acoplamiento directo. No obstante, suele despreciarse, ya que es de magnitud insignificante cuando se compara con el acoplamiento dipolar directo, especialmente para los acoplamientos más relevantes C–H o H–H.

0.2.2 El Tensor de alineamiento

Para calcular la relación entre el acoplamiento dipolar y la geometría molecular, es conveniente introducir el *tensor de alineamiento*. Supongamos una molécula rígida, donde la distancia r_{IS} es constante, de forma que la dependencia del acoplamiento D_{IS} con el tiempo es solamente debida al movimiento rotacional de la molécula (el tratamiento de moléculas flexibles se discute en la Sección 0.7). Consideraremos dos sistemas de referencia, uno estático o de laboratorio y otro interno a la molécula (*L*, laboratorio; *M*, molecular). El sistema de coordenadas interno de la molécula puede elegirse arbitrariamente y está fijo dentro de ella, experimentando todos los movimientos de la molécula a medida que rota sobre sí misma. La orientación del vector internuclear r_{IS} en la molécula rígida se puede describir en el sistema de coordenadas del laboratorio (Figura 0.6), donde el campo magnético externo apunta en la dirección del eje Z, mientras que la orientación del vector r_{IS} va cambiando a medida que la molécula rota en disolución. También es posible describirlo desde el sistema de referencia solidario con la molécula, en el que el vector internuclear r_{IS} mantiene su orientación constante, mientras que el vector del campo B_0 se reorienta con el movimiento molecular.

En cualquier caso, el término angular θ y por tanto el acoplamiento dipolar D_{IS} son dependientes del tiempo. El acoplamiento dipolar promedio en el tiempo puede escribirse como

$$\overline{D} = \frac{\kappa}{r^3}\left(\overline{\frac{3\cos^2\theta - 1}{2}}\right) \tag{0.9}$$

donde se han omitido los subíndices referidos a los espines I y S.

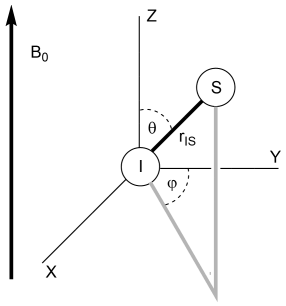


Figura 0.6: Definición del ángulo φ y θ, empleados para la definición del acoplamiento dipolar. Los ángulos están expresados en el sistema de ejes principal, el sistema de laboratorio.

Para expresar la evolución del ángulo θ en el sistema de referencia molecular, se hacen las siguientes transformaciones de coordenadas (Figura 0.7). El vector internuclear r_{IS} forma los ángulos α_x, α_y y α_z con los ejes principales del sistema de coordenadas molecular (X_M, Y_M y Z_M). La orientación relativa de los dos sistemas de coordenadas L y M viene descrita por los ángulos β_x, β_y y β_z, que son los ángulos directores del campo magnético externo B_0 en el sistema de referencia molecular (B_0 coincide con eje Z_L del sistema del laboratorio). La definición de estos ángulos viene dada en la Figura 0.7. En el sistema de referencia interno de la molécula M, el vector intenuclear r_{IS} es constante en magnitud y orientación (los ángulos α_x, α_y y α_z son invariantes), mientras que la orientación del campo magnético es dependiente del tiempo (los ángulos directores β_x, β_y y β_z varían con la reorientación molecular). Con estas relaciones, la parte angular de la ecuación (0.9) se puede expresar en función de los ángulos directores (α_x α_y α_z) y (β_x β_y β_z) como se muestra en las ecuaciones (0.10) y (0.11).

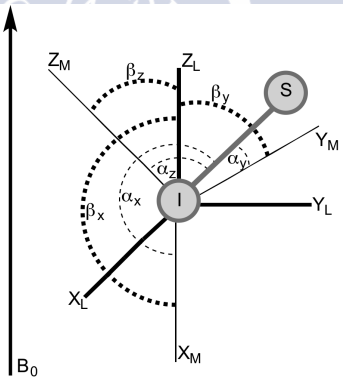


Figura 0.7: Relación entre los sistemas de coordenadas del laboratorio (L) e interno o molecular (M). El vector internuclear r_{IS} forma los ángulos (α_x, α_y, α_z) con los ejes principales del sistema de coordenadas molecular (X_M, Y_M, Z_M). La orientación relativa de los dos sistemas de coordenadas viene dada por los ángulos (β_x, β_y, β_z).

De la ecuación (0.9) Con estas definiciones, el término cos(θ) se puede expresar como el producto escalar de los vectores que contienen los cosenos directores (ecuación (0.10))

$$\cos\theta = \begin{bmatrix}\cos\alpha_x & \cos\alpha_y & \cos\alpha_z\end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix}\cos\beta_x \\ \cos\beta_y \\ \cos\beta_z\end{bmatrix} \tag{0.10}$$

$$= \cos\alpha_x \cos\beta_x + \cos\alpha_y \cos\beta_y + \cos\alpha_z \cos\beta_z$$

Por tanto, la parte angular del acoplamiento dipolar (ecuación (0.9)) es

$$\overline{\frac{3\cos^2\theta - 1}{2}} = \frac{3}{2} \cdot \overline{[\cos\alpha_x \cos\beta_x + \cos\alpha_y \cos\beta_y + \cos\alpha_z \cos\beta_z]^2} - \frac{1}{2} \tag{0.11}$$

Para simplificar la notación se define: $C_i = \cos\alpha_i$ y $c_i = \cos\beta_i$. Como se supone que la molécula es rígida, los términos C_i son constantes y no es necesario promediarlos en el tiempo.

$$\begin{aligned}\overline{\frac{3\cos^2\theta - 1}{2}} &= \frac{3}{2}\left[\overline{c_x^2}C_x^2 + \overline{c_y^2}C_y^2 + \overline{c_z^2}C_z^2\right] + \\ &+ \frac{3}{2}\left[2\ \overline{c_x c_y}\ C_x C_y + 2\ \overline{c_x c_z}\ C_x C_z + 2\ \overline{c_y c_z}\ C_y C_z\right] - \frac{1}{2}\end{aligned} \tag{0.12}$$

En la ecuación (0.12) podemos identificar los términos que codifican la orientación promedio de la molécula con respecto al campo magnético :

$$\overline{c}_x^2,\ \overline{c}_y^2,\ \overline{c}_z^2,\ \overline{c_x c_y},\ \overline{c_x c_z}\ \text{ y }\ \overline{c_y c_z} \tag{0.13}$$

Estos términos se pueden relacionar con las componentes del *tensor de orden* $\hat{\mathbf{S}}$, también llamado *matriz de Saupe*. Siguiendo la definición de Saupe[17] y usando

$$S_{kl} = \frac{3\cos\beta_k \cos\beta_l - \delta_{kl}}{2} \tag{0.14}$$

donde δ_{kl} es la delta de Kronecker, que toma los valores $\delta_{kl} = \begin{cases} 1 & \text{si} \quad k = l \\ 0 & \text{si} \quad k \neq l \end{cases}$

De acuerdo con esta definición, la ecuación (0.12) puede escribirse en función de las componentes de la matriz de Saupe $\hat{\mathbf{S}}$, como sigue

$$\overline{\frac{3\cos^2\theta - 1}{2}} = \sum_{k=x,y,z} \sum_{l=x,y,z} (S_{kl}\ C_k\ C_l) \tag{0.15}$$

Y el acoplamiento dipolar del par de espines IS queda expresado como

$$\overline{D_{IS}} = \frac{\kappa}{r_{IS}^3} \sum_{k=x,y,z} \sum_{l=x,y,z} (S_{kl}\ C_k\ C_l) \tag{0.16}$$

Es más conveniente expresar esta relación (0.16) en forma de producto matricial (la matriz de Saupe multiplicada por izquierda y derecha por el vector de los cosenos directores del vector IS en el sistema de referencia molecular).

$$\overline{\frac{3\cos^2\theta - 1}{2}} = \begin{bmatrix}\cos\alpha_x & \cos\alpha_y & \cos\alpha_z\end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_{xx} & S_{xy} & S_{xz} \\ S_{yx} & S_{yy} & S_{yz} \\ S_{zx} & S_{zy} & S_{zz}\end{bmatrix} \begin{bmatrix}\cos\alpha_x \\ \cos\alpha_y \\ \cos\alpha_z\end{bmatrix} \tag{0.17}$$

Puede apreciarse en esta expresión que la matriz de Saupe contiene toda la información sobre el promediado temporal de la reorientación molecular, ya que los cosenos directores del vector IS están fijados para una geometría rígida dada. Alternativamente, se suele utilizar el tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$, que es proporcional al tensor de orden $\hat{\mathbf{S}}$:

$$\hat{\mathbf{S}} = \frac{3}{2}\,\hat{\mathbf{A}} \tag{0.18}$$

Para expresar el acoplamiento dipolar promedio en función del tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$, reorganizamos la ecuación (0.9)

$$\overline{D_{IS}} = \frac{3}{2}\,\frac{\kappa}{r^3}\,\frac{\overline{3\cos^2\theta - 1}}{3} = \frac{3}{2}\,\frac{\kappa}{r^3}\left(\overline{\cos^2\theta} - \frac{1}{3}\right) \tag{0.19}$$

Para expresar estas relaciones en forma matricial, se define un vector unitario $\mathbf{u_{IS}}$ colineal con el vector internuclear $\mathbf{r}_{IS}$. Las componentes de $\mathbf{u_{IS}}$ son los cosenos directores ($\cos\alpha_x$, $\cos\alpha_y$, $\cos\alpha_z$) del vector que une los espines IS en el sistema de referencia molecular M. Esta notación también se simplifica como $\mathbf{u_{IS}} = (x_{IS}, y_{IS}, z_{IS})$.

$$\mathbf{u_{IS}} = \frac{\vec{\mathbf{r}}_{\mathbf{IS}}}{|\vec{\mathbf{r}}_{\mathbf{IS}}|} = \begin{pmatrix}\cos\alpha_x & \cos\alpha_y & \cos\alpha_z\end{pmatrix} \tag{0.20}$$

Así, el término angular de la ecuación (0.19) se puede expresar como

$$\overline{\cos^2\theta} - \frac{1}{3} = \frac{\overline{3\cos^2\theta - 1}}{3} = \mathbf{u}_{\mathbf{IS}}^{\mathbf{T}}\,\hat{\mathbf{A}}\,\mathbf{u_{IS}} \tag{0.21}$$

Es decir, en forma expandida,

$$\begin{aligned}\overline{\cos^2\theta} - \frac{1}{3} &= \sum_{k=x,y,z}\sum_{l=x,y,z} A_{kl}\cos\alpha_k\cos\alpha_l = \\ &= \begin{bmatrix}\cos\alpha_x & \cos\alpha_y & \cos\alpha_z\end{bmatrix}\begin{bmatrix}A_{xx} & A_{xy} & A_{xz}\\ A_{yx} & A_{yy} & A_{yz}\\ A_{zx} & A_{zy} & A_{zz}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}\cos\alpha_x\\ \cos\alpha_y\\ \cos\alpha_z\end{bmatrix}\end{aligned} \tag{0.22}$$

Y el RDC de los espines IS (D_{IS}) queda expresado en función del tensor de alineamiento y del vector internuclear como sigue

$$\overline{D_{IS}} = \frac{3}{2}\,\frac{\kappa}{r_{IS}^3}\,\mathbf{u}_{\mathbf{IS}}^{\mathbf{T}}\,\hat{\mathbf{A}}\,\mathbf{u_{IS}} = \frac{\kappa}{r_{IS}^3}\,\mathbf{u}_{\mathbf{IS}}^{\mathbf{T}}\,\hat{\mathbf{S}}\,\mathbf{u_{IS}} \tag{0.23}$$

Esta ecuación es una forma muy conveniente para expresar la relación entre el acoplamiento y la geometría molecular, por lo que la retomaremos en la Sección 0.2.3 .

Propiedades del tensor de alineamiento

El tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$ es un tensor de orden 2 se representa como una matriz 3×3. Es una matriz simétrica respecto a la diagonal principal ($A_{kl} = A_{lk}$) con traza nula, ($A_{xx} + A_{yy} + A_{zz} = 0$). Por tanto, solo 5 de sus 9 componentes son diferentes. Es por esto que más adelante veremos que necesitamos al menos 5 valores experimentales linealmente independientes para su determinación. Conociendo las coordenadas cartesianas de cualquier

vector internuclear, podremos predecir su RDC siempre que las componentes del tensor de alineamiento sean conocidas, empleando la ecuación (0.23).[24]

La diagonalización de la matriz $\hat{\mathbf{A}}$ nos proporciona un nuevo sistema de coordenadas llamado *sistema principal de alineamiento*. Sus ejes X, Y, Z se suelen definir, por convención, en función del tamaño de sus autovalores: $|A_x| \leq |A_y| \leq |A_z|$.

El tensor de alineamiento se puede caracterizar también con sus componentes *axial* A_a y *rómbica* A_r, definidas como sigue

$$A_a = \frac{3}{2} A_z = S_z \tag{0.24}$$

$$A_r = A_x - A_y = \frac{2}{3} \left(S_x - S_y \right) \tag{0.25}$$

La componente rómbica mide la desviación del tensor de la simetría axial. Se definen también la *rombicidad R* y el *parámetro de asimetría* η:

$$R = \frac{A_r}{A_a} \tag{0.26}$$

$$\eta = \frac{A_x - A_y}{A_z} = \frac{S_x - S_y}{S_z} = \frac{3}{2} R \tag{0.27}$$

Puede expresarse la relación entre el acoplamiento dipolar y las coordenadas polares del vector internuclear en el sistema de ejes principal, obteniéndose una relación sencilla en función de las componentes axial A_a y rómbica A_r:[24]

$$\overline{D_{IS}} = \frac{1}{2} \frac{\kappa}{r^3} \left[A_a (3 \cos^2 \vartheta - 1) + \frac{3}{2} A_r (\sin^2 \vartheta \cos 2\varphi) \right] \tag{0.28}$$

donde κ agrupa las constantes definidas en la ecuación (0.4), ϑ y φ son las coordenadas polares del vector internuclear r_{IS} en el sistema principal de alineamiento y r es la distancia internuclear.

0.2.3 Relación entre los RDC observados y el tensor de alineamiento

La ecuación (0.23) relaciona los RDC observables con el tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$ y con la geometría molecular. Es conveniente modificar ligeramente la notación, empleando subíndices *i, j, k...* para referirse a los pares de espines *IS*. También se omitirá en adelante la barra indicadora del promediado temporal, entendiéndose que se trata de acoplamientos dipolares *residuales*.

$$\overline{D_{IS}} \Leftrightarrow D_{IS} \Leftrightarrow D_j \Leftrightarrow \overline{D_j} \tag{0.29}$$

Con esta nueva notación, la ecuación (0.23), que relaciona el RDC del *j*-ésimo par de espines con el tensor de alineamiento, se expresa como:

$$D_j = \frac{3}{2} \frac{\kappa}{r_j^3} \mathbf{u_j^T} \hat{\mathbf{A}} \mathbf{u_j} \tag{0.30}$$

donde r_j es la distancia internuclear y u_j es el vector unitario en la dirección que une los dos espines acoplados.

Se define el acoplamiento dipolar reducido d_j como

$$d_j = \frac{2}{3} \frac{r_j^3}{\kappa} D_j \tag{0.31}$$

de modo que la ecuación (0.30) queda reducida a

$$d_j = \mathbf{u_j^T} \hat{\mathbf{A}} \mathbf{u_j} \tag{0.32}$$

Con esta ecuación (0.32) se pueden predecir todos los acoplamientos dipolares residuales de una molécula (d_j o D_j, j = 1, 2, 3 ...) si se conoce la geometría molecular y el tensor $\hat{\mathbf{A}}$. A la inversa, si conocemos un número suficiente de RDC experimentales D_j (j = 1, 2, 3... n), podemos calcular el tensor de alineamiento a partir de ellos si disponemos de un modelo de la geometría molecular, como se explica a continuación.[25]

Si se dispone de valores de acoplamiento d_j determinados experimentalmente, para n pares de espines en una molécula, se puede plantear una ecuación como la (0.32) para cada uno de ellos. Esto define un sistema de n ecuaciones lineales. Si se dispone de un modelo de geometría molecular, las únicas incógnitas son las componentes independientes del tensor $\hat{\mathbf{A}}$ que, como se ha mencionado, tiene 9 componentes, pero solo 5 son independientes. La ecuación (0.32) se expande a

$$\mathrm{d_j} = \begin{bmatrix} \mathrm{x_j} & \mathrm{y_j} & \mathrm{z_j} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathrm{A_{xx}} & \mathrm{A_{xy}} & \mathrm{A_{xz}} \\ \mathrm{A_{yx}} & \mathrm{A_{yy}} & \mathrm{A_{yz}} \\ \mathrm{A_{zx}} & \mathrm{A_{zy}} & \mathrm{A_{zz}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathrm{x_j} \\ \mathrm{y_j} \\ \mathrm{z_j} \end{bmatrix} \tag{0.33}$$

donde x_j, y_j, z_j son las componentes (cosenos directores) del vector unitario u_j. Esta ecuación se transforma en (0.34) teniendo en cuenta que el tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$ es una matriz simétrica ($A_{kl} = A_{lk}$) y de traza nula ($A_{xx} = A_{zz} - A_{yy}$).

$$\mathrm{d_j} = \begin{bmatrix} 2\,\mathrm{x_j y_j} & 2\,\mathrm{x_j z_j} & (\mathrm{y_j^2 - x_j^2}) & 2\,\mathrm{y_j z_j} & (\mathrm{z_j^2 - x_j^2}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathrm{A_{xy}} \\ \mathrm{A_{xz}} \\ \mathrm{A_{yy}} \\ \mathrm{A_{yz}} \\ \mathrm{A_{zz}} \end{bmatrix} \tag{0.34}$$

La aplicación de la ecuación (0.34) a los n acoplamientos determinados experimentalmente define un sistema de ecuaciones que se puede representar en forma matricial

$$\begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ \vdots \\ d_k \\ \vdots \\ d_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2\,x_1y_1 & 2\,x_1z_1 & (y_1^2-x_1^2) & 2\,y_1z_1 & (z_1^2-x_1^2) \\ 2\,x_2y_2 & 2\,x_2z_2 & (y_2^2-x_2^2) & 2\,y_2z_2 & (z_2^2-x_2^2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 2\,x_ky_k & 2\,x_kz_k & (y_k^2-x_k^2) & 2\,y_kz_k & (z_k^2-x_k^2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 2\,x_ny_n & 2\,x_nz_n & (y_n^2-x_n^2) & 2\,y_nz_n & (z_n^2-x_n^2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_{xy} \\ A_{xz} \\ A_{yy} \\ A_{yz} \\ A_{zz} \end{bmatrix}, \qquad (0.35)$$

donde los n valores experimentales d_j forman un vector columna **d**, las 5 componentes linealmente independientes del tensor de alineamiento aparecen como otro vector columna $\hat{\mathbf{A}}$, y los productos de cosenos directores aparecen en una matriz de dimensión $n \times 5$, que se denomina *matriz de geometría* (**M**). Cada una de las filas de **M** contiene la descripción de un vector molecular r_j. Podemos excribir la misma ecuación de forma compacta

$$\mathbf{d} = \hat{\mathbf{M}}\ \hat{\mathbf{A}} \qquad (0.36)$$

El sistema tiene, por tanto, 5 incógnitas (las componentes independientes de $\hat{\mathbf{A}}$) y n ecuaciones. Por tanto, tendrá una solución determinada si disponemos al menos de 5 d_j experimentales que correspondan a vectores linealmente independientes. En la práctica, en la mayoría de las ocasiones el sistema está sobredeterminado, al disponerse de $n > 5$ RDC experimentales. En estos casos, el sistema de n ecuaciones se resuelve para que el ajuste entre el modelo (geometría), el tensor $\hat{\mathbf{A}}$ y los valores experimentales, sea óptimo en el sentido de mínimos cuadrados.[25] Cabe señalar que este procedimiento requiere que se conozca de antemano la geometría molecular. Si no es así, deben proponerse estructuras candidatas generadas por métodos computacionales, evaluando en cada caso el tensor que les correspondería y la calidad del ajuste a los datos experimentales. En la Sección 0.3 se explica con más detalle este procedimiento.

0.3 Análisis de los RDC: determinación del tensor de alineamiento

0.3.1 Ajuste de los RDC experimentales a geometrías candidatas

El procedimiento más habitual para analizar los RDC consiste en generar una serie de modelos moleculares (geometrías candidatas) y evaluar la calidad de su ajuste a los datos experimentales. Los modelos pueden generarse por cualquier método que se considere aceptable, típicamente mediante modelado molecular al nivel de cálculo que sea factible o se considere necesario (como mecánica molecular, o *ab initio*), o a partir de estructuras preexistentes, por ejemplo cristalográficas. El procedimiento difiere según se trate de moléculas pequeñas o de bimoléculas (proteínas y ácidos nucleicos).

El problema se formula teniendo en cuenta el sistema de ecuaciones lineales descrito por la ecuación (0.36). El vector **d** contiene los acoplamientos residuales experimentales (D_j^{exp}), convenientemente transformados en los valores reducidos (d_j^{exp}). La matriz **M** se construye a partir de la geometría candidata. Las incógnitas del sistema son las 5 componentes del vector columna $\hat{\mathbf{A}}$. Típicamente el sistema está sobredeterminado por tener más ecuaciones (valores experimentales, $n > 5$) que incógnitas (= 5). El sistema de ecuaciones se puede resolver por cualquier método matemático de los existentes, siendo los más típicos el SVD (*singular value decomposition*)[25] y los métodos de minimización (por ejemplo el de Powell o el de Levenberg-Marquardt). La solución proporciona las componentes del tensor de alineamiento (vector columna $\hat{\mathbf{A}}$), a partir del que se pueden calcular los acoplamientos dipolares correspondientes al modelo molecular (d_j^{exp} o D_j^{exp}) en forma de un nuevo vector columna $\mathbf{d}^{calc}$.

$$\mathbf{d}^{calc} = \hat{\mathbf{M}}\ \hat{\mathbf{A}} \qquad (0.37)$$

La calidad del ajuste se evalúa por comparación de los acoplamientos dipolares experimentales (D_j^{exp}) y calculados para el modelo (D_j^{calc}).

Si hay más de una geometría candidata, el método se aplica a cada una de ellas (matrices de geometría $\mathbf{M_1}$, $\mathbf{M_2}$, ... $\mathbf{M_k}$), obteniéndose para cada modelo un tensor ($\hat{\mathbf{A}}_1$, $\hat{\mathbf{A}}_2$, ... $\hat{\mathbf{A}}_k$) y un conjunto de acoplamientos calculados ($\mathbf{d_1}^{calc}$, $\mathbf{d_2}^{calc}$, ... $\mathbf{d_k}^{calc}$). Aquel modelo que dé un ajuste de mejor calidad se considera la solución al problema. La Figura 0.8 resume gráficamente el procedimiento.

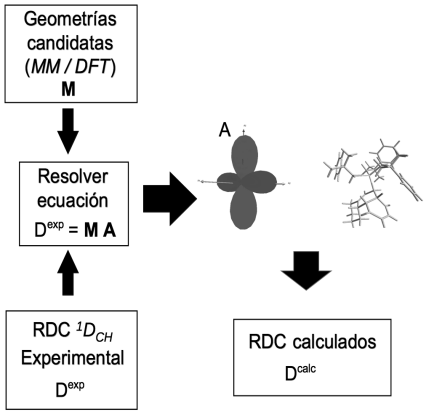


Figura 0.8: Diagrama del método de ajuste de un conjunto de geometrías candidatas a los RDC experimentales.

0.3.2 MÉTODO SVD: DESCOMPOSICIÓN EN VALORES SINGULARES

El método de *descomposición en valores singulares* (SVD, *singular value decomposition*) fue introducido para el análisis de RDC por Prestegard [25] Consiste en una factorización de la matriz **M** en la forma

$$\mathbf{M} = \mathbf{U} \cdot \mathbf{\Sigma} \cdot \mathbf{V}^{\mathbf{T}} = \mathbf{U} \begin{bmatrix} \Sigma_{11} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \Sigma_{22} & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \Sigma_{mm} \end{bmatrix} \mathbf{V}^{\mathbf{T}} \tag{0.38}$$

donde **U** es una matriz $n \times m$, **Σ** es una matriz diagonal $m \times m$ y $\mathbf{V}^{\mathbf{T}}$ es una matriz unitaria $n \times n$. Los elementos de la diagonal principal de **Σ** son los *valores singulares* de **M**. De acuerdo con esta descomposición la inversa de **M** se calcula como

$$\mathbf{M}^{-1} = \mathbf{V} \left[\operatorname{diag} \left(\frac{1}{\Sigma_{mm}} \right) \right] \mathbf{U}^{\mathbf{T}} \tag{0.39}$$

y la ecuación (0.35) se resuelve como

$$\mathbf{A} = \mathbf{V} \left[\operatorname{diag} \left(\frac{1}{\Sigma_{mm}} \right) \right] \mathbf{U}^{\mathbf{T}} \mathbf{d} \tag{0.40}$$

En la ecuación (0.35) m es siempre cinco (el número de elementos del vector $\hat{\mathbf{A}}$). Si el sistema de ecuaciones no tiene solución única, como en el caso de sistemas sobredeterminados ($n > m$), el método SVD proporciona una solución que es la óptima en el sentido de mínimos cuadrados. De cualquier forma, si el sistema no está bien definido con al menos cinco vectores linealmente independientes, pequeños cambios en los valores de entrada se traducirán en grandes cambios en el tensor de alineamiento así calculado. Esto se puede caracterizar mediante el *número de condición* (*c.n., condition number*), definido como

$$c.n. = \|\hat{\mathbf{M}}\| \cdot \|\hat{\mathbf{M}}^{-1}\| \tag{0.41}$$

Valores grandes del número de condición ($cn > 100$) indican que no hay suficientes vectores linealmente independientes en el cálculo y que el problema está mal condicionado.

0.3.3 Evaluación de la calidad del ajuste

Se han propuesto distintos factores de calidad para evaluar el ajuste de los modelos a los RDC experimentales. Además, se deben analizar críticamente los resultados junto con el resto de información experimental o computacional disponible. Además de los f*actores de calidad* o *funciones de mérito*, conviene evaluar las componentes del tensor de alineamiento, el número de condición, o la representación gráfica de los valores D^{calc} frente a D^{exp}.

Factor de calidad Q

La forma más sencilla de evaluar la calidad de un ajuste consiste en sumar los cuadrados de las diferencias entre los valores experimentales y los calculados del parámetro ajustado. En este caso, este principio se aplica a los acoplamientos (D^{calc} frente a D^{exp}). El llamado habitualmente *factor de calidad de Cornilescu* (Q_C)[26] escala la suma de los cuadrados de los residuos con el tamaño de los acoplamientos. Es adecuado para comparar conjuntos de datos experimentales medidos en diferentes medios de alineamiento con diferentes grados de orden. Cuanto menor sea el valor de Q_C, mejor es la calidad del ajuste.

$$Q_C = \sqrt{\frac{\sum_{i=1,N} \left(D_i^{calc} - D_i^{\exp}\right)^2}{\sum_{i=1,N} \left(D_i^{\exp}\right)^2}} \tag{0.42}$$

Este factor debe corregirse si se aplica algún factor de pesada w_i a algún valor experimental, como sucede a veces al promediar vectores (ver Sección 0.2.3), de tal forma que la ecuación queda

$$Q_{C,w} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1,N} w_i \cdot \left(D_i^{calc} - D_i^{\exp}\right)^2}{\sum_{i=1,N} w_i \cdot \left(D_i^{\exp}\right)^2}} \tag{0.43}$$

No hay un consenso respecto a qué función de mérito o factor de calidad es el óptimo. Otros autores expresan este ajuste de datos experimentales frente a calculados de diferentes formas, por ejemplo, incluyendo un término que pondera cada valor experimental con su error de medida σ_i[27]

$$Q_\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1,N} \left(\frac{D_i^{calc} - D_i^{\exp}}{\sigma_i}\right)^2}{\sum_{i=1,N} \left(\frac{D_i^{\exp}}{\sigma_i}\right)^2}} \tag{0.44}$$

Hofmann et *al*.[28, 29] incorporan dicho error experimental como una relación n/χ^2 entre el número de acoplamientos experimentales (n) y la función χ^2 , que toma en cuenta el error de cada dato experimental

$$\chi^2 = \sum_{i=1,N} \left(\frac{D_i^{calc} - D_i^{\exp}}{\sigma_i}\right)^2 \quad . \tag{0.45}$$

Comparación D^{calc} vs D^{exp}

Conviene inspeccionar visualmente la calidad del ajuste mediante una representación gráfica de D^{calc} frente $D^{\exp}$ (Figura 0.9). En un ajuste perfecto, todos los puntos estarían en la diagonal principal.

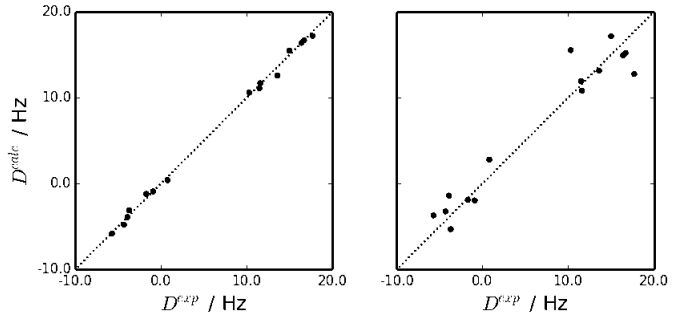


Figura 0.9: Representación de D^{calc} vs $D^{\exp}$. Ejemplos de ajustes bueno (izquierda) y malo (derecha).

Selección del modelo: parámetro AIC

En el caso de moléculas con flexibilidad conformacional, el ajuste de los RDC se debe realizar a un conjunto de confórmeros ponderado con sus poblaciones. Una cuestión que se plantea es cuántos confórmeros se deben incluir en el colectivo, teniendo en cuenta que la inclusión de miembros adicionales va a mejorar el ajuste en el sentido de reducir χ^2 (suma de los cuadrados de los residuos), ya que se aumenta el número de parámetros ajustables. Es posible, por tanto, que se estén incluyendo conformaciones espúreas para artificialmente reducir χ^2. El objetivo es, por tanto, seleccionar un *modelo mínimo* (subconjunto con el mínimo número de confórmeros y, por tanto, de parámetros ajustables) que sea compatible con los datos y errores experimentales. El *criterio de información de Akaike* (AIC, *Akaike Information Criterion*)[30], es una medida de la calidad de un modelo, que penaliza la inclusión de parámetros o confórmeros adicionales. Se ha aplicado en varias ocasiones al ajuste de RDC.[31] El *AIC* se define como

$$\mathrm{AIC} = \chi^2 + 2k \tag{0.46}$$

donde k es el número de parámetros independientes del modelo. El ajuste óptimo será el qué dé un valor de *AIC* más pequeño.

0.3.4 TRATAMIENTO DE ERRORES. BOOTSTRAPPING.

De las ecuaciones (0.44) y (0.45) surge la cuestión de cómo se tratan los errores experimentales. Dichas ecuaciones tratan de incluir en el ajuste el error individual de cada RDC. También se emplean métodos de remuestreo para estimar el error en la determinación del tensor de alineamiento.

Bootstrapping

A partir de los RDC experimentales, se generan aleatoriamente nuevos conjuntos de RDC simulados. Estos datos simulados se ajustan a las geometrías, obteniéndose valores del tensor de alineamiento. La distribución de valores calculados del tensor proporciona una estimación del error o imprecisión en $\hat{\mathbf{A}}$ como consecuencia de la imprecisión en los datos experimentales.

Más concretamente, los n RDC experimentales D_j^{exp} se presentan en forma del vector columna $\mathbf{D}^{\mathrm{exp}}$,

$$\mathbf{D}^{\mathrm{exp}} = \begin{bmatrix} D_1^{\mathrm{exp}} \\ D_2^{\mathrm{exp}} \\ \cdots \\ D_i^{\mathrm{exp}} \\ \cdots \\ D_n^{\mathrm{exp}} \end{bmatrix} \tag{0.47}$$

Se generan un total P de vectores simulados $\mathbf{D_k}^{\mathbf{sml}}$ (k = 1, 2, ..., P) mediante el muestreo de una distribución gaussiana centrada en cada D_i^{exp} con una desviación estándar σ_i. Este σ_i representa

la imprecisión en la medida experimental del *i*-ésimo RDC, y puede presentar diferentes valores para cada D_i^{exp} o puede usarse un valor global uniforme.

$$\mathbf{D_k^{sml}} = \begin{bmatrix} D_{1,k}^{sml} \\ D_{2,k}^{sml} \\ \cdots \\ D_{i,k}^{sml} \\ \cdots \\ D_{n,k}^{sml} \end{bmatrix} \quad , \quad k = 1,2,...,\ P \quad . \tag{0.48}$$

Cada $\mathbf{D_k^{sml}}$ se ajusta a la geometría molecular **M**, obteniéndose un tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}_k^{sml}$. A partir de cada tensor $\hat{\mathbf{A}}_k^{sml}$ y **M** se recalculan los acoplamientos $\mathbf{D_k^{recalc}}$ predichos con el modelo y, a partir de estos, se evalúa el factor de calidad Q_C^{sml}. La distribución de valores calculados del tensor proporciona una estimación del error o imprecisión en $\hat{\mathbf{A}}$ (orientación y tamaño). Típicamente, en este tipo de cálculos se suele mostrar la distribución de los ejes del sistema principal de alineamiento en una proyección bidimensional de Sanson-Flamsteed (Figura 0.10). Una limitación del *bootstrapping* es que muchos de los datos $\mathbf{D_k^{recalc}}$ no son compatibles con los datos experimentales por diferir de ellos mucho más que el error experimental.

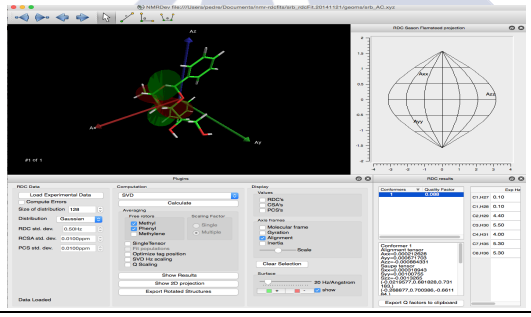


Figura 0.10: Captura de pantalla del programa MSpin. Se muestran el tensor calculado (arriba izquierda) y la proyección 2D del tensor (arriba derecha).

Método de Montecarlo

Esta es una adaptación del método propuesto por Prestegard y colaboradores.[25] Es un refinamiento del método de *bootstrapping*. Consiste en filtrar los datos simulados, rechazando todos las simulaciones en que los RDC recalculados difieren de los valores experimentales en más de un valor de corte determinado σ. Formalmente, la simulación *k*-ésima se acepta si cumple la siguiente condición:

$$\left| D_i^{recalc} - \ D_i^{exp} \right| \ < \ \sigma_i^{calc} \quad ,\forall \ \ i = 1,2,...n \tag{0.49}$$

siendo σ_i^{calc} el error permitido para el acoplamiento *i*-ésimo. El valor de σ_i^{calc} puede ser uniforme para todos los datos, o puede tomar valores diferentes para cada uno de los acoplamientos. Típicamente, σ_i^{calc} se hace coincidir con la imprecisión del valor experimental σ_i y con la σ de la distribución gaussiana empleada en la simulación. El conjunto de simulaciones aceptadas forma una distribución de tensores de alineamiento compatibles con

los datos experimentales *dentro del error experimental*. Los estadísticos de esta distribución se usan para evaluar la imprecisión en el tensor de alineamiento y la calidad del ajuste.

0.4 MÉTODOS DE ALINEAMIENTO MOLECULAR

Para poder observar cualquier parámetro anisótropo de RMN, como son el acoplamiento cuadrupolar, el acoplamiento dipolar residual o la anisotropía del desplazamiento químico, es necesario inducir cierto orden molecular para que haya alguna orientación preferente, de manera que el factor $(3\cos^2\theta - 1)$ no se promedie a cero. Los dos mecanismos principales son: (a) el alineamiento de las moléculas en presencia de un campo magnético intenso debido a su susceptibilidad magnética, y (b) el uso de los llamados *medios de alineamiento*, que típicamente poseen cavidades de tamaño nanométrico con simetría no esférica. Los medios de alineamiento más utilizados son cristales líquidos y geles poliméricos.

0.4.1 ORIENTACIÓN BASADA EN LA SUSCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA

Macroscópicamente, todas las sustancias se pueden clasificar según su comportamiento frente a un campo magnético externo. Muchas sustancias solo manifiestan un momento magnético macroscópico cuando se encuentran en presencia de un campo magnético externo. El momento magnético inducido por unidad de volumen ($\boldsymbol{\mu}^{V}_{\mathbf{inducido}}$) depende de su naturaleza y también, para los sólidos cristalinos, de la orientación relativa del cristal con respecto al campo magnético externo $\mathbf{B_0}$, caracterizándose por un tensor de susceptibilidad magnética adimensional $\boldsymbol{\chi}_V$.[32, 33]

$$\vec{\boldsymbol{\mu}}^{\mathbf{V}}_{\mathbf{inducido}} = \mu_0^{-1}\ \hat{\boldsymbol{\chi}}_{\mathbf{V}}\ \vec{\mathbf{B}}_{\mathbf{0}} \tag{0.50}$$

Si se define la susceptibilidad magnética del volumen de muestra $\boldsymbol{\chi}_{mol}$, el momento magnético puede expresarse como una propiedad molar magnética $\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{inducido}}$, quedando expresado en unidades de $J\cdot Tesla^{-1}\cdot mol^{-1}$ como sigue:

$$\vec{\boldsymbol{\mu}}^{\boldsymbol{mol}}_{\boldsymbol{inducido}} = \mu_0^{-1}\ \hat{\boldsymbol{\chi}}_{\boldsymbol{mol}}\ \vec{\mathbf{B}}_{\mathbf{0}} \tag{0.51}$$

El tensor de susceptibilidad magnética $\boldsymbol{\chi}_{mol}$ se representa mediante una matriz de rango 2 (ecuación 0.52) en la que sus elementos χ_{ij} representan la componente del momento inducido por el componente *j*-ésimo de B_0 en el eje *i*-ésimo.

$$\hat{\boldsymbol{\chi}} = \begin{bmatrix} \chi_{xx} & \chi_{xy} & \chi_{xz} \\ \chi_{yx} & \chi_{yy} & \chi_{yz} \\ \chi_{zx} & \chi_{zy} & \chi_{zz} \end{bmatrix} \tag{0.52}$$

Existe un sistema de coordenadas (llamado *sistema principal del tensor*) en el que la matriz $\boldsymbol{\chi}$ es diagonal y solo contiene sus valores principales como elementos no nulos:

$$\hat{\chi} = \begin{bmatrix} \chi_{x'} & 0 & 0 \\ 0 & \chi_{y'} & 0 \\ 0 & 0 & \chi_{z'} \end{bmatrix} \tag{0.53}$$

La energía de interacción por mol (ΔE) entre el momento molecular inducido y el campo externo viene dada por

$$\Delta E = -\frac{\vec{\mu}_{inducido}^{mol}\,\vec{\mathbf{B}_0}}{2} = \frac{1}{2}\left(\chi_{x'}\,B_{x'}^2 + \chi_{y'}\,B_{y'}^2 + \chi_{z'}\,B_{z'}^2\right) \tag{0.54}$$

donde las primas se refieren al sistema principal del tensor.

Las moléculas con simetría menor que la tetraédrica poseen al menos dos componentes principales diferentes y, por tanto, un comportamiento anisótropo con respecto al campo externo B_0. Por tanto, la energía de la interacción ΔE varía según sea la orientación de la molécula en el campo. Por ejemplo, la energía de interacción del benceno es casi tres veces mayor (–94.6 ppm cgs) cuando el campo es perpendicular al plano del anillo que cuando está en el plano (–34.9 ppm cgs), siendo preferida, por tanto, la primera orientación (1 ppm cgs = $4\pi \cdot 10^{-12}\,m^3 \cdot mol^{-1}$).[34]

Sistemas diamagnéticos

No obstante, en moléculas diamagnéticas pequeñas, la diferencia de energía entre las orientaciones es mucho menor que k_BT y, por tanto, se ve superada por la agitación térmica a temperatura ambiente (k_B: constante de Boltzmann). En consecuencia, su alineamiento en los campos usados en RMN es habitualmente despreciable y sus propiedades anisótropas no se pueden observar. Sin embargo, al ser la susceptibilidad una propiedad extensiva, la suma de contribuciones individuales en sistemas poliméricos o autoensamblados (como es el caso de los cristales líquidos) puede producir un sistema supramolecular con una anisotropía magnética lo bastante grande como para hacer posible la observación de propiedades anisótropas de RMN. Además, también se puede observar alineamiento en otras moléculas pequeñas que interaccionen con estos sistemas macromoleculares orientados.

El sistema autoensamblado y autoalineado arquetípico son los cristales líquidos, sobre todo los formados por mesógenos aromáticos con susceptibilidad magnética grande. Muchas de estas fases nemáticas se alinean espontáneamente en presencia de los campos magnéticos típicos de RMN. De hecho, el origen de la RMN en medios orientados se basa en los trabajos pioneros de Saupe,[17] que usó cristales líquidos como medios para alinear moléculas de soluto pequeñas.[18, 35]

En los trabajos iniciales el grado de orden inducido por las fases nemáticas era muy grande, haciendo muy difícil el análisis de los espectros debido al acoplamiento fuerte. Con posterioridad se introdujeron fases liotrópicas diluidas, en las que el mesógeno forma el cristal líquido en presencia de un cosolvente como agua o algún disolvente orgánico. En estas condiciones el grado de orden es mucho menor (≈ 0.1 % – 1 %), de modo que el acoplamiento dipolar residual es de magnitud similar a los acoplamientos escalares. En estos casos se habla de *medios de alineamiento débil*. El análisis de los espectros es mucho más sencillo por tener muy atenuado el efecto del acoplamiento fuerte.

Sistemas paramagnéticos

Las moléculas que poseen electrones desapareados tienen comportamiento paramagnético en presencia de un campo externo, es decir, el momento magnético inducido refuerza el campo externo. Por lo general, los compuestos paramagnéticos poseen valores de anisotropía de la susceptibilidad magnética mucho mayores que los compuestos diamagnéticos, lo que hace que se su alineamiento sea lo bastante fuerte como para manifestarse en sus espectros de RMN. No obstante, en complejos metálicos pequeños, la proximidad entre los espines electrónicos y los ligandos impide extraer suficientes datos de RDC o PCS (*pseudocontact shift*) en la mayoría de los casos, por lo que su aplicación en problemas estructurales es escasa.

El principal ámbito de aplicación del alineamiento paramagnético ha sido en moléculas grandes, típicamente metaloproteínas. Aunque las resonancias de los espines próximos al centro metálico paramagnético no suelen ser observables debido al ensanchamiento de señal causado por la relajación rápida, muchas otras señales de la metaloproteína son aún observables en los espectros de RMN, procedentes de espines a distancias medias y largas. [36-38] Así, hay bastantes ejemplos de alineamiento de biomoléculas reemplazando su centro metálico con iones paramagnéticos o uniéndoles etiquetas paramagnéticas. Esto permite medir no solo RDC, sino también otros observables de RMN como son los PCS (*pseudocontact shifts*) o los PRE (*paramagnetic relaxation enhancements*). Más recientemente se ha extendido el uso de etiquetas paramagnéticoas al análisis conformacional de moléculas pequeñas o medianas[31, 39, 40].

0.4.2 Orientación con medios de alineamiento

Como fue demostrado en los trabajo seminales de Saupe[17] y Samulski,[41] el uso de un medio externo previamente orientado por medio de los mecanismos físicos ya referidos puede inducir alineamiento tanto en el disolvente empleado como en otras moléculas en disolución. Para explicar el mecanismo de alineamiento suele considerarse que el medio consiste en cavidades en las que la molécula de soluto está confinada y no puede explorar todas las orientaciones con igual probabilidad. Para que este mecanismo sea efectivo, estas cavidades deben ser pequeñas, de tamaño comparable a la molécula. Además del efecto estérico hay que tener en cuenta el potencial electrostático y la posibilidad de interacciones entre el soluto y el medio de alineamiento. Los sistemas más utilizados son los cristales líquidos y los geles poliméricos comprimidos, que se describen a continuación.

Cristales líquidos

El comportamiento de un cristal líquido puede describirse como un fenómeno supramolecular basado en la existencia de interacciones intermoleculares débiles del tipo dipolo-dipolo o fuerzas de dispersión. Para que estas interacciones sean suficientemente importantes, generalmente es necesario que las moléculas tengan formas anisótropas, lo que da lugar a un empaquetamiento eficaz. De este modo, estas interacciones son suficientemente fuertes para mantener las asociaciones entre moléculas en una orientación preferente, sin pérdida de

libertad de movimiento, teniendo en cuenta que no se encuentran unidas por enlaces covalentes. Los complejos con comportamiento de cristal líquido suelen ser moléculas grandes y alargadas. Esta forma alargada hace que las moléculas se coloquen paralelamente y que al mismo tiempo tengan la libertad de desplazarse unas respecto a otras a lo largo de sus ejes.

Según sea la disposición de sus moléculas, los cristales líquidos dan lugar a tres tipos de fases:

- En la *fase nemática* las moléculas están situadas en la misma dirección, pero algunas de ellas de forma no totalmente paralela, sino con una cierta desviación.
- En la *fase esméctica* las moléculas se encuentran alineadas y formando capas.
- En la *fase colestérica* las moléculas forman capas parecidas a las de la fase esméctica, pero con la diferencia que las moléculas de las capas vecinas se disponen con ángulos diferentes, dando al cristal líquido una disposición helicoidal.

Los cristales líquidos se pueden clasificar también según su modo de preparación. Aquellos que se forman por fusión de la fase sólida se denominan cristales líquidos *termotrópicos* y aquellos que se forman al destruir la red cristalina del compuesto por adición de un disolvente se denominan cristales líquidos *liotrópicos*. Estos últimos presentan una dificultad en su preparación porque la proporción entre el mesógeno y el disolvente es crítica, pudiendo resultar en un gel isótropo o anisótropo según los casos. Por ejemplo, con PELG/$CDCl_3$ y PBLG/$CDCl_3$ (Figura 0.11) se ha comprobado que cuanto más largo sea el polipéptido más bajo será el grado de orientación.[14] El aumento en el peso molecular del mesógeno permite reducir al mínimo la concentración necesaria para obtener una única fase líquida cristalina, disminuyendo así el poder de alineamiento de la fase.

Los cristales líquidos más usados son los liotrópicos, ya que los termotrópicos proporcionan grados de alineamiento demasiado fuertes, haciendo casi imposible la extracción de los RDC.[18]

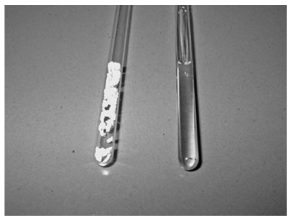


Figura 0.11: Tubos de RMN de 5 mm que contienen PBLG como sólido blanco (izquierda) y PBLG/$CDCl_3$ en fase líquida cristalina (derecha).[13]

Las primeras fases liotrópicas empleadas para medir RDC fueron acuosas, muchas de ellas de naturaleza bicelar[15, 42] o basadas en bacteriófagos.[43, 44] Otros sistemas populares son las fases de Helfrich, que consisten en mezclas de cloruro de cetilpiridinio (CPCL), *n*-hexanol y NaCl acuoso. Aunque esta fase fue diseñada para alinear proteínas, también se ha empleado para el alineamiento de carbohidratos[45, 46] y del hidrocloruro de la isoquinolina salsolidina.[47]

Los ejemplos de fases liotrópicas compatibles con disolventes orgánicos para RMN, como el $CDCl_3$, son más escasos. Los más empleados han sido disoluciones de homopolipéptidos[48], como poli-γ-bencil-*L*-glutamato (PBLG) o su enantiómero PDBG,[49, 50] poli-γ-etil-*L*-glutamato (PELG, Figura 0.12), o poli-ε-carbobenciloxi-*L*-lisina (PCBLL).[51] Estas fases se han usado para alinear diversas moléculas orgánicas pequeñas, principalemnte en $CDCl_3$, aunque también son compatibles con otros disolventes. Estos homopolímeros adoptan una estructura helicoidal en disolución a consecuencia de la anisotropía magnéticas de sus monómeros constituyentes. Aunque provocan un grado de alineamiento menor que los cristales líquidos liotrópicos, el alineamiento es aún algo elevado pues se necesita una concentración mínima o umbral de polipéptido que, típicamente, induce un acoplamiento cuadrupolar del $CDCl_3$ de varios cientos Hz y valores de ${}^1D_{CH}$ RDC del orden de 10^2 Hz. En condiciones similares, el PELG presenta un grado de orden menor que el PBLG, siendo por tanto mejor elección como cristal líquido.

La quiralidad inherente al PBLG y PELG puede inducir un alineamiento ligeramente diferente para los enantiómeros de una molécula.[52] No obstante, las diferencias de RDC entre los enantiómeros son tan pequeñas que no permiten discriminarlos. Sí que se han utilizado para la discriminación quiral de sustratos deuterados mediante medidas del acoplamiento cuadrupolar de deuterio, que es aproximadamente un orden de magnitud mayor que los acoplamientos ${}^1D_{CH}$ en las mismas condiciones de alineamiento.

En los últimos años se han publicado otros sistemas basados en polímeros liotrópicos helicoidales como pueden ser las fases de beta-péptidos.[53] Los polímeros de poliguanidina[54] presentan propiedades de alineamiento aún más fuerte que los poliglutamatos. Otras fases propuestas recientemente son poliisocianatos[55] y poliacetilenos. Estos últimos dan espectros con señales estrechas y se han usado para la discriminación enantiomérica.[56]

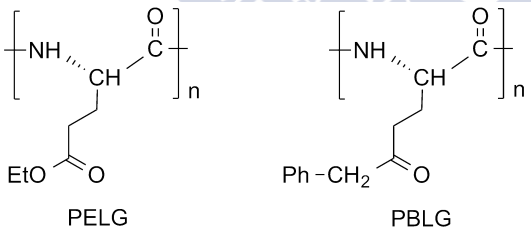


Figura 0.12: Estructura química del PELG y PBLG.[57]

Geles constreñidos

Los geles poliméricos estirados fueron introducidos por Deloche y Samulski en 1981.[41] Con posterioridad, los geles tensionados (*SAG*, *strained aligning gels*) fueron propuestos por Ishii et al.[58], y por Grzesiek et al.[59] para la medida de RDC de proteínas. El primer ejemplo de un gel polimérico compatible con un disolvente orgánico, y por tanto adecuado para el estudio de moléculas pequeñas, fue presentado por Luy *et al*. en 2004[60], demostrando que las moléculas pequeñas pueden alinearse usando disolventes orgánicos en geles de poliestireno (PS). Con posterioridad se ha desarrollado un método sencillo para utilizar geles comprimidos en lugar de estirados.[61]

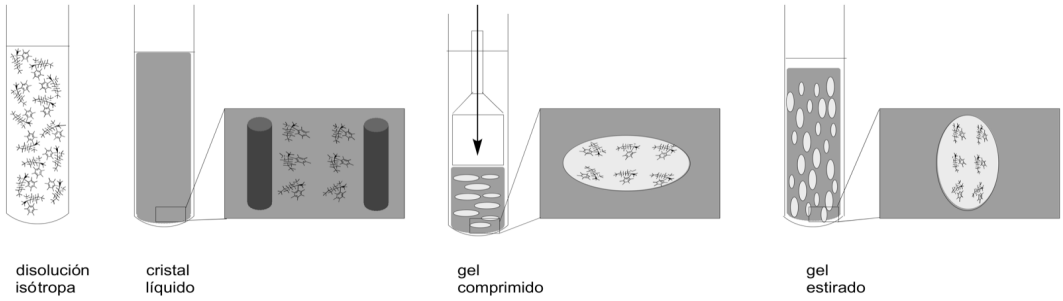


Figura 0.13: Representación esquemática de los medios de alineamiento. El cristal líquido (representado por cilindros oscuros) deja cavidades ocupadas por la disolución, representada en gris claro. En los geles poliméricos (método *SAG*), las cavidades son más alargadas, en promedio, en dirección axial o radial según sean las fuerzas de compresión o resistencia que experimente el gel.

El procedimiento para alinear moléculas con un gel polimérico entrecruzado consiste en introducir un pequeño cilindro de polímero seco en el fondo de un tubo de RMN. Al añadir el disolvente (por ejemplo $CDCl_3$), el polímero absorbe disolvente hinchándose en todas direcciones. Una vez que el gel alcanza las paredes del tubo, el gel deja de crecer en dirección radial pero sigue hinchándose en dirección axial, la única que puede, creando cavidades más o menos alargadas (anisótropas) que favorecen la orientación del disolvente y de la molécula en estudio.

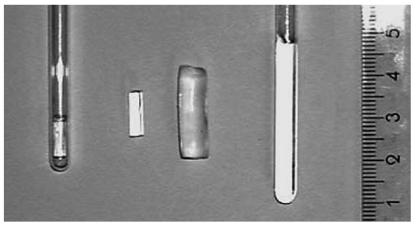


Figura 0.14: Demostración del método *SAG* con un gel de poliestireno entrecruzado. Izquierda: tubo de RMN que contiene el fragmento del polímero seco. Centro izquierda: fragmento de polímero seco fuera del tubo. Centro derecha: polímero que se ha hinchado libremente hasta su diámetro original. Derecha: polímero hinchado dentro de un tubo de RMN, donde se aprecia que ha crecido mucho más en la dirección axial que en la radial.[13]

En los últimos años se han publicado medios de alineamiento compatibles con disolventes orgánicos como el polidimetilsiloxano (PDMS, Figura 0.15),[62] poli(acetato de vinilo) (PVAc),[63] poliacrilonitrilo (PAN),[64] y polimetacrilato de metilo (PMMA, Figura 0.16).[65]

La introducción de medios de alineamiento compatibles con agua se hacía muy necesaria para poder sacar el máximo partido de los RDC en la determinación estructural de moléculas solubles en agua, como productos naturales y compuestos bioactivos. Como ejemplo el gel *"gummibärchen"* (*ositos de goma*) presentado como un medio de alineamiento quiral[66] o el gel *PH*[67], que es un gel copolimérico entrecuzado de poliacrilamida-AMPS. Este último, además, fue el primer medio de alineamiento compatible con DMSO y puede alinear moléculas pequeñas en agua mucho mejor que los geles de poliacrilamida puros.

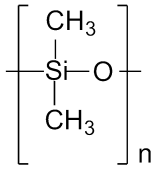


Figura 0.15: Estructura química del polímero PDMS..[62]

Tanto los geles poliméricos entrecruzados de poliestireno como los basados en acrilamida usan el principio *SAG* (*strained aligning gel)*, en el que el polímero se sintetiza en una cámara de diámetro igual o mayor que la de un tubo de RMN. Después de la polimerización, el disolvente se elimina y se seca. Se obtiene de este modo un fragmento seco de forma más o menos cilíndrica, que se coloca en el fondo de un tubo de RMN, donde se hinchará al añadirle un disolvente. En promedio, la elongación de las cavidades será a lo largo del eje principal (sistema uniaxialmente anisótropo), que es colineal con el campo magnético externo B_0.

No obstante, la dirección del alineamiento (relativa a B_0) se puede cambiar mecánicamente comprimiendo el gel en vez de estirarlo.[61] Para ello se emplea un pistón cuya presión puede regularse manualmente (Figura 0.17). Con este método, el grado de alineamiento es independiente de la intensidad del campo, y puede ser modulado modificando las condiciones de hinchado (disolventes o aditivos) o modificando la composición del polímero (proporción del agente entrecruzante o las dimensiones del molde). La posibilidad de controlar el grado de alineamiento y la dirección es una de las principales ventajas del método *SAG*.

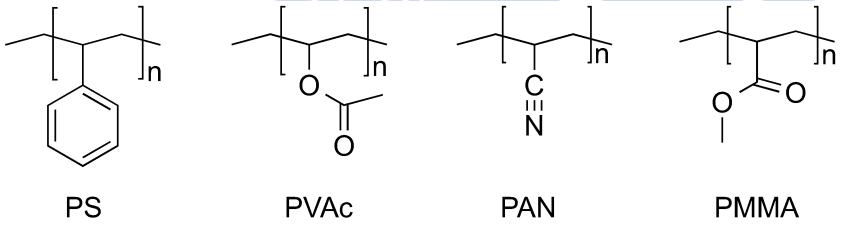


Figura 0.16: Estructura química de los polímeros PS[41, 68], PVAc[63], PAN[64] y PMMA[65, 67]

En la Tabla 0.1, se muestra un resumen de los medios de alineamiento más empleados para moléculas orgánicas. Se incluyen cristales líquidos liotrópicos y geles poliméricos, indicando su compatibilidad con medios acuosos y orgánicos.

Tabla 0.1: Medios de alineamiento más destacados para moléculas pequeñas y su compatibilidad con los disolventes.

Medios de alineamiento	Disolventes compatibles
Cristales líquidos	
bicelas, micelas[15]	D_2O
fases de Otting[69]	D_2O
CPCL/hexanol[47]	D_2O
PBLG[49]	$CDCl_3$, CD_2Cl_2, DMF, THF, dioxano
PELG[57]	$CDCl_3$, CD_2Cl_2
Polímeros entrecruzados	
Gelatina[66]	D_2O
Polyacrylamide[59] (PAA)	D_2O
Polylacrilamide co-polymers[67] (PH-gel)	D_2O, DMSO, DMF
Poly (acrylonitrile)[64] (PAN)	DMSO, DMF
Poly (vinyl acetate)[63] (PVAc)	$CDCl_3$, CD_2Cl_2, CD_3OD, CD_3CN, DMSO, DMF, C_6D_6, acetona
Poly (methyl methacrylate)[65] (PMMA)	$CDCl_3$, CD_2Cl_2, CD_3CN, acetona, C_6D_6, AcOEt
Polystyrene (PS)[70], deuterated (dPS)	$CDCl_3$, CD_2Cl_2, THF, C_6D_6, dioxano

Un condicionamiento para elegir un medio de alineamiento es que las resonancias del propio medio no interfieran con las señales del compuesto bajo estudio. Los cristales líquidos presentan fuertes alineamientos, por lo que sus señales de protón no suelen aparecer en el espectro debido al gran ensanchamiento causado por la multitud de acoplamientos dipolares homonucleares. En los geles poliméricos, algunas señales residuales del polímero son detectables y pueden solaparse con las del compuesto analizado. Estas señales residuales pueden suprimirse con un filtro de relajación en la secuencia de pulsos o preparando el polímero deuterado.[71]

Gel compresible de PMMA

El gel de PMMA/$CDCl_3$ fue desarrollado por Gil *et al.*[65, 67] y posee unas características que le convierte en una buena opción a la hora de medir RDC. Se explican aquí sus propiedades ya que se ha usado en parte del trabajo presentado en esta tesis. El polímero PMMA [*poly (methyl methacrylate)*] es barato y fácil de preparar, su esqueleto central es un polímero rígido y la ausencia de anillos aromáticos minimiza la posible perturbación del desplazamiento químico de los solutos. La rigidez del polímero provoca una rápida relajación transversal de sus protones, reduciendo al mínimo las resonancias residuales del gel que pudieran solaparse con las resonancias del soluto. Sus propiedades mecánicas lo hacen muy adecuado para ser comprimido con un pistón, siendo el proceso de compresión y relajación del gel totalmente reversible, por lo que se puede variar el grado de orden del gel en función del valor de los RDC.

El procedimiento usual para hinchar un gel de PMMA sigue el principio *SAG*. Se coloca un fragmento del polímero seco de aproximadamente (longitud $L \approx 10$ mm) en un tubo de RMN y se le añaden 600 µL de $CDCl_3$. La expansión longitudinal del gel se controla con un émbolo que hace presión contra el gel. El gel se hincha hasta ocupar la cavidad en unas horas (Figura 0.17). Al cabo de este tiempo se mide el acoplamiento cuadrupolar del disolvente para

comprobar que el gel está orientado. Antes de añadirle el compuesto, se deben limpiar los restos de monómero que pudieran quedar en el gel haciendo varios lavados con $CDCl_3$. Para ello se bombea con émbolo intercambiando el disolvente varias veces hasta que el espectro de protón se vea limpio. Después se añade el soluto disuelto en $CDCl_3$ y se vuelve a colocar el émbolo. A continuación se miden los espectros de RMN necesarios para extraer los RDC. El grado de alineamiento se controla en función de la presión que ejerza el émbolo contra el gel. El grado de orientación de las moléculas aumenta con el grado de compresión. Finalmente, el mismo procedimiento de lavado puede emplearse para recuperar la muestra analizada, lo que permite que un mismo gel se pueda emplear para otras medidas.

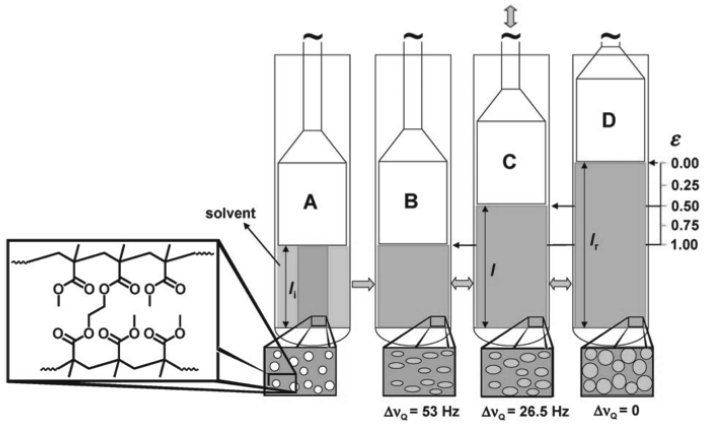


Figura 0.17: Representación del gel de PMMA con $CDCl_3$ para diferentes grados de compresión. (A) Se introduce en el tubo de RMN el fragmento de PMMA seco y el $CDCl_3$ para que el gel se hinche bajo la presión de un émbolo. (B) Grado de compresión y orientación inicial. El PMMA está hinchado y con el émbolo en su posición de máxima compresión axial, con lo que el grado de orientación molecular es máximo. (C) Grado de compresión y orientación intermedio. (D) El gel de PMMA se encuentra totalmente relajado, sin compresión axial del pistón y el grado de alineamiento es nulo.[72]

0.4.3 Comprobación experimental del alineamiento

Una de las formas típicas de comprobar que el medio se encuentra alineado consiste en medir el acoplamiento cuadrupolar ($\Delta\nu_Q$) del disolvente, ya que se suele trabajar en disolventes deuterados. Este acoplamiento se mide en un espectro de RMN 1D de deuterio (^{2}H-RMN). En ausencia de alineamiento, el acoplamiento cuadrupolar observado es nulo. Cuanto mayor es el grado de alineamiento del medio, mayor es el valor de desdoblamiento por $\Delta\nu_Q$ (Figura 0.18).

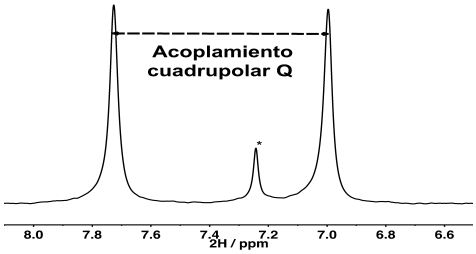


Figura 0.18: Acoplamiento cuadrupolar *Q* del deuterio en una muestra de $CDCl_3$. El asterisco marca la señal isótropa de deuterio.

0.5 ESPECTROSCOPÍA DE RMN: MEDIDA EXPERIMENTAL DE LOS RDC

En la práctica, los RDC se observan como una contribución adicional al desdoblamiento de las señales producido por el acoplamiento escalar J . En medio no orientado (isótropo), el desdoblamiento de las líneas de resonancia coincide con el valor del acoplamiento escalar *J*. En medio débilmente orientado (anisótropo), la separación total (T) tiene una contribución adicional del acoplamiento dipolar D, de modo que: $T = J + D$, relación que se deriva de la definición del hamiltoniano del acoplamiento dipolar (0.2). Los acoplamientos dipolares se determinan como la diferencia $D = T - J$, donde T y J se obtienen separadamente de dos espectros adquiridos en medio anisótropo e isótropo, respectivamente.

El acoplamiento dipolar se puede dar entre cualquier par de espines. En el caso de moléculas orgánicas, los más utilizados son los acoplamientos C–H a un enlace o $^1D_{CH}$. Estos tienen la ventaja de que son los más sencillos de medir. Además, la distancia internuclear es conocida y prácticamente constante, por lo que proporcionan directamente la orientación relativa del vector internuclear con respecto a B_0. Otros acoplamientos que también se pueden medir son los acoplamientos homonucleares H–H ($^nD_{HH}$),[73, 74] y los acoplamientos C–H de largo alcance ($^nD_{CH}$, con $n > 1$).[75, 76]

En principio, los RDC pueden medirse con cualquier experimento de RMN 1D o 2D diseñado para medir acoplamientos escalares *J*. En la práctica, las secuencias de pulsos se han adaptado para optimizar la exactitud y precisión de las medidas. En esta memoria se han utilizado casi exclusivamente medidas de $^1T_{CH}$, a partir de espectros 1D y 2D. Los experimentos 1D utilizados se basan en la detección directa del C (^{13}C acoplado o C-*gated-decoupled*). Los experimentos 2D con adaptaciones del HSQC.

Signo del acoplamiento dipolar

El acoplamiento dipolar D puede tener valores positivos o negativos. Cuando el valor de D es menor que el acoplamiento escalar, en valor absoluto, puede determinarse su signo si el signo de la J es conocido. Esto ocurre cuando el grado de alineamiento del medio es débil. El acoplamiento escalar heteronuclear a un enlace se encuentra en torno a $^1J_{CH} \approx$ 120–250 Hz, si el grado de orden es suficientemente pequeño, los valores $^1D_{CH}$ son mucho más pequeños que $^1J_{CH}$ y la determinación del signo y tamaño de $^1D_{CH}$ es directa (Figura 0.20).

0.5.1 ESPECTRO 1D ^{13}C ACOPLADO: C-GATED-DECOUPLED

Tal vez el experimento más simple para la extracción es el 1D ^{13}C C -*gated-decoupled* (C-*gd*), en el que se detecta ^{13}C sin desacoplamiento de protón. La Figura 0.20 muestra la expansión de un CH en el espectro C-*gated-decoupled* de una muestra isótropa (arriba) y anisótropa (abajo*)*. La *J* se extrae directamente del espectro isótropo y el acoplamiento total T se extrae del anisótropo; por diferencia se calcula el acoplamiento dipolar $^1D_{CH} = {}^1T_{CH} - {}^1J_{CH}$. El esquema *gated-decoupling* se emplea para incrementar la señal debido al ^{1}H – ^{1}H NOE durante el tiempo de relajación (Figura 0.19) . Extraer los acoplamientos en este tipo de

experimentos generalmente es bastante sencillo: un grupo metino se desdobla en un doblete (*d*), un metileno en doblete de dobletes (*dd*) y un metilo en cuartete (*q*).

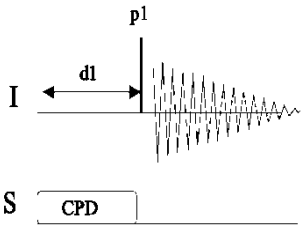


Figura 0.19: Secuencia de pulsos del experimento 1D ^{13}C-*gated-decoupled* (C-*gd*).

El caso de los metilenos merece especial atención. Sobre todo en muestras orientadas, es frecuente que las señales centrales de *dd* aparezcan mal resueltas debido a que el ensanchamiento es del orden de la diferencia de acoplamientos $^1T_{CH\text{-}\alpha}$ y $^1T_{CH\text{-}\beta}$ de los dos CH. Cuando no es posible medir estos acoplamientos con exactitud, es preferible usar el valor promedio como semisuma, adaptando convenientemente el método de ajuste como se muestra en la Figura 0.21 y se discute en el *capítulo 1*.

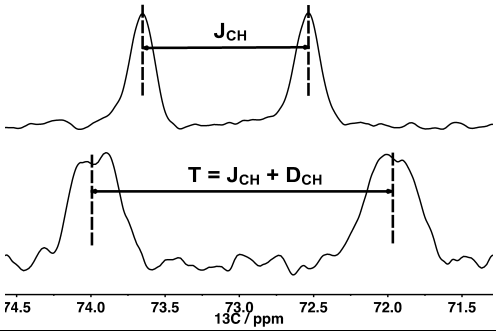


Figura 0.20: Acoplamiento dipolar de un CH en un espectro 1 D C-*gd* (expansión). Arriba: espectro isótropo ($^1T_{CH} = {}^1J_{CH}$). Abajo: espectro anisótropo ($^1T_{CH} = {}^1J_{CH} + {}^1D_{CH}$). En este caso se deduce que el signo de $^1D_{CH}$ es positivo, ya que $^1J_{CH} > 0$. La expansión corresponde a la resonancia del metino CH-2 del 8-fenilmentol en el gel PDMS-480/$CDCl_3$.

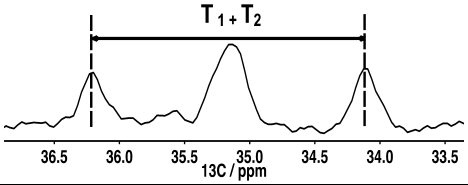


Figura 0.21: Acoplamiento dipolar de un metileno en un espectro 1D C-*gd* (expansión).Las dos señales centrales del doble doblete no están resueltas debido a que las líneas son más anchas que la diferencia de frecuencia. En este caso se mide la suma de acoplamientos ($T_1 + T_2$) como la separación de las líneas exteriores. La expansión corresponde a la resonancia del metileno en C-4 del 8-fenilmentol en el gel PDMS-480/$CDCl_3$.

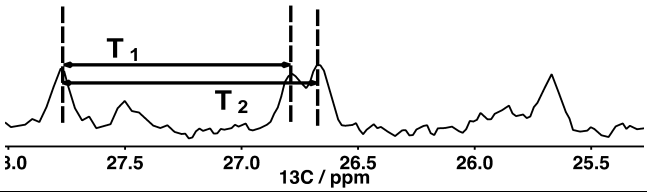


Figura 0.22: Acoplamiento dipolar de un metileno en un espectro 1D C-*gd* (expansión). En este ejemplo, las dos señales centrales del doble doblete están bien resueltas y pueden extraerse los acoplamientos de cada CH del metileno (T_1 y T_2, respectivamente). La expansión corresponde a la resonancia del metileno en C-3 del 8-fenilmentol en el gel PDMS-480/$CDCl_3$.

Como el acoplamiento se observa en la dimensión directa, puede conseguirse una alta resolución digital adquiriendo la FID durante el tiempo máximo que permita la relajación de los espines. Una limitación es la baja sensibilidad de las sondas a temperatura ambiente para la detección de ^{13}C (en comparación con ^{1}H), que se traduce en experimentos de larga duración, incluso si se dispone de una sonda de detección directa.

Con todo, la principal limitación del experimento C-*gated-decoupled* es el solapamiento de señales, por lo que realmente solo es de utilidad para moléculas con un número pequeño de señales. El solapamiento se alivia en parte con el experimento 2D ^{13}C - ^{1}H HETCOR, aunque adolece del mismo problema de la baja sensibilidad, que solo lo hace práctico cuando se dispone de una gran cantidad de compuesto. Por estas razones, habitualmente se prefieren secuencias con detección inversa, como es el HSQC.

0.5.2 Espectros HSQC acoplados

El HSQC emplea la detección inversa y es, por tanto, más sensible que los espectros detectados en C13. Existen numerosas variantes del HSQC adaptadas a la medida de acoplamientos CH tanto en la dimensión directa (F2) como en la indirecta (F1). El experimento HSQC original se debe a Bodenhausen.[77] La secuencia básica consiste en una transferencia de polarización INEPT desde el protón al heteroátomo, un periodo de evolución t_1 con un pulso de 180º en el medio y, una transferencia de retro-INEPT desde el heteroátomo al protón (Figura 0.24).[78, 79] El primer bloque INEPT genera magnetización en antifase del heteroátomo con respecto a ^{1}H . Durante t_1 evoluciona el desplazamiento químico de ^{13}C . El pulso de 180º de protón en el centro de t_1 reenfoca la evolución del acoplamiento $^{1}J_{CH}$. El último pulso de 90º de ^{13}C junto al de protón transfiere la magnetización en antifase al protón, que se convierte en magnetización en fase detectable al final del reenfoque. Pueden incluirse gradientes de campo (PFG) para mejorar la supresión de artefactos o la selección de coherencias.

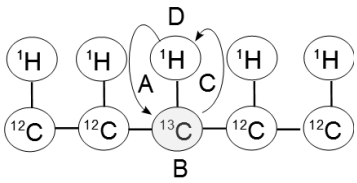


Figura 0.23: Esquema de la transferencia de la magnetización del experimento HSQC. Se muestran los cuatro bloques A, B, C y D de la Figura 0.24.

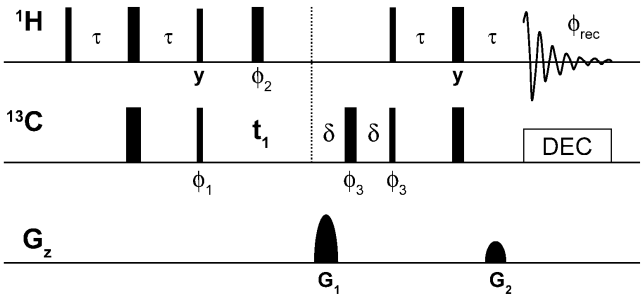


Figura 0.24: Secuencia básica de pulsos del experimento HSQC. La secuencia consta de cuatro bloques: (A) INEPT, donde se produce la transferencia de la polarización del ^{1}H al ^{13}C por medio del acoplamiento $^{1}J_{CH}$. (B) La magnetización de ^{13}C (antifase) evoluciona durante t_1 por desplazamiento químico. Opcionalmente, el acoplamiento heteronuclear se reenfoca mediante el pulso de 180º en ^{1}H en el centro de t1. (C) R-INEPT o INEPT inverso, donde se transfiere la magnetización del ^{13}C al ^{1}H. (D) Adquisición en el canal de ^{1}H con el ^{13}C desacoplado.

Existen diferentes versiones del HSQC con patrones de correlación distintos que nos facilitan la medida de los acoplamientos. En la Figura 0.25 se muestra esquemáticamente la apariencia de un CH en un HSQC desacoplado, un HSQC acoplado en F1 y un HSQC acoplado en F2 (de izquierda a derecha).

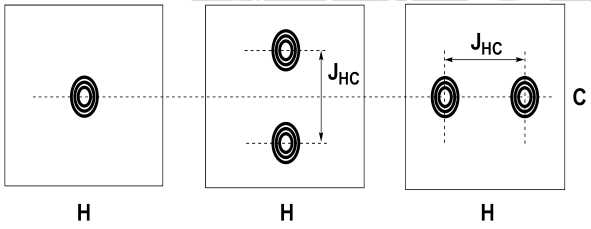


Figura 0.25: Patrones de acoplamiento de un CH en un HSQC: desacoplado en ambas dimensiones (izquierda), acoplado en F1 (centro) y acoplado en F2 (derecha).

HSQC acoplado en F2: F2-coup HSQC

El HSQC acoplado en la dimensión directa (F2-*coup* HSQC) permite extraer de forma directa el valor de la constante de acoplamiento (Figura 0.26). La diferencia con el HSQC original es que se ha desactivado el desacoplador de protón durante la adquisición (Figura 0.28). Una ventaja del F2-coup HSQC es que se puede adquirir con elevada resolución digital en la dimensión directa, ya que el desacoplador está apagado. Uno de sus principales inconvenientes es la distorsión de fase debida a la magnetización en antifase heteronuclear, causada por la gran desviación de la constante de acoplamiento efectiva de las experimentales en las muestras anisótropas. Se han propuesto una serie de modificaciones para minimizar la

distorsión en antifase, como el CLIP F2-*coup* HSQC (*CLIP, CLean In-Phase*) que suprime la magnetización heteronuclear en antifase aplicando un pulso de 90º justo antes de la detección en ^{13}C (Figura 0.28).[79]

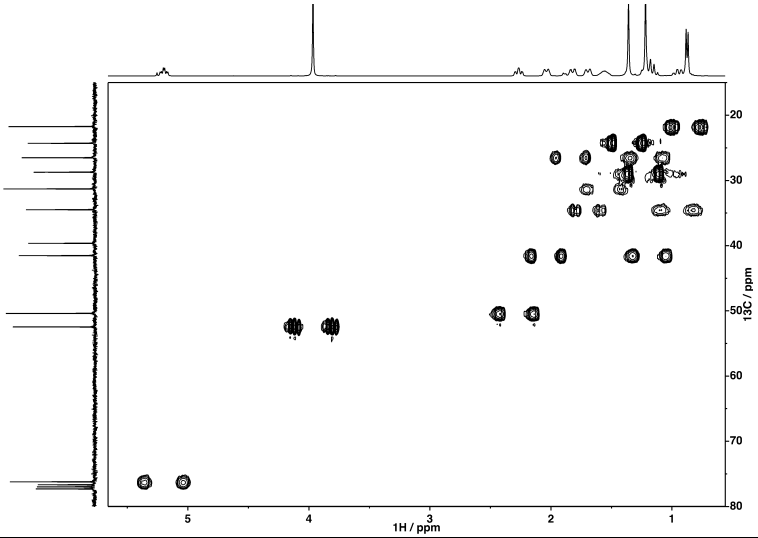


Figura 0.26: Espectro acoplado F2-*coup* HSQC (zona alifática) de fenilmentolquinolina en medio orientado PDMS/$CDCl_3$. Los acoplamientos $^1D_{CH}$ producen desdoblamiento en la dimensión de protón.

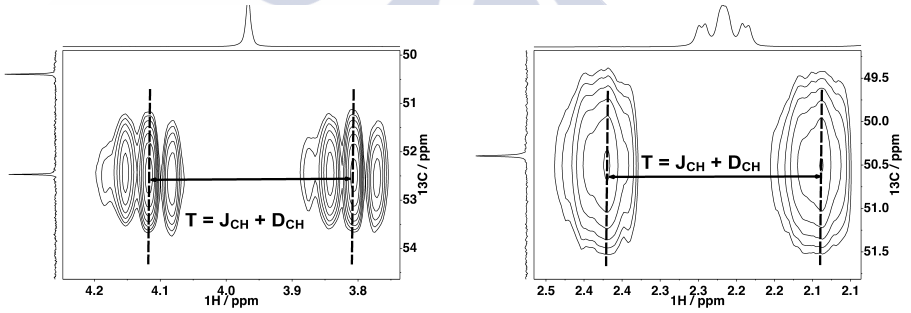


Figura 0.27: Expansiones del espectro F2-*coup* HSQC de la fenilmentolquinolina (muestra orientada en PDMS/$CDCl_3$). Izquierda: Expansión del metilo C33. Derecha: Expansión del metino CH-2.

Otro inconveniente del espectro F2-*coup* HSQC es la superposición de los acoplamientos dipolares $^nD_{HH}$ con los acoplamientos $^1D_{CH}$. Esto puede complicar e incluso impedir la extracción de los acoplamientos $^1D_{CH}$ debido a la complejidad y anchura de los multipletes. Este problema se evita midiendo los acoplamientos en la dimensión indirecta con experimentos F1-*coup* HSQC. Aunque la resolución digital en F1 no puede alcanzar los valores de F2, en las condiciones apropiadas es posible obtener valores más exactos del acoplamiento *T* debido a la ausencia de acoplamientos HH. Finalmente, se han propuesto experimentos de tipo IPAP para resolver el frecuente solapamiento de las señales de los metilenos (donde los dos protones aparecen a la misma frecuencia de carbono en F1).[80]

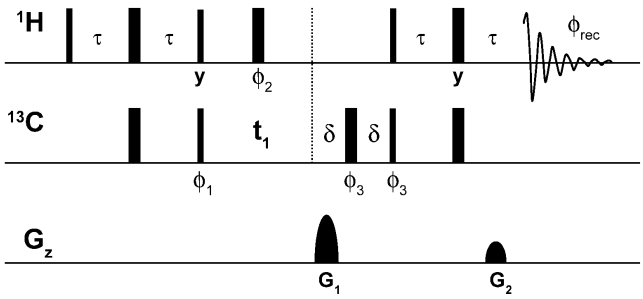


Figura 0.28: Secuencia de pulsos del experimento F2-*coup* HSQC. Nótese la ausencia de desacoplador durante la detección. Los pulsos de ^{13}C pueden ser tanto adiabáticos como pulsos duros. Periodo τ = 1/(4*J*), El intervalo de evolución del INEPT τ se ajusta generalmente para *J* = 145 Hz; δ = 1/(8*J*), selección de multiplicidad. Ciclado de fases: ϕ_1 = x, –x; ϕ_2 = x, x, –x, –x; ϕ_3 = x, x, –x, –x; ϕ_{rec} = x, –x,–x, x. Intensidad de gradientes (% de potencia máxima): G_1 = 80, G_2 = 20.

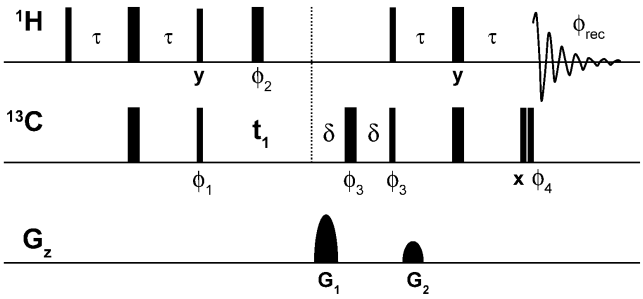


Figura 0.29: Secuencia de pulsos del experimento *F2-coup*-HSQC *CLIP*. Los pulsos de ^{13}C pueden ser tanto adiabáticos como pulsos duros. τ = 1/(4 (*J* + *D*)). El intervalo de evolución del INEPT se ajusta generalmente para (*J* + *D*) = 130 – 160 Hz; δ = 1/(8*J*), selección de multiplicidad. Ciclado de fases: ϕ_1 = x, –x; ϕ_2 = x,x,x,x, –x, –x, –x, –x; ϕ_3 = x, x, –x, –x; ϕ_4 = x, –x; ϕ_{rec} = –x, x,x, –x. Intensidad de gradientes (% de potencia máxima): G_1 = 80, G_2 = 20.

HSQC acoplado en F1: F1-coup HSQC

El HSQC acoplado en F1 (F1-*coup* HSQC)[81] muestra el desdoblamiento de las señales en la dimensión del ^{13}C (Figura 0.30). Cuando se elimina el pulso de 180º del canal de ^{1}H que hay en el centro del período de la evolución t_1 de la Figura 0.24 se evita el problema de acoplamiento ^{1}H-^{1}H , que no interfieren en la medida de los acoplamientos $^{1}J_{CH}$/ $^{1}D_{CH}$ en la dimensión indirecta (Figura 0.32). Este experimento presenta, no obstante, una serie de inconvenientes. Son experimentos que requieren tiempos de medida más elevados para alcanzar una resolución digital suficiente y, con todo, se alcanzan valores menores que en los F2-*coup* HSQC. Durante t_1 ademas de evolucionar $^{1}J_{CH}$, también lo hacen los acoplamientos ^{1}H –^{13}C de largo alcance ($^{n}J_{CH}$, $n > 5$), provocando un ensanchamiento adicional (o incluso un desdoblamiento) de las señales en F1 debido a $^{n}D_{CH}$. Estos acoplamientos suponen una fuente de error en la medida de los acoplamientos a un enlace. Se reducen o eliminan con la incorporación del bloque BIRD[82] en la secuencia HSQC acoplado en F1 (Figura 0.33).

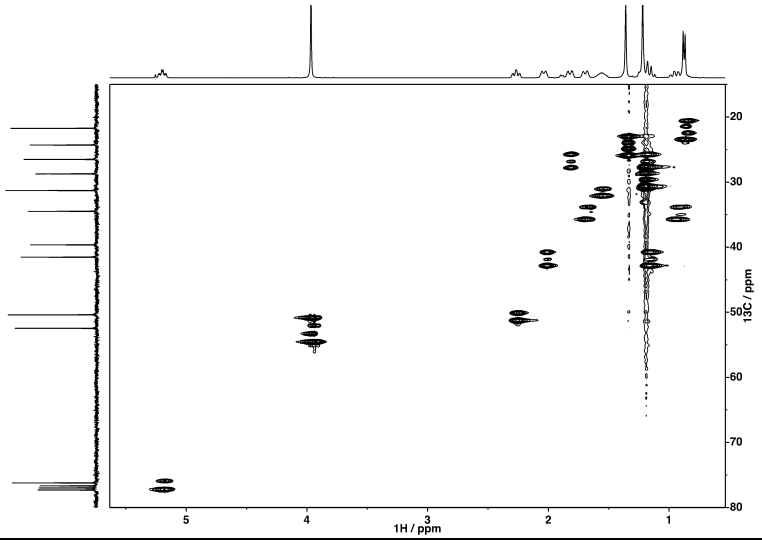


Figura 0.30: Espectro acoplado F1-*coup* HSQC (zona alifática) de la fenilmentolquinolina en medio orientado PDMS/$CDCl_3$. Los acoplamientos $^1D_{CH}$ producen desdoblamiento en la dimensión indirecta.

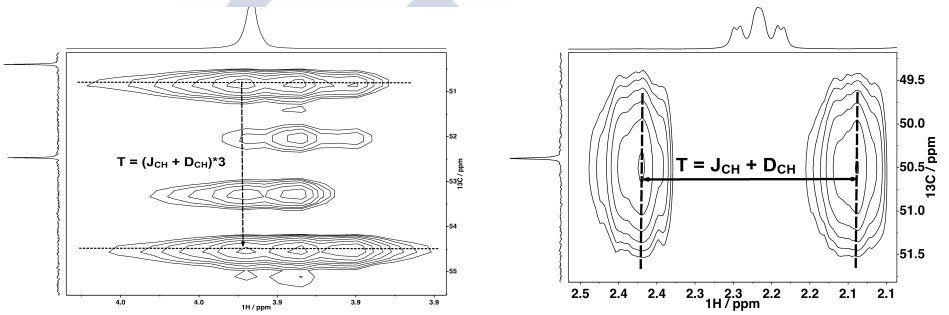


Figura 0.31 Expansiones del espectro F1-*coup* HSQC de la fenilmentolquinolina (medio orientado PDMS/$CDCl_3$). Izquierda: Expansión del metilo C32. Derecha: Expansión del CH-2.

El experimento F1-*coup* HSQC permite multiplicar el desdoblamiento en F1 por un factor κ de escalado del acoplamiento (*J-scaling*). Esto resulta en un aumento de la resolución efectiva sin necesidad de alargar en exceso el número de incrementos de t_1. Factores típicos son κ = 3 o 4.[81] También se han adaptado el escalado de J y filtro BIRD a un espectro 3D.[83]

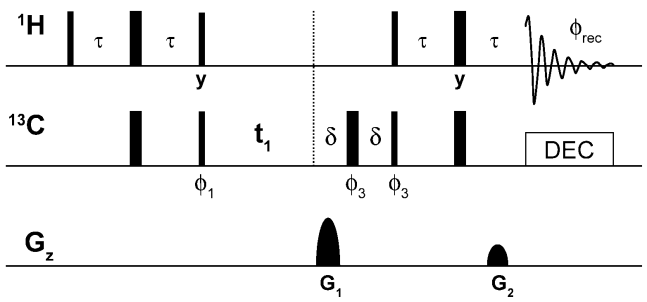


Figura 0.32: Secuencia de pulsos del experimento F1-*coup* HSQC básico. Los pulsos de ^{13}C pueden ser tanto adiabáticos como pulsos duros. Periodo τ = 1/(4*J*), El intervalo de evolución del INEPT τ se ajusta generalmente para *J* = 145 Hz; δ = 1/(8*J*), selección de multiplicidad. Ciclado de fases: ϕ_1 = x, –x; ϕ_2 = x, x, –x, –x; ϕ_3 = x, x, –x, –x; ϕ_{rec} = x, –x,–x, x. Intensidad de gradientes (% de potencia máxima): G_1 = 80, G_2 = 20.

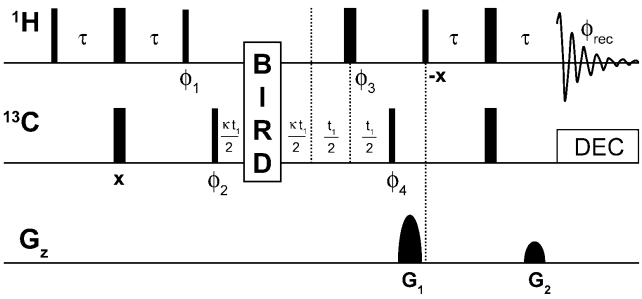


Figura 0.33: Secuencia de pulsos del experimento *J-scaled* HSQC BIRD, con escalado de J. Los pulsos de ^{13}C pueden ser tanto adiabáticos como pulsos duros. Periodo τ = 1/(4*J*). El intervalo de evolución del INEPT τ se ajusta generalmente para *J* = 145 Hz. *K*, factor de multiplicación de la evolución de *J*. EL intervalo del BIRD se ajusta a 1/(2*J*); δ = 1/(8*J*), selección de multiplicidad. Ciclado de fases: ϕ_1 = y; ϕ_2 = x, –x; ϕ_3 = x, x, –x, –x; ϕ_4 = x, x, x,x,–x, –x,–x,–x; ϕ_{rec} = x,–x,x,–x–x,x,–x,x. Intensidad de gradientes (% de potencia máxima): G_1 = 80, G_2 = 20.

Los acoplamientos C-H de protones no equivalentes en metilenos pueden extraerse por separado, en principio, en los espectros de F1-*coup* HSQC. El C del metileno da en principio un doblete de dobletes por acoplamiento con sus protones H1 y H2 (valores = T1 y T2, en Hz). El mismo desdoblamiento debe verse a las frecuencias de protón de H1 y H2. Hay una diferencia entre ambos multipletes, ya que la J activa aparece en fase y la pasiva en antifase (Figura 0.35, centro). No obstante, si los valores de T1 y T2 son bastante diferentes, las resonancias interiores del multiplete aparecen resueltas. Pero si los valores son próximos, se cancelan parcial o totalmente, dificultando la extracción de los valores individuales de los acoplamientos (Figura 0.34). En estos casos es preferiblemente medir la suma de los dos acoplamientos como la distancia entre las resonancias exteriores del multiplete; para los cálculos su usan los valores del acoplamiento promediados como semisuma, como se describe en el *Capítulo 1*.

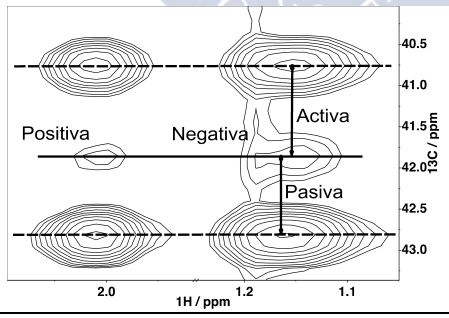


Figura 0.34: Ejemplo de multiplete de un metileno en un espectro F1-*coup* HSQC de la fenilmentolquinolina (medio orientado PDMS/$CDCl_3$). La señal corresponde al metileno C6. Las señales en antifase del centro no se cancelan y permiten apreciar los acoplamientos *T* activo y *T* pasivo.

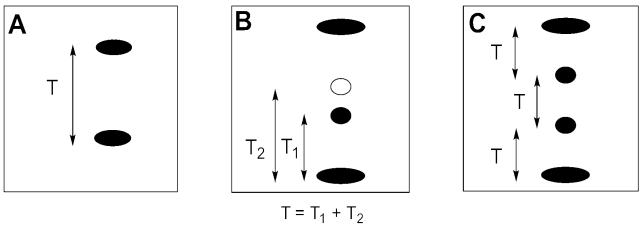


Figura 0.35: Esquema que muestra las señales del acoplamiento en un F1-*coup*-HSQC para: (A) un grupo CH; (B) un grupo CH_2; y (C) un grupo CH_3. El sombreado de los picos indica el signo: negro, positivo; blanco, negativo. Los multipletes de metinos (CH) y metilos (CH_3) están en fase; en los metilenos, un doblete está en fase (J activa) y el otro en antifase (J pasiva).

0.5.3 Acoplamientos CH a larga distancia

El acoplamiento de largo alcance (*LR-RDC, Long-Range couplings*) se introduce como solución al problema de tener insuficientes valores RDC para determinar completamente la solución de un problema, situación que ocurre con frecuencia en moléculas pequeñas, donde el número de vectores CH es escaso.

Puesto que el acoplamiento dipolar depende de r^{-3}, donde r es la distancia internuclear, los acoplamientos de largo alcance son bastante menores que los ${}^1D_{CH}$. Así, los acoplamientos a 2 y 3 enlaces (${}^2D_{CH}$ y ${}^3D_{CH}$) cubren un intervalo de valores que es aproximadamente un orden de magnitud menor que los valores ${}^1D_{CH}$. Por lo tanto, requieren una precisión de medición que es mucho más exigente que para los RDC habituales ${}^1D_{CH}$. Por lo general, los acoplamientos escalares a larga distancia ${}^2J_{CH}$ y ${}^3J_{CH}$ son de menos de ≈10 Hz, mientras que las ${}^1J_{CH}$ son típicamente ≈125 Hz. Aunque se reconoce la utilidad del acoplamiento de largo alcance ${}^nD_{CH}$, y se han descrito varios métodos de medición, su medida exacta es difícil, por lo que su uso está poco extendido.[76, 84-86]

0.6 Algunas aplicaciones de los RDC a la determinación estructural

En el ámbito del estudio estructural de moléculas orgánicas pequeñas, los RDC se han aplicado a la resolución de distintas cuestiones, como la asignación de protones o la determinación de conformaciones o configuraciones relativas y absolutas. A continuación se presentan algunos ejemplos sin ánimo de ser exhaustivos.

0.6.1 Configuración de C quirales y de H diastereotópicos

En compuesto rígidos, los vectores internucleares paralelos (o antiparalelos) forman el mismo ángulo θ con respecto a B_0 y, por tanto, sus RDC serán del mismo tamaño. Yan y Aroulanda utilizaron esta propiedad para distinguir los protones ecuatoriales y axiales en anillos de seis

miembros (Figura 0.36).[11, 87] No obstante, conviene tener presente que RDC del mismo tamaño no tienen que corresponder necesariamente a vectores con la misma orientación, ya que la función $3 \cdot cos^2\theta - 1$ tiene cuatro soluciones: θ_{IS} , $(\pi - \theta_{IS})$, $(\pi + \theta_{IS})$ y $(2\pi - \theta_{IS})$.

Otra forma más general de determinar tanto (a) la asignación de protones proquirales como (b) la configuración relativa de centros quirales mediante RDC, se basa en el tensor de alineamiento. Si se conocen 5 o más RDC de una molécula, puede derivarse su tensor de alineamiento y, una vez conocido éste, predecirse el tamaño de los RDC esperados para cada vector internuclear empleando la ecuación (0.37). Esta comparación entre RDC esperados y experimentales puede diferenciar entre los protones geminales de un grupo metileno, ya que los enlaces apuntan en direcciones diferentes respecto al campo estático B_0 (Figura 0.37).[10, 88]

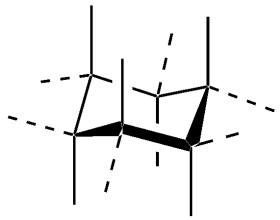


Figura 0.36: Ciclohexano mostrando los enlaces axiales (vectores linealmente dependientes). Los enlaces CH axiales son todos paralelos; su ángulo con respecto al campo magnético externo B_0 es el mismo y, por tanto, tienen el mismo tamaño de $^1D_{CH}$. Los CH ecuatoriales son paralelos dos a dos, y tienen diferentes orientaciones respecto a B_0.

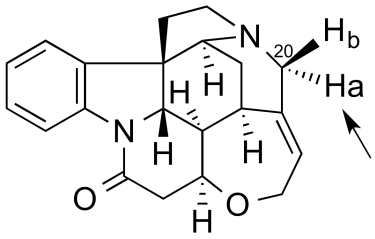


Figura 0.37: La configuración de los H diastereotópicos de C20 de la estricnina se determinó a partir de los RDC medidos en el cristal líquido PBLG/$CDCl_3$ [10] y en el gel comprimido de PMMA/$CDCl_3$.[88]

0.6.2 MEDIOS DE ALINEAMIENTO QUIRALES: DIFERENCIACIÓN ENANTIOMÉRICA Y CONFIGURACIÓN ABSOLUTA

El uso de medios de alineamiento quirales[89] permite la obtención de distintos observables anisotrópicos como RDC o desplazamientos químicos con valores para moléculas enantioméricas. El grupo de Jacques Courtieu[90, 91] ha publicado una serie de artículos en los que ha conseguido medir el exceso enantiomérico, incluso en casos donde por cromatografia líquida ha sido imposible separar los compuestos. Algunos autores[92] han pretendido determinar la configuración absoluta mediante el uso de RDC. Sin embargo, con posterioridad se ha demostrado que estos trabajos carecen de una base física.[55] La razón es que el ajuste de un conjunto de datos cualquiera a los dos enantiómeros siempre debe producir exactamente el

mismo factor de calidad y tensor de alineamiento, ya que los RDC son invariantes a la inversión de coordenada.

0.6.3 Signo de la constante de acoplamiento escalar

Aunque el signo de la constante de acoplamiento dipolar depende del signo de su correspondiente constante de acoplamiento escalar, esta se puede calcular mediante una matriz de cálculo hacia el correspondiente RDC. La obtención del signo se basa en la medición y predicción de los RDC en la estructura molecular[93].

Debemos recordar que el acoplamiento dipolar se observa como una contribución adicional al acoplamiento escalar para un acoplamiento total $T = J + D$. Es solo la magnitud T y no el signo lo que se obtiene directamente a partir del espectro. Sin embargo en condiciones de alineamiento suficientemente débil se puede determinar directamente el signo del acoplamiento dipolar, siempre que el signo del acoplamiento escalar sea conocido (como es el caso de los acoplamientos $^1J_{CH}$).

Esta cuestión es especialmente delicada cuando se miden los RDC de largo alcance porque, en este caso, el tamaño de la J está en torno a 10 Hz, que es el tamaño esperado para los RDC. El signo relativo entre la J y el RDC se determina a partir de la inclinación del doblete observado en el HSQC acoplado, que sigue un patrón E. COSY.[76] Para conocer el signo absoluto, hay que tener en cuenta el signo de la J a dos y tres enlaces, cuando es conocido.

0.7 RDC en moléculas con flexibilidad conformacional

La interpretación de los RDC de moléculas flexibles es mucho más complicada que en moléculas rígidas porque la orientación del vector internuclear respecto al campo estático B_0 varía tanto con el cambio conformacional como con la reorientación rotacional. Para una molécula flexible, la expresión para el acoplamiento entre los espines I y S debe considerar el promediado de la movilidad interna (cambio conformacional) y externa (reorientación de la molécula como un todo en el medio anisótropo). En su forma más general, implica retomar la ecuación (0.16) y promediar sobre todos los tipos de movimiento.[94]

En los primeros intentos de interpretar los RDC de moléculas flexibles, se estudiaron las rotaciones de enlaces sencillos en moléculas orgánicas muy simples. Las aproximaciones más destacables se basan en el modelo de potencial aditivo (AP)[95] y en el de la máxima entropía (ME).[23] La principal limitación del modelo del potencial aditivo (AP) es que requiere conocer la superficie de potencial de la torsión. El modelo de máxima entropía (ME) no requiere información tan detallada, pero adolece de que la distribución de su superficie de potencial es demasiado plana y resulta errónea en sistemas de bajo orden orientacional. El método APME[96] es un híbrido de los dos anteriores, que supera alguna de sus limitaciones al tiempo que permite combinar RDC con otros parámetros de RMN como los ángulos diedros

derivados de acoplamientos escalares ^3J . No obstante, ninguno de estos métodos es aplicable a sistemas complejos.

Más recientemente se ha propuesto la aproximación del *tensor único* común (*single tensor approach*).[27, 97, 98] Se basa en suponer que con un único tensor se puede representar la probabilidad orientacional de todos los confórmeros. Esto simplifica en gran medida el problema. En primer lugar, si se admite como aproximación que las dos clases de movilidad (flexibilidad interna y reorientación) son independientes, y que los estados son discretos, sus variables pueden separarse y la ecuación (0.36) se transforma en

$$\mathbf{d} = \sum_{i=1}^{N} \left(p_i \, \hat{\mathbf{M}}_\mathbf{i} \otimes \hat{\mathbf{A}}_\mathbf{i} \right) \qquad (0.55)$$

donde el sumatorio se extiende sobre los i estados conformacionales ($i = 1, \ldots N$) y a cada geometría $\mathbf{M_i}$ le corresponde un tensor de alineamiento $\mathbf{A_i}$ potencialmente diferente, siendo p_i la fracción molar o población del i-ésimo confórmero.

Aun con esta simplificación, el número de incógnitas es elevado, ya que cada tensor tiene 5 componentes independientes. Además, hay que considerar las N-1 fracciones molares p_i desconocidas. Por ejemplo, para $N = 3$ confórmeros, el número de incógnitas es 17 ($3 \times 5 = 15$ componentes de tensores y $3 - 1 = 2$ fracciones molares). Hay que tener en cuenta que el número de acoplamientos experimentales que se pueden determinar en una molécula pequeña suele ser limitado, en muchas ocasiones inferior al número de incógnitas así planteadas. Esta cuestión se discute más ampliamente en el *Capítulo 1*, donde se describe nuestra solución desarrollada para este trabajo. En los capítulos siguientes se presentan otras aplicaciones relacionadas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

0.8 OBJETIVOS

Esta tesis pretende contribuir a la aplicación de la RMN a la resolución de problemas estructurales en química. Más concretamente, la aplicación de los acoplamientos dipolares residuales (RDC) representa un reto en muchas ocasiones, tanto desde el punto de vista experimental (preparación de muestras para la adquisición de datos con la suficiente precisión y exactitud), como de su análisis e interpretación. Por tanto, y en relación con el estado de la técnica expuesto en la *Introducción*, se plantean los siguientes objetivos.

- Contribuir al progreso de la metodología experimental para medir acoplamientos dipolares residuales, incluyendo la preparación de las muestras con medios de alineamiento y la adquisición óptima de los espectros más adecuados en cada caso.
- Contribuir a la mejora de los protocolos existentes para el análisis de los RDC, incluyendo el desarrollo tanto de modelos para el tratamiento de la movilidad molecular como de *software* adecuado.
- Resolver cuestiones estructurales con productos naturales o de síntesis, como son la asignación de resonancias de grupos diastereotópicos, la determinación de configuraciones de centros estereogénicos o el análisis del equilibrio conformacional de moléculas flexibles.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo 1 . Análisis de RDC en moléculas con movilidad interna. Aplicación al 8-fenilmentol

1.1 INTRODUCCIÓN

El método para analizar los RDC de moléculas pequeñas rígidas está bien establecido, como se ha explicado en la *sección 0.3* de la *Introducción*.[15, 16, 20, 28] Por contra, el uso de RDC de los fragmentos moleculares con movilidad no es directo, ya que hay que considerar cómo se promedia el acoplamiento entre los espines IS en función de las orientaciones del enlace o vector respecto al campo estático (*Introducción*, *sección 0.2*).

En este capítulo se consideran dos tipos de movilidad interna. Por un lado, la de grupos pequeños que tienen libertad de giro y rotan rápidamente, como son los grupos metilo y fenilo, a los que nos referiremos como *rotores*. Por otra parte está la movilidad interna debida al cambio conformacional, que ocurre, habitualmente, en otra escala de tiempos más lenta.

La introducción de RDC de estos fragmentos móviles (rotores) es esencial, ya que un problema común en moléculas pequeñas (incluso rígidas) es la falta de suficientes vectores I-S linealmente independientes que representen adecuadamente el espacio tridimensional de la molécula. En estos casos, al traducir estos datos de RDC a un sistema lineal de ecuaciones (*Introducción,* ecuaciones *(0.35) y (0.36),* pág.*24*), el sistema es indeterminado. Teniendo en cuenta que los RDC más utilizados corresponden a vectores C–H ($^1D_{CH}$), esta escasez de vectores se debe a la existencia de fragmentos con poca densidad de H (típicamente insaturaciones o sustitución con heteroátomos) o a la orientación paralela de algunos enlaces C–H en fragmentos cíclicos. Por tanto, es imprescindible incluir en los ajustes todos los datos experimentales accesibles. Los RDC de los rotores libres (metilos y fenilos) no se pueden

introducir directamente, sino que hay que adaptar el cálculo para tener en cuenta su promediado por rotación rápida. Otra dificultad que se aborda en este capítulo es el uso de los RDC de de metilenos (Sección 1.3), que también deben promediarse de forma adecuada.

Las implicaciones de la movilidad conformacional en el análisis de RDC se explican en la sección 1.3 de este capítulo.

En este capítulo se explica cómo se resuelven estas cuestiones, y su implementación en el programa MSPIN, que ejecuta todos los promediados automáticamente a partir del archivo de coordenadas de la molécula, de forma transparente para el usuario. Finalmente, todas estas soluciones se aplican al estudio conformacional de la molécula 8-fenilmentol (**1**, **8PM**) (Figura 1.4).

1.1.1 MOLÉCULA MODELO: 8-FENILMENTOL (8PM)

El (+)-8-fenilmentol **1** (también abreviado **8PM**) se introdujo en 1975 para la síntesis enantioselectiva de prostaglandinas por ser un compuesto fácilmente accesible, reciclable y un auxiliar quiral muy eficaz.[99] Los dos enantiómeros de este compuesto se cuentan entre los auxiliares quirales más versátiles en síntesis orgánica asimétrica.[100, 101]. A pesar de su eficacia, no se conoce suficientemente bien el papel del grupo fenilo en la enantioselectividad.

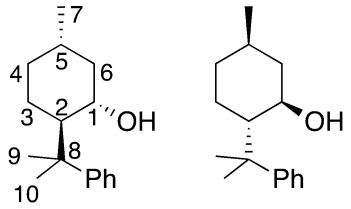


Figura 1.1: Enantiómeros del 8-fenilmentol (**8PM**). (1*R*,2*S*,5*R*)-(+)-**8PM** y (1*S*,2*R*,5*S*)-(–)-**8PM**.

Equilibrio conformacional del 8PM en disolución

Runsik *et al.*[102] observaron que el 8-fenilmentol en disolución está en equilibrio conformacional y que, dependiendo del disolvente, los grupos metilo C9 y C10 tienen diferentes desplazamientos químicos de ^{13}C. Estas señales de ^{13}C de metilos muestran una fuerte dependencia con respecto al sustituyente R del OR en la Figura 1.2. El desplazamiento químico de un metilo que se encuentre en la posición ***a***, con dos sustituyentes γ-*syn*, tiene un valor más pequeño que un metilo que se encuentre en la posición ***b***, y este presenta un valor más pequeño para la posición ***c***, con un sustituyente γ-*syn*. El valor del $\delta_{C9\text{-}10}$ depende del impedimento estérico de los grupos metilo C9 y C10.[103] En este capítulo se investiga esta cuestión de la orientación de la cadena lateral del **8PM** y se propone un método para el estudio de RDC en una mezcla de confórmeros en intercambio químico.

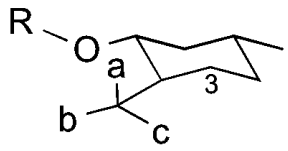


Figura 1.2: Representación esquemática de las orientaciones de los sustituyentes en C8 (Ph y metilos C9/C10) en el 8-fenilmentol. La posición **a** posee dos grupos vecinos C–H γ-*syn*, mientras que las posiciones **b** y **c** poseen un solo grupo vecino C–H γ-*syn* cada una.

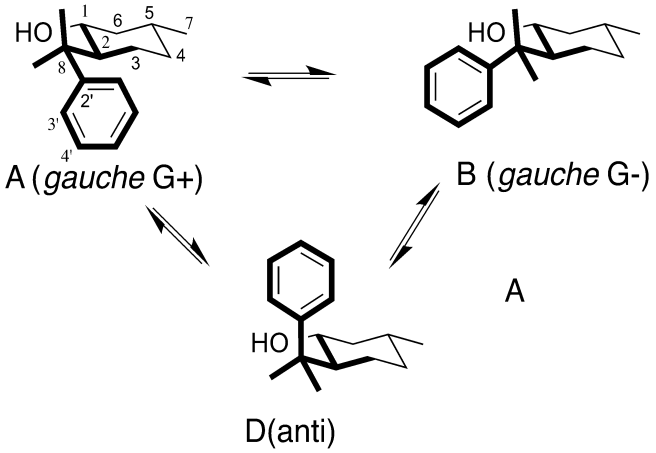


Figura 1.3: Orientación de los sustituyentes en C8 (Ph y metilos C9/C10) en el 8-fenilmentol. Para cada conformación se marcan en negrita las interacciones C–H γ-*syn* de cada sustituyente en C8.

Idoneidad de los RDC para estudiar el 8PM

El **8PM** posee un anillo de seis miembros en conformación de silla, por lo que todos los protones o grupos del anillo tienen solo dos orientaciones posibles, axial y ecuatorial. Todos los protones axiales son paralelos, por lo que forman el mismo ángulo con el campo magnético estático y, por tanto, deben tener RDC iguales (Figura 1.4). En cambio, los enlaces ecuatoriales son paralelos dos a dos, por lo que pueden tener valores diferentes de acoplamiento dipolar (Tabla 1.3),[11, 87] A efectos de calcular el tensor de alineamiento, debe tenerse en cuenta que los C–H axiales no son linealmente independientes. Esto plantea una dificultad para el análisis de RDC de esta molécula, ya que el número de vectores linealmente independientes es insuficiente si nos limitamos a utilizar los acoplamientos C–H a un enlace: hay un vector axial y tres ecuatiorales, totalizando cuatro vectores linealmente independientes. La alternativa lógica para definir el tensor consiste en incluir los vectores de la cadena lateral (metilos 9/10 y CH aromáticos), aunque esto también introduce grados de libertad conformacionales (rotación de los enlaces C2–C8 y C8–C11) que se traducen en incógintas adicionales en el sistema de ecuaciones lineal (*Introducción,* ecuaciones *(0.35) y (0.36),* pág.*24*). Por tanto, es preciso resolver las siguientes cuestiones metodológicas:

- Facilitar y automatizar la inclusión de RDC promediados por rotación rápida (metilos y fenilos), que permita aumentar el número de vectores experimentales.
- Establecer un método para ajustar los RDC experimentales a modelos con dos o tres confórmeros en equilibrio.

- Facilitar el uso de RDC de los CH de metilenos, cuyos H pueden estar estereoasignados o no.

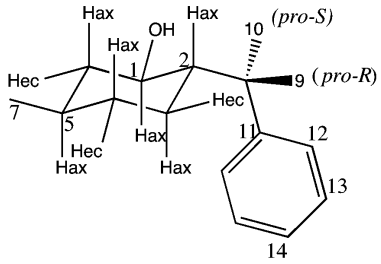


Figura 1.4: Representación de los protones axiales (Hax) y ecuatoriales (Hec) del (+)-8-fenilmentol. Todos los enlaces C–H de protones axiales son paralelos y por tanto deben dar lugar a RDC $^1D_{CH}$ del mismo tamaño.

1.2 OBJETIVOS

El trabajo recogido en esta parte de la memoria tiene como objetivo fundamental emplear acoplamientos dipolares residuales $^1D_{C\,H}$ en el análisis estructural del 8-fenilmentol. Los objetivos concretos son los siguientes:

- Método de tratamiento promedio de RDC de fragmentos moleculares pequeños, tanto de rotores (metilos y fenilos) como de metilenos (vectores CH no equivalentes pero difícilmente asignables).
- Método para el ajuste de RDC a modelos con varios confórmeros en equilibrio, basado en la *aproximación del tensor único*.
- Análisis conformacional del 8-fenilmentol basado en RDC. En este capítulo se estudia tanto la conformación como la asignación estereoquímica de los metilos geminales del 8-fenilmentol.

Organización del capítulo: en la sección que sigue se expone la teoría sobre el promediado de RDC. A continuación va la sección de *Resultados y discusión*, que está organizada en dos partes. En la primera se describen los cálculos y experimentos realizados con el **8PM** en el medio de alineamiento PELG/$CDCl_3$. En la segunda parte de *Resultados y discusión* se evalúan las suposiciones empleadas en el ajuste y se estima el efecto de otras alternativas.

1.3 TEORÍA

CComo programas más usados para el ajuste de RDC podemos citar PALES[104], REDCAT[105] y DIPOCOUP.[106] Estos programas fueron diseñados inicialmente para el análisis de proteínas aunque también son aplicables a moléculas pequeñas.

En estos programas, el promediado de los RDC de rotores rígidos se introducía en el ajuste de forma manual, reemplazando los vectores C–H promediados por un *vector virtual* con un valor y orientación equivalente al promedio (Figura 1.5). En el siguiente apartado se presentan las fórmulas analíticas para el promediado de los rotores rígidos metilo y fenilo, así como la innovación de automatizar su inclusión en el sistema de ecuaciones con el programa MSPIN, que lee las coordenadas y crea los elementos necesarios como se explica a continuación.

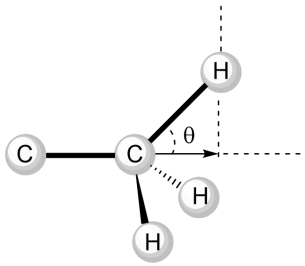


Figura 1.5: Vector virtual equivalente a un grupo metilo. Dicho vector es colineal con el enlace C–C.

1.3.1 PROMEDIADO DE RDC EQUIVALENTES

En un grupo metilo hay tres vectores CH. En el caso (hipotético) estático no hay rotación en torno al enlace C–C, por lo que cada vector C–H apunta en una dirección diferente, resultando en un valor de acoplamiento dipolar en principio diferente (*ecuación (0.3) de la Introducción*). La rotación en torno al enlace C–C, que es rápida en la escala de tiempos del desplazamiento químico, hace que el acoplamiento observado sea el promedio temporal de todos los estados, igual para los tres CH, que tienen el mismo desplazamiento químico:

$$\langle D_{IS}\rangle = \frac{\kappa}{2 r_{IS}^3}\int_{\theta=0}^{\pi}\int_{\phi=0}^{2\pi} p(\theta_{IS},\phi_{IS})\left(3\cos^2\theta_{IS}-1\right)\sin\theta_{IS}\,d\theta_{IS}\,d\phi_{IS} \qquad (1.1)$$

donde $p(\theta_{IS},\psi_{IS})$ es la distribución de probabilidad de la orientación θ_{IS} de los enlaces C–H respecto al campo estático B_0.

Promediado de RDC de grupos metilo

En el caso del grupo metilo, el vector virtual que reemplaza a los tres vectores C–H promediados es colineal con el enlace homonuclear C–C (Figura 1.5).[35, 85, 107] Por conveniencia, para facilitar la lectura de las coordenadas por los programas antes citados, se transforma en un acoplamiento C–C ($^1D_{CC}$) de acuerdo con la ecuación (1.2) [67]

$$D_{CC} = \frac{-1}{3}\frac{(\gamma_C r_{CC}^3)}{(\gamma_H r_{CH}^3)} D_{CH} \qquad (1.2)$$

donde γ_C y γ_H son las constantes giromagnéticas de los núcleos de ^{13}C y ^1H, y r_{CH} y r_{CC} son las distancias C–H y C–C.

Introducimos así una nueva idea de promediado de rotores rígidos. Suponiendo que el grupo metilo rota libremente en torno al enlace C–C, el acoplamiento dipolar promedio es

$$\langle D\rangle = \frac{(3\cos^2(\theta)-1)}{2} D_{\parallel} \qquad (1.3)$$

Donde $D_{\parallel}$ es el acoplamiento de un vector virtual C–H apuntando en la dirección del eje de rotación y θ es el ángulo entre el vector C–H y el eje de rotación (Figura 1.5) (*véase deducción en Apéndice E*) . Para un ángulo tetraédrico ideal resulta en $\langle D\rangle = \frac{-1}{3} D_{\parallel}$.

Promediado de RDC de grupos fenilo

Suponiendo una rotación de 180º del anillo de fenilo (*ring-flipping*), el RDC promedio por el rápido intercambio entre las posiciones equivalentes *orto*- y *meta*- es

$$\langle D\rangle = \frac{1}{4} D_{\parallel} + \frac{3}{4} D_{\perp} \qquad (1.4)$$

donde $D_{\parallel}$ representa el acoplamiento de un vector virtual C–H apuntando a lo largo del eje de rotación y $D_{\perp}$ representa el acoplamiento de un vector ortogonal al eje y dentro del plano del anillo.

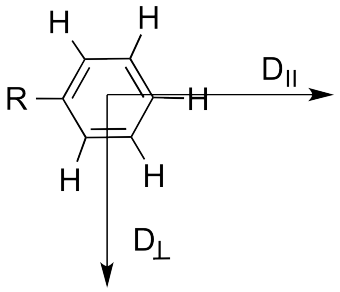


Figura 1.6: Descomposición de los acoplamientos promediados del anillo de fenilo en dos vectores virtuales.

Promediado de RDC de los CH no equivalentes de metilenos

El caso de los grupos metileno es diferente de los dos ejemplos anteriores. Los dos vectores C–H de un metileno apuntan siempre en direcciones diferentes y sus orientaciones no se promedian por libre giro, incluso cuando son químicamente equivalentes. No obstante, en muchas ocasiones no es factible asignar el valor del RDC a cada uno de los CH, bien porque no se pueden medir individualmente, o bien porque no se puede asignar la configuración de los CH *pro-R* y *pro-S*.

Conviene tener presente que suele ser difícil acceder con suficiente exactitud a los valores individuales de los acoplamientos CH de metilenos, ya que sus resonancias suelen ser bastante anchas en los espectros acoplados (10-20 Hz), con frecuencia más anchas que la diferencia de ${}^1T_{CH}$ de los CH *pro-R* y *pro-S* . Por otra parte, otra fuente de error en la determinación de los valores de ${}^1T_{CH}$ es el *acoplamiento fuerte,* que hace que la separación entre líneas no corresponda al acoplamiento.

Los acoplamientos CH individuales pueden medirse en los siguientes espectros:

- ^{13}C gated-decoupled (C-*gd*). Los CH_2 aparecen como doblete de dobletes (*dd)*, que puede estar degenerado en un triplete si los acoplamientos $^1T_{CH}$ se diferencian en menos de la anchura de línea.
- ^{13}C–^{1}H HSQC acoplado en F2 (F2-coup HSQC). Los acoplamientos se manifiestan en la dimensión de ^{1}H. En este caso puede medirse el $^1T_{C\,H}$ si los protones son químicamente inequivalentes y tienen desplazamientos químicos bien diferenciados (como es el caso que nos ocupa del 8-fenilmentol).
- ^{13}C–^{1}H HSQC acoplado en F1 (F1-coup HSQC). Los CH_2 aparecen desdoblados en F1 como *dd*, estando en fase el doblete del acoplamiento activo y en antifase el acoplamiento pasivo (*ver Sección 1.5.2*). Como se ha comentado en la *Introducción*, las líneas interiores del doblete de dobletes se cancelan parcialmente, lo que introduce un error en la medida del $^1T_{CH}$.

En los casos en que se hayan podido obtener valores diferentes de $^1T_{CH}$ para los dos CH, aún es preciso asignarlos a los H *pro-R* y *pro-S* por los métodos habituales en RMN. Esto no siempre es posible, y debe analizarse caso por caso.

Vistas estas dificultades, es a menudo más práctico utilizar el valor promedio del acoplamiento del metileno. El valor se calcula como la semisuma de los dos acoplamientos C H *(1.5*). Esta definición facilita la extracción de los acoplamientos en experimentos acoplados, en los cuales solamente los picos de los extremos pueden verse claramente.

- La medida de la *suma* de los $^1T_{CH}$ en los espectros es más fácil y exacta que la de los valores individuales. Basta con medir las distancias entre las líneas exteriores del triplete (o *dd*) en los espectros C-*gd* o F1-coup HSQC.
- El valor de la *suma* no está distorsionado por efectos de segundo orden debidos al acoplamiento fuerte geminal, mientras que la separación de las líneas interiores sí lo está.
- Se pierde un elemento de información, pues se reducen dos datos (vectores) a uno. No obstante, también se reduce una incógnita en el ajuste (la estereoasignación de los dos CH geminales).

$$\langle D_{Metilenos} \rangle = \frac{D_{C-H_\alpha} + D_{C-H_\beta}}{2} \qquad (1.5)$$

1.3.2 Construcción del sistema de ecuaciones para el tratamiento de RDC equivalentes

En la *Introducción* (Sección 1.2.1) se ha mostrado que el acoplamiento dipolar reducido d_j entre el núcleo I y el núcleo S (j = IS) se expresan de forma matricial como la ecuación (1.6)

$$d_j = \mathbf{u}_\mathbf{j}^\mathrm{T}\, \hat{\mathbf{A}}\, \mathbf{u}_\mathbf{j} \tag{1.6}$$

Esta ecuación aplicada a todos los RDC disponibles (j = 1, 2 ... n) permite construir el sistema de ecuaciones representado por las ecuaciones (1.7) y (1.8). Se recuerda que el vector columna **d** contiene los RDC experimentales, **M** es la matriz de geometrías y **A** es el tensor de alineamiento en forma de vector columna. La ecuación (1.8) es equivalente a la *ecuación (0.35)* de la *Introducción*, donde los elementos de la matriz de geometría se denotan como M_{jk} (j = 1, 2... n; k = 1, 2 … 5).

$$\boldsymbol{d} = \hat{\boldsymbol{M}}\ \ \hat{\boldsymbol{A}} \tag{1.7}$$

$$\begin{pmatrix} d_1 \\ d_2 \\ \dots \\ \dots \\ d_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} & M_{13} & M_{14} & M_{15} \\ M_{21} & M_{22} & M_{23} & M_{24} & M_{25} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ M_{n1} & M_{n2} & M_{n3} & M_{n4} & M_{n5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_{xy} \\ A_{xz} \\ A_{yy} \\ A_{yz} \\ A_{zz} \end{pmatrix} \tag{1.8}$$

Para introducir el promediado de los ${}^1D_{\mathrm{CH}}$ de los grupo metilo, fenilo o metileno, se reescribe la ecuación (1.8) como sigue

$$\begin{pmatrix} w_1 d_1 \\ w_2 d_2 \\ \dots \\ \dots \\ w_j d_j \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} w_1 M_{11} & w_1 M_{12} & w_1 M_{13} & \dots & w_j M_{1\mathrm{k}} \\ w_2 M_{21} & w_2 M_{22} & w_j M_{23} & \dots & w_j M_{2\mathrm{k}} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ w_j M_{j1} & w_j M_{j2} & w_j M_{j3} & \dots & w_j M_{jk} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_{xy} \\ A_{xz} \\ A_{yy} \\ A_{yz} \\ A_{zz} \end{pmatrix} \tag{1.9}$$

donde w_{j} es el factor de pesada para la fila i-ésima. En principio, todos los factores de pesada son la unidad, salvo que algún valor se promedie según las siguientes reglas. Si N vectores de índices p, q... se promedian, se reemplazan sus filas como sigue:

$$\begin{aligned} & w_p = w_q = \dots = 1/N \\ & d_p = d_q = \dots = \langle d \rangle \\ & M_{pk} = M_{qk} = \dots = \langle M_{pk} \rangle \quad , \quad k = 1, 2 \dots 5 \qquad \textit{(índice de columnas de M)} \end{aligned} \tag{1.10}$$

La forma de promediar los elementos <d> y <M_{pk}> depende de cada caso y se presenta a continuación.

Promediado del grupo metilo

En el caso del grupo metilo hay tres protones (*l, m, n*), uno por cada vector C–H, por tanto tres filas en la matriz **M**. El factor de pesada del promedio w_{lmn} (= 1/3) reemplaza a los w_{l} w_{m} y w_{n}, mientras que los elementos promediados de las matrices **M** y **d** (acoplamientos reducidos) se calculan como

$$\langle M_{lk}\rangle = \langle M_{mk}\rangle = \langle M_{nk}\rangle = w_{lmn}\cdot\left(M_{lk}+M_{mk}+M_{nk}\right) \quad , \quad k = 1,2...5$$

$$\langle d_l\rangle = \langle d_m\rangle = \langle d_n\rangle = w_{lmn}\cdot\left(d_l + d_m + d_n\right) \qquad (1.11)$$

$$w_{lmn} = \frac{1}{3} \quad , \quad \text{reemplaza a } w_l,\ w_m,\ w_n$$

donde los corchetes angulares ⟨⟩ indican que son elementos de la matriz tras aplicar los promediados, y el índice *k* recorre las 5 columnas de la matriz **M**.

Grupo fenilo

En el caso de los grupos fenilo, hay dos entradas (*p*, *q*) para los H *orto*-. El factor de pesada del promedio w_{pq} (= 1/2) reemplaza a los w_p, w_q. Los elementos promediados de las matrices **M** y **d** (acoplamientos reducidos) se transforman como

$$\langle M_{pk}\rangle = \langle M_{qk}\rangle = w_{pq}\cdot\left(M_{pk} + M_{qk}\right) \quad , \quad k = 1,2...5$$

$$\langle d_p\rangle = \langle d_q\rangle = w_{pq}\cdot\left(d_p + d_q\right) \qquad (1.12)$$

$$w_{pq} = \frac{1}{2} \quad , \quad \text{reemplaza a } w_p,\ w_q$$

donde el índice *k* recorre las 5 columnas de la matriz **M**. El mismo promediado se aplica a los H *meta*-.

Grupo metileno

De forma análoga, el grupo metileno tiene dos entradas (*r*, *s*), una por cada vector C–H, por tanto dos filas en la matriz **M**. El factor de pesada del promedio w_{rs} (= 1/2) reemplaza a los w_p, w_q. Los elementos promediados de las matrices **M** y **d** (acoplamientos reducidos) se transforman como

$$\langle M_{rk}\rangle = \langle M_{sk}\rangle = w_{rs}\cdot\left(M_{rk} + M_{sk}\right) \quad , \quad k = 1,2...5$$

$$\langle d_r\rangle = \langle d_s\rangle = w_{rs}\cdot\left(d_r + d_s\right) \qquad (1.13)$$

$$w_{rs} = \frac{1}{2} \quad , \quad \text{reemplaza a } w_r,\ w_s$$

donde el índice *k* recorre las 5 columnas de la matriz **M**.

1.3.3 Movilidad conformacional. Aproximación del tensor común o Tensor Único

El acoplamiento dipolar entre dos núcleos viene dado por la ecuación (1.11). El uso de esta ecuación es diferente según trate de moléculas rígidas o flexibles. El análisis estructural moléculas rígidas mediante RDC es directo la mayoría de las veces, siempre que existan acoplamientos suficientes (*Sección 0.2.2* de la *Introducción*).

$$\overline{D} = k\left(\frac{\overline{3\cos^2(\theta)-1}}{2r^3}\right) \qquad (1.14)$$

El problema surge al tratar de incluir la flexibilidad de las moléculas, como se ha explicado en la *Sección 0.7* de la *Introducción*. Retomando la ecuación *(0.12) de la Introducción (pág. 20)*, en este caso no son válidas las simplificaciones y el problema se complica en exceso al haber demasiadas incógnitas. El problema de la flexibilidad se vuelve tratable si se hacen algunas suposiciones que permiten usar el modelo del *tensor único* o *tensor común*, que se explica a continuación.

Cuando hablamos de una molécula en equilibrio conformacional, se puede describir como un conjunto de confórmeros discretos con dos tipos de movilidad: la interna (cambio conformacional) y la externa (rotación y traslación como un sólido rígido, que conduce a la orientación o alineamiento). Ambos tipos de movimiento pueden ser independientes o, por el contrario, pueden estar acoplados. Si consideramos que estos movimientos están acoplados y asumiendo que, la molécula tiene estados conformacionales discretos, el acoplamiento puede expresarse con la ecuación (1.10):

$$\overline{D}_k = \sum_{i=1}^{N} p_i D_{ki} = \sum_{i=1}^{N} p_i \frac{\kappa}{r_{ki}^3} \vec{u}_{ki}^t \hat{A}_i \vec{u}_{ki} \qquad (1.15)$$

donde el índice k se refiere al k-ésimo RDC, N es el número total de conformaciones en la disolución, p_i es la población de la i-ésima conformación y $\hat{\mathbf{A}}_i$ es el tensor de alineamiento de la i-ésima conformación. Es decir, esta ecuación implica que existe un tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}_i$ diferente para cada una de las conformaciones. Este sistema de ecuaciones (planteado para los n RDCs experimentales) será la mayoría de las veces indeterminado, ya que en general habrá más incógnitas que RDC experimentales disponibles. Efectivamente, si se tiene en cuenta que hay N–1 fracciones molares y que cada tensor $\hat{\mathbf{A}}_i$ tiene 5 componentes desconocidas, el número total de incógnitas es $W = (N - 1 + 5 * N)$. Incluso para el caso de solo dos confórmeros ($N = 2$), esto supone $W = 11$ incógintas, mientras que el número de RDC disponibles en una molécula orgánica es a menudo inferior. Para $N = 3$, se tendría $W = 17$.

Si por el contrario consideramos que el alineamiento molecular no depende del estado conformacional,[94] será válido considerar que la orientación de todos los confórmeros se puede describir con un único tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$, quedando reducida la ecuación 1.10 a

$$\overline{D}_k = \sum_{i=1}^{N} p_i D_{ki} = \sum_{i=1}^{N} p_i \frac{\kappa}{r_{ki}^3} \vec{u}_{ki}^t \hat{A} \vec{u}_{ki} \qquad (1.16)$$

Ahora el número de incógnitas queda reducido a $W = (N - 1) + 5$, donde N es el número de conformaciones incluidas en el ajuste y 5 es el número de componentes independientes en el único tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$ (*tensor común*).

En resumen, el modelo de un único tensor de alineamiento es aplicable si se cumplen los siguientes supuestos:

- Modelo de salto discreto entre los diferentes confórmeros.

- Desacoplamiento entre cambio conformacional y orientación: el cambio conformacional no debe cambiar la preferencia orientacional global de la molécula.
- Aún es necesaria una suposición adicional para poder aplicar el modelo del tensor único: debe definirse un sistema de referencia común a las conformaciones en equilibrio, es decir, hay que definir *a priori* la orientación de los diferentes confórmeros entre sí.

Siguiendo la derivación de la ecuacion (1.4), la ecuación (1.9)se transforma en

$$\begin{pmatrix} d_1 \\ d_2 \\ \dots \\ \dots \\ d_n \end{pmatrix} = \sum_{i=1}^{N} (p_i \hat{\mathbf{M}}_i \hat{\mathbf{A}}) = \sum_{i=1}^{N} (p_i \hat{\mathbf{M}}_i) \hat{\mathbf{A}} \qquad (1.17)$$

donde el i-ésimo confórmero está representado por la fracción molar p_i y la matriz de geometría $\mathbf{M}_i$. El tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$ es común para todos los confórmeros. Las incógnitas de este sistema de ecuaciones son las 5 componentes del vector columna $\hat{\mathbf{A}}$ y N–1 poblaciones p_i expresadas como fracción molar. Por tanto, es un sistema de ecuaciones no lineal.

Procedimiento de cálculo de las poblaciones

En este trabajo, los cálculos se realizan con los programas MSPIN y RDCFIT/Python. El programa MSPIN este sistema de ecuaciones se resuelve por una combinación del algortimo de Levenberg-Marquadt, y SVD.[108] El programa RDCFIT/Python ajusta simultáneamente las variables independientes del tensor de alineamiento y las poblaciones mediante el algoritmo de Powell[109]y la minimización de mínimos cuadrados mediante el algoritmo de Levenberg–Marquadt. En los dos casos para evitar quedar atrapados en mínimos locales se repite el cálculo con diferentes valores iniciales de las incógnitas.

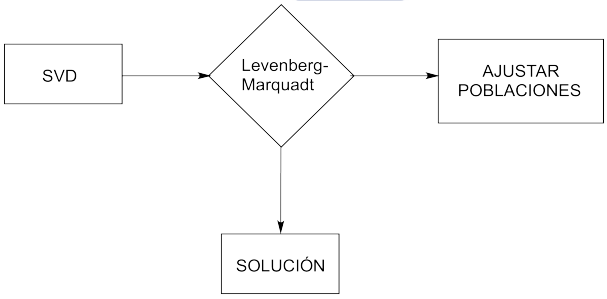


Figura 1.7: Esquema del cálculo de poblaciones mediante la combinación de los algoritmos de SVD y Levenberg-Marquadt.

Comparación del método del tensor común con otros modelos para el tratamiento de moléculas flexibles

Los métodos de interpretación de RDC de moléculas flexibles alternativos a la aproximación del tensor único se describen en la *Sección 0.7* de la *Introducción*. Se tratan de los métodos

del potencial aditivo (AP), de la máxima entropía (ME) o el híbrido APME. Una limitación del método AP es la necesidad del conocimiento apriorístico del potencial de torsión. Este no es necesario en el método ME pero en este caso la no consideración del factor entálpico asociado al cambio conformacional en el cálculo de la entropía total lleva a superficies de potencial excesivamente planas.

En cambio, la aproximación del tensor único es sencilla de aplicar sin necesidad de conocer la superficie de potencial conformacional y se basa en aproximaciones que pueden ser razonables en muchos casos. Con anterioridad al trabajo aquí presentado,[110] este modelo se había utilizado para resolver la estructura de la α-metilen-γ-butirolactona.[27] Con posterioridad se ha aplicado a diversas moléculas pequeñas y productos naturales.[42, 46, 71, 75, 88]

1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.4.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Búsqueda conformacional

Se hizo una búsqueda conformacional mediante mecánica molecular, seguida de la optimización de las geometrías al nivel de teoría B3LYP[111, 112] y MP2 (Møller-Plesset) con un conjunto de bases 6-311+G**. Se incluyeron efectos de la solvatación mediante el modelo IPCM[113].

En el **8PM** no es posible la inversión de la conformación del ciclohexano debido a la disposición ecuatorial de todos los sustituyentes. Las posibles conformaciones del **8PM** se dan por rotación del enlace C2–C8 (Figura 1.7). Los tres rotámeros se han nombrado según la naturaleza de su ángulo diedro H2–C2–C8–C1', habiendo una conformación *anti* y dos *gauche* (G+ y G–). Hemos incluido un cuarto confórmero (G–_HB) en el que el H del hidroxilo está girado hacia el fenilo estableciendo una interacción fenilo/OH.[114] En la Tabla 1.1 se muestran los nombres empleados para cada confórmero y sus energías calculadas por DFT a dos niveles de cálculo.

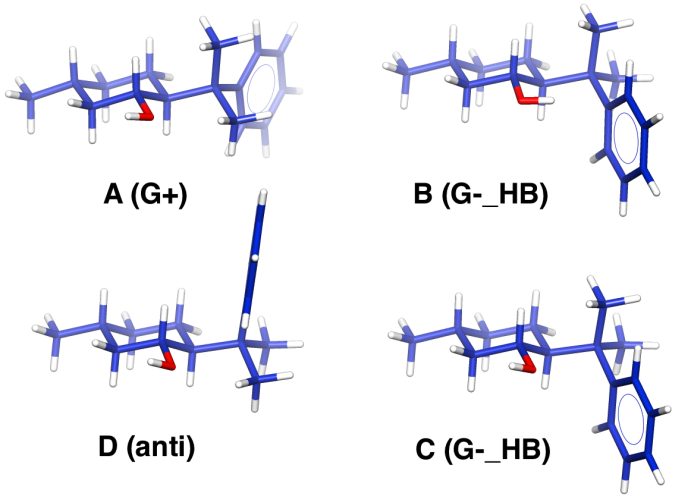


Figura 1.8: Conformaciones calculadas del **8PM**. Los rotámeros se nombran según el valor del ángulo diedro H2–C2–C8–C1'.

Tabla 1.1: Energías calculadas para los confórmeros del **8PM** en $CHCl_3$. Valores relativos referidos al confórmero de menor energía.

Geometría	Nomenclatura	$\Delta G_{298.15K}$ [1]	$\Delta G_{298.15K}$ [2]
G+	**A**	0.0	2.0
G–_HB	**B**	0.2	0.0
G–_nHB	**C**	2.0	1.5
anti	**D**	2.1	1.7

[1] Energías al nivel B3LYP (IPCM)/6-311+G**//B3LYP/6-311+G**.
[2] Energías al nivel MP2/6-311+G**(IPCM)//MP2/6-311+G**.

De acuerdo con las energías calculadas a nivel B3LYP (Tabla 1.1), G–_HB y G+ son los confórmeros más estables en disolución. La estabilidad del G–_HB es debida a la favorable interacción fenilo/OH, ya que el confórmero sin esa interacción es el más inestable (G–_nHB, +2.0 kcal/mol). En cambio, el G+ es el confórmero más inestable (+2.0 kcal/mol) según los cálculos realizados a nivel MP2 .

Cálculo de desplazamientos químicos de ^{1}H y ^{13}C de los confórmeros A-D

En los últimos años se ha convertido en habitual el cálculo de desplazamientos químicos gracias a los avances metodológicos y tecnológicos (potencia de cálculo disponible). En la actualidad es viable calcular los δ de moléculas hasta varios cientos de Daltons. Teniendo en cuenta los antecedentes, y para facilitar la interpretación de los espectros de temperatura variable descritos más adelante, calculamos los desplazamientos químicos de carbono y protón de los cuatro confórmeros **A–D** (Tabla 1.2 y Tabla 1.3).

Tabla 1.2: Desplazamientos químicos de ^{13}C calculados para las cuatro conformaciones **1A–D**. Nivel de cálculo OPBE/6-311+G**PCM ($CHCl_3$, Pauling radii)/B3LYP/6-311G**. Valores de δ referidos al TMS al mismo nivel de teoría.

Átomo	D / anti	A / G+	C / G–	B / G–(HB)
C1	71.26	71.36	70.05	69.89
C2	49.33	49.28	49.54	51.49
C3	23.06	24.82	14.04	23.46
C4	31.26	30.81	31.28	31.05
C5	29.74	30.37	29.62	29.35
C6	41.62	42.46	41.82	38.29
C7	17.14	14.44	17.63	17.86
C8	42.68	42.58	40.38	40.46
C9(pro-R)	22.38	26.88	13.89	13.73
C10(pro-S)	25.16	13.81	25.48	25.79
C11	139.35	144.36	146.86	143.60
C12	121.85	119.72	119.19	119.60
C13	120.79	121.39	120.33	122.32
C14	118.98	118.53	117.23	119.81

Tabla 1.3: Desplazamientos químicos de ^{1}H calculados para las cuatro conformaciones **1A–D**. Nivel de cálculo OPBE/6-311+G**PCM ($CHCl_3$, Pauling radii)/B3LYP/6-311G**. Valores de δ referidos al TMS al mismo nivel de teoría.

Átomos	D / *anti*	A / G+	C / G–	B / G–(HB)
H1	3.16	4.28	4.10	4.21
H2	1.85	2.15	2.32	2.31
H3ax	1.52	1.19	1.60	1.58
H3eq	2.34	0.97	2.34	2.31
H4ax	1.18	0.95	1.32	1.31
H4eq	1.87	1.60	1.97	1.98
H5	1.57	1.80	1.94	1.91
H6ax	1.27	1.41	1.23	1.13
H6eq	1.82	1.97	1.79	1.93
H7	1.06	1.10	1.15	1.16
H9(pro-R)	1.54	1.87	1.61	1.60
H10(pro-S)	1.99	1.65	1.35	1.40
H12	8.38	7.97	7.95	8.06
H13	8.09	8.01	7.92	8.60
H14	7.97	7.82	7.73	7.98

1.4.2 Espectroscopía de RMN del 8PM en medio isótropo

Espectros isótropos

La asignación del 8-fenilmentol en $CDCl_3$ se hizo a partir de los espectros de ^{1}H, ^{13}C, DEPT-135, HSQC, HMBC y COSY, adquiridos en espectrómetros Varian Inova 400 y Bruker Avance 500. Fue posible asignar todas las resonancias, con excepción de los metilos Me9/Me10 (C9/C10), cuya configuración no se pudo determinar con estos espectros (más adelante se discute la asignación de su configuración a partir de RDC).

Tabla 1.4: Asignación del **8PM** en $CDCl_3$.

Átomo	δC /ppm	Átomo	δ_H (a)/ppm [1]	δ_H (b)/ppm [1]	Mutiplicidad
C1	73.11	H1	3.52	—	td
C2	54.35	H2	1.75	—	m
C3	26.68	H3a	1.71	1.00	ddd, d
C4	35.07	H4a	1.64	0.83	dt, d
C5	31.70	H5	1.73	—	m
C6	45.58	H6a	1.84	0.85	ddd, d
C7	22.19	Me7	0.85	—	d
C8	39.97	—	—	—	—
C9	24.30	H9	1.42	—	s
C10	28.63	H10	1.29	—	s
C11	151.49	—	—	—	—
C12	125.05	H12	7.39	—	dd
C13	128.60	H13	7.31	—	t
C14	125.05	H14	7.18	—	dd

[1] Las etiquetas *a* y *b* se aplican a las resonancias más desapantallada (*a*) y más apantallada (*b*) de los metilenos. En los ciclohexanos, los H ecuatoriales suelen estar más desapantallados que los axiales.

Las constantes de acoplamiento escalar $^1J_{CH}$ se determinaron a partir de espectros acoplados de protón y carbono monodimensionales (1D ^{13}C-*gd*) y bidimensionales, (HSQC acoplados en F1 o en F2). Los valores de $^1J_{CH}$ se muestran en la Tabla 1.6.

Experimento de temperatura variable (VT-NMR)

Se ha descrito[102] que existe un equilibrio conformacional por rotación de la cadena lateral. Efectivamente, nuestros cálculos predicen δ bien diferenciados para estos metilos geminales, que deberían traducirse en cambios del δ observado en los espectros VT-NMR, tanto en ^{1}H como en ^{13}C (Tabla 1.2 y Tabla 1.3).

Con el fin de estudiar este equilibrio conformacional, se adquirió una serie de espectros de 1D ^{13}C en un espectrómetro de 500 MHz a temperaturas entre 333 K y 231 K (Figura 1.9). Se observa que las resonancias de los metilos C9/C10 se desplazan notablemente, indicando que se encuentran en intercambio químico rápido, que se torna lento a medida que desciende la temperatura. Por debajo de 273 K el espectro muestra señales desdobladas para ambos resonancias de metilo, que han de corresponder a dos conformaciones, ahora en intercambio lento o intermedio. La asignación de las resonancias de los metilos C9$^{pro\text{-}R}$/C10$^{pro\text{-}S}$ del **8PM** es en este punto desconocida. Las dos posibilidades se muestran en la Tabla 1.5.

Tabla 1.5: Posibles asignaciones estereoquímicas de las resonancias de los metilos geminales C9 y C10.

Asignación	δ_C(C9) / ppm	δ_C(C10) / ppm
I	28.6	24.3
II	24.3	28.6

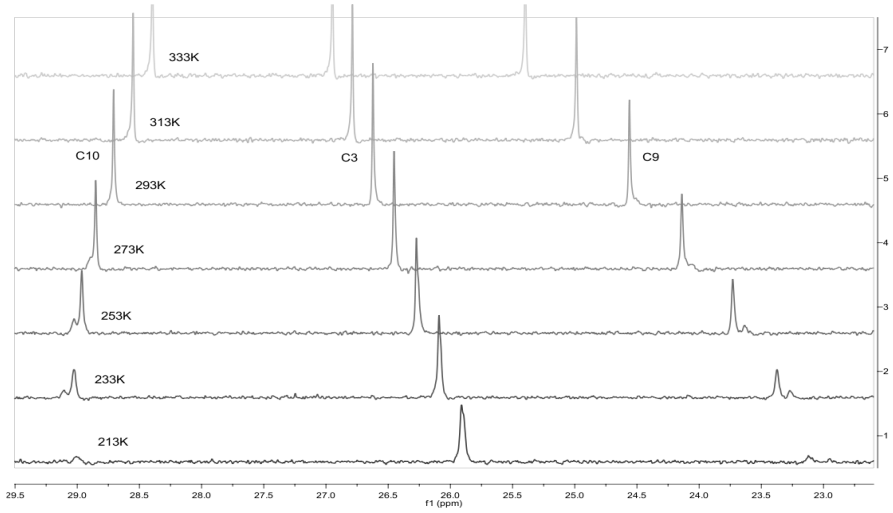


Figura 1.9: Expansión del espectro de ^{13}C del **8PM** a varias temperaturas ($CDCl_3$, 125 MHz). Región de las resonancias de los metilos C9 y C10. Temperaturas (K), de arriba a abajo: 333, 313, 263, 273, 253, 233 y 231 K. Por debajo de T = 273 K se aprecia el desdobalmiento de las resonancias de los metilos geminales diastereotópicos.

1.4.3 Espectroscopía de RMN de 8PM en medio orientado

Alineamiento de 8PM en PELG

La muestra alineada se preparó disolviendo 8-fenilmentol (5 mg) y PELG (17 mg) en $CDCl_3$ (1.634 mg, ≈ 0.6 mL). El PELG (poly-*γ*-ethyl-*L*-glutamate) fue introducido por Thiele[57] para la medida de RDC de moléculas pequeñas. En un campo magnético se comporta como un cristal líquido nemático, en el que la cadena principal del polipéptido adopta una conformación helicoidal rígida paralela al campo magnético, mientras que las cadenas laterales apuntan hacia afuera de la hélice. Las moléculas de soluto se orientan en los intersticios de la hélice. En general, el grado de alineamiento de las moléculas de soluto es relativamente elevado regularse aumentado la temperatura de la fase líquida cristalina.

Espectros orientados

Los acoplamientos C–H se determinaron usando un conjunto de espectros 1D y 2D medidos en una muestra isótropa (solo $CDCl_3$) y otra orientada (cristal líquido PELG/$CDCl_3$): ^{13}C-*gd*, F1-coup HSQC y F2-coup CLIP HSQC. Los valores de los acoplamientos fueron similares en los tres espectros, dentro del error experimental estimado (ver estimación de errores en la pág. 76). La mayor discrepancia se observó en algunos de los valores medidos en el F2-coup HSQC, especialmente en metilenos, que se puede atribuir a los efectos de acoplamiento fuerte y a la dificultad de determinar el centro de los multipletes en la dimensión F2. Finalmente, se utilizaron los acoplamientos extraídos de los espectros 1D ^{13}C-*gd*, salvo en los casos de excesivo solapamiento (en la muestra orientada, $^1T_{CH}$), que se

extrajeron del F1-coup HSQC. La principal utilidad del espectro F2-coup HSQC es la asignación estereoespecífica de los $^1T_{CH}$ axiales y ecuatoriales de los grupos metileno. En la Figura 1.8 se compara el espectro estándar ^{13}C no acoplado isótropo con los dos espectros acoplados ^{13}C-*gd*, isótropo y anisótropo. El panel derecho de la Figura 1.8 ilustra la diferencia entre los RDC axial y ecuatorial de un metileno para el caso del metileno C6. Éste aparece como un triplete en la muestra isótropa, indicando que los dos vectores CH de metileno tienen igual valor de $^1J_{CH}$. En cambio, aparece como un doble doblete en la muestra anisótropa, indicando que los acoplamientos $^1T_{CH}$ de los dos vectores C–H de este metileno tienen tamaños diferentes. El espectro F2-coup CLIP HSQC permite relacionar el acoplamiento $^1T_{CH}$ más grande con la resonancia H6b, que corresponde al H axial. Los acoplamientos así determinados se resumen en *la Tabla 1.6*.

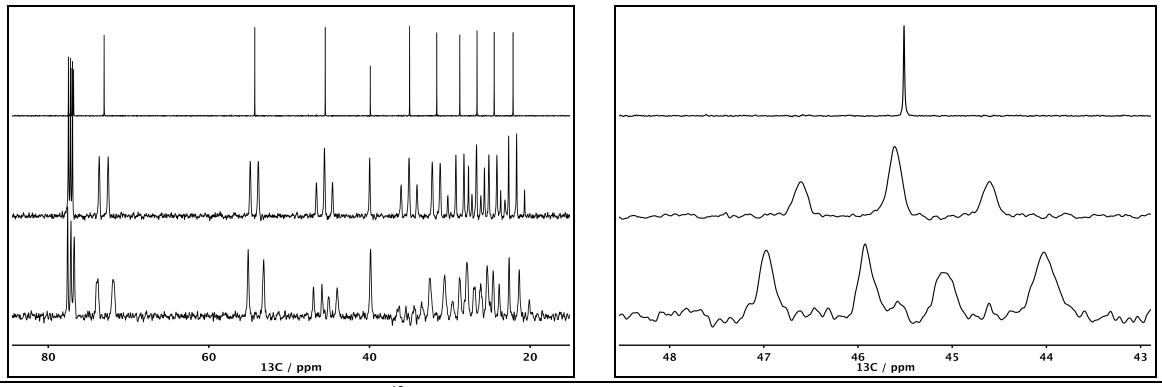


Figura 1.10: Izquierda: espectros 1D ^{13}C del 8-fenilmentol, acoplados y desacaoplados; expansión de la zona alifática. Arriba, espectro estándar desacoplado isótropo; centro, ^{13}C-*gd* de la muestra isótropa; abajo, ^{13}C-*gd* de la muestra anisótropa. Derecha: expansión de las resonancias del C6 en los mismos espectros: arriba, isótropo desacoplado; centro, isótropo acoplado; abajo, anisótropo acoplado.

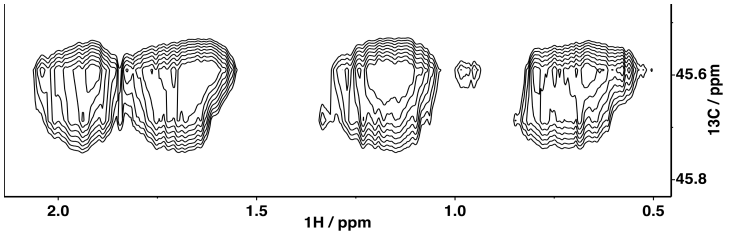


Figura 1.11: Expansión de la región del C6 en el F2-coup CLIP HSQC

Se obtuvieron un total de 14 RDC, si bien varios no son linealmente independientes por corresponder a vectores paralelos en la estructura. Los acoplamientos del metileno C3 se excluyeron de los cálculos porque se desvían de los valores esperados, probablemente por efecto del acoplamiento fuerte. Su exclusión no reduce el número de datos independientes, ya que ambos vectores C–H son paralelos a otros sí utilizados. En total se obtuvieron 8 acoplamientos $^1D_{CH}$ no colineales. De ellos, solo 3 valores corresponden a vectores C–H no promediados (los CH axiales del ciclohexano, H4eq y H6eq). La otra dirección ecuatorial del anillo (C5–C7 y C2–C8) está representada a condición de poder utilizar el RDC promediado del metilo C7, que se discutirá en las siguientes secciones. El resto de RDC proceden de elementos móviles y promediados: los dos valores Me9/Me10 y los tres valores del anillo de Ph (*orto*, *meta* y *para*). Por tanto, no cabe duda de que es imprescindible introducir el promediado de RDC de rotores libres para poder analizar el 8-fenilmentol con este método.

Tabla 1.6: Acoplamientos CH del 8-fenilmentol en medio isótropo ($^1J_{CH}$) y en medio orientado con PELG ($^1T_{CH}$). Los valores ($^1D_{CH}$) se determinan como la diferencia D = T –J . *T* = 298 K, 500 MHz, $CDCl_3$.

Vector	$^1J_{CH}$ / Hz[1]	$^1T_{CH}$ / Hz[2]	$^1D_{CH}$ / Hz	$<^1D_{CH}>_{CH_2}$ /Hz
C1–H1	140.2	158.5	113.5	
C2–H2	126.1	240.4	114.3	
C3–H3ax	126.6	245.4[3]	111.8	54.9
C3–H3ec	126.6	124.6[3]	–2.0	54.9
C4–H4ax	124.4	236.4[3]	112.0	59.8
C4–H4ec	124.4	132.1[3]	7.7	59.8
C5–H5	124.2	228.0	103.8	
C6–H6ax	126.0	238.4	112.4	60.2
C6–H6ec	126.0	134.1	8.1	60.2
C7–H7	124.6	158.5	33.9	
C8–H8	–	–	–	
C9–H9 (pro–R)	125.6	93.0	–32.6	
C10–H10 (pro–S)	126.4	113.4	–13.0	
C11–H11	–	–	–	
C12–H12	156.1	261.4	105.3	
C13–H13	160.3	262.7	102.4	
C14–H14	156.1	139.2	–16.9	

[1] Acoplamientos obtenidos de espectros acoplados 1D ^{13}C-*gd*.

[2] Todos los acoplamientos salvo los metilenos C3-H3ax/ec y C4-H4ax/ec se obtuvieron de espectros de carbono acoplados 1D ^{13}C-*gd*, adquiridos con una resolución digital de 0.54 Hz/pt. Fueron confirmados con los espectros acoplados 2D F1-coup HSQC y F2-coup CLIP HSQC.

[3] Valores extraídos del espectro 2D F2-coup CLIP HSQC, adquirido con una resolución digital de 24.4 Hz/pt. Los valores se comprobaron por comparación con los espectros ^{13}C-*gd* y F1-coup HSQC.

Anchura de línea: exactitud y precisión de los RDC

La exactitud en la medida de los acoplamientos CH es un problema para el uso de los RDC. Los espectros de las muestras orientadas suelen dar líneas mucho más anchas que las disoluciones isótropas, lo que dificulta la identificación del centro del pico, reduciendo por tanto la exactitud de la medida de $^1T_{CH}$. El problema de la anchura está afectado por factores intrínsecos y extrínsecos a la muestra. Cada tipo de espectro (^{13}C-*gd*, F1-coup HSQC y F2-coup HSQC) se ve afectado de forma diferente. Una primera causa de ensanchamiento es la inhomogeneidad del campo magnético en el volumen de la muestra, consecuencia de la propia inhomogeneidad de la muestra orientada en cristales líquidos o geles. Un *shimming* adecuado puede aliviar parcialmente este problema. Otra causa de ensanchamiento es la superposición de acoplamientos dipolares pequeños (típicamente de largo alcance, tanto HH como CH), que no llegan a resolverse en multipletes pero ensanchan la línea. Una insuficiente resolución digital en F1 puede producir ensanchamiento en esa dimensión, por lo que los espectros F1-coup HSQC deben adquirirse y procesarse de forma adecuada (*TD* y *SI* elevados; predicción lineal y llenado de ceros, dentro de los límites permitidos por la relajación transversal del carbono). Una vez asegurada una resolución digital inferior a la anchura de línea, el factor limitante en la exactitud es la propia anchura de las líneas. La resolución digital no suele un problema cuando los acoplamientos se miden en F2 (espectros ^{13}C-*gd* y F2-coup HSQC).

La imprecisión de los valores de RDC debe tenerse en cuenta en los cálculos. En este capítulo se hace con simulaciones de tipo *bootstrapping*, que se presentan más adelante pág. 72. En las figuras que siguen se muestran algunos ejemplos ilustrativos de las formas de línea típicas en los espectros del 8-fenilmentol orientado en PELG/$CDCl_3$.

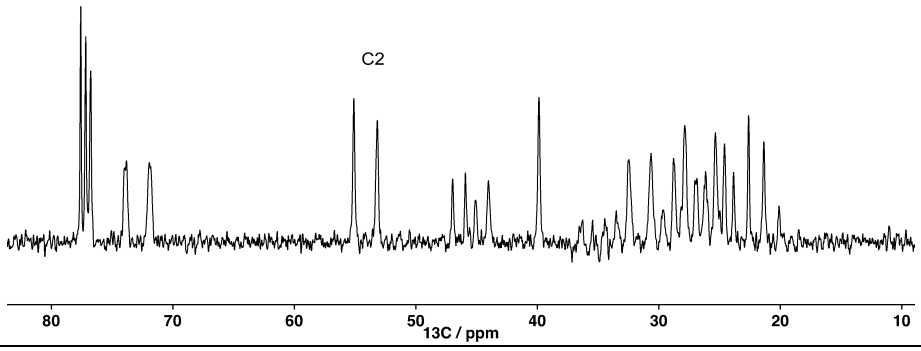


Figura 1.12: Espectro de ^{13}C-*gd* del **8PM** (500 MHz, PELG/$CDCl_3$). Expansión de la zona alifática. Se señala el doblete del metino C2.

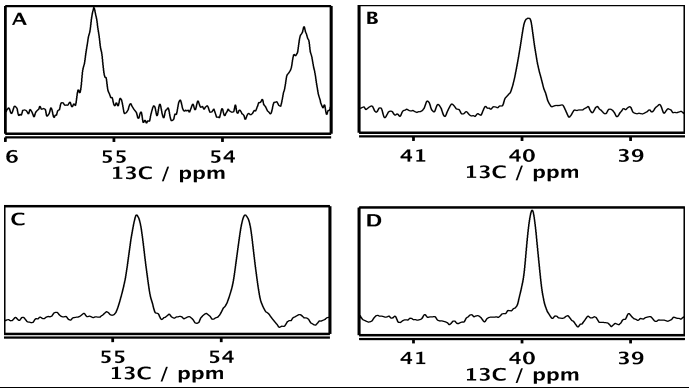


Figura 1.13: Detalle del espectro ^{13}C-*gd* de **1** (500 MHz, PELG/$CDCl_3$). **A**: doblete del metino C2; *LW* = 21.4 Hz (izquierda) y 29.2 Hz (derecha). **B**: singlete del C cuaternario C8; *LW* = 22.8 Hz. Resolución digital *DR* = 0.54 Hz/pt.

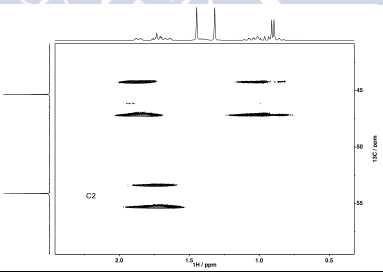


Figura 1.14: Expansión del multiplete del metino C2, espectro F1-coup HSQC del 8-fenilmentol orientado (500 MHz, PELG/$CDCl_3$).

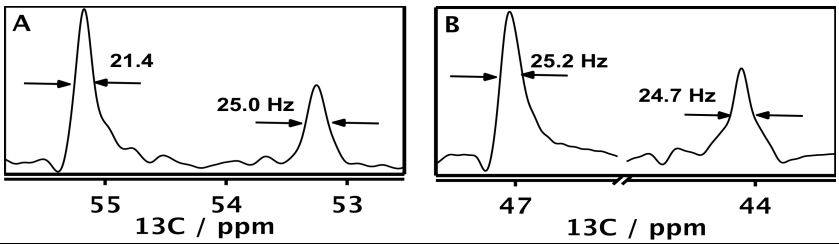


Figura 1.15: Trazas seleccionadas del espectro F1-coup HSQC del 8-fenilmentol orientado (500 MHz, PELG/$CDCl_3$). **A**, doblete del metino C2; **B**, líneas exteriores del doble doblete del metileno C6.

1.4.4 AJUSTE DE LOS RDC: METILENOS NO PROMEDIADOS

Según se ha explicado en la sección *0.3* de la *Introducción*, los RDC experimentales deben ajustarse a uno o varios modelos geométricos alternativos. La evaluación de la calidad del ajuste (*Sección 0.3.3 de* la *Introducción*) nos permite seleccionar la solución más compatible con nuestros datos, que consideraremos la correcta. Para el caso que nos ocupa, teniendo en cuenta los antecedentes, nuestra búsqueda conformacional y los experimentos a temperatura variable, consideramos el ajuste a modelos tanto de un solo confórmero como de varios confórmeros en equilibrio (2 ó 3). En este segundo caso, se aplicó la aproximación del tensor único.

Antes de realizar los ajustes debe considerarse la mejor forma de tratar los datos respecto a estas cuestiones. En este caso exploramos sucesivamente todas las posibilidades.

- *Tratamiento de los metilos geminales.* Como no se conoce la asignación de los metilos diastereotópicos, Me9 y Me10, se realizaron los ajustes teniendo en cuenta las dos posibles asignaciones estereoquímicas **`I`** y **`II`** descritas en la Tabla 1.5.
- *Promediado de los CH de los metilenos*: en este apartado se describen los ajustes con los valores diferenciados para cada CH axial y ecuatorial (*metilenos no promediados*); en la sección 1.4.7 (pág. 80) se describen los ajustes con los valores promediados en forma de semisuma (*metilenos promediados*).
- *Orientación relativa de los confórmeros*. Una decisión que ha de tomarse *a priori* es la orientación de los confórmeros en un sistema de coordenadas común.

Para la determinación de la estructura del 8-fenilmentol se empleó una versión modificada del programa MSPIN[109] que incorpora un nuevo algoritmo de promediado de RDC para la rotación de los metilos y del grupo fenilo. También incluye la opción de promediar o no los RDC de metilenos. Una vez que ha leído el archivo de geometría molecular y los RDC experimentales, MSPIN reconoce automáticamente los metilos, fenilos y metilenos, generando las entradas correspondientes en la ecuación (1.7). Como la aproximación del tensor único se basa en que el tensor de alineamiento no cambia entre confórmeros, el programa promedia la matriz de geometrías **M** de la ecuación (1.4). Finalmente, el cálculo SVD proporciona el tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$,[25] los RDC calculados, el factor de calidad Q_C,[26] y las poblaciones p_i. Algunos de los ajustes se realizaron en su lugar con el programa RDCFIT/PYTHON, que facilita la automatización de los cálculos con *scripts*, sobre todo para la ejecución de simulaciones de tipo *bootstrapping*.

Modo de superposición de los confórmeros: sistema de coordenadas común

Una suposición central a la aproximación del tensor único es que la orientación de los confórmeros no varía con el cambio conformacional, es decir, que flexibilidad y alineamiento son movimientos desacoplados. En el caso del 8-fenilmentos es una suposición razonable, ya que la forma de la molécula no cambia demasiado al rotar su cadena lateral. Consideramos dos modos de superposición (Figura 1.6):

- ***super1***: superposición de los átomos pesados del fragmento de ciclohexano (C1-C8), que se puede considerar rígido.
- ***super2***: superposición de todos los átomos pesados, incluyendo la cadena lateral.

Se muestran a continuación los resultados con el modo ***super1***. Los ajustes con el modo ***super2*** se discuten en la página 79. Se incluyó en los cálculos el isómero **1C** aunque debería ser indistinguible del **1B** en los experimentos de RDC. Tanto las energías calculadas como los espectros de VT-NMR de ^{13}C sugieren que hay un equilibrio rápido entre confórmeros, lo que aconseja aplicar la aproximación del tensor único a mezclas de confórmeros. No obstante, en primer lugar estudiamos el ajuste por separado los RDC experimentales a cada uno de los cuatro confórmeros individuales del 8-fenilmentol **1A–D** (Figura 1.7).

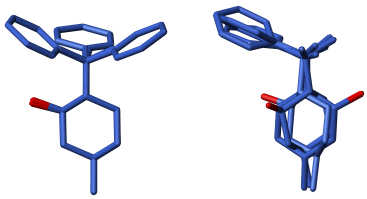


Figura 1.16: Modos de superposición (orientación relativa) del 8-fenilmentol para aplicar la aproximación del tensor común. Color de los átomos: C azul, O rojo. Izquierda: ***super1***, superposición de los átomos pesados del anillo de ciclohexano. Derecha: ***super2***, superposición de todos los átomos pesados, incluyendo la cadena lateral.

Ajustes a un confórmero

Se ajustaron los RDC experimentales (Tabla 1.6) para las dos posibles asignaciones (**I** y **II**) de las resonancias de C9 y C10. Se observa que el grado de ajuste no es bueno en ningún caso, ya que los factores de calidad Q_C son elevados (Tabla 1.15) y se aprecia en las gráficas que algunos valores de los RDC calculados discrepan de los experimentales (Figura 1.3 y Figura 1.1). Los Q_C de los isómeros **1B** y **1C** son muy similares, en consonancia con la similitud de sus coordenadas, que son casi idénticas salvo por la orientación del OH. Estas conformaciones **1B** y **1C** con estereoasignación **II** son las que mejor se adaptan a los datos experimentales con Q_C de 0.052 y 0.064, respectivamente. La estereoasignación **I** se ajusta mal en todos los casos. Veremos en el próximo apartado que los modelos de dos y tres confórmeros dan mejores ajustes.

Tabla 1.7: Ajuste de los confórmeros individuales del **8PM**. Los factores de calidad Q_C se han calculado con las dos posibles asignaciones (**I** y **II**) de las resonancias de los metilos C9/C10.

Confórmero	Q_C(I)[1]	Q_C(II)[2]
A	0.108	0.123
B	0.135	0.052
C	0.142	0.064
D	0.158	0.148

[1] Asignación **I**. [2] Asignación **II**. Valores de Q_C tomados de la Tabla 1.7.

Ajuste a modelos de 2 y 3 confórmeros en intercambio rápido: aproximación del tensor único

En el caso del 8-fenilmentol es obligado usar la aproximación del tensor único para ajustar los RDC a dos confórmeros en equilibrio. con el fin de extraer las poblaciones relativas. La razón es el limitado número de datos experimentales, ya que solo tenemos 8 RDC que corresponden a direcciones diferentes (Tabla 1.6) y que pueden ser linealmente independientes. En el caso general, tal como se ha explicado en la sección 1.3.3 , el tensor de alineamiento es diferente para cada confórmero y el número de incógnitas para dos confórmeros ($N = 2$) sería de 11 ($= 5 * N + (N - 1)$). Con nuestros 8 valores de RDC el sistema de ecuaciones sería indeterminado. Con la aproximación del tensor único, las incógintas se reducen a $5 + (N - 1) = 6$, con lo que nuestro sistema de ecuaciones se vuelve sobredeterminado, de modo que es resoluble con el método SVD.[27, 97, 110] Para confórmeros el número de incógnitas se incrementa a 7 y el sistema sigue siendo sobredeterminado.

Se escogió como más razonable el modo de superposición de confórmeros ***super1*** (Figura 1.6) y se ajustaron todas las combinaciones de dos y tres confórmeros, considerando las dos posibles asignaciones (**I** y **II**) de los metilos geminales. Los resultados se muestran en las Tabla 1.7, Tabla 1.7 y en las figuras Figura 1.3 y Figura 1.1.

Ajuste a dos confórmeros

Los mejores ajustes (menor valor de Q_C) se obtienen con la pareja **1AB** (y su análoga **1AC**) con ambas asignaciones **I** y **II** ($Q_C = 0.047$ y 0.029, respectivamente). Los números de condición son similares, *c.n.* = 29.9 y 22.3, indicando que el sistema está bien condicionado. La concordancia de los RDC experimentales y calculados se aprecia en las gráficas Figura 1.3 y Figura 1.1. En definitiva, el mejor ajuste es para **1AB** con la asignación **II** ($Q_C = 0.029$), que converge a unas poblaciones 20:80 %, aunque con poca ventaja sobre la asignación **I** (poblaciones 37:63 %), que por tanto no se puede descartar en este punto.

Ajuste a tres confórmeros

El ajuste a tres confórmeros (**1ABD**) mantiene o reduce ligeramente los valores del factor de calidad de ambas asignaciones **I** y **II** ($Q_C = 0.047$ y 0.023) (Tabla 1.9). En el caso de la asignación **I**, el cálculo reproduce el realizado solo con dos confórmeros **1AB** ($p_D = 0$ %), mientras que con la asignación **II** aparece una pequeña proporción del confórmero **1D**, lo que es responsable de la disminución del factor de calidad desde 0.029 a 0.023. Cabe preguntarse si una disminución tan pequeña de Q_C justifica la inclusión de un tercer confórmero. El número de Akaike *AIC* indica que sí está justificado, ya que *AIC* se reduce desde 43.6 (**1AB**) a 34.4 (**1ABD**) al incluir **1D**. Esto también justifica la elección de la asignación **II** de los metilos geminales, ya que la asignación **I** da un valor mucho más alto de *AIC* = 98.1 para **1AB**.

La introducción del tercer confórmero supone una pequeña variación de las poblaciones estimadas en el anterior ajuste de dos confórmeros: 20:80 % para **1AB** frente a 13:76:11 % para **1ABD**. La Tabla 1.9 resume los resultados del ajuste para las ternas de confórmeros **1ABD** con ambas asignaciones de los metilos. El factor Q_C* muestra la contribución de la cadena

lateral al factor de calidad del ajuste, reflejando el impacto de la estereoasignación y de la conformación.

Tabla 1.8: Ajuste de RDC de **8PM**, asignación **I**, metilenos no promediados, superposición ***super1***. Orientado en PELG/$CDCl_3$.

Asignación I							
Geometrías	**Q_C[1]**	**AIC[2]**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pC[3]**	**pD[3]**	***c.n.*[4]**
A	0.108	457					14
B	0.135	704					15
C	0.142	788					11
D	0.158	961					10
AB	0.047	98	38	62			29
AC	0.045	90	40		60		24
AD	0.108	459	100			0	14
BD	0.121	574		79		21	17
BC	0.135	706		100	0		15
CD	0.114	509			70	30	15
ABD	0.047	100	38	62		0	29

Tabla 1.9: Ajuste de RDC de **8PM**, asignación **II**, metilenos no promediados, superposición ***super1***. Orientado en PELG/$CDCl_3$.

Asignación II							
Geometrías	**Q_C[1]**	**AIC[2]**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pC[3]**	**pD[3]**	***c.n.*[4]**
A	0.123	585					14
B	0.052	115					15
C	0.064	168					12
D	0.148	846					11
AB	0.029	44	20	80			22
AC	0.040	74	22		78		17
AD	0.123	587	100			0	14
BD	0.036	63		80		20	17
BC	0.052	117		100	0		15
CD	0.042	78			76	24	15
ABD	0.023	34	13	76		11	21

[1] Factor de calidad. [2] *Akaike Information Criterion*. [3] Poblaciones (%). [4] *c.n.*: número de condición.

Tabla 1.10: Ajuste de RDC de **8PM** a tres confórmeros en intercambio **1ABD**; asignaciones **I** y **II**, metilenos no promediados, superposición ***super1***. Orientado en PELG/$CDCl_3$.

Asignación	**pA[1]**	**pB[1]**	**pD[1]**	**Q_C[2]**	**Q_C*[3]**	**AIC[3]**
I	37.5	62.5	0.0	0.047	0.083	100
II	13.1	76.4	10.5	0.023	0.035	34

[1] Población (%). [2] Factor de calidad Q_C. [3] Q_C*: calculado usando solo los RDC de los rotores metilos y fenilo de la cadena lateral. [3] *Akaike Information Criterion*.

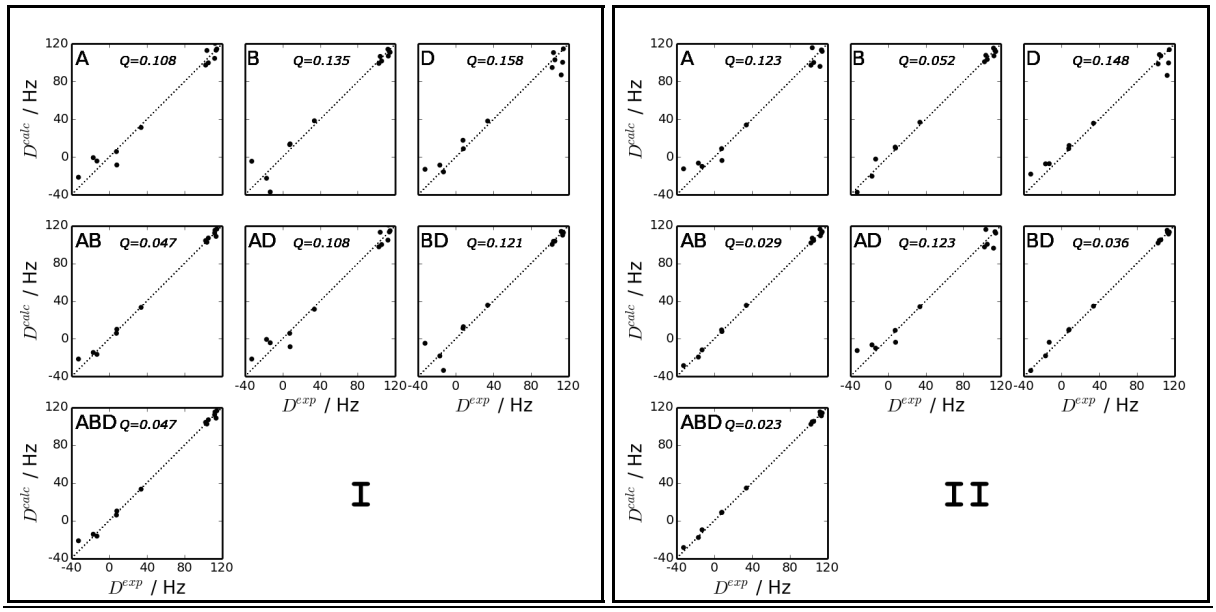


Figura 1.17: Dispersión D^{exp}/D^{calc} del **8PM** orientado en PELG/$CDCl_3$. Metilenos no promediados. Asignaciones **I** y **II**.

Bootstrappping: estimación de la imprecisión (metilenos no promediados)

Hasta aquí se han tomado en cuenta los valores de Q_C, *AIC*, y las representaciones gráficas de D^{exp}/D^{calc} para estimar la calidad del ajuste de los modelos a los RDC experimentales. El método de *bootstrapping* también nos ayuda a estimar la calidad del ajuste. Es una simulación de la propagación de la imprecisión de los datos introducidos (el método está explicado en la *sección 0.3.4* de la *Introducción*). En nuestro caso intentamos evaluar cómo la imprecisión de los RDC experimentales (D^{exp}) se propaga a los valores calculados del tensor de alineamiento, poblaciones y RDC calculados (D^{calc}).

Teniendo en cuenta la anchura de línea y los parámetros de adquisición de los espectros, se estimó que los RDC experimentales tenían una imprecisión en el intervalo σ_{RDC} = 2.0-10.0 Hz. Para verificarlo, se realizó una serie de simulaciones de *bootstrapping* con distintos valores de σ_{RDC} (2.5, 5.0 y 8.0 Hz), cada una con $N = 250$. El criterio de aceptación de una simulación como correcta es que la desviación entre los RDC calculados y experimentales sea inferior a σ_{MNT}.[25] Denominamos a n al número de simulaciones que superan este filtro ($n \leq N$). Si $n = 0$ quiere decir que el ajuste no es capaz de dar ninguna solución satisfactoria dentro del error experimental, aunque el valor de Q_C sea aparentemente pequeño. Consideraremos que estamos estimando adecuadamente la imprecisión de los RDC cuando se obtengan unos valores de n razonables.

El valor más lógico para σ_{MNT} es, por tanto, $\sigma_{MNT} = \sigma_{RDC}$, que significa que la desviación D^{exp}/D^{calc} es inferior a la imprecisión experimental. No obstante, en este caso usamos también otros valores para evaluar el método. Se hicieron simulaciones para las mejores soluciones encontradas en los ajustes anteriores, que daban como respuesta el par **AB** y la terna **ABD**, con configuración **II**. También incluimos la asignación alternativa **I**. Los resultados se muestran en las Tabla 1.10 (**AB**) y Tabla 1.11 (**ABD**).

El *bootstrapping* de la geometría **AB** da valores medios de las poblaciones cercanos a los encontrados en el ajuste estándar: 39:61 % y 20:80 % para las asignaciones **I** y **II**, respectivamente, con σ_{RDC} = 5.0 Hz. Es necesario un valor tan alto como σ_{RDC} = 8.0 Hz para que haya un número razonable (n = 38) de simulaciones aceptadas, y ello solo con la asignación **II**, ya que la **I** da n = 0. Esto respalda lo ya deducido con los ajustes estándar, que la asignación **II** se ajusta mejor a los RDC experimentales. Ahora podemos afirmar que la asignación **I** es incapaz de reproducir los RDC experimentales con una tolerancia de 8 Hz. También nos permite deducir que 8 Hz es una estimación razonable de la imprecisión de los RDC, que casa bien con la relativamente grande anchura de línea observada en los espectros de la muestra orientada. Cabe señalar que la media de las poblaciones estimadas para **AB** en la simulación con σ_{RDC} = 8.0 Hz es 19:81 %, con una desviación estándar $\sigma_{poblaciones}$ = 6 %, que concuerda con el ajuste original (20.2:79.8 %, Tabla 1.8).

El *bootstrapping* para la geometría **ABD** sigue la misma tendencia que para **AB**. Nuevamente, solo la configuración **II** da resultados compatibles con niveles de imprecisón de 5 y 8 Hz, mientras que la configuración **I** da n = 0 en todos los casos ensayados hasta 10 Hz. La media de las poblaciones estimadas es 14:75:11 % ($\sigma_{poblaciones}$ = 4-8 %), en clara concordancia con el ajuste estándar (13:76:11 %, Tabla 1.8).

Tabla 1.11: Bootstrapping de la combinación **AB**; N = 250. Ajuste de **8PM**, metilenos no promediados, ***super1***, orientado en PELG/$CDCl_3$.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA (σ)[4]	pB (σ)[4]	pD (σ)[4]
2.5	-	I	-	38 (2)	62 (2)	
2.5	5.0	I	0	-	-	
2.5	-	II	-	20 (2)	80 (2)	
2.5	5.0	II	78	19 (2)	81 (2)	
5.0	-	I	-	39 (6)	61 (6)	
5.0	5.0	I	0			
5.0	-	II	-	20 (5)	80 (5)	
5.0	5.0	II	4	18 (2)	82 (2)	
8.0	-	I	-	41 (9)	59 (9)	
8.0	8.0	I	0			
8.0	-	II	-	21 (8)	79 (8)	
8.0	8.0	II	38	19 (6)	81 (6)	

Tabla 1.12: Bootstrapping de la combinación **ABD**; N = 250. Ajuste de **8PM**, metilenos no promediados, ***super1***, orientado en PELG/$CDCl_3$.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA (σ)[4]	pB (σ)[4]	pD (σ)[4]
2.5	-	I	-	38 (2)	62 (2)	0 (0)
2.5	10.0	I	0			
2.5	-	II	-	14 (3)	77 (3)	9 (4)
2.5	2.5	II	0			
5.0	-	I	-	39 (6)	61 (6)	0 (0)
5.0	10.0	I	0			
5.0	-	II	-	14 (5)	76 (5)	10 (7)
5.0	5.0	II	14	14 (3)	76 (3)	10 (6)
8.0	-	I	-	42 (9)	59 (9)	0 (0)
8.0	10	I	0			
8.0	-	II	-	14 (7)	75 (9)	11 (10)
8.0	8.0	II	41	14 (4)	75 (6)	11 (8)

[1] σ_{RDC}: imprecisión estimada de los RDC experimentales, en Hz.
[2] σ_{MNT}: desviación aceptable de los RDC calculados para el criterio de Montecarlo, en Hz.
[3] **n** = número de simulaciones aceptadas por el criterio de Montecarlo (σ_{MNT});
[4] **p**, población; **σ**, desviación estándar de la población, entre paréntesis; ambas en %.

Comprobación de las poblaciones con los desplazamientos químicos calculados

Los desplazamientos de carbono de los metilos geminales C9 y C10 calculados difieren hasta 13 ppm entre los **A** (G+) y **B** (G–) (Tabla 1.2). No obstante, no se pueden asignar en función del desplazamiento químico de ^{13}C porque aparece promediado en los espectros a temperatura ambiente. En cambio, está descrito[102] que el protón H3-ecuatorial debería encontrarse fuertemente apantallado en el confórmero **A** (G+) debido al efecto anisótropo del grupo fenilo. Efectivamente, nuestros cálculos por DFT GIAO/OPBE predicen un notable apantallamiento de 1.3 ppm de este protón comparado con el resto de los protones ecuatoriales (Tabla 1.3). Dado que dicho apantallamiento no se observa experimentalmente en el espectro ^{1}H, se puede concluir que el equilibrio conformacional está dominado por el confórmero **B** (G–), en concordancia con las poblaciones predichas por el ajuste de RDC: **A:B** = 14:75 % (σ_{pob} = 4-8 %).

Discusión: ajuste de RDC / metilenos no promediados

El principal tema de este apartado ha sido la presentación de una nueva metodología para tratar los RDC de CH equivalentes por rotación rápida (rotores metilo y fenilo), así como el promediado de RDC por equilibrio conformacional. Esto se encuentra implementado de forma semiautomatizada y transparente para el usuario en el programa MSPIN (y su análogo RDCFIT).

Se han analizado los RDC experimentales del **8PM** orientado en el cristal líquido de PELG/$CDCl_3$, que fueron extraídos de una serie de experimentos 1D y 2D de RMN. , se han ajustado a una serie de geometrías propuestas, optimizadas mediante DFT. Tras comprobar la existencia de un equilibrio conformacional mediante VT-NMR, se han ajustado los RDC aplicando la aproximación del tensor de alineamiento común, obteniéndose la asignación de las resonancias de los metilos diastereotópicos C9/C10 (asignación **II**) y las poblaciones de las conformaciones en equilibrio **ABC**, donde el confórmero **B**(G–) es el mayoritario con unas poblaciones de14:75:11 % (σ_{pob} = 4-8 %), o de 20:80 % (σ_{pob} = 6 %) si solo se considera el par **AB**. Estas poblaciones concuerdan con las esperadas para las energías calculadas a nivel B3LYP DFT

Se han presentados los parámetros que permiten evaluar la calidad de los ajustes de RDC a los modelos geométricos, como el factor de calidad Q_C, el número de Akaike *AIC*, el número de condición *c.n.* y las simulaciones de *bootstrapping*.

1.4.5 REEVALUACIÓN DE LAS SUPOSICIONES DEL MODELO

En las secciones siguientes se realizarán ajustes adicionales para reevaluar algunas de las suposiciones que se han hecho. Por un lado, la aproximación del tensor único obliga a suponer una orientación relativa entre los confórmeros, bajo la hipótesis de que el cambio conformacinal no afecta al alineamiento de la molécula. Los cálculos de la sección anterior se han hecho con la orientación relativa que hemos denominado ***super1***. En la sección siguiente se repetirán los ajustes con la orientación ***super2***. En una sección posterior se recalcularán los

ajustes promediando los RDC de los grupos metileno, para evaluar hasta qué punto es válido promediar su RDC como semisuma.

1.4.6 AJUSTE DE LOS RDC: ORIENTACIÓN "SUPER2", METILENOS NO PROMEDIADOS

Los resultados de los ajustes con la orientación relativa ***super2*** se muestran en las Tabla 1.12 y Tabla 1.13. Se ha excluido el confórmero C por las razones ya explicadas. Comparando este resultado con la orientación relativa ***super1*** (*Tabla 1.7 y Tabla 1.8*), vemos que ambos ajustes siguen la misma tendencia, aunque no está tan claro si la asignación **I** se ajusta mejor que la **II**. El par que mejor se ajusta es **BD/I** ($Q_C = 0.046$, $AIC = 93.0$, $p = 40{:}60$ %) y **AB/II** ($Q_C = 0.043$, $AIC = 83.7$, $p = 32{:}69$ %). Estas poblaciones difieren bastante (>10 %) de las obtenidas con el modo ***super1***.

La calidad del ajuste mejora al incluir el tercer confórmero **ABD**, obteniéndose esta vez un (ligero) mejor ajuste para la configuración **I** ($Q_C = 0.037$, $AIC = 67.7$, $p = 52{:}36{:}12$ %) que para la configuración **II** ($Q_C = 0.040$, $AIC = 75.9$, $p = 22{:}67{:}11$ %). El número de Akaike respalda el modelo de 3 confórmeros frente al de 2 confórmeros, pues se reduce al inroducir el tercer miembro. Nótese que las poblaciones de **ABD/II** concuerdan muy bien con las obtenidas con la orientación ***super1***, dentro de la imprecisión estimada.

La conclusión de este ensayo es que la suposición inicial sobre el modo de superposición puede tener consecuencias sobre el resultado del ajuste. Es preciso, por tanto, basarse en hipótesis razonables sobre la geometría molecular y el modo de alineamiento.

Tabla 1.13: Ajuste de RDC de **8PM**, asignación **I**, metilenos no promediados, superposición ***super2***. Orientado en PELG/$CDCl_3$.

	Asignación I					
Geometrías	**Q_c[1]**	**AIC[2]**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**	**c.n.[4]**
A	0.108	458				
B	0.135	705				
D	0.158	961				
AB	0.073	215	52	48		
AD	0.106	440	94		6	
BD	0.046	93		40	60	
ABD	0.037	68	52	36	12	

Tabla 1.14: Ajuste de RDC de **8PM**, asignación **II**, metilenos no promediados, superposición ***super2***. Orientado en PELG/$CDCl_3$.

	Asignación II					
Geometrías	**Q_c[1]**	**AIC[2]**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**	**c.n.[4]**
A	0.123	585				
B	0.052	115				
D	0.148	846				
AB	0.043	84	32	69		
AD	0.122	585	98		2	
BD	0.050	107		90	10	
ABD	0.040	76	22	67	11	

[1] Factor de calidad. [2] *Akaike Information Criterion*. [3] Poblaciones (%). [4] *c.n.*: número de condición.

Tabla 1.15: Bootstrapping de la combinación **ABD**; *N* = 250. Ajuste de **8PM**, metilenos promediados como semisuma, ***super2***, orientado en PELG/$CDCl_3$.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA (σ)[4]	pB (σ)[4]	pD (σ)[4]
5.0	-	I	-			
5.0	5.0	I	2			
5.0	-	II	-			
5.0	5	II	35			
8.0	-	I	-	39(19)	40(6)	21(16)
8.0	10.0	I	60	40(18)	40(5)	20(16)
8.0	-	II	-	21(13)	62(18)	17(17)
8.0	10.0	II	66	22(10)	60(16)	18(19)

[1] σ_{RDC}: imprecisión estimada de los RDC experimentales, en Hz.
[2] σ_{MNT}: desviación aceptable de los RDC calculados para el criterio de Montecarlo, en Hz.
[3] **n** = número de simulaciones aceptadas por el criterio de Montecarlo (σ_{MNT})
[4] **p**, población; **σ**, desviación estándar de la población, entre paréntesis; ambas en %.

1.4.7 AJUSTE DE LOS RDC: METILENOS PROMEDIADOS

La siguiente cuestión metodológica que nos planteamos es la mejor forma de tratar los RDC de grupos metileno. Como se ha discutido en la sección anterior 1.3 , con frecuencia no podemos obtener valores individuales y asignados de los RDC de CH diastereotópicos de metilenos, por lo que es más conveniente (o la única opción posible) usar los valores promediados en forma de semisuma. En esta sección nos planteamos comprobar si obtendríamos el mismo resultado que en la sección anterior, como forma de validar el método.

Siguiendo el orden de la sección anterior, se ajustaron todos los modelos de uno, dos y tres confórmeros a los RDC experimentales (*Tabla 1.6*).

Los mejores ajustes se producen con las combinaciones de 3 confórmeros **ABD** con ambas asignaciones **I/II** (Tabla 1.15, Tabla 1.16, Tabla 1.17 y Tabla 1.18).

Como en el caso de los metilenos no promediados, la asignación **II** da un mejor ajuste ($Q_C = 0.022$, $AIC = 29$, $p = 14{:}78{:}8$ %) que la **I** ($Q_C = 0.037$, $AIC = 55$, $p = 53{:}47{:}0$ %). El AIC es claramente favorable a la asignación **II**, confirmando el resultado que se obtuvo con los metilenos no promediados. Es interesante que, en el caso de la asignación **II**, en casi todas las combinaciones de confórmeros, las poblaciones calculadas coinciden con las del ajuste *sin* promediado de metilenos (Tabla 1.7 y Tabla 1.8). En particular, la combinación **ABD** se desvía menos de un 3 %. En cambio, la concordancia es pobre (desviaciones $\Delta p > 15$ %) en el caso de la configuración **I**, lo que seguramente está relacionado con el mal ajuste de esa opción a los RDC experimentales.

Bootstrappping: metilenos promediados

Los cálculos de *bootstrapping* se hicieron con las combinaciones **AB** y **ABD** para ambas asignaciones **I** y **II** de los metilos geminales, y con los mismos valores de imprecisión $\sigma_{RDC} = 2.5$, 5.0 y 8.0 Hz (*Tabla 1.18 y Tabla 1.19*). Fijándonos en el número *n* de

simulaciones aceptadas por el criterio de *Montecarlo*, la asignación **II** reproduce los RDC experimentales mucho mejor que la **I**, tanto con el par **AB** como con la terna **ABD**. Así, con un nivel de imprecisión de σ_{RDC} = 5.0 Hz, la terna **ABD** con asignación **II** da n = 37 frente a solo n = 2 para la asignación **I**. El resultado es análogo para el par **AB**.

Conviene resaltar que las poblaciones estimadas por el *bootstrapping* de la geometría **ABD** con configuración **II** (15:78:7 %, σ_{pob} = 5-7 %) da resultados similares al ajuste con los metilenos sin promediar (14:75:11 %, σ_{pob} = 4-8 %), dentro de la imprecisión estimada.

Tabla 1.16: Ajuste de RDC de **8PM**, asignación **I**, metilenos promediados como semisuma, superposición ***super1***. Orientado en PELG/$CDCl_3$.

Asignación I						
Geometrías	**Q_c[1]**	**AIC[2]**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**	**c.n.[4]**
A	0.077	192				15
B	0.139	599				26
D	0.078	194				14
AB	0.037	53	53	47		44
AD	0.077	194	100		0	12
BD	0.078	196		0	100	14
ABD	0.037	55	53	47	0	43

Tabla 1.17: Ajuste de RDC de **8PM**, asignación **II**, metilenos promediados como semisuma, superposición ***super1***. Orientado en PELG/$CDCl_3$.

Asignación II						
Geometrías	**Q_c[1]**	**AIC[2]**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**	***c.n.*[4]**
A	0.074	177				16
B	0.050	85				26
D	0.102	328				14
AB	0.025	31	19	81		35
AD	0.074	179	100		0	16
BD	0.038	56		82	18	30
ABD	0.022	29	14	78	8	35

[1] Factor de calidad. [2] *Akaike Information Criterion*. [3] Poblaciones (%). [4] *c.n.*: número de condición.

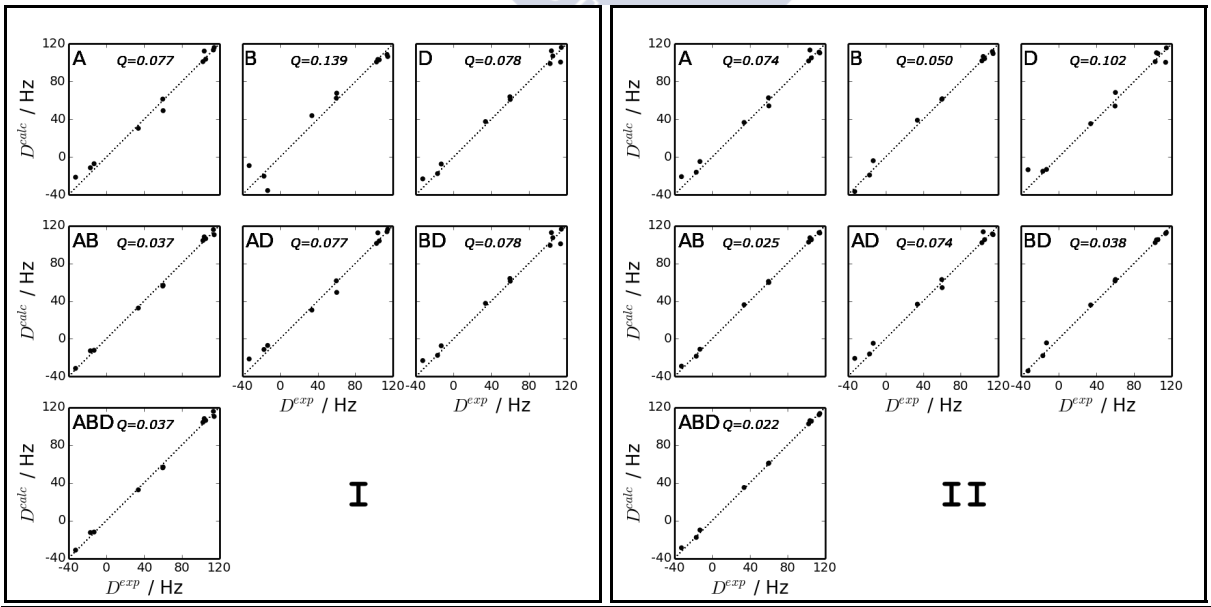


Figura 1.18: Dispersión D^{exp}/D^{calc} del **8PM** orientado en PELG/$CDCl_3$. Metilenos promediados. Asignaciones **I** y **II**.

Tabla 1.18: Bootstrapping de la combinación **AB**; *N* = 250. Ajuste de **8PM**, metilenos promediados como semisuma, ***super1***, orientado en PELG/$CDCl_3$.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA (σ)[4]	pB (σ)[4]	pD (σ)[4]
2.5	-	I	-	51 (5)	49 (5)	
2.5	4.0	I	0			
2.5	-	II	-	19 (2)	81 (2)	
2.5	3.0	II	0			
5.0	-	I	-	49 (8)	51 (8)	
5.0	5.0	I	2	54 (2)	46 (2)	
5.0	-	II	-	19 (5)	81 (5)	
5.0	5.0	II	35	19 (2)	81 (2)	
8.0	-	I	-	49 (9)	51 (9)	
8.0	8.0	I	25	54 (3)	46 (3)	
8.0	-	II	-	20 (8)	80 (8)	
8.0	8.0	II	64	18 (6)	82 (6)	

Tabla 1.19: Bootstrapping de la combinación **ABD**; *N* = 250. Ajuste de **8PM**, metilenos promediados como semisuma, ***super1***, orientado en PELG/$CDCl_3$.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA (σ)[4]	pB (σ)[4]	pD (σ)[4]
2.5	-	I	-	51 (6)	49 (6)	0 (0)
2.5	4.0	I	0			
2.5	-	II	-	15 (3)	78 (3)	8 (4)
2.5	2.5	II	0			
5.0	-	I	-	49 (8)	51 (8)	0 (0)
5.0	5.0	I	2	54 (0)	46 (1)	0 (0)
5.0	-	II	-	15 (6)	77 (6)	9 (7)
5.0	5.0	II	37	14 (3)	79 (4)	7 (5)
8.0	-	I	-	48 (10)	51 (10)	1 (1)
8.0	8.0	I	21	53 (4)	47 (4)	0 (1)
8.0	-	II	-	15 (9)	74 (12)	10 (11)
8.0	8.0	II	73	15 (5)	78 (6)	7 (7)

[1] σ_{RDC}: imprecisión estimada de los RDC experimentales, en Hz.
[2] σ_{MNT}: desviación aceptable de los RDC calculados para el criterio de Montecarlo, en Hz.
[3] **n** = número de simulaciones aceptadas por el criterio de Montecarlo (σ_{MNT});
[4] **p**, población; **σ**, desviación estándar de la población, entre paréntesis; ambas en %.

1.4.8 TENSOR DE ALINEAMIENTO

Es conveniente representar gráficamente los tensores de alineamiento para visualizar la orientación preferente de la molécula en el cristal líquido. Siguiendo la nomenclatura convencional de los ejes, el eje **Z** corresponde al de la máxima probabilidad de encontrar orientada la molécula, mientras que el eje **Y** corresponde al de menor probabilidad. En las figuras que siguen se representan la orientación relativa de los tensores y la molécula en un mismo sistema de referencia coincidente con el sistema principal de alineamiento, para algunas de las soluciones de los ajustes. En las figuras siguientes, la longitud de cada eje del tensor es proporcional a su autovalor asociado (A_x, A_y, A_z). Los ejes se han etiquetado de modo que $A_z \geq A_y \geq A_x$.

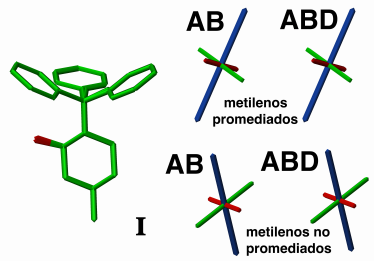


Figura 1.19: Tensor de alineamiento para el **8PM**. Asignación **I**. Metilenos promediados (arriba) y no promediados (abajo). Combinaciones **AB** (izquierda) y **ABD** (derecha). Orientado en PELG/$CDCl_3$. Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul.

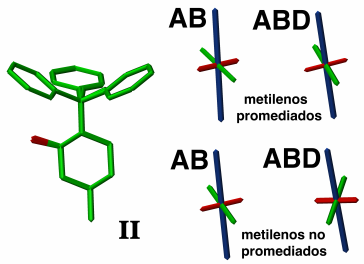


Figura 1.20: Tensor de alineamiento para el **8PM**. Asignación **II**. Metilenos promediados (arriba) y no promediados (abajo). Combinaciones **AB** (izquierda) y **ABD** (derecha). Orientado en PELG/$CDCl_3$. Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul.

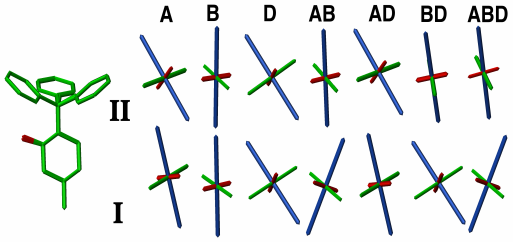


Figura 1.21: Tensor de alineamiento para el **8PM**. Metilenos promediados. Asignación: **I** (abajo) y **II** (arriba). Geometrías (de izquierda a derecha) **A**, **B**, **D**, **AB**, **AD**, **BD** y **ABD**. Orientado en PELG/$CDCl_3$. Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul.

1.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

1.5.1 PREPARACIÓN DE MUESTRAS ORIENTADAS EN PELG

El PELG (17 mg, sólido blanco) se cortó con una cuchilla en trozos muy pequeños y se disolvió en $CDCl_3$ (1.634 mg, aprox. 0.6 mL). A continuación se centrifugó durante aproximadamente 3 h a 3000 rpm. Una vez que la muestra estuvo completamente homogénea, se trasvasó a un tubo de RMN que contenía el 8-fenilmentol (5 mg). La muestra se homogeneizo por centrifugación a 3000 rpm.

El grado de alineamiento se estimó mediante RMN, a partir del valor del acoplamiento cuadrupolar de la señal del disolvente en el espectro de deuterio. El PELG se caracteriza por

dar lugar un acoplamiento cuadrupolar para el $CDCl_3$ de 299 Hz o mayor. En ocasiones, este tipo de medio pierde su anisotropía (capacidad de orientación), que se puede recuperar, bien centrifugando durante 2-3 horas, o bien aumentando la temperatura de la muestra.

1.5.2 Espectroscopía de RMN

Todos los espectros de RMN se midieron en espectrómetros Varian Inova 400 y un espectrómetro Bruker Avance III–500 a una temperatura de 298 K. Para la medida de acoplamientos C–H ($^1J_{CH}$ y $^1T_{CH}$) se empleó únicamente el espectrómetro Bruker Avance III–500, que opera a 500.13 MHz para ^{1}H, 125.23 MHz para ^{13}C y 62.25 MHz para ^{2}H. Los espectros se procesaron con el programa MestreNova.

1D ^{13}C-gd. Los espectros se adquirieron con un TD de 65536 (64 kpt) y una anchura espectral de 35714 Hz, con un tiempo total de adquisición de 91 ms. El número de barridos fue de 256 para el espectro isótropo y 177 para el anisótropo. Las FID se procesaron aplicando una función exponencial de LB = 2 Hz y predicción lineal hasta 128 kpt.

F1-coup HSQC. Los espectros se adquirieron como matrices de 256* (^{13}C) × 2048* (^{1}H), donde *N** se refiere a *N* pares de puntos complejos, con una anchura espectral de 6250 × 6097 Hz, respectivamente, correspondiendo a un tiempo total de adquisición de 33 ms en la dimensión F1. Se adquirieron 16 transientes por FID con 1.5 s entre ellos. Los espectros se procesaron aplicando una función de campana seno cuadrado desplazada 90º en ambas dimensiones, acompañada de predicción lineal (2 kpt) y llenado de ceros (2 kpt) en F1.

F2-coup *CLIP* HSQC. El espectro isótropo se adquirió como una matriz de 128* (^{13}C) × 2048* (^{1}H) puntos donde *N** se refiere a *N* pares de puntos complejos, con una anchura espectral de 6250 × 6097 Hz, y un tiempo total de adquisición de 33 ms en la dimensión F1. Se adquirieron 4 transientes por FID con 1.5 s entre ellos. El espectro anisótropo se adquirió como una matriz de 60* (^{13}C) × 4096* (^{1}H) puntos, con una anchura espectral de 6410 × 5376 Hz, y un tiempo total de adquisición de 76 ms en la dimensión F1. Se adquirieron 16 transientes por FID con 1.5 s entre barridos. Los espectros se procesaron aplicando una función de campana seno cuadrado desplazada 90º en ambas dimensiones, acompañada de llenado de ceros y predicción lineal en F2.

1.5.3 Cálculos computacionales del 8-fenilmentol

Todos los cálculos computacionales se realizaron en Gaussian03.[62]

Búsqueda conformacional

Se realizó una búsqueda conformacional mediante mecánica molécular,seguida de la optimización de las geometrías a los niveles B3LYP[111, 112] y MP2 (Møller–Plesset), empleando un conjunto de bases 6–311+G**. La naturaleza de los puntos estacionarios y magnitudes termoquímicas se determinaron mediante computación analítica de las frecuencias vibracionales al nivel DFT. Para incluir efectos de la solvatación se empleó el modelo de

IPCM[113] sobre las estructuras ya optimizadas, con una constante dieléctrica relativa de $\varepsilon = 4.90$ y un valor de isodensidad de 0.0004 electrón/bohr^3.

Desplazamientos químicos

Los desplazamientos químicos de carbono y protón se calcularon usando el método GIAO[115] combinado con el funcional OPBE[116-118] y el conjunto de bases 6-31+G**. Los efectos del disolvente se computaron con el modelo IEFPCM (*Integral Equation Formalism - Polarizable Continuum Model*) usando parámetros del cloroformo y la opción *radii = pauling*.[119, 120]

El desplazamiento químico de cada núcleo ($^{calc}\delta_k$) se obtiene computando al mismo nivel de teoría sus valores (δ_k) y el desplazamiento químico del TMS (δ^{TMS})

$$^{calc}\delta_k = \frac{\delta^{TMS} - \delta_k}{1 - \frac{\delta^{TMS}}{10^6}} \approx \delta^{TMS} - \delta_k \qquad (1.18)$$

La comparación de los desplazamientos químicos experimentales frente a los calculados se caracteriza con el RMSD (1.3) o con el error absoluto medio (1.1), MAE)

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^{N} \left(^{\exp}\delta_k - \left(^{calc}\delta_k - \delta_{offset} \right) \right)^2}{N}} \qquad (1.19)$$

donde (δ_{offset}) es un factor de corrección para minimizar la discrepancia entre los valores calaculados y los experimentales.

$$MAE = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} |^{calc}\delta_k - ^{\exp}\delta_k| = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} |e^k| \qquad (1.20)$$

En la Tabla 1.3 y Tabla 1.4 se muestran los desplazamientos químicos teóricos para los cuatro confórmeros del 8-fenilmentol.

1.5.4 AJUSTE DE LOS RDC

Software: MSpin y RDCFit/python

En este trabajo se utilizan los programas MSPIN y RDCFIT, ambos desarrollados en nuestro grupo de investigación por el Dr. Armando Navarro Vázquez y dedicados fundamentalmente al análisis de moléculas pequeñas, a diferencia de otros programas existentes (PALES, REDCAT, DIPOCOUP), que fueron diseñados para proteínas. Ambos programas permiten resolver el sistema de ecuaciones que calcula el tensor de alineamiento, calculando los factores de calidad (Q_C, entre otros) y las poblaciones de los confórmeros. Tanto MSPIN como RDCFIT simplifican la labor del usuario al reconocer los acoplamientos promediados en los archivos de corrdenadas, adaptando de forma automática las matrices. Para los casos de equilibrio conformacional emplean la aproximación del tensor único. El efecto de la propagación de

errores lo estiman mendiante simulaciones de tipo *bootstrapping*. Las principales diferencias entre los dos programas son:

- MSPIN está escrito en leguaje de programación C++. Su interfaz de usuario es gráfica e intuitiva al estar basada en menús desplegables. El tensor de alineamiento lo calcula mediante el algoritmo SVD.
- RDCFIT está escrito en lenguaje *python* empleando las librerías de SciPy[121, 122] NumPy[123] y Openbabel.[124, 125] RDCFIT realiza funciones similares a MSPIN, aunque resuelve los sistemas de ecuaciones mediante otros algoritmos, como son los de Powell[126] y Levenberg-Marquadt.[108] RDCFIT carece de interfaz gráfica, ya está diseñado para funcionar con comandos de línea y *scripts*, lo que facilita la automatización del análisis de grandes series de datos.

Cálculos de bootstrapping y Montecarlo

El método de *bootstrapping* es una simulación de la propagación de la imprecisión de los datos introducidos sobre los resultados de los ajustes de RDC. Los cálculos se realizaron con el programa RDCFIT empleando *scripts* de BASH, PYTHON y AWK para su análisis estadístico. Las simulaciones se caracterizan por los parámetros N, σ_{RDC} y σ_{MNT}, que son definidos por el usuario. En las simulaciones se utilizaron los siguientes valores, salvo que se indiquen otros en el texto.

- N: número de simulaciones. Valor típico $N = 250$.
- σ_{RDC}: imprecisión estimada de los RDC experimentales, expresada como desviación estándar (Hz). Valor típico $\sigma_{RDC} = 2.0$ - 5.0 Hz.
- σ_{MNT}: imprecisión aceptada para los RDC calculados, expresada como desviación estándar (Hz). Valor típico: $\sigma_{MNT} = \sigma_{RDC}$.

Se realizaron simulaciones de *bootstrapping* para las geometrías **1AB** y **1ABD** con valores de $N = 250$ y desviación estándar $\sigma_{RDC} = 2.5$, 5.0 y 8.0 Hz. Se calculó la media y desviación estándar de las poblaciones de los confórmeros con dos criterios:

- *bootstrapping*: usando todo el conjunto de las N simulaciones
- *Montecarlo*: usando solo las n simulaciones que cumplen el criterio para ser aceptadas. El criterio para que la simulación k-ésima sea aceptada es que la desviación entre los RDC calculados y experimentales sea inferior a σ_{MNT}, para todos ellos.

1.6 CONCLUSIONES

El principal punto de este capítulo ha sido el desarrollo de una nueva metodología para tratar el promediado de los RDC cuando hay movilidad interna en la molécula. Se ha resuelto el problema del promediado de los RDC de CH equivalentes por rotación rápida (metilos y

fenilos) y de metilenos (vectores CH no equivalentes pero difícilmente asignables), implementándolo en el programa MSPIN. También se ha evaluado la aproximación del tensor único de alineamiento para tratar el equilibrio conformacional.

Esta metodología se ha empleado con éxito para estudiar la molécula de 8-fenilmentol, determinando tanto las problaciones de sus confórmeros en equlibrio como la asignación estereoquímica de los metilos geminales.

Se llevaron a cabo dos análisis paralelos de los RDC, aplicando o no el promediado de los RDC de los grupos metileno, comprobánndose que el resultado es consistente.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo 2 . Análisis conformacional del 8-fenilmentol en geles de PDMS

2.1 INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior se ha mostrado el análisis conformacional del 8-fenilmentol mediante una nueva metodología que nos permite el tratamiento de RDC resultantes de rotores equivalentes, metilos y fenilos, y de CH no equivalentes de grupos metileno. También se tuvo en cuenta la movilidad interna (cambio conformacional) aplicando la aproximación del tensor único. Todo esto se llevó a cabo con los RDC de la muestra orientada en PELG.

El PELG/$CDCl_3$ es un cristal líquido que presenta ciertos inconvenientes. Por un lado, la preparación de la muestra orientada es laboriosa debido a su alta viscosidad y a la dificultad de conseguir un preparado suficientemente homogéneo. Por otro lado, el grado de alineamiento típico es más elevado de lo deseable, dando espectros que pueden estar afectados por efectos del acoplamiento fuerte, lo que dificulta la medición de los RDC con suficiente exactitud. Es por esto, que en lo últimos años se han propuesto nuevos medios de alineamiento con mejores características, sobre todo basados en geles de polímeros entrecruzados, como se ha explicado en la *Introducción*. Cuando se opta por método *SAG* (*Strained Aligning Gel*), la preparación de las muestras de RMN suele ser sencilla, solamente añadiendo el disolvente y esperando a que el gel se hinche y difunda el soluto. Además, el grado de alineamiento típico es menor que en los cristales líquidos, por lo que no presentan el problema de acoplamiento fuerte.

Uno de estos geles es el de PDMS (polidimetilsiloxano), que fue propuesto por B. Luy,[62] y que, por ejemplo, para la molécula de *Spiroindene* da lugar a RDC en el intervalo de −5 a +20 Hz, con un GDO de 0.0131 (GDO: *generalized degree of order*).[24] Según este trabajo, el

gel de PDMS presenta varias ventajas en comparación con otros medios como los cristales líquidos, ya que la anisotropía inducida se puede escalar cambiando el tamaño o el grado de entrecruzamiento del polímero. El polímero de PDMS se entrecruza por irradiación con rayos β.[62] En este capítulo se utilizan dos variantes de este polímero que se diferencian en el grado de entrecruzamiento, que denominamos PDMS-200 y PDMS-480 según se hayan entrecruzado por irradiación a 200 kGy o a 480 kGy (Gy: gray, unidad de medida de absorción de radiación ionizante). En principio, se admite que el grado de entrecruzamiento covalente es mayor al irradiar con mayor energía (PDMS-480). Se admite que el mecanismo de orientación de los solutos es exclusivamente estérico.

En este capítulo se presenta el análisis conformacional del 8-fenilmentol basado en el ajuste de RDC medidos en geles de PDMS/$CDCl_3$ con distinto nivel de entrecruzamiento (PDMS-200 y PDMS-480). Para los ajustes de los RDC se aplica la misma metodología que en el *Capítulo 1*. Finalmente, se comparan los resultados del alineamiento en PDMS y PELG.

2.2 OBJETIVOS

- Evaluar el gel de PDMS como medio de alineamiento en $CDCl_3$ y como alternativa a los cristales líquidos de PELG.
- Comprobar la viabilidad de la metodología expuesta en el capítulo anterior, esta vez con RDC de menor tamaño, teniendo en cuenta que la capacidad de alineamiento del PDMS es menor que la del PELG.
- Comparación del alineamiento y equilibrio conformacional del 8-fenilmentol en ambos medios de alineamiento, PELG/$CDCl_3$ y PDMS/$CDCl_3$.

2.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.3.1 ESPECTROSCOPÍA DE RMN DE 8PM ORIENTADO EN GELES DE PDMS/CLOROFORMO

Se prepararon dos muestras de **8PM** orientadas en geles de PDMS/$CDCl_3$ que denominamos PDMS-200 y PDMS-480, que se diferencian en el grado de entrecruzamiento covalente de la estructura del polímero. El grado de alineamiento de las muestras orientadas se comprobó midiendo el acoplamiento cuadrupolar $\Delta\nu_Q$ de la resonancia de deuterio del disolvente (*Figura 2.1*), que fue de 44.3 Hz (PDMS-200) y 53.4 Hz (PDMS-480). Estos valores son muy inferiores a los observados para el medio PELG/$CDCl_3$, que eran del orden de los 600 Hz. Se comprobó que el acoplamiento cuadrupolar no varió entre antes y después de adquirir los espectros acoplados CH.

Los acoplamientos dipolares residuales C–H se determinaron como la diferencia ${}^1D_{CH} = {}^1T_{CH} - {}^1J_{CH}$, donde los ${}^1T_{CH}$ se extrajeron de los experimentos acoplados 1D ^{13}C-*gd* y 2D F1-coup HSQC. Los valores de ${}^1J_{CH}$ se determinaron en el *Capítulo 1*. Las *Figura 2.2* y *Figura 2.3* muestran expansiones representativas de estos espectros. Los RDC así determinados se muestran en la *Tabla 2.1*. En la *Tabla 2.2* se compara el tamaño de los RDC de las muestras de PDMS y PELG, de donde se deduce que el grado de alineamiento en el gel de PDMS es muy inferior al del cristal líquido de PELG, como era de esperar.

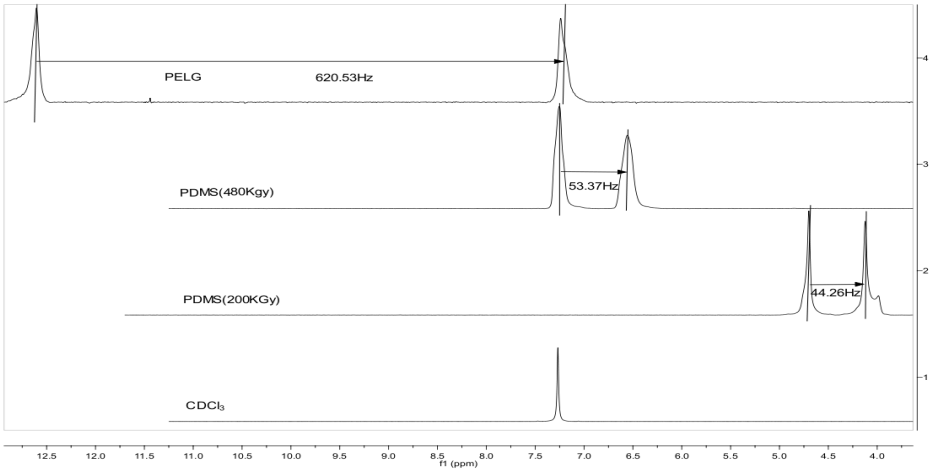


Figura 2.1: Acoplamiento cuadrupolar del disolvente $CDCl_3$ en diferentes medios. En medio isótropo ($CDCl_3$, abajo) el acoplamiento cuadrupolar se promedia a cero. El grado de alineamiento en PELG (arriba) es mayor que en geles de PDMS (centro), dando lugar a un acoplamiento cuadrupolar mayor (≈ 600 Hz frente a ≈ 50 Hz).

Promediado de las resonancias de los metilos geminales C9/C10

Los experimentos a baja temperatura (^{13}C VT-NMR) del *Capítulo 1* demostraron que las resonancias de los metilos C9/C10 se promedian por intercambio conformacional en régimen de intercambio rápido, tanto en medio isótropo como orientado. La *Figura 2.2* muestra que en el gel de PDMS la situación es similar, con las frecuencias de resonancia muy próximas a las de la disolución isótropa.

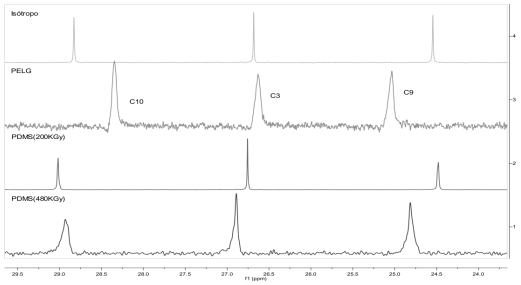


Figura 2.2: Expansión de las resonancias de C9/C10 del **8PM** en los espectros de ^{13}C adquiridos en medio isótropo (400 MHz) y orientado en PELG (500 MHz), PDMS- 200 (500 MHz) y PDMS-480 (500 MHz).

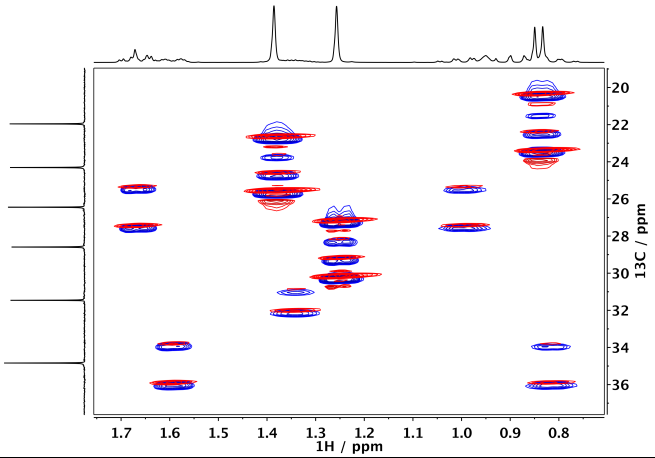


Figura 2.3: Superposición de los espectros F1-coup HSQC del **8PM** orientado en los geles de PDMS-200 (azul) y PDMS-480 (rojo). Detalle de la zona alifática ($CDCl_3$, 500 MHz).

Tabla 2.1: Acoplamientos C–H (valores en Hz) del **8PM** en medio isótropo ($^1J_{CH}$) y orientado en PDMS ($^1D_{CH}$) ($CDCl_3$, 500 MHz).

Vector	Isótropo	PDMS-200			PDMS-480		
	$^1J_{CH}$[a]	$^1T_{CH}$	$^1D_{CH}$[b]	$<^1D_{CH}>$[c]	$^1T_{CH}$	$^1D_{CH}$[b]	$<^1D_{CH}>$[c]
C1–H1	140.2	156.6	16.4		160.3	20.1	
C2–H2	126.1	143.7	17.7		147.1	21.0	
C3–H3ax	126.6	136.9	10.3	3.3	140.2	13.6	4.8
C3–H3eq	126.6	122.9	−3.7	3.3	122.6	−4.0	4.8
C4–H4ax	124.4	138.0	13.6	6.3	139.4	15.0	7.0
C4–H4eq	124.4	123.5	−0.9	6.3	123.5	−0.9	7.0
C5–H5	124.2	140.9	16.7		142.6	18.4	
C6–H6ax	126.0	141.0	15.0	5.3	141.2	15.2	6.9
C6–H6eq	126.0	121.7	−4.3	5.3	124.7	−1.3	6.9
C7–H7	124.6	125.4	0.8		126.9	2.3	
C8–H8	–	–	–		–	–	
C9–H9(pro–R)	125.6	121.7	−3.9		121.1	−4.5	
C10–H10(pro–S)	126.4	124.7	−1.7		124.8	−1.6	
C11–H11	–	–	–		–	–	
C12–H12	156.1	167.6	11.5		165.6	9.5	
C13–H13	160.3	171.9	11.6		171.0	10.7	
C14–H14	156.1	150.4	−5.7		151.7	−4.4	

[a] Valores tomados del *Capítulo 1*.

[b] D = T – J.

[c] Valor promedio (semisuma) para los grupos metileno.

Tabla 2.2: Comparación de los acoplamientos RDC del **8PM** en medios isótropo y orientados (PELG y PDMS) ($CDCl_3$, 500 MHz).

Vector	Isotropo $^1J_{CH}$/Hz	PELG $^1D_{CH}$/Hz	PDMS-200 $^1D_{CH}$/Hz	PDMS-480 $^1D_{CH}$/Hz
C1–H1	140.2	113.5	16.4	20.1
C2–H2	126.1	114.3	17.7	21.0
C3–H3ax	126.6	111.8	10.3	13.6
C3–H3eq	126.6	−2.0	−3.7	−4.0
C4–H4ax	124.4	112.0	13.6	15.0
C4–H4eq	124.4	7.7	−0.9	−0.9
C5–H5	124.2	103.8	16.7	18.4
C6–H6ax	126.0	112.4	15.0	15.2
C6–H6eq	126.0	8.1	−4.3	−1.3
C7–H7	124.6	33.9	0.8	2.3
C8–H8	–	–	–	–
C9–H9(pro–R)	125.6	−32.6	−3.9	−4.5
C10–H10(pro–S)	126.4	−13.0	−1.7	−1.6
C11–H11	–	–	–	–
C12–H12	156.1	105.3	11.5	9.5
C13–H13	160.3	102.4	11.6	10.7
C14–H14	156.1	−16.9	−5.7	−4.4

2.3.2 AJUSTES DE LOS RDC DEL GEL PDMS-200

El ajuste de los RDC experimentales a las geometrías propuestas se hizo, como en el caso del PELG, aplicando la aproximación del tensor único. Respecto al promediado de metilenos como semisuma, se hicieron los ajustes con y sin promediado. En cuanto a la asignación de los metilos geminales C9/C10 como **I** o **II**, conviene observar que en PDMS dan RDC de prácticamente el mismo tamaño, dentro del margen de imprecisión razonable para los acoplamientos. Por tanto, es de esperar que los ajustes no puedan discriminar entre ambas asignaciones. Las Tabla 2.3*, Tabla 2.4, Tabla 2.5 y Tabla 2.6* muestran los resultados de los ajustes para los modelos de unos, dos y tres confórmeros. Con ambas asignaciones **I** y **II**, los mejores ajustes (menor Q_C) se obtienen con las combinaciones **AB** y **ABD**. Como es de esperar, el valor de Q_C es menor cuando se promedian los metilenos, ya que el ajuste es menos restrictivo.

La primera observación es que los factores de calidad Q_C de los ajustes son muy similares con las dos asignaciones de C9/C10. Esto era de esperar ya que los RDC experimentales son casi iguales. Esto significa que no va a ser posible determinar la asignación de C9/C10 con los RDC de PDMS, al contrario del ajuste en PELG, donde esos RDC experimentales diferían bastante. Nótese que los ajustes de la asignación **I** predicen poblaciones conformacionales muy diferentes de las calculadas en PELG, mientras que con la asignación **II** las poblaciones se aproximan (Tabla 2.3): 22:78:0 % en PDMS-200 frente a 14:75:11 % en PELG (σ = 8 %). Por todo ello, para el caso del PDMS asumiremos la asignación **II** como la correcta.

La imprecisión en el cálculo de poblaciones se estimó mediante *bootstrapping* para σ_{RDC} = 2 y 3 %, de modo análogo a lo descrito en el Capítulo 1. Los resultados se muestran de forma resumida en la Tabla 2.4 y de forma completa en las Tabla 2.7-*Tabla 2.10 y Tabla 2.13-Tabla 2.12* Se observa que los valores de σ_{pob} son muy elevados en PDMS-200 (σ_{pob} =20 % con promediado de metilenos y 39 % sin promediado, para σ_{RDC} = 3 %), lo que es

indicativo de un mal ajuste, probablemente debido a la mala calidad de los datos (valores de RDC pequeños debido a un alineamiento demasiado débil). Lógicamente, con σ_{RDC} = 2 % se llega a una imprecisión menor (aunque aún elevada, σ_{pob} = 14 %) en las poblaciones en el caso de los metilenos promediados. En resumen, el ajuste en PDMS-200 con la asignación **II** predice la misma proporción entre los confórmeros **A** y **B** (G+ y G–) que en PELG, aunque falla en que no predice la presencia del tercer confórmero **D** (*anti*).

Tabla 2.3: Ajuste estándar de RDC de **8PM** a tres confórmeros en intercambio **ABD**. Datos extractados de las Tabla 2.3-Tabla 2.6,*y Tabla 2.11-Tabla 2.14*.

Medio	promediado[a]	Asignación[c]	pA[b]	pB[b]	pD[b]	σ_{pob} (%)
PELG	no	II	14	75	11	4-8
PDMS-200	no	I	100	0	0	
PDMS-200	no	II	22	78	0	
PDMS-200	sí	I	65	34	1	
PDMS-200	sí	II	33	48	19	
PDMS-480	no	I	100	0	0	
PDMS-480	no	II	14	86	0	
PDMS-480	sí	I	66	28	6	
PDMS-480	sí	II	29	71	0	

[a] Promediado de metilenos como semisuma. [b] Población (%). [c] Asignación de las resonancias de los metilos C9/C10.

Tabla 2.4: *Bootstrapping* (σ_{RDC} = 3.0 Hz) de la combinación **ABD**. Datos extractados de las Tabla 2.7-*Tabla 2.10 y Tabla 2.13-Tabla 2.12* .

Medio	promediado[a]	Asignación[c]	pA[b]	pB[b]	pD[b]	σ_{pob} (%)
PELG	no	II	14	75	11	4-8
PDMS-200	no	I	93	3	4	5-8
PDMS-200	no	II	55	44	1	39
PDMS-200	sí	I	61	28	11	21
PDMS-200	sí	II	35	59	7	20
PDMS-480	no	I				
PDMS-480	no	II	33	56	11	20
PDMS-480	sí	I				
PDMS-480	sí	II	43	52	35	34

[a] Promediado de metilenos como semisuma. [b] Población (%). [c] Asignación de las resonancias de los metilos C9/C10.

Orientación del tensor de alineamiento en PDMS-200

La representación de la orientación de la molécula (**8PM**) y de los ejes del tensor de alineamiento en un mismo sistema de referencia, nos da una idea de la dirección preferente de orientación molecular (eje **z**). La Figura 2.4 muestra que, como es de esperar para el PDMS-200 (alineamiento estérico por el método *SAG*), el eje **z** del tensor coincide con la parte más alargada de la molécula.

2.3.3 AJUSTES DE LOS RDC DEL GEL PDMS-480

Los resultados completos de los ajustes se muestran en las Tabla 2.8-*Tabla 2.9*, (pág. *100*) y los datos más relevantes están extractados en las tablas anteriores (Tabla 2.3 y Tabla 2.4). La tendencia es similar a los ajustes de PDMS-200. La asignación **II** converge a una proporción de poblaciones de **ABD** muy alejada de la calculada en PELG. El cálculo de *bootstrapping* indica que el ajuste de los RDC es malo, ya que ninguna simulación de las 250 supera el

criterio de aceptación con $\sigma_{RDC} = 3$ % ($n = 0$, $N = 250$). Esto es en cierto modo inesperado, ya que era de esperar un mayor grado de alineamiento en PDMS-480 que en PDMS-200 por tener mayor grado de entrecruzamiento. La dirección de orientación preferente en comparación con los ejes del tensor se muestra en la Figura 2.5.

La mala calidad del ajuste de los datos en PDMS-480 la atribuimos a la heterogeneidad de la muestra, que se manifestó en espectros con líneas excesivamente anchas en comparación con la muestra de PDMS-200. A nivel microscópico, la heterogeneidad se traduce en que la orientación preferente del soluto es diferente en diferentes regiones del volumen de la muestra.

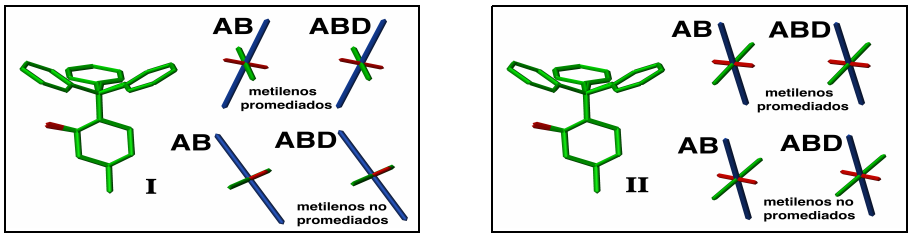


Figura 2.4: Orientación relativa del tensor y la molécula de **8PM** alineada en gel de PDMS-200, para las combinaciones de confómeros que dieron mejores ajustes a los RDC: el par **AB** y la terna **ABD**. Se muestran los resultados con metilenos promediados y sin promediar, con las dos posibles asignaciones de los metilos C9/C10 (**I** y **II**). Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul.

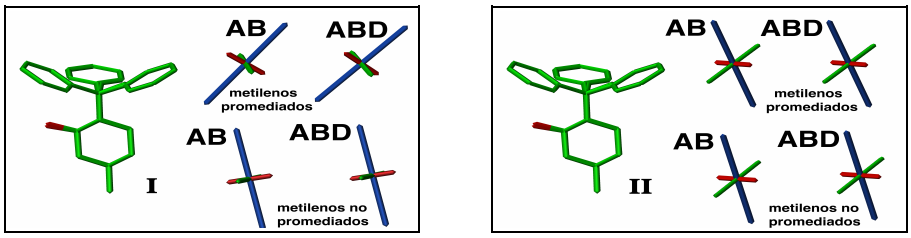


Figura 2.5: Orientación relativa del tensor y la molécula de **8PM** alineada en gel de PDMS-480, para las combinaciones de confómeros que dieron mejores ajustes a los RDC: el par **AB** y la terna **ABD**. Se muestran los resultados con metilenos promediados y sin promediar, con las dos posibles asignaciones de los metilos C9/C10 (**I** y **II**). Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul.

2.3.4 Comparación del alineamiento del 8PM en el cristal líquido de PELG y los geles de PDMS

En la Figura 2.6 se muestra la orientación relativa del **8PM** y su tensor de alineamiento en los diferentes geles y con las diferentes opciones de cálculo (asignación de metilos y promediado de metilenos). A pesar de que, en general, los ajustes en PDMS no son buenos, la orientación global predicha tiene sentido si el mecanismo de alineamiento es estérico, y es similar a la orientación en PELG.

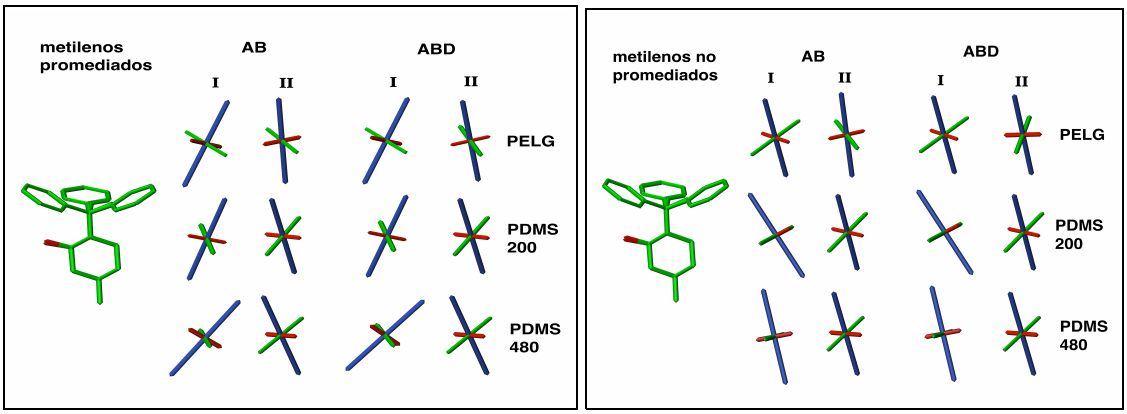


Figura 2.6: Comparación de la orientación relativa del tensor y la molécula de **8PM** alineada en los tres medios estudiados: cristal líquido de PELG y geles de PDMS-200 y PDMS-480. Se muestran las combinaciones de confómeros que dieron mejores ajustes a los RDC: el par **AB** y la terna **ABD**, con todas las modalidades de ajuste: metilenos promediados y sin promediar, y las dos posibles asignaciones de los metilos C9/C10 (**I** y **II**). Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul. Se observa que la dirección preferente de orientación (indicada por el eje de mayor autovalor, Z) coincide con la parte más alargada de la molécula, que es lo esperado para el mecanismo de alienamiento estérico esperado para un gel constreñido (modo SAG) y para un cristal líquido liotrópico.

2.4 CONCLUSIONES

Se ha analizado el alineamiento y la conformación de la molécula de 8-fenilmentol en geles de PDMS/$CDCl_3$.

El grado de alineamiento es inferior al que se da en el cristal líquido de PELG, como se aprecia por los valores de RDC y de acoplamiento cuadrupolar del disolvente. Esto es coherente con lo esperado para un gel polimérico en la modalidad SAG (*Strained Aligning Gel*).

Los ajustes de los RDC obtenidos en las dos muestras orientadas (PDMS-200 y PDMS-480) reproducen aproximadamente las poblaciones conformacionales calculadas en PELG, aunque el ajuste se encuentra mal condicionado desde el punto de vista matemático. Esto lo atribuimos a problemas de heterogeneidad de las muestras, sobre todo en el caso del PDMS-480.

La orientación preferente de la molécula de **8PM** es coherente con un mecanismo de orientación fundamentalmente estérico basado en cavidades microscópicas, con la orientación más favorable a lo largo del eje principal de la molécula.

2.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

2.5.1 PREPARACIÓN DE MUESTRAS ORIENTADAS EN PDMS (MÉTODO SAG)

Los polímeros entrecruzados de PDMS-200 y PDMS-480 fueron suministrados por el profesor B. Luy[62] en forma de piezas de polímero seco de forma cilíndrica con dimensiones aproximadas de 3-mm de diámetro y 7-10 mm de altura.

Hinchado del gel. Se introduce un trozo de polímero seco en un tubo de RMN de 5-mm. Se llena $CDCl_3$, se tapa y se deja hinchar. El tubo debe colocarse inicialmente en posición horizontal para evitar que el polímero flote. Puede colocarse en vertical una vez que se hincha hasta tocar las paredes del tubo. Se espera hasta que el gel se hincha suficientemente, estabilizándose una longitud de 12-20 mm. La capacidad de alineamiento del gel se evalúa periódicamente midiendo el acoplamiento cuadrupolar de deuterio ($\Delta\nu_Q$) de la resonancia del disolvente en un espectro de ^{2}H-RMN. Una vez que el gel está hinchado adecuadamente, se vacía el exceso de disolvente y se carga el soluto.

Orientación del 8-fenilmentol. Se disuelve el 8-fenilmentol (15 mg) en $CDCl_3$ (0.4 mL) y se añade esta disolución sobre el gel ya hinchado en el tubo de RMN. Se espera hasta que el compuesto migra al interior del gel, siguiendo el proceso por ^{1}H-RMN (típicamente 2 días) . También se mide periódicamente el $\Delta\nu_Q$ para comprobar que el grado de alineamiento se mantiene.

2.5.2 ESPECTROSCOPÍA DE RMN

Todos los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Bruker Avance III 500 que opera a 500.13 MHz para ^{1}H, 125.23 MHz para ^{13}C y 62.25 MHz para ^{2}H. Los espectros se adquirieron a una temperatura de 298 K y se procesaron con los programas MESTRENOVA y Topspin. Los espectros de la muestra isótropa están descritos en el *Capítulo 1*. Los espectros de las muestras alineadas se adquirieron como sigue.

1D ^{13}C-gd. Los espectros se adquirieron con un TD de 65536 (64 kpt) y una anchura espectral de 31434 Hz, con un tiempo total de adquisición de 91 ms y 256 transientes. Las FID se procesaron aplicando una función exponencial de LB = 2 Hz y llenado de ceros hasta 128 kpt.

F1-coup HSQC. Los espectros se adquirieron como matrices de 700* (^{13}C) × 2048* (^{1}H), donde *N** se refiere a *N* pares de puntos complejos. Se adquirieron 32 transientes por FID, con un tiempo de repolarización entre ellos de 1.5 s. Para la muestra alineada de PDMS-200 se realizaron dos experimentos diferentes, uno centrado en la zona aromática (anchura espectral de 17607× 6009 Hz, tiempo total de adquisición en F1 = 19 ms) y otro en la zona alifática (anchura espectral de 13831× 5482 Hz, tiempo total de adquisición en F1 = 25 ms) del 8-fenilmentol. Para la muestra de PDMS-480 se adquirió un único experimento con una anchura espectral de 10060 (^{13}C) × 6010 (^{1}H) centrada en la región alifática a 50 ppm, con un tiempo total de adquisición de 19 ms en la dimensión F1. En este espectro las señales

aromáticas aparecen reflejadas en la dimensión F1, por lo que se realizaron dos procesados diferentes, donde las fases en F1 toman valores diferentes según se analice la región aromática o la alifática.

Todos los espectros F1-coup HSQC se procesaron aplicando una función de campana seno cuadrado desplazada 90º en ambas dimensiones, acompañada de predicción lineal (2 kpt) y llenado de ceros (2 kpt) en F1.

2.6 APÉNDICE: TABLAS Y GRÁFICAS DE AJUSTES DE RDC

2.6.1 AJUSTES DE RDC DE PDMS-200

Tabla 2.5: Ajuste de RDC, asignación **I**, metilenos no promediados. PDMS-200/$CDCl_3$.

			Asignación I				
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**	***c.n.***
A	0.094	16					
B	0.178	33					
D	0.186	35					
AB	0.094	18	100	0			14
AD	0.094	0	100			0	
BD	0.171	33		85		15	
ABD	0.094	20	100	0		0	14

Tabla 2.6: Ajuste de RDC, asignación **II**, metilenos no promediados. PDMS-200/$CDCl_3$.

			Asignación II				
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**	***c.n.***
A	0.112	19					
B	0.125	21					
D	0.190	36					
AB	0.106	20	22	78			23
AD	0.112	21	100			0	
BD	0.123	23		91		9	
ABD	0.106	22	22	78		0	23

Tabla 2.7: Ajuste de RDC, asignación **I**, metilenos promediados (semisuma). PDMS-200/$CDCl_3$.

			Asignación I				
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**	***c.n.***
A	0.071	13					
B	0.187	29					
D	0.101	16					
AB	0.043	13	66	34			35
AD	0.063	14	89			11	
BD	0.170	28		77		23	
ABD	0.043	15	65	34		0	35

Tabla 2.8: Ajuste de RDC, asignación **II**, metilenos promediados (semisuma). PDMS-200/$CDCl_3$.

			Asignación II				
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**	***c.n.***
A	0.110	17					
B	0.110	17					
D	0.133	20					
AB	0.047	13	32	68			46
AD	0.096	17	78			22	
BD	0.094	17		80		20	
ABD	0.047	18	33	48		19	46

[a] Factor de calidad. [b] *Akaike Information Criterion*. [c] Poblaciones (%).

Bootstrappping (PDMS-200)

Tabla 2.9: *Bootstrapping*, geometría **AB**. Metilenos no promediados. *N* = 250. PDMS-200.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σA[5]	pB[4]	σB[5]
1.0	-	I	-	95	11	2	11
1.0	1.0	I	0				
1.0	-	II	-	49	34	51	34
1.0	1.0	II	0				
2.0	-	I	-	78	26	22	26
2.0	2.0	I	4	1	0	0	0
2.0	-	II	-	51	34	49	34
2.0	2.0	II	0				
3.0	-	I	-	70	29	30	29
3.0	3.0	I	25	92	19	8	19
3.0	-	II	-	54	34	46	34
3.0	3.0	II	24	44	40	56	40

Tabla 2.10: *Bootstrapping*, geometría **ABD**. Metilenos no promediados. *N* = 250. PDMS-200.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σA[5]	pB[4]	σB[5]	pD[4]	σD[5]
1.0	-	I	-	94	12	5	12	1	4
1.0	1.0	I	0						
1.0	-	II	-	54	35	46	35	0	0
1.0	1.0	II	0						
2.0	-	I	-	81	25	16	24	4	12
2.0	2.0	I	2	99	2	0	0	1	2
2.0	-	II	-	53	35	47	35	2	6
2.0	2.0	II	0						
3.0	-	I	-	64	30	28	30	7	17
3.0	3.0	I	22	93	8	3	5	4	7
3.0	-	II	-	47	32	45	32	8	16
3.0	3.0	II	21	55	39	44	39	1	3

Tabla 2.11: *Bootstrapping*, geometría **AB**. Metilenos promediados. *N* = 250. PDMS-200.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σA[5]	pB[4]	σB[5]
1.0	-	I	-	66	11	34	11
1.0	1.0	I	25	57	3	33	3
1.0	-	II	-	38	11	62	11
1.0	1.0	II	4	36	5	65	5
2.0	-	I	-	62	19	38	19
2.0	2.0	I	76	69	11	31	11
2.0	-	II	-	43	19	57	19
2.0	2.0	II	77	37	14	63	14
3.0	-	I	-	57	22	42	22
3.0	3.0	I	77	65	20	35	20
3.0	-	II	-	41	22	59	22
3.0	3.0	II	75	42	20	58	20

Tabla 2.12: *Bootstrapping*, geometría **ABD**. Metilenos promediados. *N* = 250. PDMS-200.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σA[5]	pB[4]	σB[5]	pD[4]	σD[5]
1.0	-	I	-	61	12	36	10	3	8
1.0	1.0	I	21	65	6	34	6	1	1
1.0	-	II	-	34	10	64	10	2	4
1.0	1.0	II	5	29	1	71	1	0	0
2.0	-	I	-	54	19	36	19	10	20
2.0	2.0	I	54	64	13	31	11	4	12
2.0	-	II	-	36	19	55	19	9	13
2.0	2.0	II	44	34	13	62	14	5	5
3.0	-	I	-	48	22	37	21	15	24
3.0	3.0	I	52	61	21	28	17	11	20
3.0	-	II	-	33	21	55	22	12	17
3.0	3.0	II	62	35	20	59	18	7	9

[1] σ_{RDC}: imprecisión estimada de los RDC experimentales, en Hz.

[2] σ_{MNT}: desviación aceptable de los RDC calculados para el criterio de Montecarlo, en Hz.

[3] **n** = número de simulaciones aceptadas por el criterio de Montecarlo (σ_{MNT}).

[4] **p**, población en %.

[5] **σ**, desviación estándar de la población, en %.

2.6.2 AJUSTES DE RDC DE PDMS-480

Tabla 2.13: Ajuste de RDC, asignación **I**, metilenos no promediados. PDMS-480/$CDCl_3$.

	Asignación I					
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**
A	0.142	27				
B	0.198	43				
D	0.215	49				
AB	0.142	29	100	0		
AD	0.142	29	100			0
BD	0.195	44		89		11
ABD	0.142	31	100	0		0

Tabla 2.14: Ajuste de RDC, asignación **II**, metilenos no promediados. PDMS-480/$CDCl_3$.

	Asignación II					
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**
A	0.158	31				
B	0.150	29				
D	0.222	52				
AB	0.146	30	14	86		
AD	0.158	33	100			0
BD	0.150	28		100		0
ABD	0.146	30	14	86		0

Tabla 2.15: Ajuste de RDC, asignación **I**, metilenos promediados (semisuma). PDMS-480/$CDCl_3$.

	Asignación I					
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**
A	0.094	16				
B	0.189	34				
D	0.112	19				
AB	0.068	15	72	28		
AD	0.075	16	84			16
BD	0.170	32		75		25
ABD	0.060	16	66	28		6

Tabla 2.16: Ajuste de RDC, asignación **II**, metilenos promediados (semisuma). PDMS-480/$CDCl_3$.

	Asignación II					
Geometrías	**Q_c[a]**	**AIC[b]**	**pA[c]**	**pB[c]**	**pC[c]**	**pD[c]**
A	0.140	23				
B	0.102	17				
D	0.149	25				
AB	0.057	14	29	71		
AD	0.118	22	72			28
BD	0.084	17		78		22
ABD	0.057	16	29	71		0

[a] Factor de calidad. [b] *Akaike Information Criterion*. [c] Poblaciones (%).

Bootstrapping (PDMS-480)

Tabla 2.17: *Bootstrapping* de la geometría **AB**. Metilenos no promediados. *N* = 250. PDMS-480.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σ[5]	pB[4]	σ[5]
3.0	-	I	-	69	28	31	28
3.0	3.0	I	0				
3.0	-	II	-	44	34	56	34
3.0	3.0	II	0				
5.0	-	I	-	64	30	36	30
5.0	5.0	I	0				
5.0	-	II	-	48	33	52	33
5.0	5.0	II	0				

Tabla 2.18: *Bootstrapping* de la geometría **AB**. Metilenos promediados (semisuma). *N* = 250. PDMS-480.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σ[5]	pB[4]	σ[5]
3.0	-	I	-	58	21	42	21
3.0	3.0	I	0				
3.0	-	II	-	35	18	65	18
3.0	3.0	II	0				
5.0	-	I	-	58	26	42	26
5.0	5.0	I	1	27	0	73	0
5.0	-	II	-	40	22	60	22
5.0	5.0	II	0				

Tabla 2.19: *Bootstrapping* de la geometría **ABD**. Metilenos no promediados. *N* = 250. PDMS-480.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σ[5]	pB[4]	σ[5]	pD[4]	σ[5]
3.0	-	I	-						
3.0	3.0	I							
3.0	-	II	-	33	19	56	19	11	13
3.0	3.0	II	0						

Tabla 2.20: *Bootstrapping*, geometría **ABD**. Metilenos promediados (semisuma). *N* = 250. PDMS-480.

σ_{RDC}[1]/Hz	σ_{MNT}[2]/Hz	Asign.	n[3]	pA[4]	σ[5]	pB[4]	σ[5]	pD[4]	σ[5]
3.0	-	I	-						
3.0	3.0	I							
3.0	-	II	-	43	34	52	35	4	10
3.0	3.0	II	0						

[1] σ_{RDC}: imprecisión estimada de los RDC experimentales, en Hz.

[2] σ_{MNT}: desviación aceptable de los RDC calculados para el criterio de Montecarlo, en Hz.

[3] **n** = número de simulaciones aceptadas por el criterio de Montecarlo (σ_{MNT}).

[4] **p**, población en %.

[5] **σ**, desviación estándar de la población, en %.

2.6.3 GRÁFICAS DE DISPERSIÓN DE RDC CALCULADOS FRENTE A EXPERIMENTALES

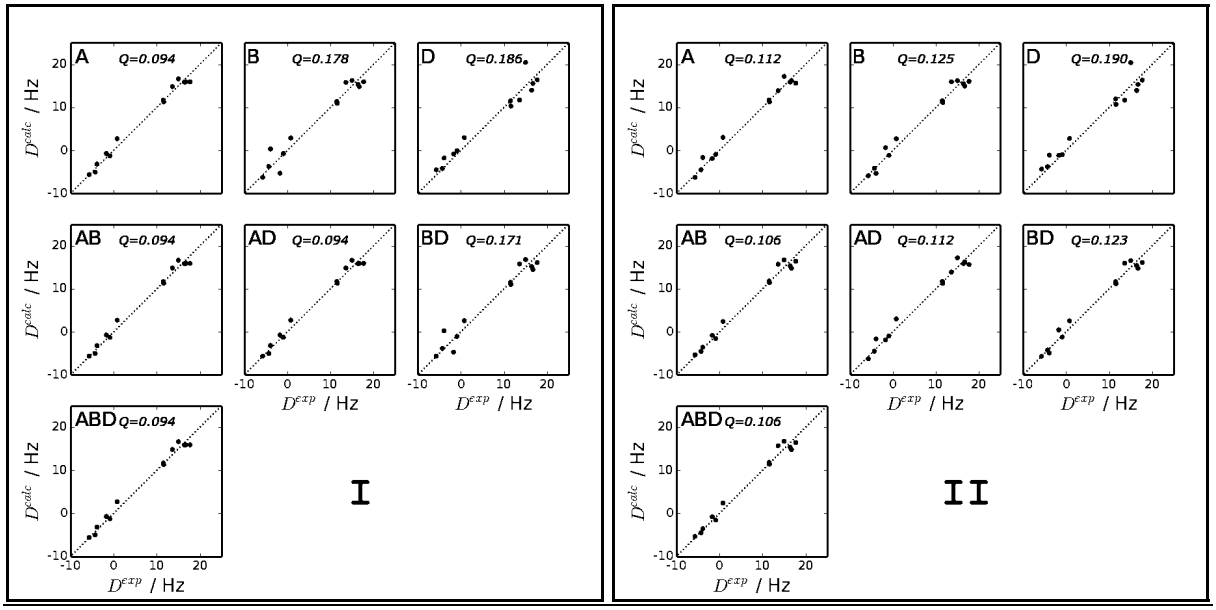


Figura 2.7: Dispersión D^{exp}/D^{calc} del **8PM** orientado en PDMS-200/$CDCl_3$. Metilenos no promediados. Asignaciones **I** y **II**.

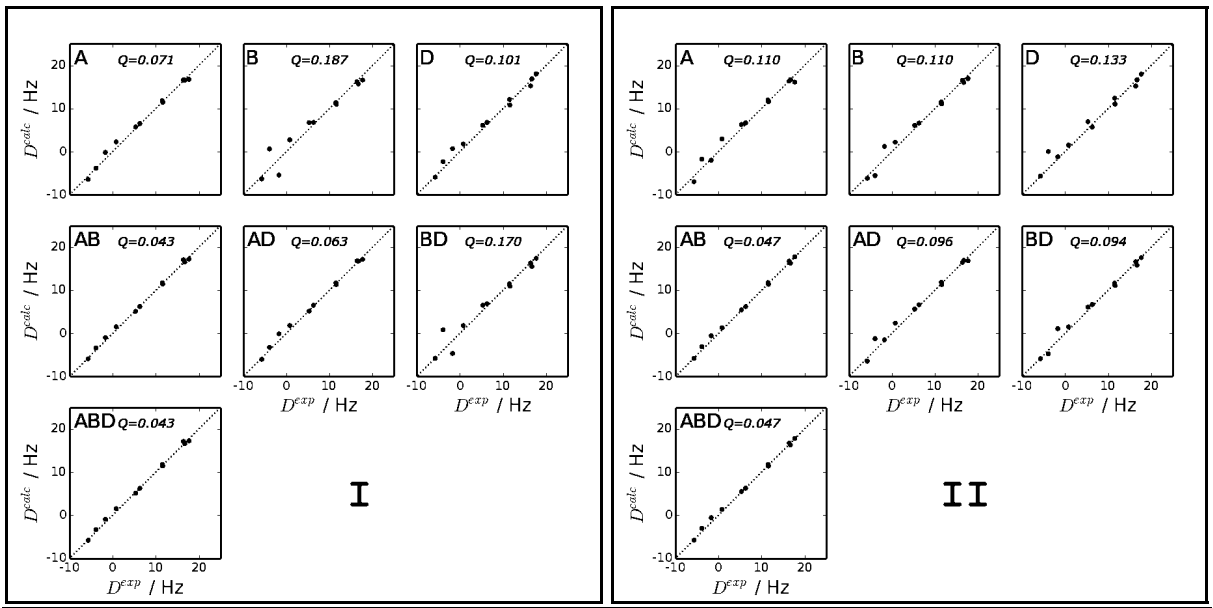


Figura 2.8: Dispersión D^{exp}/D^{calc} del **8PM** orientado en PDMS-200/$CDCl_3$. Metilenos promediados (semisuma). Asignaciones **I** y **II**.

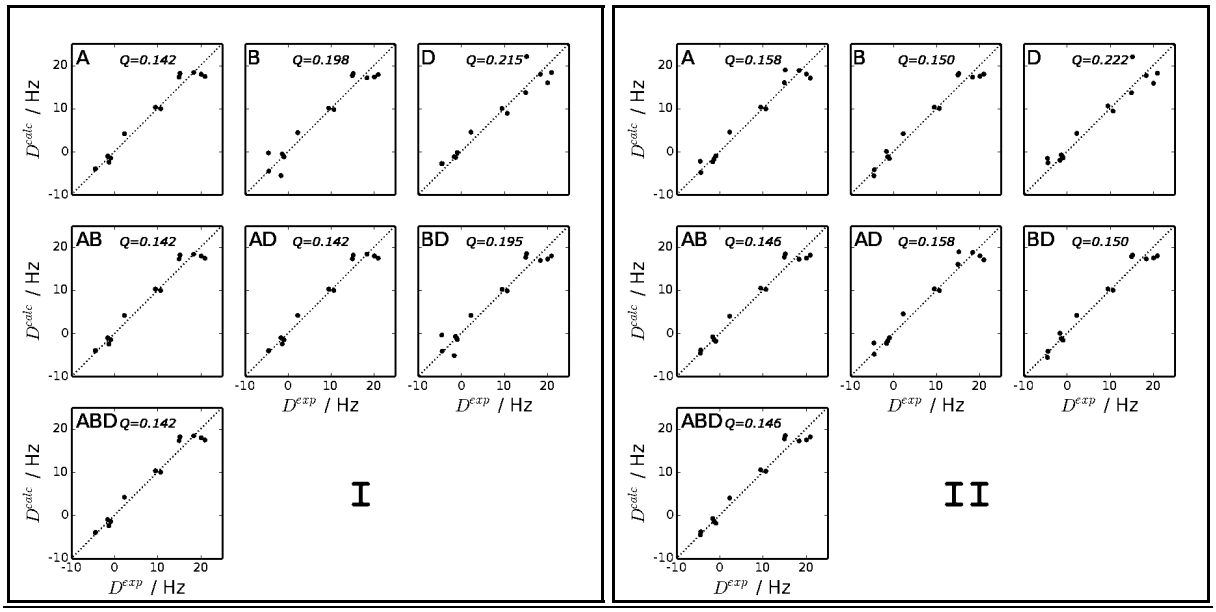


Figura 2.9: Dispersión D^{exp}/D^{calc} del **8PM** orientado en PDMS-200/$CDCl_3$. Metilenos no promediados. Asignaciones **I** y **II**.

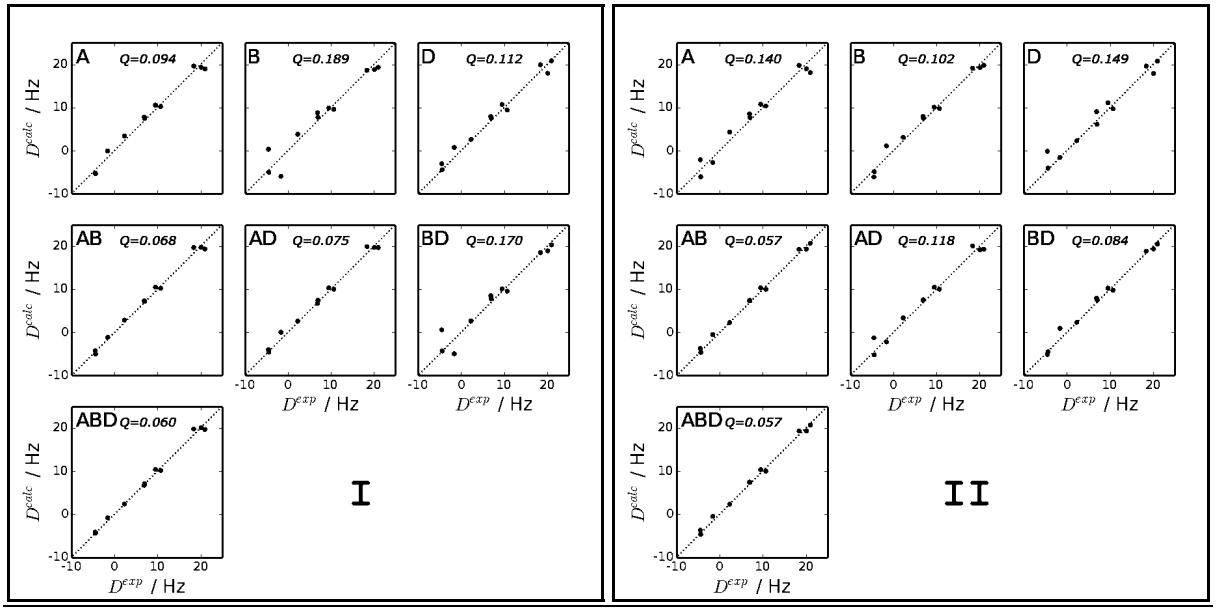


Figura 2.10: Dispersión D^{exp}/D^{calc} del **8PM** orientado en PDMS-480/$CDCl_3$. Metilenos promediados (semisuma). Asignaciones **I** y **II**.

Capítulo 3. Análisis de RDC de derivados del 8-fenilmentol

3.1 INTRODUCCIÓN: ÉSTERES DEL 8-FENILMENTOL

En el *Capítulo 1* se explicó que tanto los metilos C9 y C10 como el Ph del 8-fenilmentol pueden ocupar las posiciones **a**, **b** y **c** en las conformaciones **1A-D** debido a la rotación de la cadena lateral en C2 (*Figura 1.2*). Cuando el Ph se encuentra en la posición **b**, puede darse una interacción de π-*stacking* entre el –OR y el Ph, que puede estabilizar esa conformación.

En este capítulo se estudiarán mediante RDC dos derivados éster del 8-fenilmentol **8PM**, que denominaremos fenilmentolquinolina (**2**, también **PHQ**) y fenilmentolpiridina (**3**, también **PHP**). Estos ésteres podrían dar interacciones de π-*stacking* con el Ph, ya que el grupo $–C(Me)_2Ph$ del 8-fenilmentol se encuentra en una posición ecuatorial del anillo de ciclohexano, al igual que el enlace $C_{(sp3)}–O$. La conformación más favorecida para los ésteres se da cuando el grupo C=O en C1 se encuentra eclipsando al grupo $C_{(sp3)}–O$.

A priori, el efecto de la cadena lateral C1-éster puede ser doble. Por un lado, puede alterarse la conformación favorecida por rotación de la cadena en C2. Por otro, el grupo voluminoso C1-éster puede dar lugar a un alineamiento diferente en los geles de PDMS en comparación con el **8PM**, ya que se admite que el mecanismo de orientación con estos geles es fundamentalmente estérico. Se explicó en la *Introducción* que para el alineamiento con geles poliméricos de tipo SAG, el modelo de orientación admite que se forman cavidades en promedio alargadas en la dirección axial del tubo de RMN. La voluminosa cadena lateral en C1 puede inducir que la molécula se acomode preferentemente en otra orientación.

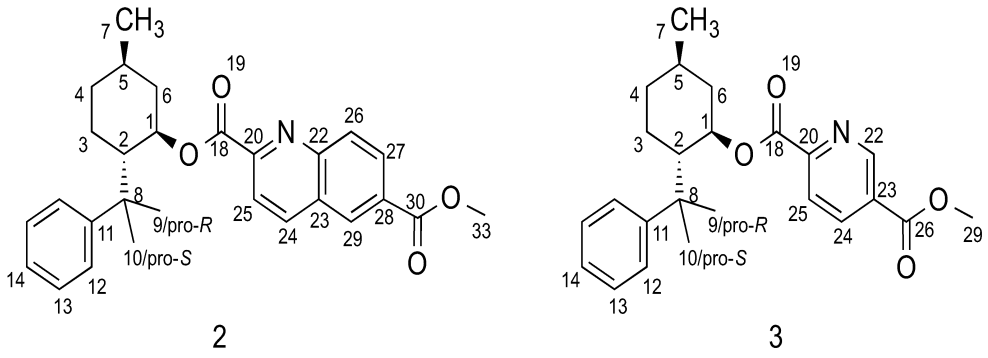


Figura 3.1: Derivados del 8-fenilmentol: fenilmentolquinolina **2** (**PHQ**) y fenilmentolpiridina **3** (**PHP**).

3.2 OBJETIVOS

- Estudiar la influencia de la cadena lateral (éster) sobre la rotación del grupo dimetilfenil en C2, con el fin de si favorece un equilibrio conformacional diferente del **8PM**.
- Estudiar la influencia de la cadena lateral (éster) sobre el alineamiento de la molécula en el medio orientado PDMS/$CDCl_3$.

Se seguirá una metodología similar a los dos capítulos anteriores, empleando la aproximación del tensor único y el promediado de los RDC de metilenos cuando sea necesario.

3.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN: PHQ (2)

3.3.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES (PHQ)

Búsqueda conformacional

Se comenzó con una búsqueda conformacional mediante mecánica molecular. Las conformaciones obtenidas fueron optimizadas por DFT al nivel de teoría usando M025X[127] con el funcional 6-31G*. Las energías derivadas del DFT se muestran en la Tabla 3.1 (pág. 107).

En total se encontraron 12 conformaciones. Hay tres conformaciones del enlace C2–C8 del mentol, que denotaremos **A**, **B** y **D** siguiendo la nomenclatura del *Capítulo 1*, y que corresponden a las conformaciones *G+, G–* y *anti* respectivamente. Hay cuatro rotaciones alrededor del enlace carbonilo-heterociclo aromático. Dos de ellas son alrededor del enlace O1–CO, que resulta en conformaciones *ap* (H1 y carbonilo anti-periplanares) y *sp* (H1 y carbonilo sin-periplanares), y las otras dos son en torno al enlace C20–CO, nombrándose

según la relación del nitrógeno del heterociclo aromático y el carbonilo, denominándose *E* si se encuentran en lados opuestos y *Z* si están en el mismo lado (Figura 3.2). De acuerdo con las energías calculadas al nivel B3LYP (Tabla 3.1), la geometría **BsE** es el confórmero más estable en disolución.

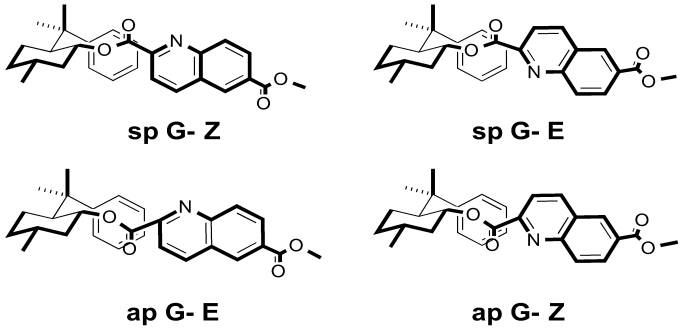


Figura 3.2: Principales conformaciones de **PHQ** alrededor del enlace carbonilo-heterociclo aromático en la forma **G–**.

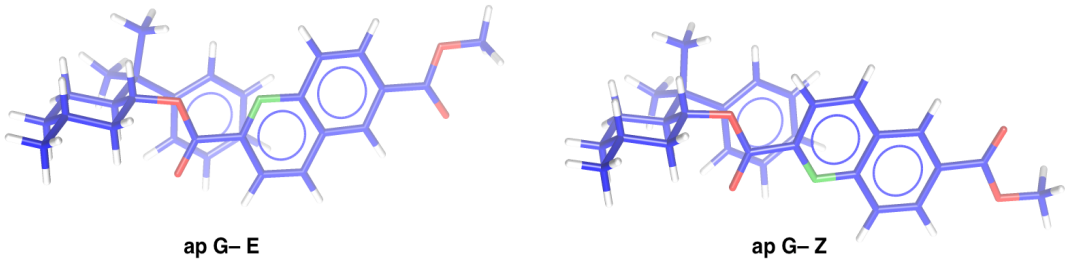


Figura 3.3: Principales conformaciones de **PHQ** alrededor del enlace carbonilo-heterociclo aromático C20–CO.

Tabla 3.1: Energías calculadas para el **PHQ 2** en función de la rotación de los enlaces C2–C8, H20–CO y CO–CN.

C2–C8	H20–CO	CO–CN	Nomenclatura	$\Delta G_{298.15K}$ [a]
Anti	ap	E	DaE	3.8
		Z	DaZ	6.3
	sp	E	DsE	2.5
		Z	DsZ	4.3
G+	ap	E	AaE	3.2
		Z	AaZ	5.0
	sp	E	AsE	1.2
		Z	AsZ	3.0
G–	ap	E	BaE	1.6
		Z	BaZ	3.3
	sp	E	BsE	0.0
		Z	BsZ	1.1

[a] Energías al nivel B3LYP (IPCM)/6-311+G**//B3LYP/6-–311+G**

Cálculo de desplazamientos químicos de 1H y 13C de los confórmeros

Los desplazamientos químicos de carbono y protón fueron calculados usando GIAO[115] combinado con el funcional M06L[128] y la base especializada *pcS-1*[129] sobre la estructuras

optimizadas por DFT con M052X, y referenciado al tetrametilsilano (TMS). Se usaron parámetros del cloroformo y el radio de Pauling utilizando el modelo de solvatación IEF-PCM.[119, 120] En la Tabla 3.2 y Tabla 3.3 pueden verse los desplazamientos químicos calculados para 8 de los confórmeros de **PHQ**. El objetivo era identificar algún valor que se desviase mucho del resto de los confórmeros, con el fin de ayudar a identificar el/los confórmeros dominante en disolución. Al igual que en el caso del **8PM**, se observa un apantallamiento del protón H3eq en los confórmeros de tipo **A** (**G+**) debido a la anisotropía del grupo fenilo.

Tabla 3.2: Desplazamientos químicos calculados de ^{1}H referenciados al TMS al mismo nivel de teoría.

	G+				G−			
Átomo	**ap E**	**ap Z**	**sp E**	**sp Z**	**ap E**	**ap Z**	**sp E**	**sp Z**
H1	3.70	3.61	4.39	4.50	2.49	3.57	5.16	4.44
H2	2.29	2.35	1.27	1.27	3.65	2.57	1.84	1.80
H3ax	0.18	0.17	0.30	0.31	0.74	0.71	0.99	0.86
H3ec	−0.01	0.03	0.02	0.02	1.40	1.41	1.59	1.46
H4ax	0.16	0.19	0.12	0.14	0.60	0.65	0.75	0.58
H4ec	0.61	0.65	0.71	0.69	1.16	1.13	1.30	1.21
H5	0.57	0.60	0.80	0.75	0.76	0.70	0.98	0.90
H6ax	2.04	1.97	0.50	0.58	2.15	2.20	1.01	0.46
H6ec	1.16	1.13	1.57	1.53	1.23	1.20	1.38	1.42
Me7	0.37	0.39	0.33	0.39	0.57	0.58	0.70	0.51
Me9	0.77	0.76	1.31	1.01	1.00	0.92	1.13	0.78
Me10	0.93	0.89	0.70	0.70	0.50	0.54	0.72	0.65
H12	6.65	6.63	7.05	7.01	7.05	6.86	6.48	6.50
H13	6.82	6.84	6.97	7.00	6.61	6.68	5.66	6.49
H14	6.69	6.75	6.74	6.82	5.75	5.29	5.14	6.91
H24	7.97	7.99	8.02	8.03	7.74	7.76	8.03	7.55
H25	7.95	7.83	7.94	7.91	7.27	7.35	7.88	5.51
H26	7.82	7.92	7.82	7.94	7.86	7.85	7.78	7.89
H27	7.90	7.92	7.93	8.00	8.01	8.01	8.10	8.03
H29	8.30	8.31	8.36	8.37	8.35	8.33	3.51	8.34
Me33	3.51	3.52	3.49	3.58	3.61	3.62	3.74	3.60

ADE
IAGO
MPOSTELA

Tabla 3.3: Desplazamientos químicos calculados de ^{13}C referenciados al TMS al mismo nivel de teoría

	G+				G−			
Átomo	**ap E**	**ap Z**	**sp E**	**sp Z**	**ap E**	**ap Z**	**sp E**	**sp Z**
C1	86.35	86.65	81.43	80.08	85.28	85.37	78.81	73.50
C2	49.11	49.81	52.56	52.96	47.76	46.91	53.28	46.54
C3	32.09	32.42	31.84	31.42	30.78	30.88	30.43	25.11
C4	36.66	36.44	36.75	36.80	37.29	37.25	37.58	32.39
C5	36.31	36.70	35.39	35.11	36.78	36.69	35.51	30.13
C6	40.19	40.32	41.52	42.39	40.52	40.23	43.60	36.85
C7	25.05	24.86	24.68	25.14	25.47	25.45	25.75	20.09
C8	44.87	44.87	44.91	44.39	44.29	43.85	44.11	38.52
C9	33.00	33.37	35.54	36.31	23.65	23.79	23.12	18.74
C10	26.06	23.05	23.75	23.57	34.90	35.23	35.36	30.32
C11	149.43	149.44	149.30	149.61	147.80	150.84	150.02	147.88
C12	121.66	121.46	124.15	123.65	126.68	128.32	120.09	116.68
C13	126.17	126.30	126.88	127.08	125.34	127.16	126.79	123.88
C14	123.30	123.29	123.34	123.43	123.49	122.76	122.21	119.36
C18	167.20	164.59	165.90	163.81	165.97	163.83	165.09	158.61
C20	122.42	122.01	122.34	122.11	122.75	122.38	122.96	117.00
C22	144.48	144.74	144.53	144.78	144.46	144.43	144.68	139.61
C23	146.56	146.20	145.44	145.49	145.32	135.92	145.69	139.95
C24	137.30	137.40	137.23	137.52	136.20	121.91	136.87	132.11
C25	119.67	120.00	119.85	120.35	121.12	130.61	120.43	116.37
C26	129.88	130.36	129.95	130.47	130.19	127.10	131.08	125.42
C27	127.06	127.28	127.26	127.31	126.87	124.54	127.16	121.89
C28	124.65	124.52	124.80	124.74	124.62	129.12	124.54	119.61
C29	129.04	129.00	129.13	129.04	129.31	167.00	129.61	124.05
C30	166.83	167.07	166.93	167.10	167.36	52.00	167.68	162.34
C33	59.75	59.76	59.45	59.99	59.93	60.05	60.09	54.74

3.3.2 ESPECTROSCOPÍA DE RMN DEL DERIVADO QUINOLINA (PHQ)

Espectros isótropos de PHQ 2

Los acoplamientos $^1J_{CH}$ se midieron a partir de un conjunto de experimentos de carbono-13 acoplados: ^{13}C-*gd*, F1-coup HSQC y F2-coup HSQC. Sin tener en cuenta los datos de los metilenos, los experimentos ^{13}C-*gd* y F2-coup HSQC presentan valores de acoplamientos CH que apenas difieren 1 Hz, mientras que los valores extraídos del experimento F1-coup HSQC se descartaron por desviarse mucho más de ese valor. Los acoplamientos se muestran en la Tabla 3.4.

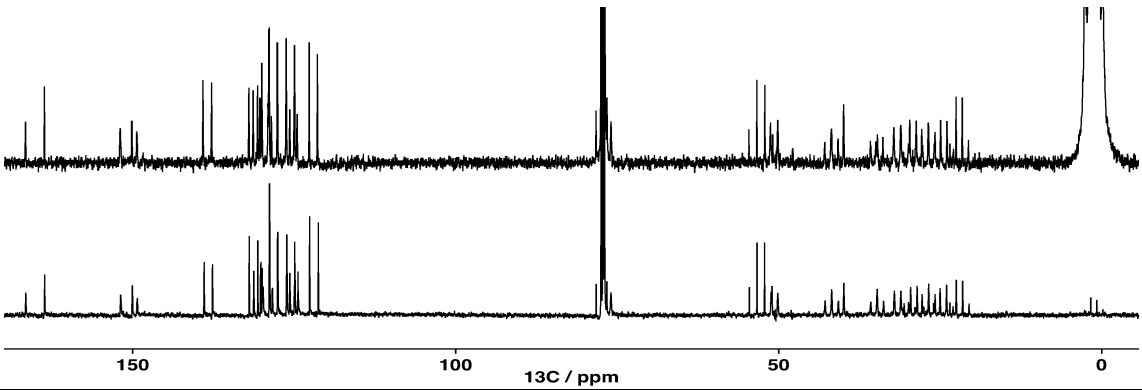


Figura 3.4: Espectro completo ^{13}C-*gd* de **PHQ**. Arriba: espectro anisótropo en un gel de PDMS-200. Abajo: espectro isótropo, en $CDCl_3$.

Tabla 3.4: Acoplamientos isótropo ($^1J_{CH}$) y anisótropo ($^1D_{CH}$) de **PHQ** en el gel $CDCl_3$/PDMS-200.

Vector	$^1J_{CH}$/ Hz[1]	$^1D_{CH}$/ Hz[1]	$<^1D_{CH}>_{CH2}$ /Hz
C1–H1	146.5	13.4	
C2–H2	127.5	13.4	
C3–H3ax	123.2	14.6	3.8
C3–H3eq	130.4	−6.9	3.8
C4–H4ax	125.1	12.9	−3.1
C4–H4eq	126.1	−19.1	−3.1
C5–H5	125.4	11.4	
C6–H6ax	126.0	9.2	2.5
C6–H6eq	130.3	−4.1	2.5
Me7	124.8	−5.5	
Me9(pro–R)	126.1	−1.2	
Me10(pro–S)	126.4	0.1	
C–Horto	154.6	5.4	
C–Hmeta	162.5	5.4	
C14–H14	142.4	−16.2	
C24–H24	163.8	1.70	
C25–H25	169.4	−10.2	
C26–H26	166.3	4.0	
C27–H27	165.8	−7.6	
C29–H29	164.5	2.4	
Me33	147.6	8.6	

[1] Valores extraídos del espectro F2-coup HSQC.

Espectros de PHQ (2) orientado en gel de PDMS-200/cloroformo

El compuesto **PHQ** se orientó en un gel de polímero entrecruzado PDMS-200/$CDCl_3$, obteniéndose un acoplamiento cuadrupolar del disolvente de $\Delta\nu_Q = 33.5$ Hz. Los acoplamientos se extrajeron de un conjunto de espectros ^{13}C-*gd*, F1-coup HSQC y F2-coup HSQC (Tabla 3.4). Se obtuvieron un total de 21 acoplamientos $^1D_{CH}$, 6 de ellos correspondientes a los tres grupos metileno, C3–H3ax y C3–H3eq, C4–H4ax y C4–H4eq, C6–H6ax y C6–H6eq. Todos los C–H axiales del ciclohexano (también C1–H1 y C5–H5) resultan paralelos, por lo que sus RDC no son linealmente independientes.

La Figura 3.6 ilustra la anchura media de pico para varios acoplamientos observados en el espectro F2-coup HSQC.

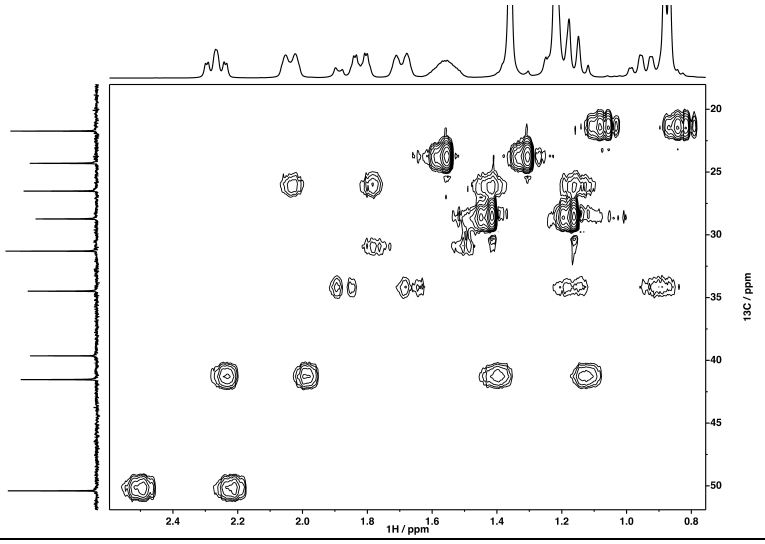


Figura 3.5: Espectro acoplado F2-coup HSQC de **PHQ**. Expansión de la zona alifática, en la que se reconocen las resonancias de los tres metilenos ($CDCl_3$, 500 MHz).

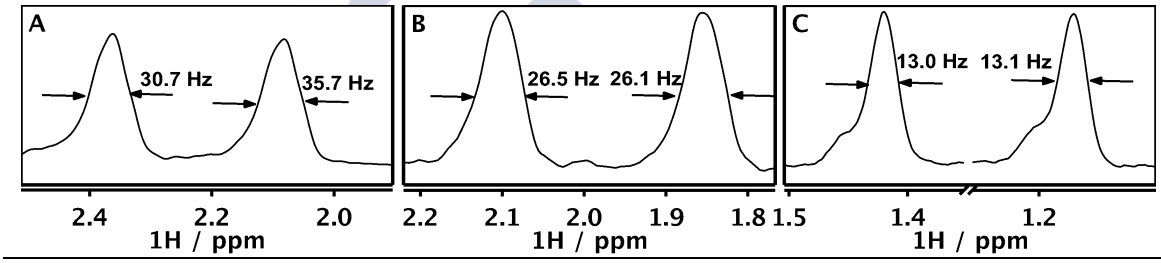


Figura 3.6: Anchura a media altura de trazas seleccionadas del experimento F2-coup HSQC de **PHQ** (PDMS-200 en $CDCl_3$, 500 MHz). Trazas: izquierda, metino C2; centro, metileno C6ax; derecha, metilo C9.

3.3.3 AJUSTES DE LOS RDC DE PHQ

Los ajustes de RDC se realizaron del mismo modo que en los *Capítulos 1* y *2*, aplicando la aproximación del tensor único. Los cálculos se hicieron con las dos opciones de promediado y no promediado de los RDC de metilenos.

Al igual que en el caso del 8-fenilmentol, para la aproximación del tensor único la orientación relativa de los confórmeros se hizo en el modo que denominamos ***super1***, es decir, forzando la superposición de los átomos pesados del anillo de ciclohexano. Este modo de superposición es razonable si las distintas orientaciones de la cadena lateral de C1 no alteran demasiado la forma global de la molécula (ya que el mecanismo de alineamiento se supone estérico).

Como ya sucedió en el *Capítulo 2*, no es de esperar que se pueda discriminar entre las asignaciones **`I`** y **`II`** de los metilos C9/C10, ya que los RDC experimentales obtenidos son casi iguales (dentro de la imprecisión experimental estimada) y de valor muy pequeño (–1.2 y +0.1 Hz). Por tanto, tomaremos como correcta la asignación **`II`** basándonos en los resultados del alineamiento en PELG mostrados en el *Capítulo 1*.

En una primera aproximación se excluyeron del ajuste los RDC de la cadena lateral en C1, es decir, los RDC del fragmento del éster de quinolina. Esto permitiría evaluar si las poblaciones

de las conformaciones en torno al enlace C2-C8 (**A**, **B**, **D**) son similares a las encontradas en los dos capítulos anteriores, donde se estudió el 8-fenilmentol sin la cadena lateral de O1. Al excluir los RDC de la cadena C1, es suficiente con utilizar solo un confórmero representativo de cada orientación del enlace C2-C8. Al haber tantos grados de libertad conformacional, el número de RDC experimentales es insuficiente para resolver el problema si se desea definir la orientación de la cadena lateral en C1.

En esta primera aproximación escogimos las geometrías del grupo **sZ**: **A-sZ**, **B-sZ**, **D-sZ**. Los resultados completos de los ajustes se muestran en las tablas del apéndice (Tabla 3.9 a Tabla 3.12, pág. 123). Con la esteroasignación **II** y sin promediado de los metilenos, el mejor ajuste lo dan el par **AB** (**AB-sZ**) y la terna **ABD** (**ABD-sZ**), con Q_C muy similares de ≈ 0.100 (Tabla 3.10, Figura 3.7). Es interesante que las poblaciones **A**, **B**, **D** para la rotación C2-C8 son muy similares aquí (16:75:9 %) a las encontradas en PELG (14:75:11 %). Según esto, la torsión de la cadena lateral C2-C8 no se ve afectada ni por el medio de alineamiento ni por la presencia del sustituyente en C1.

En el ajuste con promediado de los metilenos (semisuma, Tabla 3.12), el resultado es muy smimilar, a favor de **AB-sZ** o **ABD-sZ**, donde la terna **ABD-sZ** tiene solo una pequeña contribución del tercer confórmero **D** (4 %). Con este pequeño valor, y sin conocer un valor fiable de imprecisión de los RDC, es arriesgado basarse en el AIC para discriminar entre **AB-sZ** y **ABD-sZ**. En todo caso, el cálculo predice una proporción **A:B** similar a las anteriores (21:74:4 %).

Los ajustes en el supuesto de la asignación **I** (Tabla 3.9 y Tabla 3.11) deben descartarse basándose en que en PELG se identificó la asignación **II**, ya que con los RDC disponibles para **PHQ** no es posible. Nótese que la asignación **I** converge también a las combinaciones **AB-sZ** o **ABD-sZ**, pero predice poblaciones diferentes, si bien siempre **B** es el confórmero dominante.

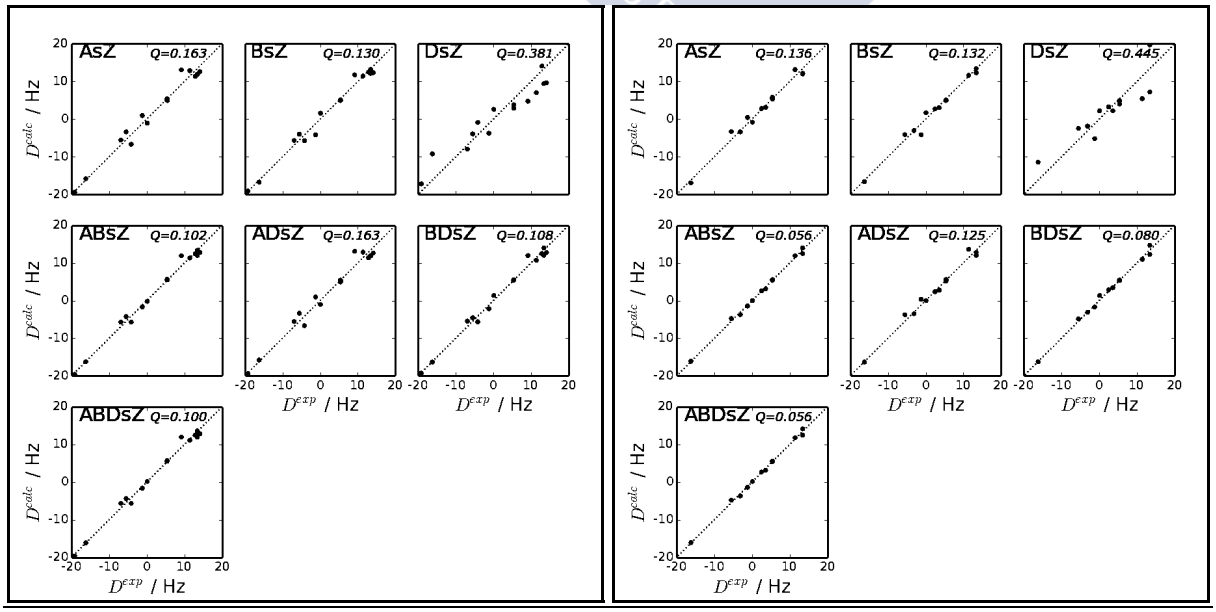


Figura 3.7: Dispersión D^{exp}/D^{calc} de **PHQ**, asignación **II**, orientado en PDMS-200/$CDCl_3$. Izquierda, metilenos no promediados; derecha, metilenos promediados como semisuma. Ajustes excluyendo los RDC de la cadena lateral en C1.

Booststrapping (phQ)

Se estimó la imprecisión de las poblaciones por el método de *bootstrapping* para las geometrías **ABsZ** y **ABDsZ** para las cuatro posibilidades antes descritas, empleando valores de desviación estándar de $\sigma_{RDC} = \sigma_{MNT} = 2.0$ y 3.0 Hz. Los datos completos están en el apéndice, Tabla 3.12 a Tabla 3.15. Los datos más relevantes se han extractado en la Tabla 3.5. Si no se promedian los metilenos, es necesario una imprecisión de $\sigma_{RDC} = 3.0$ Hz para obtener soluciones compatibles con los datos experimentales ($|D^{calc} - D^{exp}| < \sigma_{MNT}$). Con este criterio se obtienen $n = 18$ simulaciones aceptadas para la geometría **ABDsZ** ($N = 250$). El criterio de aceptación se relaja a 2 Hz si se promedian los metilenos, como es de esperar.

Sin promediado de metilenos, se obtienen unas poblaciones de 9:79:13 % con una desviación estándar de 11 % ($\sigma_{pob} = 9$-11 Hz) para la geometría **ABDsZ** (Tabla 3.5), lo que se ajusta razonablemente al ajuste estándar descrito en la sección anterior, también compatible con los resultados para el **8PM** en PELG. Con promediado de metilenos y $\sigma_{RDC} = 2.0$ Hz, las poblaciones serían 15:74:11 %, con $\sigma_{pob} = 6$-11 %, que se puede considerar un resultado equivalente dentro de la imprecisión estimada. En todo caso, el bootstrapping confirma los ajustes estándar y se puede concluir que las conformaciones mayoritarias son de tipo **A** y **B**, con una pequeña contribución de **D**.

Tabla 3.5: *Bootstrapping-Montecarlo* para **PHQ**, geometría **ABD**, solo configuración **II**. $N = 250$.

Promediado	σ_{RDC} /Hz[d]	σ_{MNT} /Hz[e]	n[a]	pA[b]	σA[c]	pB[b]	σB[c]	pD[b]	σD[c]
no	3.0	3.0	18	9	9	79	11	13	11
si	2.0	2.0	52	15	10	74	6	11	11
si	3.0	3.0	59	27	31	61	26	12	12

[a] **n** = número de simulaciones aceptadas por el criterio de Montecarlo (σ_{MNT}). [b] **p**, población en %. [c] **σ**, desviación estándar de la población, en %. [d] σ_{RDC}: imprecisión estimada de los RDC experimentales, en Hz. [e] σ_{MNT}: desviación aceptable de los RDC calculados para el criterio de Montecarlo, en Hz.

Tensor de Alineamiento (phQ)

A continuación se muestra la orientación relativa de la molécula y su tensor de alineamiento en los distintos ajustes, todos ellos calculados excluyendo los RDC de la cadena lateral en C1 (Figura 3.8 y Figura 3.5). Esta orientación es compatible con un mecanismo de alineamiento de tipo estérico con cavidades microscópicas alargadas, tal como postula el modelo del SAG.

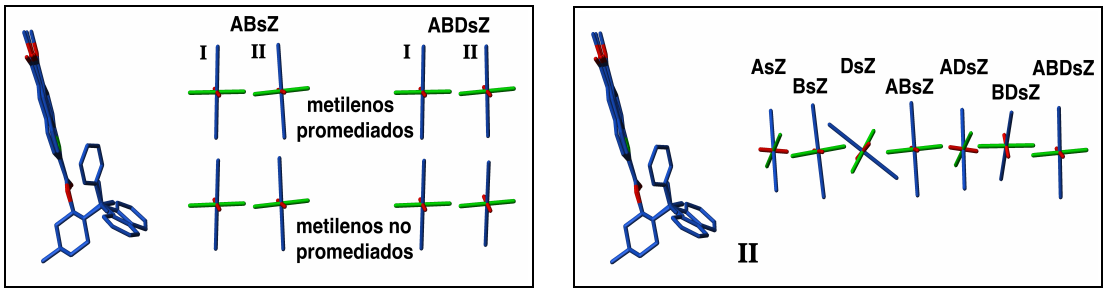


Figura 3.8: Orientación relativa de la molécula de **PHQ** y su tensor de alineamiento calculado con distintos criteris de ajuste. Se muestran solo los tres confórmeros de la familia **sZ**: **ABD-sZ**. Izquierda: distintas opciones de asignación de C9/C10, promediado de metilenos y combinaciones **AB** o **ABD**. Derecha: todas las combinaciones de 1, 2 y 3 confórmeros de tipo **sZ**, para la asignación **II**. Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul.

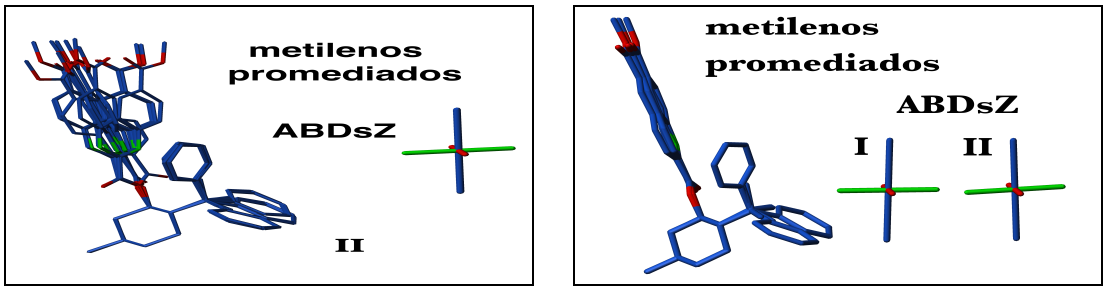


Figura 3.9: Orientación relativa de la molécula de **PHQ** y su tensor de alineamiento calculado para la combinación **ABD-sZ**. Izquierda: ajuste con metilenos promediados; se muestra la orientación de las doce conformaciones superpuestas del modo ***super1***. Derecha. tensores calculados para las asignaciones **I** y **II**. Nótese en ambos casos que la dirección preferente de orientación (indicada por el eje de mayor autovalor, **Z**) coincide con la parte más alargada de la molécula, que es lo esperado para el mecanismo de alineamiento estérico esperado para un gel constreñido (modo SAG).

3.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN: PHP (3)

3.4.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Búsqueda conformacional de PHP (3)

Se hizo una búsqueda de mínimos por mecánica molecular. Las conformaciones obtenidas fueron optimizadas por DFT al nivel de teoría usando OPBE[118] con el funcional 6-31G*. En este caso no se incluyeron efectos de la solvatación. Las energías derivadas del DFT se muestran en la Tabla 3.6. La nomenclatura de las conformaciones de **PHP** es en todo análoga a la descrita para **PHQ** en la sección anterior (Tabla 3.6, Figura 3.4). De acuerdo con las energías del nivel B3LYP, la geometría **AsE** es la más estable en disolución.

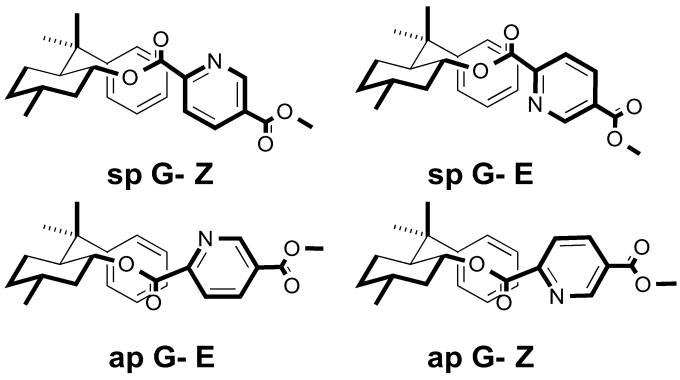


Figura 3.10: Principales conformaciones de **PHP** alrededor del enlace carbonilo-heterociclo.

Tabla 3.6: Energías calculadas (kcal/mol) de **PHP** en función de la rotación de los enlaces C2–C8, H20–CO y Co–CN

C2–C8	H20–CO	Co–CN	Nomenclatura	$\Delta G_{298.15K}$ [1]
Anti	ap	E	DaE	4.9
		Z	DaZ	6.9
	sp	E	DsE	1.8
		Z	DsZ	3.5
G+	ap	E	AaE	3.6
		Z	AaZ	5.2
	sp	E	AsE	0.0
		Z	AsZ	1.7
G–	ap	E	BaE	4.9
		Z	BaZ	6.8
	sp	E	BsE	1.4
		Z	BsZ	2.1

[1] Energías al nivel B3LYP (IPCM)/6-311+G**//B3LYP/6-–311+G**

3.4.2 ESPECTROSCOPÍA DE RMN DE PHP (3)

Espectroscopía de RMN en medio isótropo (PHP 3)

Los acoplamientos $^1J_{CH}$ se midieron en varios experimentos. Se realizaron dos ^{13}C-*gd*, uno en un espectrómetro de 500 MHa y otro en uno de 600 MHz, y un F2-coup HSQC. En general las medidas $^1J_{CH}$ en ambos experimentos ^{13}C C-*gd* salen con un error de < 1Hz, pero decidimos quedarnos con el de 600 porque las señales salen mejor resueltas, sobre todo en la zona de los aromáticos. Todos los datos obtenidos del espectro F2-coup HSQC, menos los de los metilos C3 y C4, salen con un error de < de 2Hz con respecto al ^{13}C-*gd* medido en el 600 MHz. En el caso del metileno C6 en el ^{13}C C-*gd* se observa el desdoblamiento de los dos vectores CH cuyo valor se corrobora con el F2-coup HSQC. En el caso de los metilenos C3 y C4 no se observa desdoblamiento para los dos vectores CH en el ^{13}C C-*gd*, pero finalmente optamos por los datos obtenidos en el ^{13}C C-*gd* ya que en el F2-coup HSQC el dato no es fiable por la anchura de pico.

Alineamiento de PHP (3) en PDMS

El compuesto **PHP** se orientó en un gel de polímero entrecruzado PDMS-200/$CDCl_3$, obteniéndose un acoplamiento cuadrupolar del disolvente de $\Delta\nu_Q = 38.8$ Hz. Los acoplamientos se extrajeron de un conjunto de espectros ^{13}C-*gd*, F1-coup HSQC y F2-coup HSQC (Tabla 3.7).

Tabla 3.7: Acoplamiento isótropo ($^1J_{CH}$) y anisótropo ($^1D_{CH}$) del phP gel $CDCl_3$/PDMS-200.

Asignación	$^1J_{CH}$/Hz[1]	$^1D_{CH}$/Hz[1]	$<^1D_{CH}>_{CH2}$ /Hz
C1–H1	145.4	12.0	
C2–H2	127.8	8.9	
C3–H3ax	126.5	1.0	
C3–H3eq	126.5	1.0	
C4–H4ax	125.7	5.7	−3.6
C4–H4eq	125.7	−12.9	−3.6
C5–H5	124.9	7.4	
C6–H6ax	126.3	2.9	0.9
C6–H6eq	130.3	−1.0	0.9
Me7	124.9	−3.7	
Me9(pro-R)	126.0	-0.9	
Me10(pro-S)	126.5	−2.3	
C12–H12	154.9	4.2	
C13–H13	157.4	4.1	
C14–H14	158.8	−14.7	
C22–H22	186.1	−4.3	
C24–H24	167.8	−2.9	
C25–H25	170.6	−5.7	
Me29	147.8	5.5	

[1] Todos los datos fueron extraídos del ^{13}C-*gd* (600 MHz).

Espectros de PHP (3) orientado en gel de PDMS-200/cloroformo

Los acoplamientos se midieron de un conjunto de espectros 1D y 2D. Los espectros de ^{13}C-*gd*, se midieron en espectrómetros de 500 MHz y de 600 MHz. Del F1-coup HSQC se midieron dos experimentos, uno centrado en la zona aromática y otro en la alifática. También se midó un F2-coup HSQC.

Todos los $^1D_{CH}$ RDC se extrajeron de la diferencia de acoplamiento T – J. Se obtuvieron un total de 19 acoplamientos $^1D_{CH}$ (Tabla 3.7), de los que 6 corresponden a los tres metilenos (C3-H3ax y C3-H3eq, C4-H4ax y C4H4eq, C6-H6ax y C6-H6eq). Nuevamente, todos los C–H axiales del ciclohexano (también C1–H1 y C5–H5) resultan paralelos.

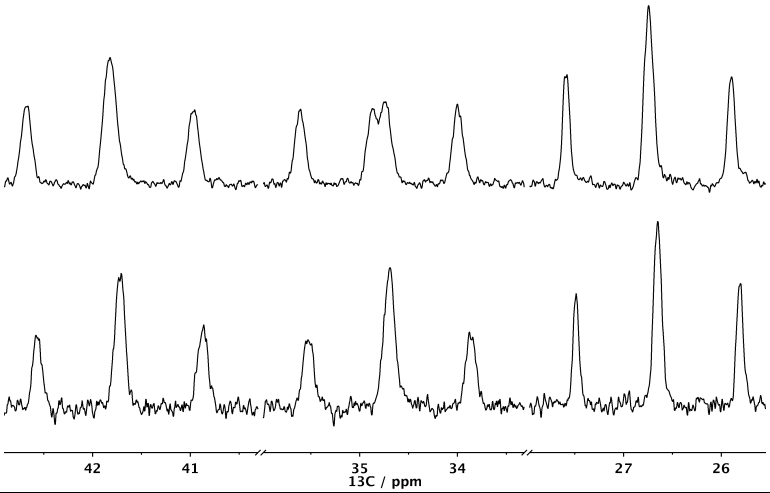


Figura 3.11: Espectro ^{13}C-*gd* de **PHP** isótropo (abajo) y orientado (arriba) en gel de PDMS/$CDCl_3$. Expansión de los metilenos: C6 izquierda, C4 centro y C3 derecha. Los tres metilenos son triplete en medio isótropo, mientras que el central (C4) se transforma en dd en medio orientado debido al diferente tamaño de los RDC de sus dos vectores CH axial y ecuatorial.

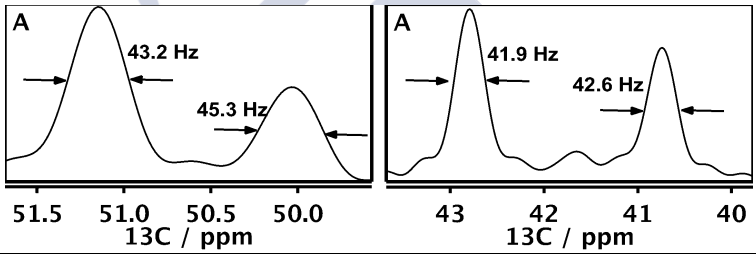


Figura 3.12: Anchura de línea en los espectros F1-coup HSQC de **PHP**. Trazas verticales: metino C2, izquierda; metileno C6a, derecha.

3.4.3 AJUSTES DE LOS RDC DE PHP

Los ajustes de RDC se hicieron con la misma metodología que con **PHQ**, incluyendo el modo de superposición ***super1*** para la aplicación de la aproximación del tensor único. En este caso se usaron los valores promediados de los RDC de metilenos exclusivamente (Tabla 3.14 y Tabla 3.13, pág. 124). Solo analizaremos los cálculos con la asignación **II**, debido a la similitud de los RDC de las posiciones C9 y C10 y a nuestra experiencia anterior.

El mejor ajuste se obtiene para el par **AB-sZ**. La terna **ABD-sZ** converge a la anterior, pues predice 0 % de población para el isómero **D-sZ**. La proporción de poblaciones es 16:84 %. Recordamos que en para **PHQ** se obtuvieron poblaciones 16:75:9 % para **ABD-sZ**. Vemos, por tanto, que a pesar de la ausencia de **D**, se mantiene la proporción mayoritaria del isómero **B**.

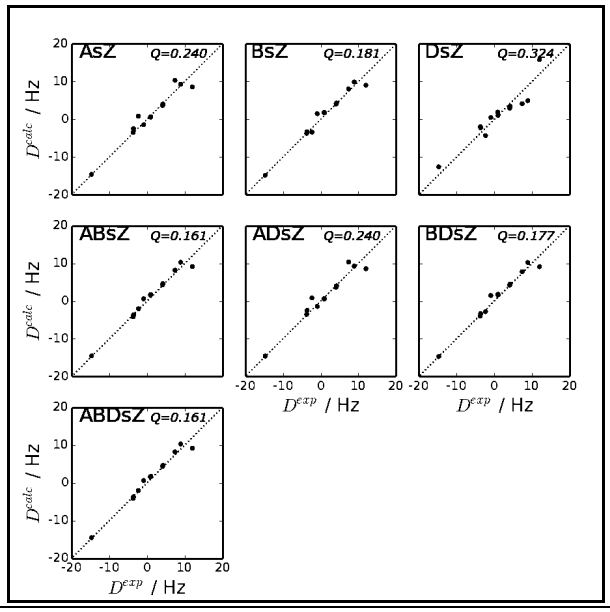


Figura 3.13: Dispersión D^{exp}/D^{calc} d e **PHP**, asignación **II**, orientado en PDMS-200/$CDCl_3$. Metilenos promediados como semisuma. Ajustes excluyendo los RDC de la cadena lateral en C1.

Tensor de alineamiento de PHP (3)

El tensor de alineamiento de la conformación ABDsZ cuando se han empleado metilenos promediados se muestra en la Figura 3.3. A la izquierda se ve la figura del Fenilmentolpiridina orientada en función del tensor de alineamiento. A continuación se encuentran los tensores de la asignación I (izquierda) y II (derecha).

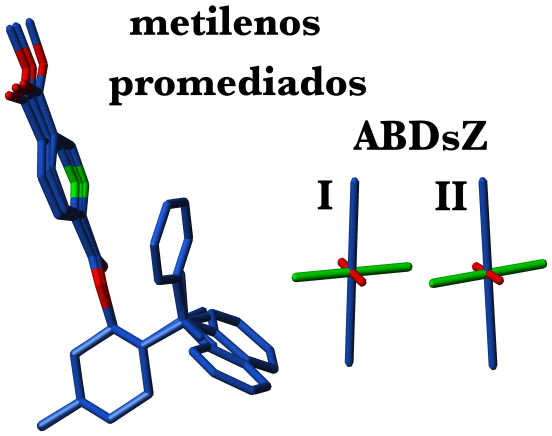


Figura 3.14: Orientación relativa de la molécula de **PHP** y su tensor de alineamiento calculado con metilenos promediados. Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul. La dirección preferente de orientación (**Z**) coincide con la parte más alargada de la molécula.

3.5 COMPARACIÓN DEL ALINEAMIENTO DE 8PM Y DERIVADOS

A continuación se resumen las poblaciones obtenidas en los ajustes de la terna **ABD** en las distintas condiciones estudiadas desde el *Capítulo 1*: **8PM**/PELG, **8PM**/PDMS, **PHQ**/PDMS y **PHP**/PDMS (Tabla 3.8). En todos los casos, **B** (G–) es la conformación mayoritaria de la cadena lateral en C2.

Tabla 3.8: Resumen de los ajustes de RDC de **8PM** y derivados a una mezcla de confórmeros **ABD**. Metilenos: no promediados, asignación **II**.

Molécula	promediado	Asignación	pA[1]	pB[1]	pD[1]
8PM (PELG)	si	II	14	78	8
	no	II	13	76	11
8PM (PDMS)	si	II	33	48	19
	no	II	22	78	0
PhQ (PDMS)	si	II	21	74	4
	no	II	16	75	9
PhP (PDMS)	si	II	16	84	0
	no	II			

[1] p: población (%)

En la Figura 3.1 se compara la orientación relativa de las moléculas y sus respectivos tensores de alineamiento, lo que permite apreciar la concordancia con un posible mecanismo de alineamiento basada en la interacción estérica entre la molécula de soluto y las cavidades microscópicas que se forman en el gel constreñido.

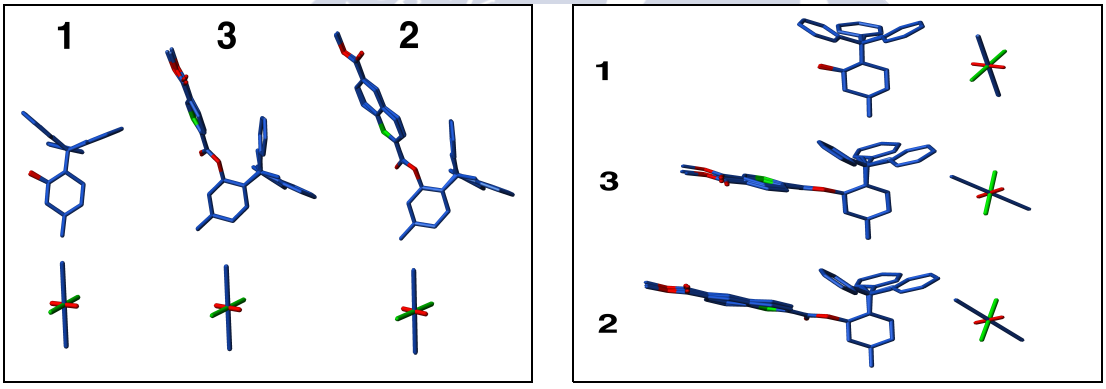


Figura 3.15: Orientación relativa de las moléculas **8PM** (1), **PHP** (2) y **PHQ** (3), junto con sus respectivos tensores de alineamiento. Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul. En ambas vistas se aprecia que el eje molecular más voluminoso es cuasi-paralelo a la dirección de máxima porbabilidad, en concordancia con un mecanismo de alineamiento estérico.

3.6 SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.6.1 ALINEAMIENTO DE LOS ÉSTERES EN PDMS

Ambos derivados del 8-fenilmentol se alinearon en geles de PDMS-200/$CDCl_3$ del modo descrito en el *Capítulo 2*. Brevemente, un trozo de polímero seco de dimensiones aproximadas de 3 mm de diámetro y 12 mm de longitud, se depositó en el fondo de un tubo de RMN de 5 mm y se dejó equilibrar con $CDCl_3$ (≈ 0.7 mL) durante dos semanas. Después de este tiempo se midió el acoplamiento cuadrupolar de deuterio $\Delta\nu_Q$ para comprobar que se encontraba orientado. Una vez orientado se le añadió el soluto dejando un par de días para que la muestra migrara al interior del gel. El grado de alineamiento se estimó mediante el acoplamiento cuadrupolar de la señal del disolvente en el espectro de RMN ^{2}H, con un $\Delta\nu_Q$ = 33.5 Hz para el derivado con la quinolina **PHQ** y un $\Delta\nu_Q$ = 38.8 Hz para el derivado con la piridina **PHP**.

3.6.2 ESPECTROSCOPÍA DE RMN

Todos los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Bruker Avance III 500 que opera a 500.13 MHz para ^{1}H, 125.23 MHz para ^{13}C y 62.25 MHz para ^{2}H. Los espectros se adquirieron a una temperatura de 298 K y se procesaron con los programas MESTRENOVA y Topspin.

Los acoplamientos C–H ($^1J_{CH}$ y $^1T_{CH}$) se extrajeron de los siguietnes espectros acoplados de carbono-13. Los acoplamientos RDC se calcularon como la diferencia $^1D_{CH} = {}^1T_{CH} - {}^1J_{CH}$.

1D ^{13}C-gd. Los espectros se adquirieron con un TD de 65536 (64 kpt) y una anchura espectral de 31434 Hz, con un tiempo total de adquisición de 91 ms y 256 transientes. Las FID se procesaron aplicando una función exponencial de LB = 2 Hz y llenado de ceros hasta 128 kpt.

F1-coup HSQC. Los espectros se adquirieron como matrices de 700* (^{13}C) × 1024* (^{1}H), donde *N** se refiere a *N* pares de puntos complejos, y una anchura espectral de 12578 × 6009 Hz. Se adquirieron 32 transientes por FID, con un tiempo de repolarización entre ellos de 1.5 s. Para el procesado se aplicó una función de campana seno cuadrado desplazada 90º en ambas dimensiones, acompañada de predicción lineal (2 kpt) y llenado de ceros (2 kpt) en F1.

F2-coup *CLIP* HSQC. El espectro isótropo se adquirió como una matriz de 256* (^{13}C) × 4096* (^{1}H) puntos donde *N** se refiere a *N* pares de puntos complejos, con una anchura espectral de 17605 × 6009 Hz. Se adquirieron 32 transientes por FID con 1.5 s entre ellos. Los espectros se procesaron aplicando una función de campana seno cuadrado desplazada 90º en ambas dimensiones, acompañada de llenado de ceros y predicción lineal en F1.

3.6.3 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Búsqueda conformacional

Todas las geometrías y cálculos computacionales de **PHQ** y **PHP** se realizaron en Gaussian09.[130] fueron optimizadas con el funcional híbrido M052X[127] y OPBE,[118] usando 6-31G* como base de cálculo. Se incluyeron efectos de la solvatación mediante el modelo IPCM[113] en las estructuras ya optimizadas.

Desplazamientos químicos

Los desplazamientos químicos de carbono y protón se calcularon usando el método GIAO[115] (*Gauge-independent atomic orbitals)*. Este método usa funciones de base dependientes del campo magnético, que están construidas en las funciones de base centradas en el propio orbital atómico, que son derivadas con respecto al campo magnético. Este método fue combinado con el funcional M06L.[131] Este funcional esta diseñado para capturar la dependencia principal de la energía de correlación-intercambio sobre la densidad de espín local, el gradiente de densidad de espín y la densidad de energía cinética de espín. Ha sido parametrizado para satisfacer el modelo del gas-electrón y obtener buenas aproximaciones. En vez de emplear un conjunto estándar de bases incluidas en Gaussian, empleamos un conjunto de bases específicas para el cálculo. Esto se hizo empleando *Gen* y añadiendo la base específica en el *input* del cálculo en Gaussian. El conjunto de bases específicas que se empleó fue **pcS-1**[129] (donde *S* denota apantallamiento), que deriva de las bases **pc**,[132] donde se le ha añadido una o dos funciones de base tipo *p* que hace que el cálculo conlleve menos error. Como la sensibilidad del cálculo depende del tamaño del conjunto de bases, es decir, desciende cuanto más grande sea, el conjunto de bases **pcS-n** resulta el óptimo para el cálculo de los desplazamientos químicos. Por último se incluyeron efectos de solvatación al nivel **SCRF** (*Self Consistent Rotation Field*) con cloroformo como disolvente y se empleó el número mínimo de puntos necesarios para llegar al nivel de exactitud con el método *ultrafine.*

3.6.4 AJUSTES DE LOS RDC

Para la determinación de la estructura de los ésteres del 8-fenilmentol se aplicó una versión del programa RDCFIT/Python que realiza el ajuste de los RDC experimentales a las geometrías propuestas, obteniendo el tensor de alineamiento por SVD. Mediante este cálculo se obtuvieron los RDC calculados, el factor de calidad Q_C,[26] las componentes del tensor de alineamiento $\hat{\mathbf{A}}$ y las poblaciones p_i de los confórmeros. El equilibrio conformacional se trató con la aproximación del tensor único. También se realizaron simulaciones *bootstrapping* que se analizaron con un conjunto de *scripts* de Bash, Python y AWK.

3.7 CONCLUSIONES

Se han analizado los RDC de dos derivados del 8-fenilmentol orientados en geles de PDMS/cloroformo. Aunque no es posible resolver completamente la composición de confórmeros en equilibrio, el análisis parcial de la rotación del enlace C2-C8 permite deducir que la orientación de la molécula se ajusta al modelo de la interacción estérica con el gel del medio de alineamiento. Además, parece que la cadena lateral en C1 no altera la conformación preferente de la cadena lateral de C2, que está mayoritariamente en orientación G– según las poblaciones calculadas con los RDC experimentales.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.8 APÉNDICE: TABLAS COMPLETAS DE AJUSTES DE RDC

3.8.1 FENILMENTOLQUINOLINA (PHQ)

Tabla 3.9: Ajuste de RDC de **PHQ**, asignación **I**, metilenos no promediados.

	Asignación I					
Geometría	**Q_c [1]**	**AIC[2]**	**β**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**
AsZ	0.150	27.2	0			
BsZ	0.159	29.4	70			
DsZ	0.393	128.2	117			
ABsZ	0.105	20.4	77	30	70	
ADsZ	0.150	29.2	1	1		0
BDsZ	0.128	24.4	97		70	30
ABDsZ	0.105	22.4	78	29	70	1

Tabla 3.10: Ajuste de RDC de **PHQ**, asignación **II**, metilenos no promediados.

	Asignación II					
Geometría	**Q_c [1]**	**AIC[2]**	**β**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**
AsZ	0.163	30.2	0			
BsZ	0.130	22.9	73			
DsZ	0.381	121.0	123			
ABsZ	0.102	19.9	77	22	78	
ADsZ	0.163	32.2	0	1		0
BDsZ	0.108	21	98		74	26
ABDsZ	0.100	21.7	86	16	75	9

Tabla 3.11: Ajuste de RDC de **PHQ**, asignación **I**, metilenos promediados (semisuma).

	Asignación I					
Geometría	**Q_c [1]**	**AIC[2]**	**β**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**
AsZ	0.110	14.7	0			
BsZ	0.185	23.2	73			
DsZ	0.468	94.8	119			
ABsZ	0.066	13.7	74	32	68	
ADsZ	0.107	16.4	3	96		4
BDsZ	0.115	17.1	99		68	32
ABDsZ	0.066	15.7	74	32	68	0

Tabla 3.12: Ajuste de RDC de **PHQ**, asignación **II**, metilenos promediados (semisuma).

	Asignación II					
Geometría	**Q_c [1]**	**]AIC[2]**	β	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**
AsZ	0.136	17.1	0			
BsZ	0.132	16.7	75			
DsZ	0.445	86.6	124			
ABsZ	0.056	13.2	74	24	76	
ADsZ	0.125	18.0	6	93		7
BDsZ	0.080	14.5	99		72	28
ABDsZ	0.056	15.2	80	21	74	4

[1] Factor de calidad. [2] *Akaike Information Criterion*. [3] Poblaciones (%).

Boostrapping (PHQ)

Tabla 3.13: *Bootstrapping*, **PHQ** geometría **AB**. Metilenos no promediados. *N* = 250.

σ_{RDC} /Hz	σ_{MNT} /Hz	Asign.	n[1]	pA[2]	σA	pB	σB[2]
2.0	-	I	-	35	18	65	18
2.0	2.0	I	0				
2.0	-	II	-	24	13	76	13
2.0	2.0	II	0				
3.0	-	I	-	41	21	59	21
3.0	3.0	I	11	28	7	72	7
3.0	-	II	-	30	21	70	21
3.0	3.0	II	34	22	8	78	8

Tabla 3.14: *Bootstrapping*, **PHQ** geometría **ABD**. Metilenos no promediados. *N* = 250.

σ_{RDC} /Hz	σ_{MNT} /Hz	Asign.	n[1]	pA[2]	σA	pB[2]	σB	pD[2]	σD
2.0	-	I	-	31	18	62	17	7	9
2.0	2.0	I	0						
2.0	-	II	-	19	16	69	17	12	12
2.0	2.0	II	0						
3.0	-	I	-	33	25	54	24	13	15
3.0	3.0	I	10	18	12	70	5	12	12
3.0	-	II	-	24	27	61	26	15	15
3.0	3.0	II	18	9	9	79	11	13	11

Tabla 3.15: *Bootstrapping*, **PHQ** geometría **AB**. Metilenos promediados. *N* = 250.

σ_{RDC} /Hz	σ_{MNT} /Hz	Asign.	n[1]	pA[2]	σA	pB[2]	σB
2.0	-	I	-	50	26	50	26
2.0	2.0	I	59	40	21	60	21
2.0	-	II	-	38	25	62	25
2.0	2.0	II	61	23	7	77	7
3.0	-	I	-	52	27	48	27
3.0	3.0	I	73	52	31	48	31
3.0	-	II	-	38	28	62	28
3.0	3.0	II	77	26	19	74	19

Tabla 3.16: *Bootstrapping*, **PHQ** geometría **ABD**. Metilenos promediados. *N* = 250.

σ_{RDC} /Hz	σ_{MNT} /Hz	Asign.	n[1]	pA[2]	σA	pB[2]	σB	pD[2]	σD
2.0	-	I	-	46	31	46	26	8	11
2.0	2.0	I	34	31	19	64	17	5	7
2.0	-	II	-	28	29	58	25	14	13
2.0	2.0	II	52	15	10	74	6	11	11
3.0	-	I	-	44	31	44	27	12	13
3.0	3.0	I	50	42	34	50	29	8	10
3.0	-	II	-	33	32	50	26	17	16
3.0	3.0	II	59	27	31	61	26	12	12

[1] n = número de simulaciones aceptados por σ_{MNT}; [2] Poblaciónes (%)

3.8.2 FENILMENTOLPIRIDIL (PHP)

Tabla 3.17: Ajuste de RDC de **PHQ**, asignación **I**, metilenos promediados (semisuma).

			Asignación I			
Geometría	**Q_c[1]**	**AIC[2]**	**β**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**
AsZ	0.208	20.8	0			
BsZ	0.237	24.1	71			
DsZ	0.357	41.9	111			
ABsZ	0.185	20.6	70	25	75	
ADsZ	0.208	22.8	0	100		0
BDsZ	0.223	24.5	91		78	22
ABDsZ	0.185	22.6	70	25	75	0

Tabla 3.18: Ajuste de RDC de **PHP**, asignación **II**, metilenos promediados (semisuma).

			Asignación II			
Geometría	**Q_c[1]**	**AIC[2]**	**β**	**pA[3]**	**pB[3]**	**pD[3]**
AsZ	0.240	24.4	0			
BsZ	0.181	18.2	74			
DsZ	0.324	36.3	116			
ABsZ	0.161	18.5	74	16	84	
ADsZ	0.240	26.4	0	100		0
BDsZ	0.177	19.9	88		86	14
ABDsZ	0.161	20.5	74	16	84	0

[1] Factor de calidad. [2] *Akaike Information Criterion*. [3] Poblaciones (%).

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo 4 . Determinación de la configuración relativa del intermedio BBC3 mediante RDC

4.1 INTRODUCCIÓN

Los dienilestannanos conjugados estereodefinidos pueden ser útiles precursores en la síntesis de alilestannanos cíclicos con estereoquímica definida a través de una reacción de Diels-Alder con dienófilos adecuados.[133-136] Concretamente, el grupo de Verónica Dodero en Bahía Blanca (Argentina) ha desarrollado una metodología para la síntesis enantioselectiva de alilestannanos basada en el uso de organocatalizadores en la reacción de Diels-Alder.

Los dienilestannanos precursores se sintetizaron mediante una hidroestannación radicalaria empleando el hidruro de neofenilestaño y AIBN como iniciador (Figura 4.1). Resulta clave en esta reacción el uso de un organoestannano voluminoso para asegurar una completa regioselectividad hacia la forma *Z* . La geometría del doble enlace se asignó como *Z* basándose en valor de la constante de acoplamiento protón-estaño $^{3}J_{SnH}$ = 151.3 Hz.

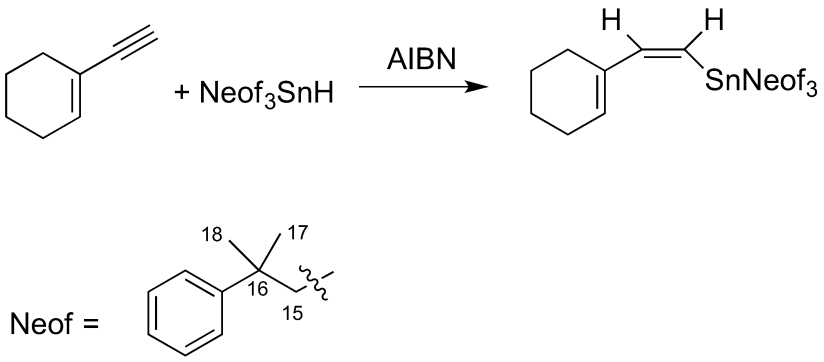


Figura 4.1: Síntesis estereoselectiva de dienilestannanos mediante hidroestannación radicalaria.

La reacción de *Diels-Alder* entre el dienilestannano así sintetizado y la hidroquinona condujo a la formación de la *8-trineofilestannil-1,2,7,8,11,12,13,14-octahidrofenantren-3,6-diona* (**BBC3,** Figura 4.3) en forma de un único diastereoisómero de acuerdo con los datos de RMN (Figura 4.2).

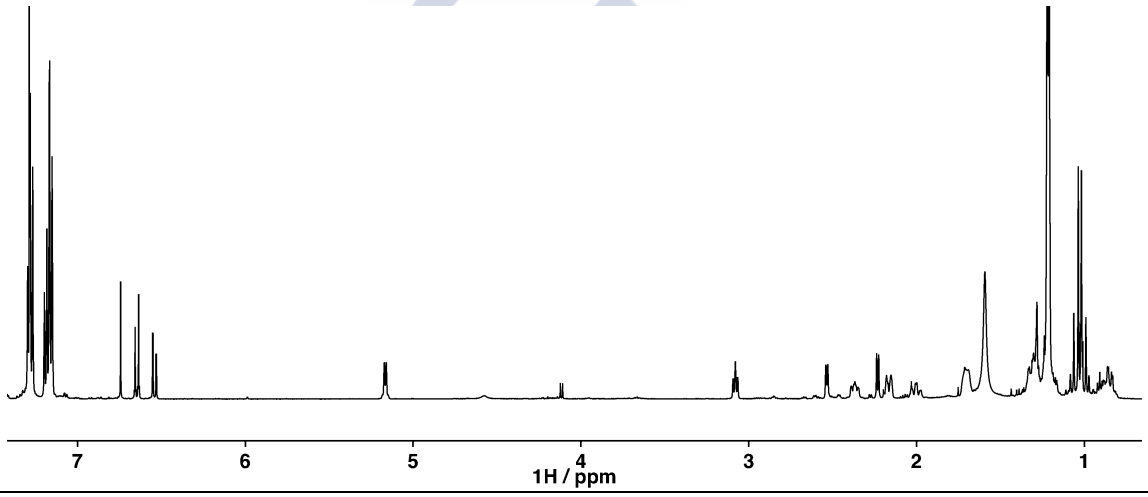


Figura 4.2: 1D ^{1}H NMR (500M Hz, $CDCl_3$, 300 K)

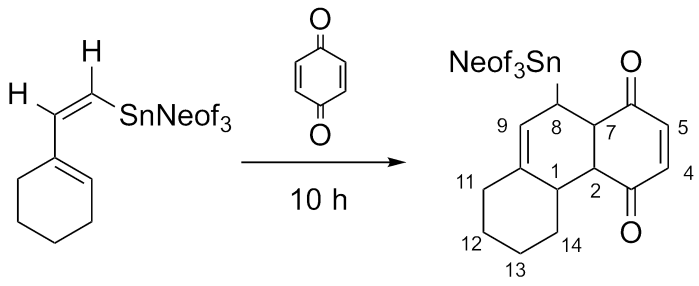


Figura 4.3: Síntesis de la octahidrofenantrenodiona **BBC3** mediante reacción de *Diels-Alder*.

Recientemente, a la vista del potencial de este procedimiento para la síntesis de alilestannanos complejos de configuración definida, el grupo de Dodero investigó la posibilidad de desarrollar una versión enantioselectiva de la reacción mediante el uso de *(4R,5R)-α,α,α',α'-tetrafenill-1,3-dioxolano--,5-dimetanol* (TADDOL) como catalizador quiral.[137] En el TADDOL la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular no

solamente fija su conformación, favoreciendo la enantioselectividad, sino que aumenta la acidez del hidroxilo remanente ayudando a la complejación con grupos carbonilo.[138] Cuando se llevó a cabo la reacción de *Diels-Alder* catalizada por TADDOL, se observó un importante incremento en el rendimiento de la reacción, obteniéndose nuevamente un único diastereoisómero. No se pudo obtener una conclusión clara sobre la enantioselectividad de la reacción.

Dado este buen resultado, el grupo de Dodero estaba interesado en metodologías para la verificación rápida de la configuración relativa en estas reacciones. Para ello decidimos emplear la medida y análisis de los acoplamientos dipolares residuales. Fijando la configuración en la posición C8 como *R* son posibles ocho configuraciones distintas (Figura 4.4). Aunque muy probablemente la reacción de Diels-Alder debería dar una fusión *cis*, no se puede descartar *a priori* la posibilidad de la fusión *trans* debido, bien a que el mecanismo fuera por pasos, o bien a procesos de epimerización posteriores a la formación del cicloaducto.

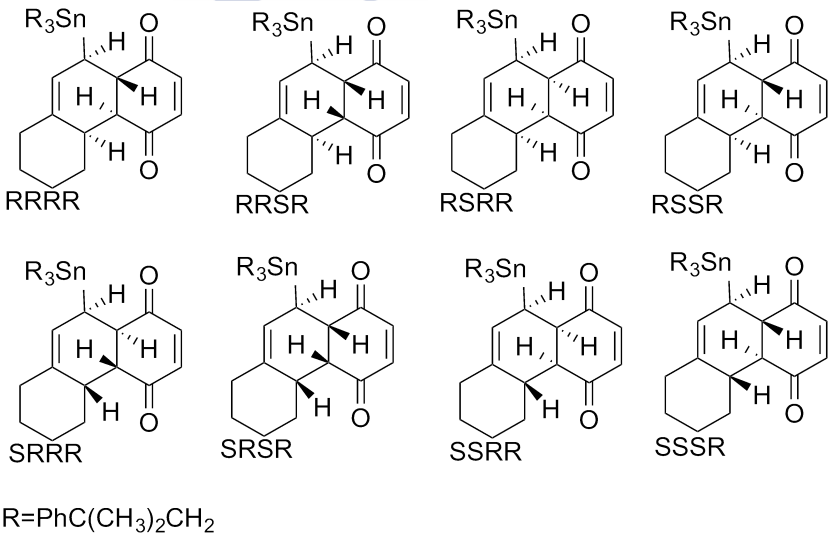


Figura 4.4: Esquema de todas las configuraciones del compuesto **BBC3**.

4.2 OBJETIVOS

El objetivo de este capítulo es la determinación de la configuración relativa y la conformación en disolución de **BBC3** mediante el uso de acoplamientos dipolares residuales, evaluando el potencial de esta técnica para el análisis configuracional de cicloaductos.

4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

El modelado molecular de **BBC3** mostró que la mayoría de las configuraciones presentaban una única conformación de baja energía (Figura 4.5). Solamente en el caso de la configuración **RSSR** hay dos conformaciones próximas, que corresponden a las disposiciones de silla (**a**) y bote (**b**) del anillo de ciclohexano (Figura 4.6).

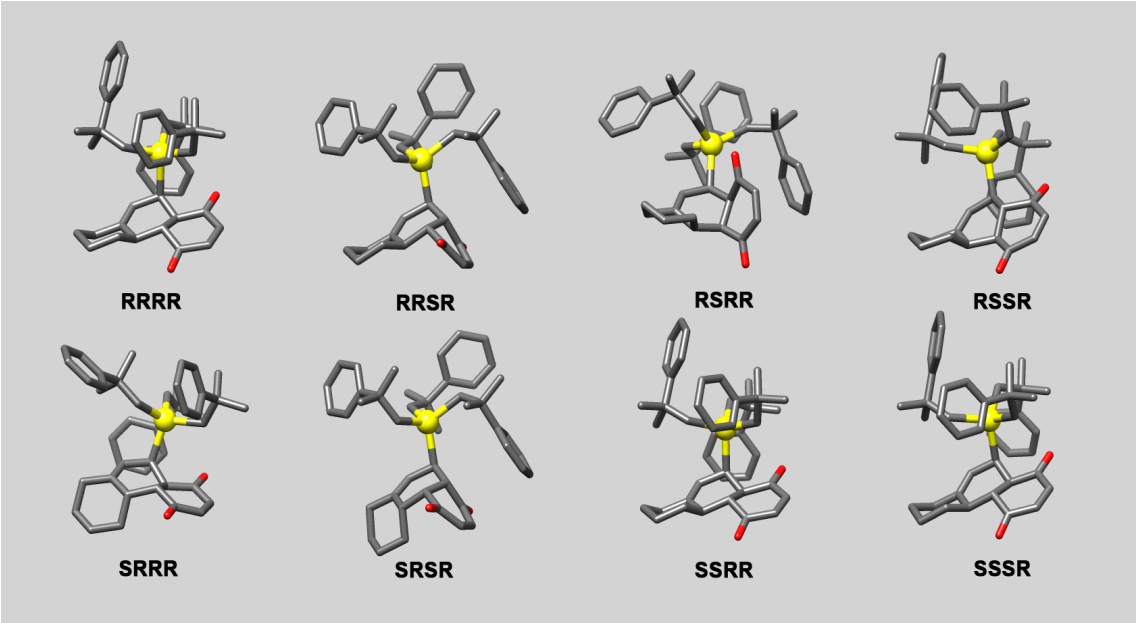


Figura 4.5: Estructura de las ocho configuraciones de *BBC3* optimizadas mediante DFT.

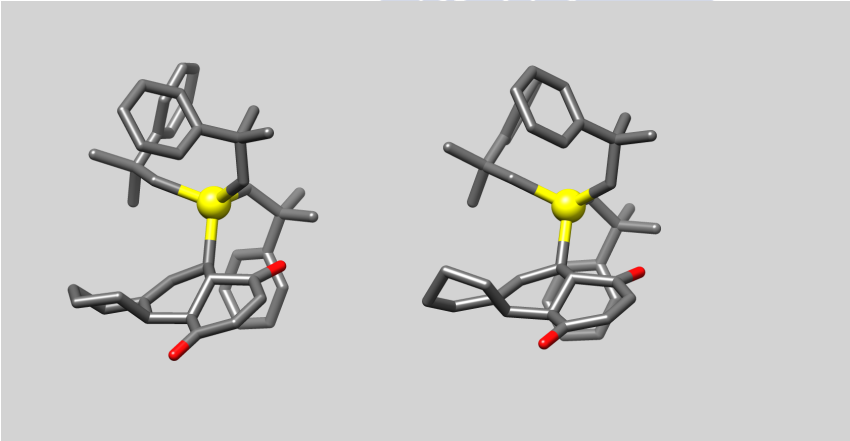


Figura 4.6: Conformaciones de silla (**a**, izquierda) y bote (**b**, derecha) de la configuración *RSSR* de ***BBC3.***

Se realizó una búsqueda conformacional de tipo Monte Carlo sobre cada una de las ocho posibles configuraciones de **BBC3** usando el campo de fuerzas OPLS2005[139] en su implementación en el programa MACROMODEL.[140] Debido a la falta de parámetros para el átomo de estaño en dicho campo de fuerzas, se realizaron los cálculos sustituyendo el Sn por un átomo de carbono. Seguidamente, las estructuras obtenidas mediante mecánica molecular

se refinaron al nivel de DFT (B3LYP/6-31G*),[111, 112] restaurando el átomo de estaño en su posición. Todos los cálculos de DFT se realizaron con el programa Gaussian09.[130]

Tabla 4.1: Energías calculadas para las configuraciones de BBC3.

Config. (C1,C2,C7,C8)	Energía (u.a.)[a]	$\Delta G_{298.15K}$ [b]
RRRR	−1862.97743	0.0
RRSR	−1862.97548	1.2
RSRR	−1862.97111	4.0
RSSR[a]	−1862.97389	6.5
RSSR[b]	−1862.96704	2.2
SRRR	−1862.97256	3.0
SRSR	−1862.97123	3.9
SSRR	−1862.97303	2.8
SSSR	−1862.97567	1.1

[a] B3LYP/6-31G*; [b] Energías libres (kcal/mol)

4.3.2 Espectroscopía de RMN de BBC3 en medio isótropo

Los sistemas de espín de ^{1}H y ^{13}C del compuesto **BBC3** se asignaron a partir de espectros 1D-^{1}H, ^{1}H-^{13}C HSQC , ^{1}H-^{1}H COSY y 1/2D NOESY. Las posiciones C12, C13 y C14 se asignaron de forma unívoca a partir de un espectro HSQC-TOCSY.[141, 142] con un tiempo de mezcla de 20 ms.

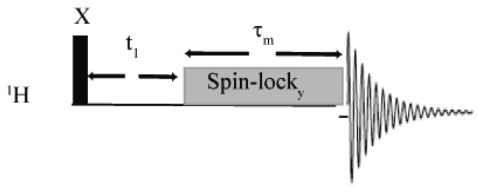


Figura 4.7: Secuencia de pulsos del experimento HSQC-TOCSY.

La Figura 4.8 muestra la correlación entre los protones H11a y H11b, asignado con el espectro de ^{1}H de RMN, con H12a y H12b con el que se encuentra directamente acoplado. De esta forma, H12 correlaciona con H13 y este con H14.

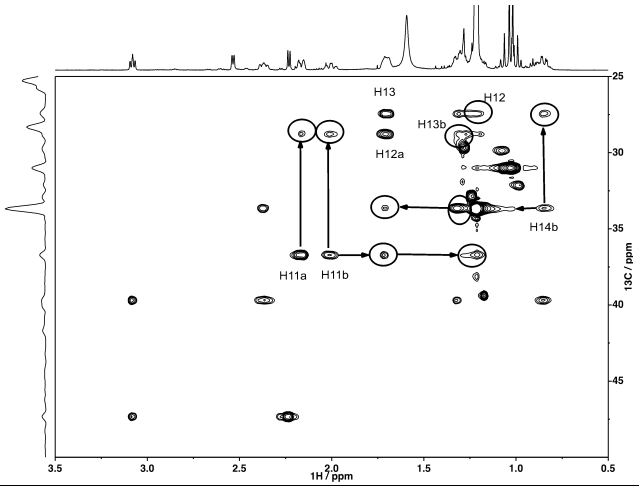


Figura 4.8: Expansión del espectro ^{1}H HSQC-TOCSY isótropo ($CDCl_3$, 300 K, τm = 20 ms), para la asignación de los carbonos C12, C13 y C14 (Figura 4.3).

Tabla 4.2: Asignación completa del compuesto *BBC3* (Figura 4.3).

Anotación	δ^C / ppm	δ^H /ppm	δ^H /ppm	Mutiplicidad
Ph orto	125.5	7.16		d
Ph meta	128.3	7.28		t
Ph para	125.5	7.16		t
Ph ipso	150.9			
5	141.7	6.64		d
4	140.1	6.54		dd
9	121.3	5.17		d
2	50.5	3.08		tt
8	23.6	2.54		d
1	39.5	2.37		tt
7	47.3	2.23		d
11a	36.7	2.18	2.00	m
12a	28.8	1.70	1.20	m
13a	27.4	1.70	1.28	m
14a	33.6	1.30	0.82	m
17/18 (Neof)	33.5	1.22		
15 (Neof)	30.9	1.03		q

4.3.3 Espectroscopía de RMN de BBC3 en medio orientado

En el espectro de deuterio en la Figura 4.9 se aprecia que el gel comprimido mostró una buena homogeneidad y un acoplamiento de deuterio adecuado (55.9 Hz). La medida de los RDC $^1D_{CH}$ mediante el experimento 2D J-Scaled HSQC *BIRD* (JSB-HSQC) condujo a once valores en un rango de –14 a +10 Hz correspondientes a todas las posiciones del anillo fenantrénico (Figura 4.3, Tabla 4.2). Nótese que el experimento F1-coup HSQC proporciona los RDC del grupo metileno como valores promedio (semisuma) de los dos CH diastereotópicos.

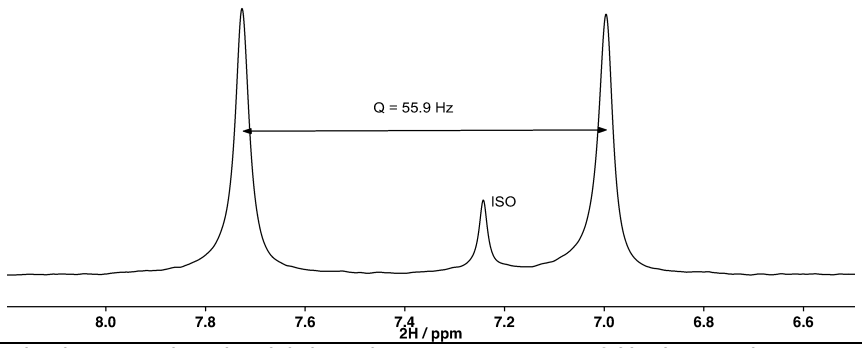


Figura 4.9: Acoplamiento cuadrupolar del deuterio con una $\Delta\nu Q$ = 55.9 Hz. La señal que se encuentra en el medio del doblete cuadrupolar corresponde a solvente isótropo remanente entre el gel y las paredes del tubo.

Tabla 4.3: Constantes de acoplamiento de BBC3 isótropas ($^1J_{CH}$) y anisótropas ($^1D_{CH}$) medidas en PMMA. Se han empleado para los metilenos los valores medios de las dipolares (*J*+*D*).

Asignación	$^1J_{CH}$ /Hz	$^1D_{CH}$ /Hz
C1–H1	129.5	−14.3
C2–H2	133.1	−2.6
C4–H4	167.2	10.3
C5–H5	167.2	−8.9
C7–H7	125.4	−3.1
C8–H8	133.6	−11.6
C9–H9	154.1	−2.7
C11–H11	126.0	−6.2
C12–H12	128.8	−8.9
C13–H13	128.0	−0.2
C14–H14	126.8	−6.1

En la Figura 4.10 se muestra la expansión del espectro de RMN 2D 2J-Scaled HSQC *BIRD* (JSB-HSQC) (k= 4). Se ven de forma superpuestas los acoplamientos de H1, H7 , H11a y H11b (Figura 4.3) del espectro isótropo y anisótropo.

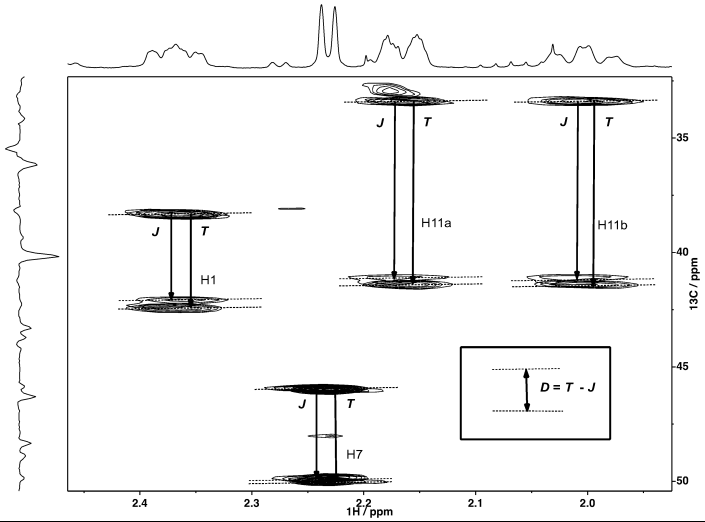


Figura 4.10: Expansión del espectro de RMN 2D JSB-HSQC (k= 4). Representación de los acoplamientos isótropos y anisótropos de H1, H7, H11a y H11b (Figura 4.3). Picos izda: espectro isótropo. Picos drcha: espectro anisótropo.

4.3.4 AJUSTES DE LOS RDC CON PROMEDIADO DE METILENOS

Para el ajuste de los RDC medidos a las distintas geometrías calculadas se empleó el algoritmo de SVD en su implementación dentro del programa MSPIN.[143, 144] Los grupos metileno[47] y metilo[110] se promediaron como se describe en el Capítulo 2. Este método de promediado está incluido de forma automática en la implementación del procedimiento de SVD en MSPIN. En el caso de la configuración **RSSR**, que según los cálculos MM/DFT presenta dos conformaciones posibles, se empleó la aproximación del tensor único tal como se ha descrito en el Capítulo 2.[110]

El análisis de los acoplamientos dipolares mediante SVD (Tabla 4.1) de estos datos a las distintas geometrías individuales calculadas arrojó un excelente ajuste para la estructura **SRSR** (Tabla 4.1). Esta configuración es el resultado de una ciclación *endo*, siendo este muy probablemente el producto cinético de reacción, y también, de acuerdo con los cálculos B3LYP, el producto termodinámico, no observado sería la forma *exo* SSRR. Los números de condición (*c.n.* = 4.0-8.2) (Tabla 4.1), muestran que en todos los casos el tensor de alineamiento se puede calcular con confianza.

Tabla 4.4: Resultado de los ajustes de las configuraciones de *BBC3* a los RDC.

Config.(C1, C2, C7, C8)	`*Q*[a]	$\Delta G_{298.15K}$ [b]	*c.n.*[c]
RRRR	0.883	0.0	8.00
RRSR	0.775	1.2	4.63
RSRR	0.548	4.0	4.71
RSSR[a]	0.833	6.5	7.15
RSSR[b]	0.855	2.2	4.69
SRRR	0.304	3.0	6.86
SRSR	0.071	3.9	4.69
SSRR	0.503	2.8	6.23
SSSR	0.334	1.1	8.15

[a] Factor de calidad. [b] Energías calculadas a nivel B3LYP.*[111, 112]*[c] Número de condición.

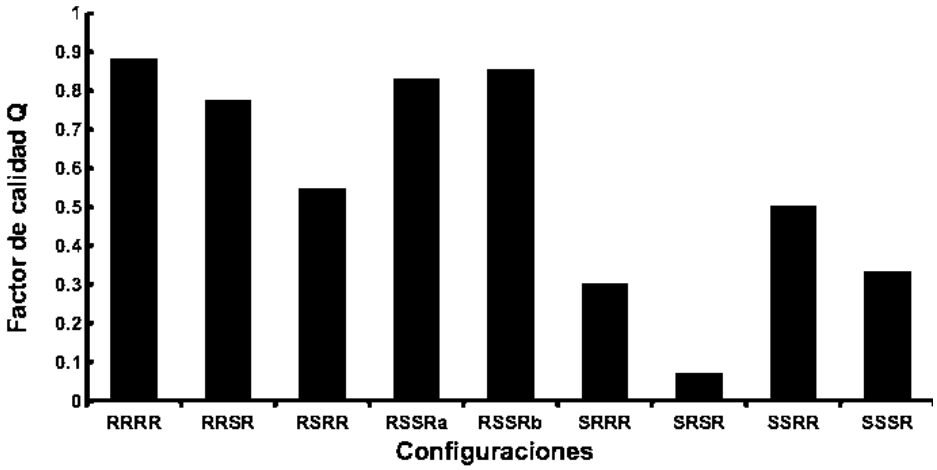


Figura 4.11: Representación de los factores de calidad Q de las estructuras de *BBC3*. Datos tomados de la Figura 4.3.

Aunque la diferencia de energías calculadas para las formas silla (**a**) y bote (**b**) para el diastereoisómero **RSSR** indican una fuerte preferencia para el bote ($\Delta\Delta G_{298.15}$ = -4.3 kcal/mol) decidimos verificar que el ajuste de RDC seleccionaría la forma correcta aun teniendo en cuenta un posible intercambio conformacional silla/bote en **RSSR**. Usando la aproximación de tensor único y superponiendo los átomos del ciclohexilo central (C1, C2, C7, C8, C9 y C10) se ajustaron simultáneamente las componentes del tensor de alineamiento y las poblaciones de las dos conformaciones. El sistema convergió a un 100 % de la forma b, proporcionando por tanto los mismos resultados que los calculados para esta forma

individualmente (Q = 0.833, *c.n.* = 7.15). En la Figura 4.7 se muestra la correspondencia entre los acoplamientos calculados y experimentales para las distintas estructuras.

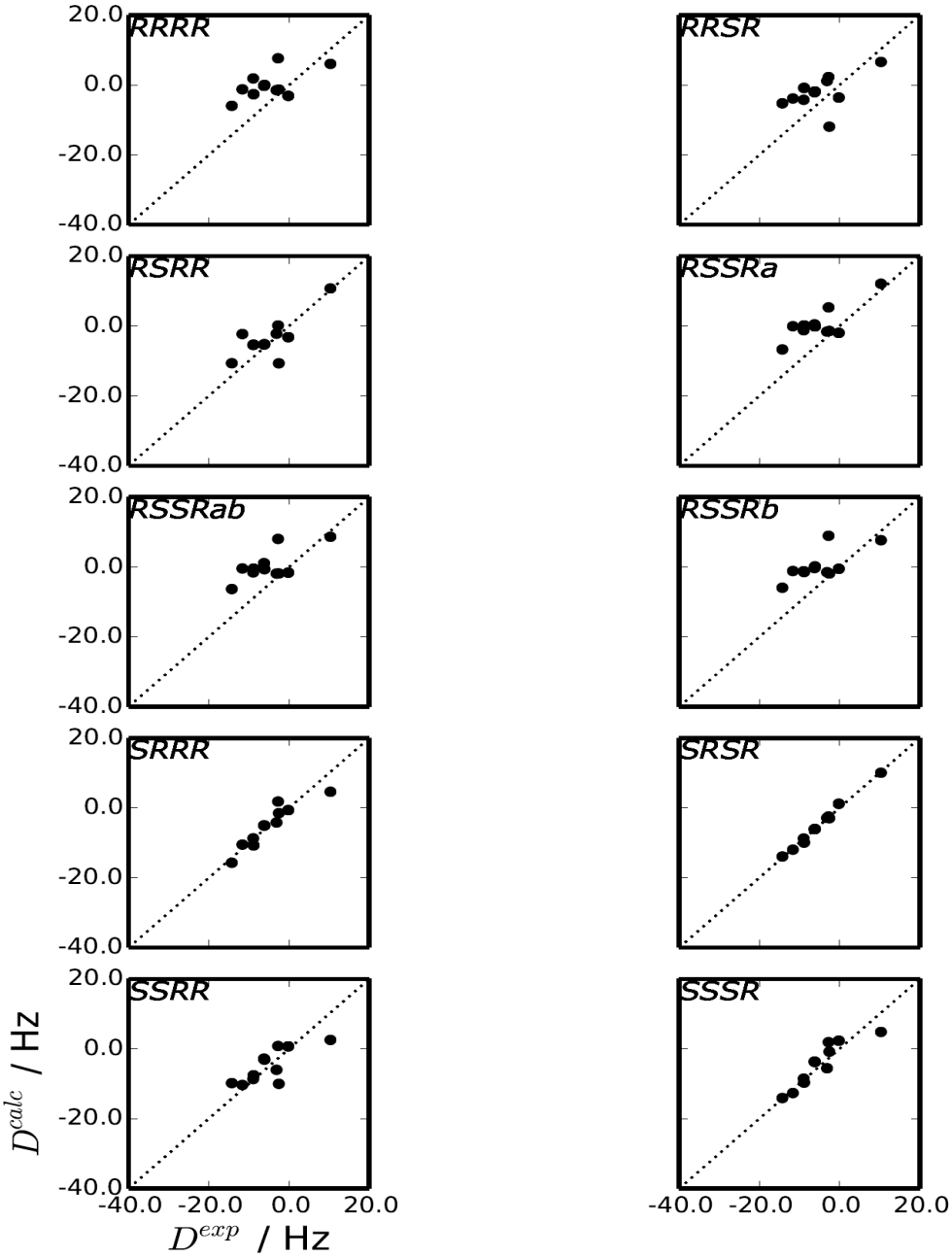


Figura 4.12: Acoplamientos calculados frente a experimentales (Exp) resultantes del ajuste de las configuraciones de DFT de ***BBC3*** a los RDC experimentales. Ajuste realizado con MSPIN mediante SVD. El mejor ajuste es el de la configuración ***SRSR***. Para la configuración ***RSSR***, se muestran sus dos conformaciones ***RSSR***a y ***RSSR***b, y la superposición ***RSSR***ab de ambas calculada con un único tensor.

4.4 SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.4.1 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA ALINEADA

La muestra en condiciones isótropas consistió en una disolución de 3 mg de **BBC3** en 500 µl de $CDCl_3$. Para la preparación de la muestra anisótropa se usó un gel de PMMA.[65, 67] Este gel previamente preparado se dejó hinchar en 600 µl de $CDCl_3$. Mediante el uso de un émbolo de Teflon el gel se hincha en la dirección radial. Una vez hinchado el gel los restos de monómero se eliminaron haciendo lavados de aproximadamente 200 µl de $CDCl_3$. Una vez lavado el gel se le añade el compuesto **BBC3** (3 mg) disuelto en 200 µl de $CDCl_3$ y dejamos que migre por el gel.

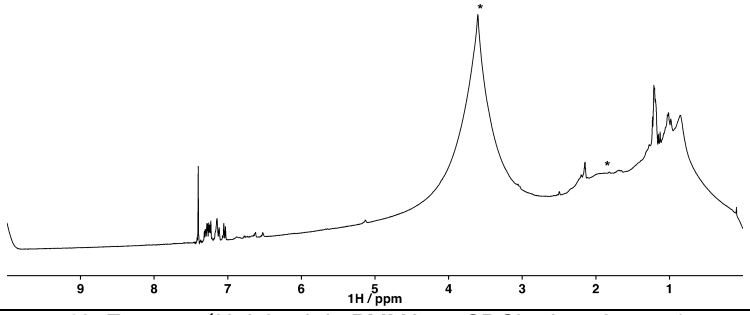


Figura 4.13: Espectro ^1H del gel de PMMA en $CDCL_3$. La etiqueta * muestra el residuo del monómero de MMA de los geles de PMMA.

4.4.2 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Búsqueda conformacional

Se realizó una búsqueda conformacional de tipo Monte Carlo sobre cada una de las ocho posibles configuraciones de **BBC3** usando el campo de fuerzas OPLS2005[139] en su implementación en el programa MacroModel.[140] Debido a la falta de parámetros para el átomo de estaño en dicho campo de fuerzas, se realizaron los cálculos sustituyendo el Sn por un átomo de carbono. Seguidamente, las estructuras obtenidas mediante mecánica molecular se refinaron al nivel de DFT (B3LYP/6-31G*),[111, 112] restaurando el átomo de estaño en su posición. Todos los cálculos de DFT se realizaron con el programa Gaussian09.[130]

4.4.3 ESPECTROSCOPÍA DE RMN

Todos los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Bruker Avance III-500 que opera a 500,13 MHz para ^1H , 125,23 MHz para ^{13}C y 62,25 MHz para ^2H. Todos los espectros se obtuvieron con el espectrómetro termostatado a 298 K. Todos los espectros se procesaron con el programa *Topspin*.

Los acoplamientos C–H ($^1J_{CH}$ y $^1T_{CH}$) se midieron de un espectro 2D J-Scaled HSQC *BIRD* (JSB-HSQC) acoplado en F1.[145] El experimento se adquirió como una matriz de 1024* (^{13}C) × 512 (^1H), donde N* se refiere a N pares de puntos complejos, y una anchura espectral de 10061 × 5000 Hz, respectivamente. Se usaron 16 transientes por FID con un tiempo total de adquisición de 99 ms. Los espectros se procesaron aplicando una función seno cuadrado y un ssb = 2 en ambas dimensiones.

Los RDC se determinaron como la diferencia $D = T - J$ entre las muestras isotrópa y anisótropa. En el caso de grupos metileno y metilo, los acoplamientos promedio corresponden a la mitad y un tercio respectivamente, de la separación entre las líneas externas de los multipletes correspondientes en F1.

4.5 CONCLUSIONES

La medida y análisis de acoplamientos dipolares residuales combinada con técnicas de modelado molecular ha mostrado su potencial para la determinación de la configuración relativa en productos de cicloadición, determinado la configuración y conformación en disolución del producto de cicloadición entre la quinona y un dienilestannano. Prevemos que la automatización o semiautomatización del análisis de RDC haga atractivo el análisis configuracional mediante RDC para este tipo de problemas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo 5. Análisis Estructural Semiautomático de Retrorsina mediante Acoplamientos Dipolares Residuales

5.1 INTRODUCCIÓN

Químicamente, los alcaloides pirrolizidínicos (PA) son alcaloides basados en el esqueleto de pirrolizidina. Pueden poseer diversos grados de hidroxilación y esterificación, así como presentarse en forma de *N*-óxidos. Existen más de 500 alcaloides de pirrolizidina diferentes contando sus *N*-óxidos, que a su vez pueden encontrarse en aproximadamente 6000 especies de plantas[146] de diversas familias como las margaritas, la familia de la borraja y leguminosas. Dada la gran variedad de sustancias individuales, los datos disponibles sobre la toxicología, la biodisponibilidad oral y la presencia de estos alcaloides en los alimentos y los piensos es irregular. Estos alcaloides tienen un efecto hepatotóxico en seres humanos y animales, y se ha encontrado también que pueden presentar actividad carcinogénica.[147]

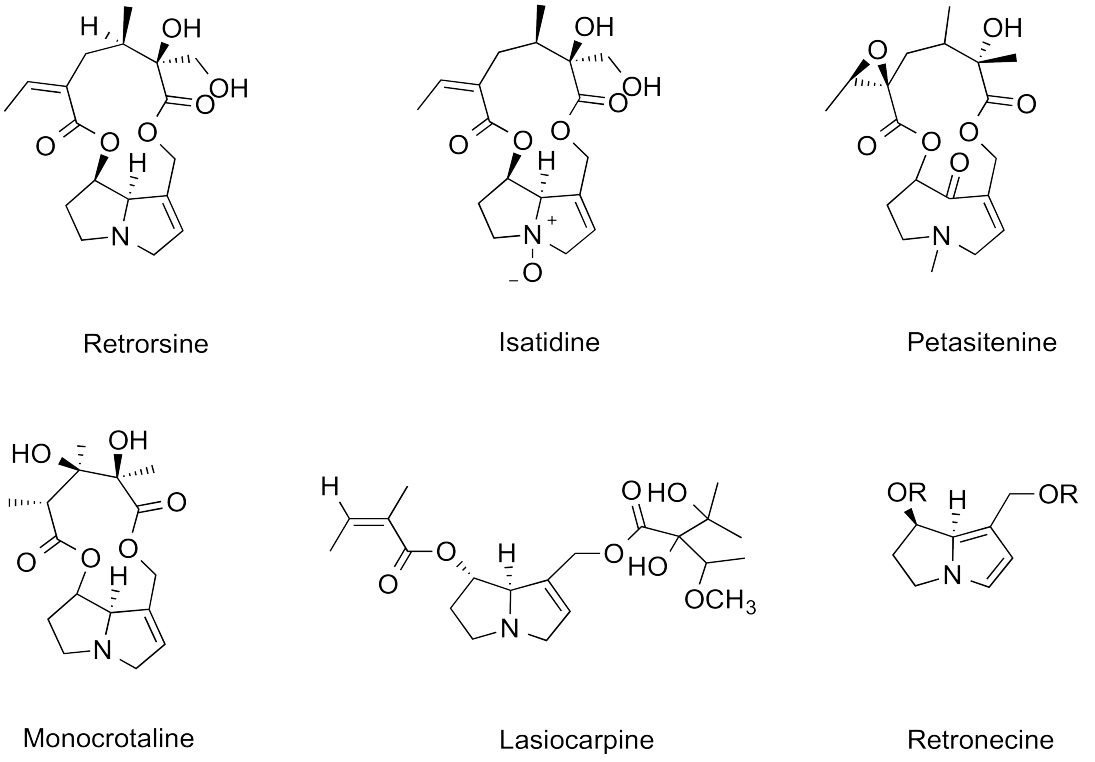


Figura 5.1: Estructuras de alcaloides pirrolizidínicos.

La retrorsina **RTRO** es un alcaloide pirrolizidínico derivado de la retronecina que se ha aislado del género *Senecio*. Es un alcaloide extremadamente hepatotóxico y, por tanto, importante en la etiología de la enfermedad hepática humana y animal. Estructuralmente, la retrorsina se caracteriza por poseer un anillo diéster de doce miembros. Siendo los carbonos C2, C5a, C12 y C13 estereogénicos, la determinación estructural completa de retrorsina requiere la distinción entre ocho configuraciones diastereoméricas distintas.

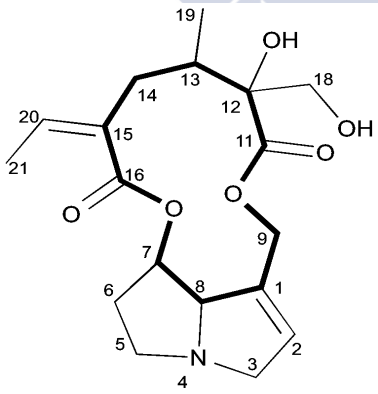


Figura 5.2: Estructura y numeración de retrorsina.

La configuración relativa (7*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*) y conformación en estado sólido de retrorsina fue determinada por Evans en 1979 mediante cristalografía de rayos-X.[148] (Figura 5.3). La retrorsina presenta en estado sólido una disposición antiparelela de los grupos carbonilo así como una disposición de tipo *cis* en el anillo pirrolizidínico siendo esta la conformación habitual en alcaloides pirrolizidinicos no substituidos en el nitrógeno.[149]

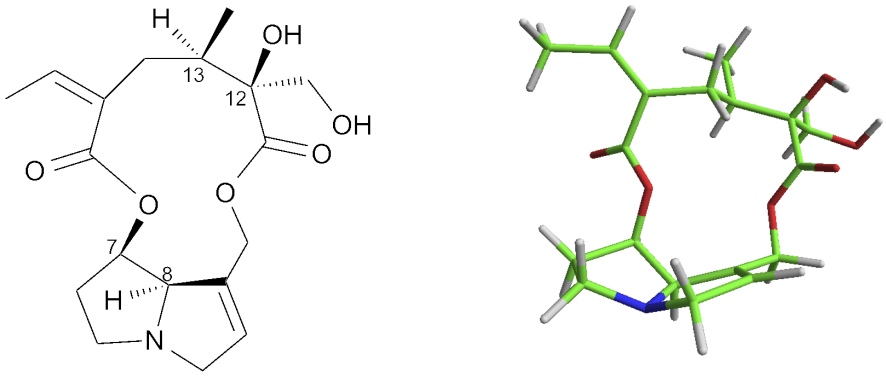


Figura 5.3: Configuración y estructura de rayos-X de retrorsina.[148].

La configuración absoluta de retrorsina se establece por retronecina, cuya configuración absoluta es conocida.[150] El espectro de dicroísmo circular electrónico de retrorsina medido en metanol mostró dos bandas de Cotton a 239 y 212 nm positiva y negativa respectivamente ($\Delta\varepsilon$ = +3.2 y –5.1 respectivamente).

5.2 OBJETIVOS

Es el objetivo de este capítulo poner a prueba la metodología basada en RDC en el análisis configuracional y conformacional de un compuesto complejo y potencialmente flexible como es la retrorsina. En particular, se experimenta una nueva metodología basada en el la medida en un único experimento y tubo de RMN de los acoplamientos dipolares residuales, así como el uso de metodologías automatizadas para el análisis de RMN recientemente desarrolladas en nuestro grupo.

5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1 ANÁLISIS ESTRUCTURAL AUTOMÁTICO DE RETRORSINA

El análisis de los datos de RDC en retrorsina se ha llevado a cabo mediante un procedimiento automatizado recientemente desarrollado en nuestro laboratorio.[151] Las distintas configuraciones de retrorsina se generaron mediante el programa *Ligprep* disponible en el programa *Maestro*.[140] Una vez generados los distintos diastereoisómeros se procedio a descartar aquellas formas enantioméricas conservando solamente los diastereoisómeros mostrados en la Figura 5.4 y se procedió a una busqueda conformacionl de tipo Monte Carlo empleándose el campo de fuerzas MMFF94[152] se usó el método de *Monte Carlo* para la búsqueda conformacional con una ventana de energía de 9 kJ/mol.

En la Tabla 5.1 se recogen las diferentes configuraciones (Figura 5.4) obtenidas para **RTRO** y las conformaciones obtenidas.(7*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*)

Tabla 5.1: Conformaciones que se han estudiado para cada configuración de *RTRO*.

Config.(7*R*, 8*R*, 12*R*, 13*S*)	Número de conformaciones
RRRR	8
RRRS	4
RRSR	3
RRSS	9
RSRR	3
RSRS	8
RSSR	7
RSSS	10

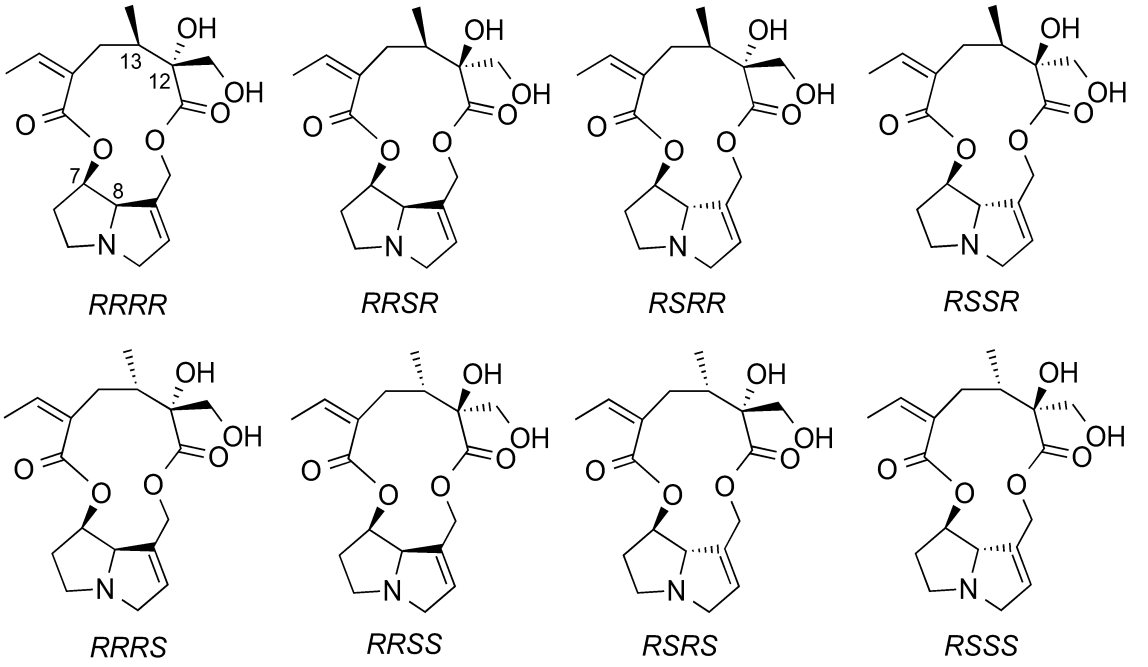


Figura 5.4: Configuraciones de retrorsina.

El análisis automático de los RDC $^{1}D_{CH}$ mediante los algoritmos previamente consiguió una discriminación parcial del espacio configuracional de retrorsina. De las ocho configuraciones posibles solamente dos de ellas (*RRRR* y la configuración correcta *RRRS*) resultaron en factores de calidad aceptables ($Q < 0.15$) mientras que todas las demás resultaron en factores de calidad elevados.

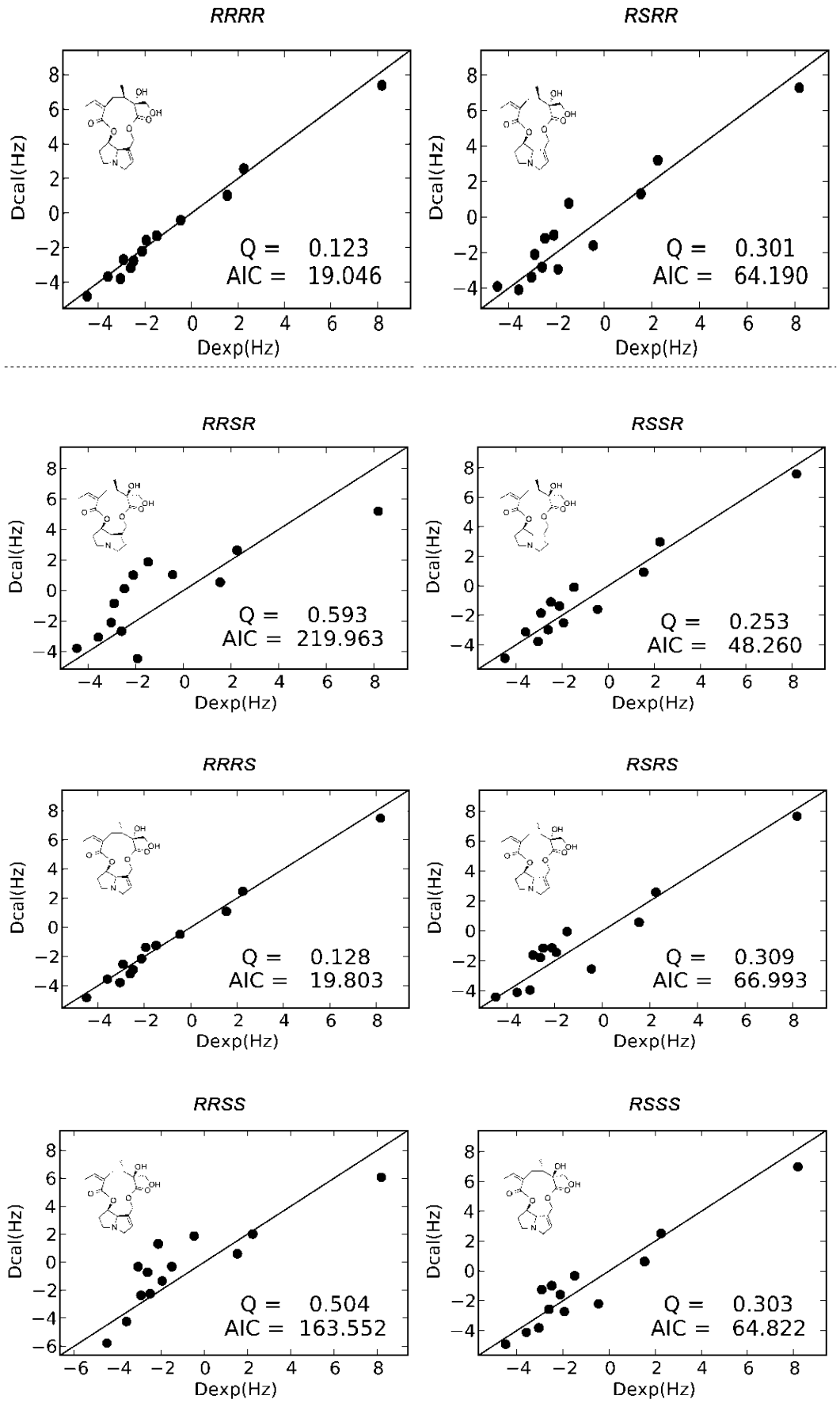


Figura 5.5: Scatter-plot de la retrorsina.

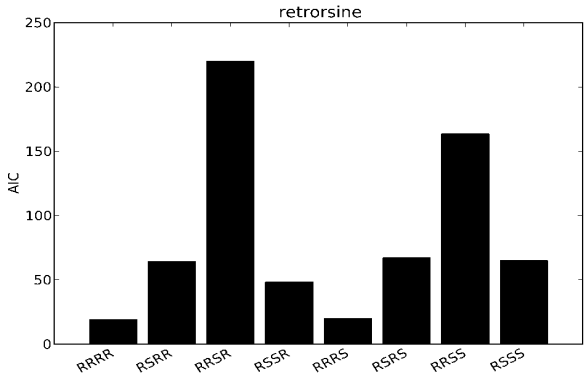


Figura 5.6: Valores de AIC para cada configuración.

Para la configuración correcta *RRRS* los tres confórmeros encontrados en la búsqueda conformacional dentro del intervalo de energía considerado compartían una única conformación para los anillos pirrolizidínico y diéster básicamente coincidente con la estructura de rayos X mientras que diferían en la conformación de la cadena lateral de hidroximetilo. Por contra el ensemble para la configuración *RRRR* constaba de cinco miembros con alternancia de la conformación en la cadena lateral pero también en el anillo diéster que presenta conformaciones paralelas y antiparalelas de los grupos carbonilo. El algoritmo de selección basado en AIC resulto en la selección de modelos de una sola conformación. Es de destacar que mientras para la conformación correcta *RRRS* este confórmero coincide con la conformación de más baja energía de acuerdo a los cálculos de mecánica molecular en el caso de la configuración *RRRR* la conformación seleccionada se encuentra a 1.8 kcal/mol sobre la conformación basal. Por otra parte la conformación encontrada para *RRRS* en disolución coincide con la reportada en estado sólido incluso en la disposición de la cadena lateral de hidroximetilo.

Debemos destacar el buen hacer del algoritmo de superimposición de confórmeros que funcionando de forma totalmente automática consiguió el perfecto alineamiento de las distintas conformaciones tal como podemos apreciar en la figura en el caso de los diastereoisómeros *RRRR* y *RRRS*.

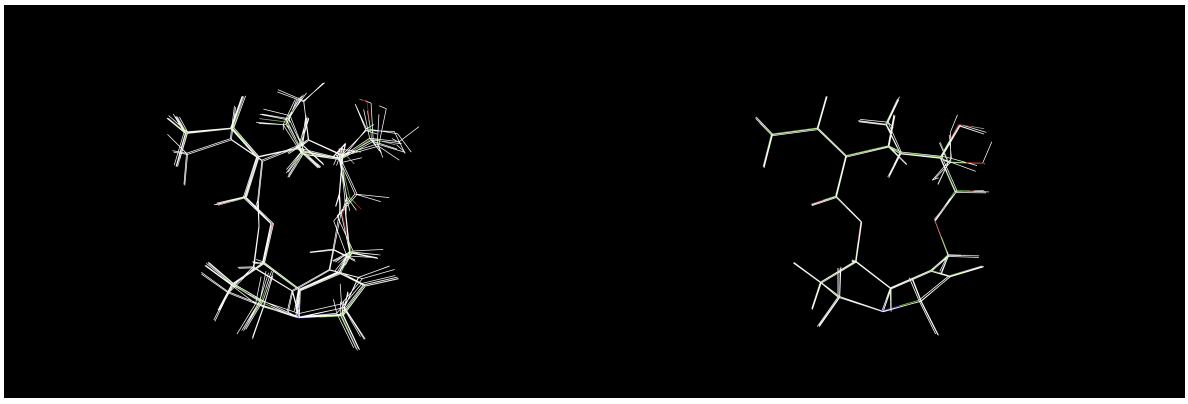


Figura 5.7. Conformaciones superpuestas para los diastereoisómeros *RRRR* (izquierda) y *RRRS* (derecha).

5.3.2 DICROISMO CIRCULAR

Una vez evaluado el papel de los RDCs en la determinación de la la configuración relativa y conformación preferida de retrorsina decidimos evaluar la posibilidad de asignar su configuración absoluta mediante el empleo del dicroísmo circular basándonos en la información estructural obtenida mediante RMN. El espectro de dicroísmo circular se determinó mediante el uso de cálculos de TD-DFT. Para ello primeramente refinamos la geometría obtenida en el análisis de los RDCs al nivel M062X/6-31+G** usando el método PCM para considerar los efectos de solvatación en MeoH. Sobre esta geometría refinada calculamos, mediante la metodología TD-DFT al nivel PBE0/6-31+G** las fuerzas rotatorias asociadas a las distintas transiciones electrónicas. El espectro de CD se calculó a partir de estas por convolución de las líneas espectrales con bandas gaussianas de 0.5 eV de ancho de linea a media altura.

El espectro calculado mostró claramente la presencia de una banda de Cotton negativa intensa a ~220 nm ($\Delta\varepsilon$ = -21.5). Por otra parte habría una banda positiva centrada a ~250 nm ($\Delta\varepsilon$ = +6.5). La posición y signo de estas bandas concuerda con las reportadas experimentalmente (212 y 240 nm $\Delta\varepsilon$ = –5.1 y $\Delta\varepsilon$ = 3.32 respectivamente). Por otra parte los cálculos predicen la existencia de una banda centrada a ~290 nm que sería negativa pero con una intensidad ciertamente menor ($\Delta\varepsilon$ = –2.1) que no fue observada (o reportada) experimentalmente.

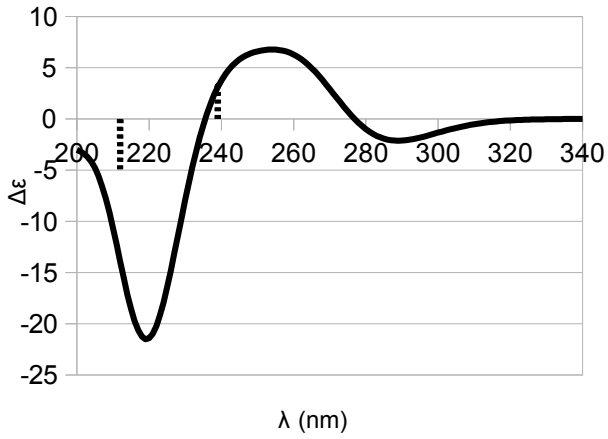
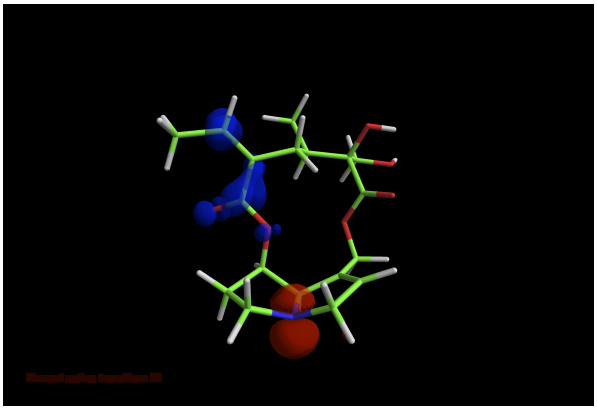
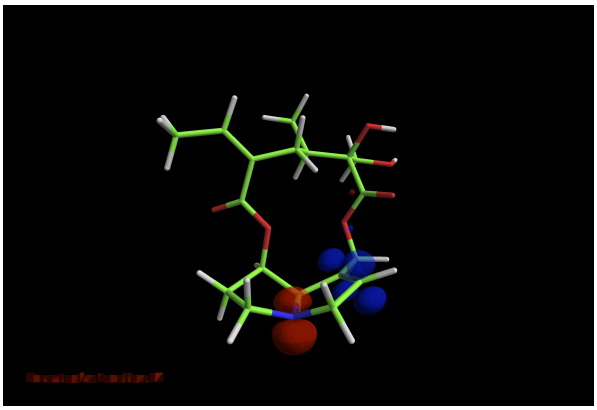
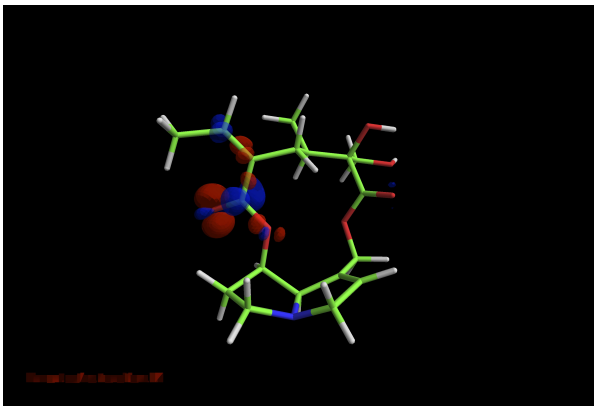
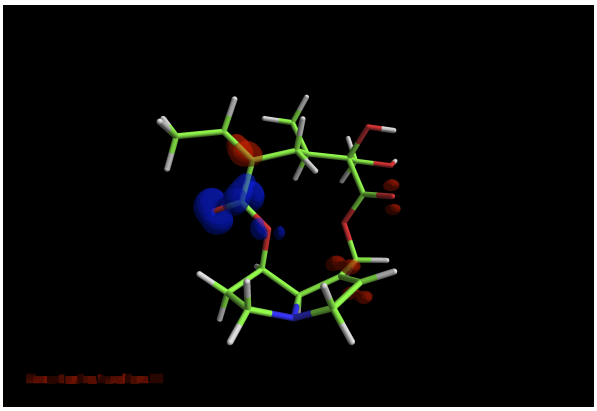
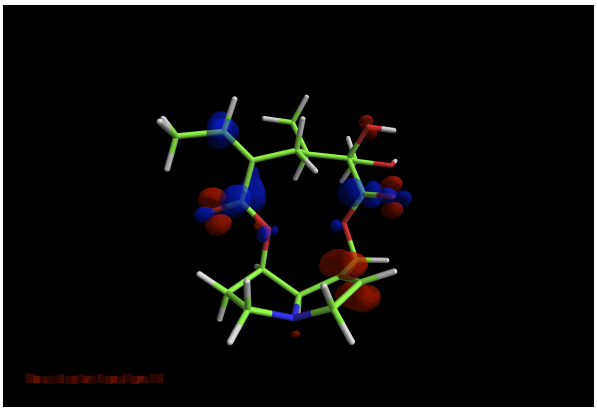


Figura 5.8: Espectro de CD calculado para retrorsina. Como lineas puntuadas se representan los datos experimentales disponibles.

Para analizar el origen de las distintas bandas en el espectro de CD visualizamos la diferencia de densidades electrónicas entre el estado de partida y el estado excitado con ayuda del programa *QryoMol*. La banda negativa, centrada a 290 nm, como dijimos no reportada experimentalmente, tendría su origen en una excitación *HOMO-LUMO* de tipo n→π* entre el nitrógeno del anillo de retrocina como dador y el éster α,β-insaturado del macrociclo como aceptor. El origen de la banda de Cotton positiva (valor experimental de 240 nm) estaría en las trasiciones n→π* internas del anillo de retrocina y el éster α,β-insaturado. Por otra parte

la banda de Cotton negativa (valor experimental de 212 nm) tiene su origen en transiciones con una fuerte componente π→π* donde el doble enlace del anillo de retrocina actúa como dador y los grupos carbonilo del macrociclo actuaran como aceptores. En la tabla (Tabla 5.2) podemos ver las diferencias electrónicas para las transiciones más importantes así como las longitudes de onda y fuerzas rotacionales calculadas.

Tabla 5.2: Diferencias electrónicas para las transiciones más importantes. Longitudes de onda y fuerzas rotacionales calculadas.

	
λ=281 nm, f=-9 u.a.	
	
λ=263 nm, f=15.9 u.a.	λ=242 nm, f=12.8 u.a.
	
λ=220 nm, f=-24.6 u.a.	λ=217 nm, f=-35.0 u.a.

5.3.3 Espectroscopía de RMN en medio isótropo

La asignación de retrosina en $CDCl_3$ se realizó a partir de lsus espectros de ^{1}H, ^{13}C, y COSY, HSQC y HMBC adquiridos en un espectrómetro Bruker Avance 500. Nuestra asignación fue totalmente coincidente con la ya publicada.[153]

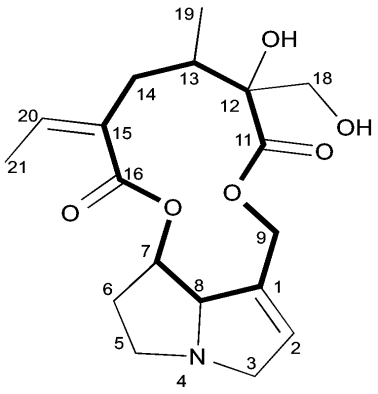


Figura 5.9: Estructura y numeración de retrorsina.

Tabla 5.3: Asignación de la retrorsina.

Átomo	$\delta^{13}C$/ppm	Átomo	$\delta^{1}H$/ppm	$\delta^{1}H$/ppm
C1	132.40	H1	–	
C2	125.10	H2	6.05	
C3	62.20	H3	3.76	3.26
C5	52.60	H5	3.09	2.40
C6	34.40	H6	2.17	2.01
C7	74.80	H7	4.91	
C8	77.10	H8	4.17	
C9	59.10	H9	5.30	4.07
C11	174.40	–	–	
C12	81.12	–	–	
C13	35.53	H13	1.61	
C14	37.90	H14	2.09	1.68
C15	132.91	–	–C12	
C16	167.00	–	–	
C18	66.70	H18	3.44	3.44
C19	11.22	H19	0.71	
C20	133.23	H20	5.69	
C21	14.81	H21	1.73	

5.3.4 Espectroscopía de RMN en medio orientado

Para el alineamiento de la molécula de retrorsina se empleó una nueva modalidad de geles desarrollados y sintetizados por el prof. R. R. Gil. Estos geles se prepararon por polimerización de *poli-(2-hidroxietil metacrilato)* en presencia de un agente entrecruzante. Estos nuevos geles muestran propiedades mecánicas semejantes a la de los geles de PMMA pero se pueden hinchar perfectamente en DMSO-d6. Los geles, polimerizados en tubos de 3 mm, se dejaron hinchar en tubos de 5 mm en una disolución de retrorsina en DMSO-d6 y, posteriormente, se comprimieron con ayuda de un pistón de Teflon. Se debe notar que en el proceso de compresión permanece una capa de disolvente entre el gel y las paredes del tubo por lo que es observable simultáneamente la señal correspondiente al DMSO isotrópico y aquella correspondiente al DMSO dentro del gel como podemos observar en la Figura 5.2. En

esta figura se muestra el espectro de RMN ^{2}H para las diferentes etapas del gel. Abajo, cuando no esta comprimido y se muestra claramente isótropo. Aquí se ven dos señales singlete de DMSO-d_6 de diferente intensidad. Las señales están separados por c.a. 0.094 ppm (ca 7 Hz a una frecuencia de resonancia ^{2}H de 76 MHz, B_0 = 11,7 T). Cuando el gel esta completamente comprimido (arriba), la señal de DMSO-d6 de la derecha se divide en un doblete de 3,8 Hz como resultado de la anisotropía creado por compresión; mientras que la señal de la izquierda permanece como singlete y su intensidad se reduce significativamente debido a que esta señal corresponde al DMSO-d6 isótropo presente entre el gel y las paredes del tubo de RMN. El acoplamiento cuadrupolar ^{2}H de la señal anisótropa no es tan fuerte como la observada para $CDCl_3$ en los geles de PMMA que normalmente alcanza un valor de casi 45-50 Hz a plena compresión para geles con una densidad de reticulación de 0,2 M%. Se debe tener en cuenta que la intensidad del acoplamiento cuadrupolar ^{2}H Q depende de la intensidad de los gradientes de campo eléctrico (EFG) de las moléculas de disolvente y en el caso de los grupos de $CDCl_3$ es aún más por medio de rotación rápida. Por tanto, para el mismo grado de alineamiento, el acoplamiento cuadrupolar ^{2}H Q no será el mismo en diferentes disolventes.

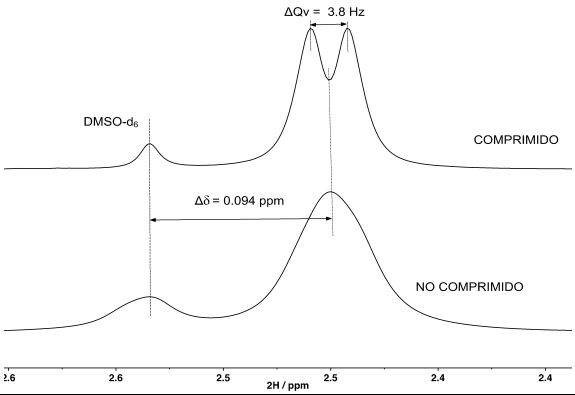


Figura 5.10: Espectro de RMN ^{2}H del gel DMSO. Abajo; gel poly-*HEMA* no comprimido. Arriba; gel poly-*HEMA* comprimido con un acoplamiento cuadrupolar de 3.8 Hz.

Para la medida de las constante de acoplamiento isótropas y anisótropas se usó un experimento de tipo *J*-Scaled HSQC BIRD (JSB-HSQC) acoplado en F1, donde muestra simultáneamente los dos acoplamientos, el acoplamiento isótropo ($^1\boldsymbol{J}_{CH}$) y el anisótropo ($^1D_{CH}$). Este espectro muestra para cada átomo dos grupos de señales de RMN, una que es la que corresponde a la constante de acoplamiento isótropa ($^1\boldsymbol{J}_{CH}$) y otra seguida a su derecha, esta se muestra de forma general mas ensanchada y corresponde con la del acoplamiento total ($^1\boldsymbol{T}_{CH}$). De esta manera con un único espectro podemos realizar de forma simultánea las dos medidas para obtener los acoplamientos dipolares residuales, una vez que tenemos medidos ambos acoplamientos simplemente restando $T - J$ obtenemos D.

En la Tabla 5.3 se recogen los RDC extraídos del experimento J-Scaled HSQC BIRD (JSB-HSQC) acoplado en F1. Los valores se muestran como promedios de los grupos metilo y como sumas promedio (($^1J_{CHa} + {}^1J_{CHb}$) / 2) para los grupos metileno .

Tabla 5.4: Tabla de acoplamientos $^1J_{CH}$ y $^1D_{CH}$ de retrorsina extraídos simultanéamente del JSB-HSQC.

Asignación	$^1J_{CH}$ (Hz)	$^1D_{CH}$ (Hz)
C2–H2	165.6	8.2
C3–Ha	138.7	−3.1
C3–Hb	138.7	−3.1
C5–Ha	139.1	−2.5
C5–Hb	139.1	−2.5
C6–Ha	131.8	−1.5
C6–Hb	131.8	−1.5
C7–H7	158.9	−0.5
C8–H8	144.9	−4.5
C9–Ha	150.9	2.3
C9–Hb	150.9	2.3
C13–H13	128.6	−1.9
C14–Ha	129.1	−2.9
C14–Hb	129.1	−2.9
C18–Ha	142.8	−2.6
C18–Hb	142.8	−2.6
Me19	126.1	1.5
C20–H20	154.7	−3.6
Me21	127.2	−2.1

A continuación en la Figura 5.1, se han seleccionado unos picos de cruce que corresponden con un metileno (izquierda), un metilo (medio) y un CH (derecha) respectivamente. Se puede observar que en un solo espectro se observan las señales isótropa (izquierda) y anisótropa (derecha) separadas por ~ 0.095 ppm. El espectro completo puede verse en el *Apéndice A*.

En la Figura 5.1 podemos ver los picos de cruce correspondientes al H9a y H9b. Para cada pico tenemos un conjuntos de 4 señales, 2 a la izquierda (isótropa) y dos más anchas a la derecha (anisótropa).

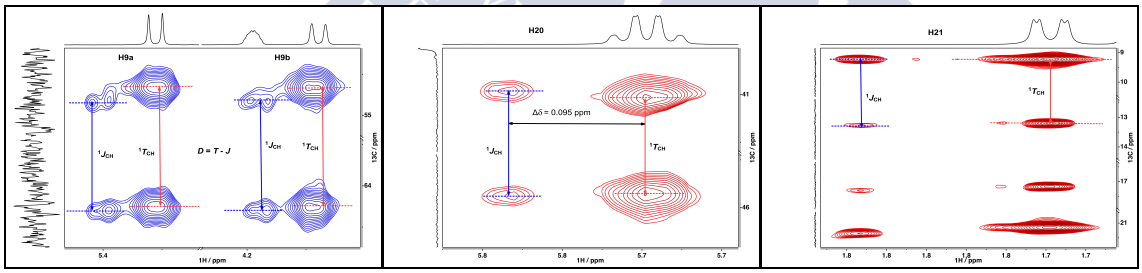


Figura 5.11: Expansiones de el J-Scaled HSQC BIRD (JSB-HSQC) acoplado en F1 de retrorsinaen DMSO. Para cada pico tenemos un conjuntos de 4 señales, 2 a la izquierda (isótropa) y dos más anchas a la derecha (anisótropa). Izquierda: Expansión del metileno C9. Medio: Expansión del CH20. Derecha: Expansión del metilo Me21.

5.4 SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.4.1 PREPARACIÓN DE RETRORSINA ORIENTADA EN DMSO-D6

Los geles de poly-HEMA se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito para los geles de PMMA[61] reemplazándose el monómero de MMA por HEMA (*metacrilato de 2-hidroxietilo*, HEMA, 97 %, *Sigma-Aldrich* 128635) empleándose metanol-d4 como disolvente en lugar de acetona-d6. Estos geles mostraron propiedades mecánicas muy

similares a los geles de PMMA pudiéndose cargar, comprimir y descomprimir de forma similar.

Un cilindro de 2 mm de diámetro y 25 mm de longitud del gel poly-HEMA se introdujo en los tubos de RMN añadiéndosele DMSO-d6. Los geles se hincharon a su máximo grosor en aproximadamente 24 horas. El monómero residual se eliminó por lavados sucesivos con DMSO-d6 fresco (~ 100 µl cada vez) hasta que no se observó presencia de monómero en el espectro 1D ^{1}H de RMN. Una vez comprobado que el gel presentaba un buen comportamiento al ser comprimido, con un $\Delta\nu Q$ de 3,8 Hz, se añadió la muestra de retrorsina (3 mg) que se difundió en el gel mediante un bombeo suave usando un émbolo *Shigemi*.

5.4.2 Modelado molecular y análisis de RDC

El análisis de los datos de RDC en retrorsina se ha llevado a cabo mediante un procedimiento automatizado recientemente desarrollado en nuestro laboratorio.[151] El objetivo de esta metodología es la determinación de la configuración de forma automatizada a partir de la estructura "2D" generada a partir de los experimentos estándar de RMN (1D-^{1}H, COSY, HSQC, HMBC). Esta determinación se realiza sin ninguna información estereoquímica previa, teniendo en cuenta solamente el uso de acoplamientos dipolares residuales.

Inicialmente las distintas configuraciones del compuesto se generan a partir de un fichero de tipo *Mol/SDF* mediante el uso del programa *ligprep* de Schrödinger.[154] Dado que este programa genera los $2N$ posibles diastereoisómeros uno de los centros es arbitrariamente fijado con la configuración *R*. Una vez generados los distintos isómeros se realiza, también de forma completamente automática una búsqueda conformacional de tipo *Monte Carlo* tal como es implementado en el programa *Macromodel*.[140] Los confórmeros con una energía menor de un intervalo determinado son guardados como parte del *ensemble* conformacional.

Una vez generados los distintos conjuntos de conformaciones se procede a la superposición automática de las distintos conformaciones con el objeto de aplicar la aproximación de tensor único. En un principio se superponen las coordenadas de todos los átomos pesados por medio del algoritmo de Kearsley[155] el cual se basa en el uso de cuaternios. Si el RMSD calculado es mayor de un limite dado se retira el átomo con mayor desviación y se aplica nuevamente el algoritmo de superimposición. Este procedimiento se repite hasta que el RMSD se encuentra por debajo del límite impuesto.

Una vez preparados los ensembles conformacionales para la aplicación de la aproximación de tensor único el corazón del algoritmo de ajuste automático se basa en la generación de subconjuntos con un número creciente de miembros y el uso de una función de pesado donde se penaliza el número de parámetros del modelo. En concreto esta función de pesado es el criterio de información de Akaike (*AIC*) el cual se define como

$$\mathrm{AIC} = \chi^2 + 2k \tag{5.1}$$

$$\chi^2 = \frac{\left(D_i^{\exp} - D_i^{calc}\right)^2}{\sigma^2} \tag{5.2}$$

Donde k es el número de parámetros independientes en el modelo, D^{exp} y D^{calc} los acoplamientos dipolares experimental y calculado y sigma el error asociado. En nuestro caso los cinco elementos independientes del tensor de alineamiento a ser determinado y (N-1) poblaciones. Nótese que el empleo de χ^2 convierte a la función de pesado en adimensional.

Sobre cada subconjunto generado se realiza un ajuste simultáneo de los elementos del tensor de alineamiento, dentro de la aproximación de tensor único, y las poblaciones mediante el algoritmo de Powell tal como ha sido descrito en el análisis conformacional de la molécula de Lorcaserina.[75] Los pesos *AIC* se calculan para los subconjuntos de 1,2..,*n*,....*N* elementos hasta que se observa que, para los subconjuntos de tamaño *n*, se observe que el *AIC* vuelve a crecer momento en el que se para generación de subconjuntos y se imprime la mejor solución para los subconjuntos de tamaño *n*-1.

Todos estos pasos fueron implementados en el lenguaje de programación Python por A. Navarro-Vázquez usando las bibliotecas *Scipy* y *Openbabel* [124, 125] de forma que solamente son necesarios un fichero de entrada tipo SDF con la estructura molecular, sin información estereoquímica, y un fichero de texto con los acoplamientos $^1D_{CH}$ medidos para cada carbono. Nótese que los acoplamientos en grupos metileno son medidos y tratados como semisumas por lo que no es precisa la asignación estereoquímica de metilenos con H diastereotópicos.

5.4.3 Espectroscopía de RMN

Todos los experimentos de RMN se recogieron en un instrumento Bruker Avance III NMR operando a 500.13 MHz para ^{1}H, 125.77 MHz para ^{13}C y 76.73 MHz para ^{2}H, equipado con una amplia banda inversa (BBI) sonda con sólo Z gradientes. Los experimentos 1D-^{2}H, 1D ^{1}H, J-Scaled HSQC BIRD (JSB-HSQC) acoplado en F1 fueron adquiridos usando las secuencias de pulsos estándar de Bruker.

J-Scaled HSQC BIRD (JSB-HSQC) acoplado en F1 : Los acoplamientos C–H ($^1J_{CH}$ y $^1T_{CH}$) se midieron simultáneamente y del mismo espectro JSB-HSQC. El experimento fue adquirido como una matriz de 512* (^{13}C) × 512 (^{1}H), donde N* se refiere a N puntos complejos y ventanas espectrales de 12576 y 5000 Hz en F2 y F1 respectivamente. Se adquirieron cuatro transientes por FID con un tiempo total de adquisición de 99 ms en la dimensión directa. Los espectros se procesaron aplicándole una función de campana seno desplazada 90º en ambas dimensiones.

5.5 Conclusiones

El uso de acoplamientos dipolares residuales $^1D_{CH}$ se ha mostrado de gran eficacia en en análisis estructural automatizado de retrorsina. Mediante la aplicación de algoritmos desarrollados e implementados en nuestro grupo de investigación conseguimos seleccionar de forma semiautomática, siendo el único proceso “manual” la extracción de los acoplamientos dipolares, la configuración correcta *RRRS* y su epímero *RRRR* de entre las ocho posibilidades conformacionales posibles, siendo la conformación encontrada para el confórmero *RRRS*

básicamente coincidente con la reportada por cristalografía de rayos-X. Por otra parte el uso de geles de poly-HEMA ha permitido la medida de RDC en un único experimento gracias a la importante diferencia en susceptibilidad magnética de este tipo de geles, reduciéndose a la mitad el tiempo de recogida de datos y por otra parte suprimiendo posibles fuentes de incertidumbre en la medida de RDC como temperatura, shimming, o presencia de impurezas. Por otra parte el análisis del espectro de dicroísmo circular de retrorsina mostró la utilidad de la técnica en la determinación de la configuración absoluta en alcaloides pirrolizínicos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo 6 . Análisis conformacional de quinina mediante RDC

6.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo estudiamos la potencialidad del análisis conformacional por RDC a un ejemplo complicado, como es el caso de la molécula de quinina (**QNN**), que posee un espacio conformacional complejo y cuyo estudio ha sido abordado en varias ocasiones por otros grupos de investigación.

6.1.1 LA MOLÉCULA DE QUININA

Los alcaloides de cinchona son moléculas orgánicas aisladas de la corteza de diferentes especies de árboles de quina. Estos alcaloides se introdujeron por primera vez en el mercado europeo después del descubrimiento de la propiedad antimalárica de la corteza de quina y el posterior aislamiento de quinina como su principio activo por Pierre-Joseph Pelletier y Joseph Bienaim Caventou en 1820. Desde entonces, los alcaloides de cinchona han desempeñado un papel fundamental en la química médica durante mas de 300 años. Cada año se producen aproximadamente 300-500 toneladas por extracción de la corteza de varias especies de quina. Alrededor del 40 % de la producción de quinina se utiliza para la preparación de productos farmacéuticos, mientras que el restante 60 % es utilizado por la industria alimentaria como el principio amargo de refrescos, como el agua tónica. La quinina se emplea para el tratamiento de la malaria en caso de resistencia a la cloroquina, mientras que la quinidina continúa prescribiéndose como antiarrítmico para regular el ritmo cardiaco.

Estrictamente, quinina y quinidina son diastereoisómeros, pero se suelen llamar pseudoenantiómeros porque solo la configuración de los átomos C8 y C9 son opuestas (Figura 6.1).

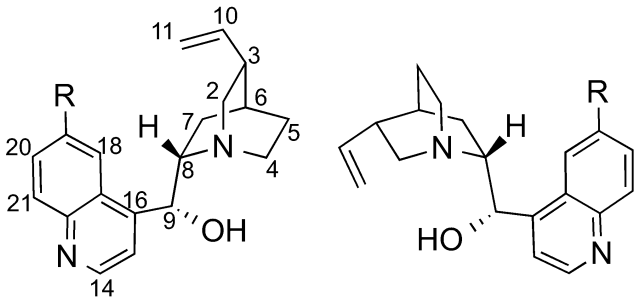


Figura 6.1: Estructura de las parejas de pseudoenantiómeros cinchonidina/cinchonine (R = H) y **QNN**/quinidine (R = OMe).

Alcaloides de cinchona como auxiliares quirales

La aplicación más interesante de los alcaloides de cinchona en química es su capacidad para promover transformaciones enantioselectivas, tanto en catálisis homogénea como heterogénea.[156, 157] Ya en 1912, Bredig y Fiske[158] observaron que el uso de quinina quinidina como catalizador en la reacción de adición del ácido cianhídrico a benzaldehido conducía a excesos enantioméricos, mas en sentidos opuestos, en las cianidrinas correspondientes. en el uso de los derivados de la cinchona en catálisis asimétrica ha aumentado considerablemente. Estos alcaloides fueron empleados posteriormente con éxito por Sharpless en el desarrollo de reacciones enantioselectivas.[159]

En general se ha encontrado que los alcaloides de cinchona y derivados son catalizadores enantioselectivos privilegiados que pueden actuar en una amplia gama de reacciones orgánicas. El éxito de los alcaloides de cinchona como catalizadores quirales en múltiples tipos de reacción se debe atribuir en buena parte a su alto grado de funcionalización. En general la funcionalidad de1 1,2-aminoalcohol se considera el principal responsable de la actividad catalítica mediante la formación de enlaces de hidrógeno.[159] Por otra parte el grupo metoxi es aceptor en enlaces de hidrógeno, pudiendo actuar de forma cooperativa con la función aminoalcohol[160] (Figura 6.2). Es por ello que el estudio estructural y conformacional de los alcaloides de cinchona tiene una gran relevancia, al estar el espacio conformacional adoptado por estos alcaloides en disolución fuertemente vinculado a su actividad como catalizadores enantioselectivos.

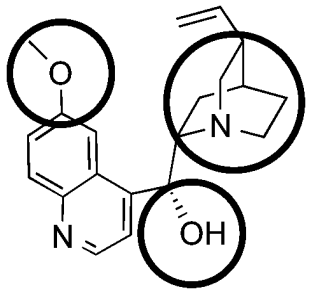


Figura 6.2: Sitios activos de la quinina: –OMe, –OH y la quinuclidina.

6.1.2 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO ESTRUCTURAL DE QNN

En 1950, Prelog y Hafliger dieron la configuración absoluta correcta.[161] En 1982 se estableció mediante cristalografía de rayos X la estructura molecular 3D y la conformación de la cinchonidina, que concuerda con la de su isómero óptico cinchonina.[162, 163]

La quinina presenta varios enlaces de tipo sp3-sp3 o sp3-sp2. Las combinaciones de los distintos rotámeros genera un amplio espacio conformacional. Tradicionalmente se han divido las conformaciones de quinina en dos familias, *open* y *closed*.[164, 165] En los confórmeros tipo *open* el nitrógeno quinuclidínico apunta lejos del anillo de quinolina mientras que en los tipo *closed* este nitrógeno apunta hacia dicho anillo. La conformación *closed* corresponde a una disposición de tipo *anti* ($\theta_{H9\text{-}C9\text{-}C8\text{-}H8} \approx 180º$) entre los hidrógenos H9 y H8 mientras que la conformación denominada *open* corresponde a cualquiera de las posibles conformaciones *gauche* ($\theta_{H9\text{-}C9\text{-}C8\text{-}H8} \approx +60º$ ó $-60º$). La rotación del enlace sp3-sp2 C9-C16 conduce a distintas disposiciones del anillo de quinolina tanto en las conformaciones *open* como en las *closed*.

Esta ambigüedad en la nomenclatura nos ha llevado a proponer una alternativa basada en la clasificación sistemática de las torsiones θ (H9-C9-C8-H8) y φ (C8-C9-C16-C17), donde los confórmeros se clasifican como *anti* (**A**), *syn* (**S**), *gauche*+ ($\theta \approx 60º$) (**G+**) o *gauche*– ($\theta \approx -60º$) (**G–**).

En 1989 Dijkstra y colaboradores investigaron el espacio conformacional de estos alcaloides mediante espectroscopía de RMN y cálculos de mecánica molecular.[164] Identificaron que las rotaciones en torno a los enlaces C8–C9 y C9–C16 son las más importantes para determinar el espacio conformacional de **QNN**, resultando en cuatro confórmeros de mínima energía, nombrados como *closed* (1), *closed* (2), *open* (1) y *open* (2) (Figura 6.3). Los cálculos de mecánica molecular sugerían que *open* (3) sería la conformación más estable en disolventes apolares. Por otra parte, cálculos *ab initio*,[166] sugerían que los confórmeros *closed* (1) y *closed* (2) se encuentran fuertemente estabilizados con respecto a *open* (3) en el caso de disolventes polares.[164, 165, 167-169]

Hasta la fecha, el estudio tal vez más detallado sobre la conformación de esta familia de alcaloides es el realizado por Baiker y colaboradores.[165] Mediante técnicas de metadinámica basadas en el método de Carr-Parrinello[170] los autores identificaron un total de once conformaciones para la molécula de cinchonidina. A partir del análisis cuantitativo de experimentos de tipo NOE, los autores encontraron que el espacio conformacional estaba

dominado por la forma denominada por ellos *open*(3) (**G–G–** en nuestra nomenclatura) en un 70 %, con contribuciones menores del 10 % de otras conformaciones.

Nuestra nomenclatura viene explicada en la sección Tabla 6.1 de este capítulo, donde se exponen nuestros resultados para la exploración del espacio conformacional de quinina.

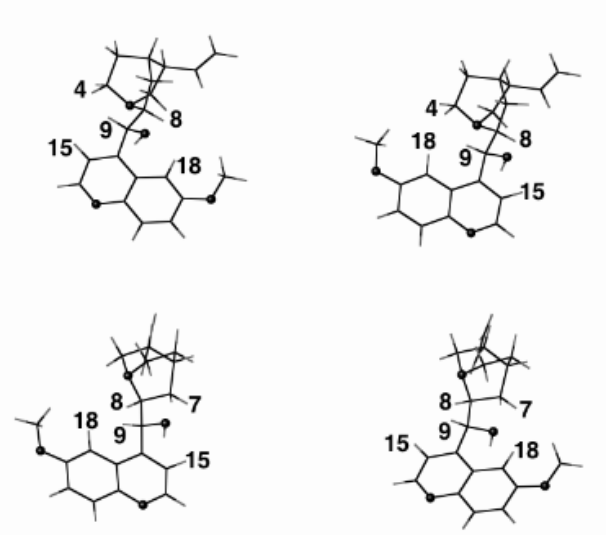


Figura 6.3: En las conformaciones *closed* (1) y *open* (4) el protón H9 apunta hacia el protón H15 de la quinolina, mientras que en los conformeros *closed* (2) y *open* (3) el mismo protón H9 apunta hacia el H18 de la quinolina.

Autoasociación de quinina en dímeros

Debido al carácter multifuncional de estos alcaloides, pueden asociarse en dímeros dependiendo de la concentración y temperatura.[171] La coexistencia de monómeros y dímeros de quinina en cloroformo fue estudiada mediante RMN.[172] Estos autores investigaron la dependencia de la concentración y la temperatura mediante el análisis de desplazamientos químicos, intensidades de NOE, y tiempos de relajación, estableciendo la estructura del dímero de quinina como un complejo π–π con anillos cuasi-paralelos (Figura 6.4).

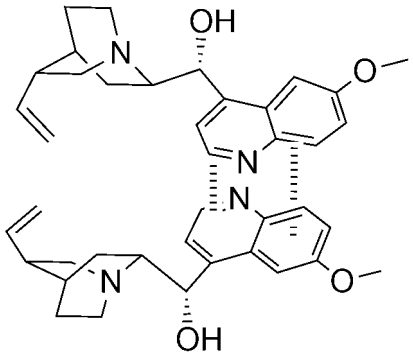


Figura 6.4: Conformación del dímero de quinina propuesta a partir de estudios de RMN.[172]

6.2 OBJETIVOS

- Identificar los confórmeros de **QNN** mayoritarios en disolución mediante RMN.
- Evaluar la utilidad de los RDC para resolver problemas conformacionales de esta complejidad.

6.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Exploración del espacio conformacional de quinina

La estructura general de quinina **QNN** consiste en dos anillos relativamente rígidos. Un anillo aromático llamada quinolina, y un anillo alifático bicíclico llamado quinuclidina, ambos conectados a un carbono que contiene un hidroxilo. En este último es poco probable que los grupos metilenos formen una conformación eclipsada. La tensión estérica se puede reducir por una pequeña torsión de los anillos del biciclo, permitiendo a los grupos metilenos adoptar conformaciones intermedias no completamente eclipsadas. Este giro puede tener lugar en dos direcciones diferentes, o hacia la derecha o hacia la izquierda, si se mira la quinuclidina frontalmente desde el átomo de nitrógeno. Puede apreciarse esa torsión de la **QNN** en la Figura 6.8.

En la determinación de la conformación de **QNN** los enlaces más importantes son el C8–C9 y el C9–C16, en el puente que une los dos anillos. Sus torsiones combinadas dan lugar a cuatro confórmeros diferentes (Figura 6.3), que se corresponden con las conformaciones de nuestra nomenclatura **G+** y **G–** (para C9–C16), y **A** y **G–** (para C8–C9), respectivamente (Figura 6.5 y Figura 6.6). Además, nosotros añadimos en el cálculo conformacional el confórmero **G+** de C8–C9, que tiene un ángulo diedro H9–C9–C8–H8 de – 80º.

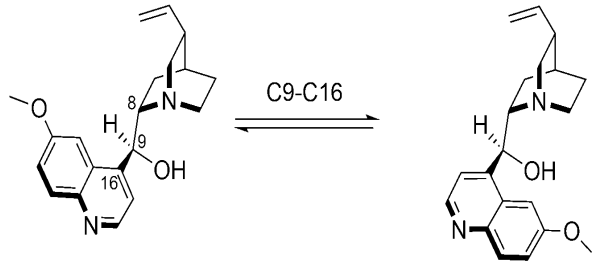


Figura 6.5: Rotación alrededor del enlace C9–C16. Confórmeros **G–** (izquierda) y **G+** (derecha).

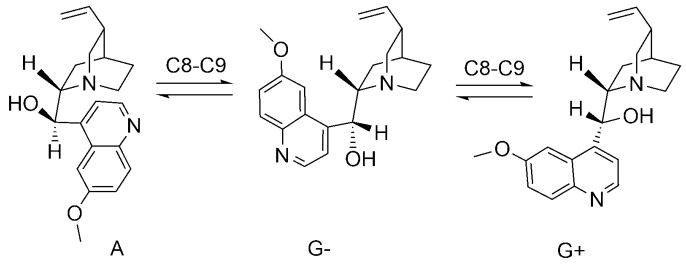


Figura 6.6: Rotación alrededor del enlace C8–C9. Para **QNN** y análogos siempre presentan configuración *S* y *R*, en los carbonos C8 y C9 respectivamente.

El confórmero más estable de mínima energía es el **G–G–**. Se ha observado que cuando se protona **QNN** se dificulta la rotación alrededor de los enlaces C8–C9 y C9–C16, favoreciendo las conformaciones **AG–** y **AG+** de **QNN**, que ahora quedan fuertemente estabilizadas en comparación con la **G–G–** .[166, 173]

Además de estas seis conformaciones hemos estudiado otras dos estructuras adicionales, que presentan un enlace de hidrógeno (*HB*) interno en las conformaciones **G+G–** y **G+G+**. De esta forma, el espacio conformacional de **QNN** lo comprenden ocho conformaciones diferentes; **AG–**, **AG+**, **G–G–**, **G–G+**, **G+G– HB**, **G+G– nHB**, **G+G+ HB**, **G+G+ nHB**. Los confórmeros de mínima energía se obtuvieron mediante mecánica molecular. Todas las geometrías de **QNN** fueron optimizadas al nivel M06[128] con parámetros para el $CDCl_3$. Los cálculos computacionales se llevaron a cabo en Gaussian09.[130] Las geometrías y las energías obtenidas a este nivel de cálculo se muestran en las Figura 6.7 y Tabla 6.1.

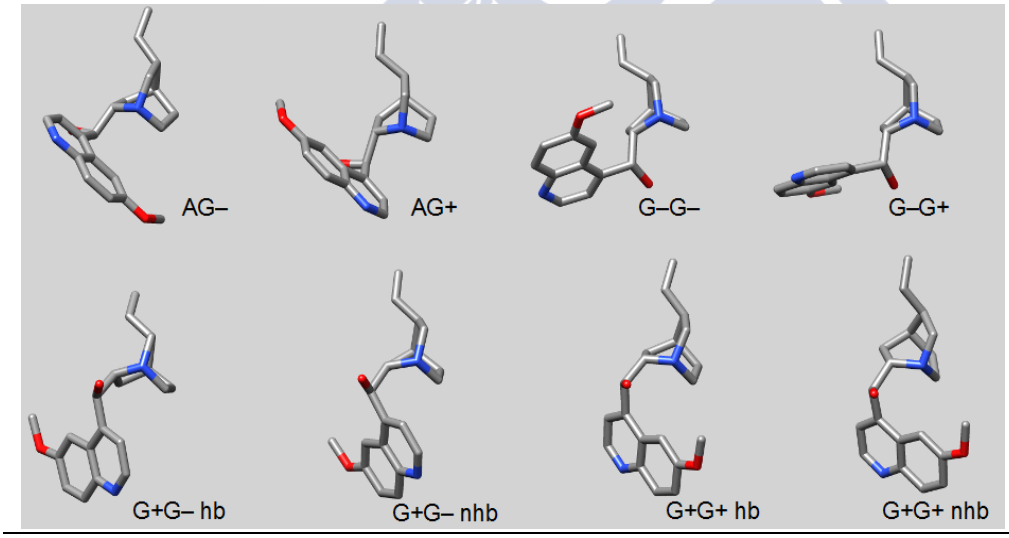


Figura 6.7: Conformaciones encontradas para quinina. Etiquetas: **hb**, formación de un enlace de hidrógeno entre el -OH y la quinuclidina; **nhb**, ausencia de tal enlace de hidrógeno.

Tabla 6.1: Energías (kcal/mol) y poblaciones (%) calculadas para las conformaciones de quinina.

Confórmero	$\Delta G_{298.15K}$ [a]	ΔE [b]	p / % [c]	Equivalencia
AG−	0.7	2.1	~5%	Closed (2)
AG+	0.7	1.6	~10%	Closed (1)
G−G−	0.0	0.0	~70%	Open (3)
G−G+	3.0	2.8		Open (4)
G+G− *HB*	0.6	1.1	~5%	Open(10)
G+G−	3.7	5.0		Open(5)
G+G+ *HB*	2.7	3.3		Open(11)
G+G+	3.1	4.5		Open(6)
AS	---	1.8	~10%	Closed(7)
G-S	---	2.6		Open(8)
G+S *HB*	---	7.0		Open(9)

[a] Energías al nivel M06(PCM/$CHCl_3$)/6-31+G**.
[b] Energías al nivel B3PW91/6-311G**.[165]
[c] Poblaciones determinadas mediante análisis de NOE.[165]

Si comparamos los resultados de nuestra búsqueda conformacional con el trabajo de Beiker, [165] se puede observar como principal diferencia la existencia de tres mínimos adicionales **AS**, **G−S**, y **G+S hb** en su caso, donde el anillo de quinolina adopta una disposición *syn*. Sin embargo, estos mínimos no fueron localizados en nuestro trabajo. Cuando se optimizó el confórmero **AS**, localizado manualmente al nivel M06, la optimización nos llevó al confórmero **AG−** (*closed*(2)). Creemos que los cálculos de Beiker penalizan en demasía la conformación **AG−**, lo que lleva a una preferencia por la conformación **AS**. Dado que **AG−** es más estable al nivel M06, la barrera de interconversión entre estas formas ha de ser muy pequeña y la conformación **AS** no existe como un punto estacionario al nivel M06. Un fenómeno similar acontece con las otras conformaciones de tipo *syn*. Estimamos probable que la diferencia apreciable en la energía relativa de estas conformaciones se deba a la inclusión de efectos de solvatación en nuestros cálculos, así como al tratamiento muy superior de los efectos de dispersión por parte del funcional M06.

6.3.1 Espectroscopía de RMN

Espectros isótropos

Todos los espectros isótropos fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker de 500 MHz. La asignación de **QNN** en $CDCl_3$ se hizo a partir de los espectros de ^{1}H, COSY, HSQC y HMBC. Los acoplamientos $^1J_{CH}$ (Tabla 6.2) se midieron en espectros F1-coup J-scaled BIRD HSQC (JSB-HSQC) y F2-coup CLIP HSQC.

Espectros orientados

La quinina (3 mg) se alineó en un gel compresible de PMMA/$CDCl_3$ con la ayuda de un pistón.[65, 67] Los acoplamientos $^1T_{CH}$ se midieron en espectros F1-coup J-scaled BIRD HSQC (JSB-HSQC) y F2-coup CLIP HSQC. Los RDC se calcularon como la diferencia $D = T - J$ y los RDC de metilenos se determinaron como promedio (semisuma), como se ha descrito en los capítulos anteriores (Tabla 6.2).

Tabla 6.2: Acoplamientos $^1J_{CH}$ y $^1D_{CH}$ de quinina.

Vector	$1J_{CH}$	$1D_{CH}$ [1]
C7–H7	129.6	−9.6
C3–H3	138.8	3.5
C4–H4a/b	138.4	−13.7
C2–H2a/b	138.0	15.5
C8–H8	135.4	36.0
C9–H9	143.4	29.7
C10–H10	150.7	13.4
C11–H11a/b	156.0	−0.5
C14–H14	178.2	63.6
C20–H20	162.0	24.3
C15–H15	162.7	25.9
C21–H21	163.0	29.2
C18–H18	158.1	28.4
C24–H24	144.3	−7.3
C6–H6	138.8	17.7
C5–H5	129.2	−0.2

[1] metilenos promediados como semisuma

Análisis de los RDC: anillo de quinuclidina

Una complicación adicional en el análisis es la flexibilidad adicional del anillo de quinuclidina. Se puede observar que la geometría de este fragmento es distinta en los diversos puntos estacionarios obtenidos, debido a que el sistema intenta minimizar las interacciones de CH eclipsados (Figura 6.8). Esto hace que al comparar el ajuste de confórmeros, una parte de la penalización en el factor de calidad se deba a las diferencias en el anillo de quinuclidina y no a las torsiones que nos interesan, C8-C9 y C9-C16. Efectivamente, cuando se ajustan únicamente los RDC correspondientes a este fragmento se obtienen factores de calidad distintos (Tabla 6.3). En principio creemos poco probable que la conformación del anillo quinuclidínico este fuertemente acoplada a la conformación del puente entre anillos C8-C9-C16, por lo que decidimos que una mejor alternativa para evitar la introducción de ruido estructural era forzar la geometría de quinuclidina a aquella presente en la estructura **G−G−** (Tabla 6.3). Aunque en principio se podría argumentar que esto podría resultar en un menor grado de discriminación, en el caso de que esta coordenada estuviese fuertemente acoplada, los RDC en el anillo de quinoleína y la unión C8-C9 debería ser suficentes para la discriminación de los diferentes rotámeros.

Tabla 6.3: Ajuste de los RDC a los confórmeros individuales de **QNN**, usando únicamente los RDC del anillo de quinuclidina. Se ha usado el modo de superposición ***super2*** (átomos pesados de anillo de quinuclidina). Q_C: factor de calidad del ajuste.

Confórmero	Qc
AG−	0.12
AG+	0.09
G−G−	0.04
G−G+	0.04
G+G− hb	0.19
G+G+ hb	0.20

Por tanto decidimos forzar, cada una de las conformaciones, el anillo de quinuclidina a una única geometría, aquella adoptada por el confórmero **G−G−**, mediante una optimización restringida en Gaussian09.

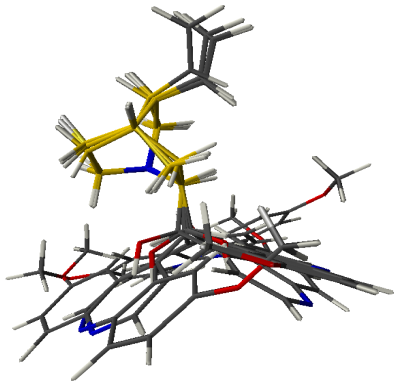


Figura 6.8: Superposición del anillo de quinuclidina en todos los confórmeros de **QNN**. Se han superpuesto los carbonos C13, C15, C16, C17, C18, C19, C20 y C21.

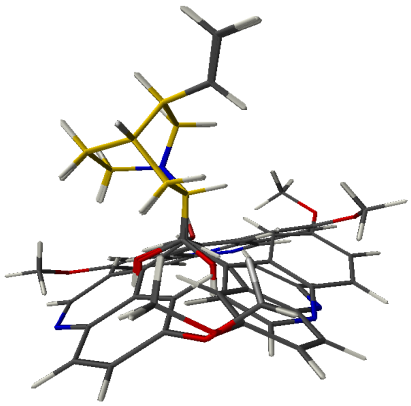


Figura 6.9: Superposición del anillo de quinuclidina en todos los confórmeros de **QNN** después de forzar la misma conformación en el anillo de quinuclidina. Se han superpuesto los mismos carbonos que en la figura anterior. Se aprecia que los CH equivalentes tienen la misma dirección en todos los isómeros.

En la Figura 6.8 se muestra la superposición del anillo de quinuclidina en los carbonos C13, C15, C16, C17, C18, C19, C20 y C21. En la Figura 6.9 después de forzar a los anillos de quinuclidina de todas las geometrías a que sean iguales a la **G−G−**.

En la tabla Tabla 6.4 comparamos los Q_C calculados para el anillo de quinuclidina antes y después de la optimización restringida. Como era de esperar los factores de calidad son casi idénticos después de la optimización.

Tabla 6.4: Ajuste de los confórmeros de quinina empleando únicamente los RDC del anillo de quinuclidina. Se muestran los factores de calidad Q_C de antes y después de la optimización restringida de las geometrías.

Confórmero	Código	Qc[a]	Qc[b]
AG−	**A1**	0.12	0.03
AG+	**A2**	0.09	0.03
G−G−	**B1**	0.04	0.04
G−G+	**B2**	0.04	0.03
G+G− hb	**C1**	0.19	0.07
G+G+ hb	**D1**	0.20	0.08

[a] Factor de calidad antes de la optimización restringida [b] Factor de calidad después de la optimización restringida

Decidimos por tanto usar estas nuevas conformaciones reoptimizadas para el análisis de los RDC de toda la molécula, lo que creemos elimina una parte de la ambigüedad en el tratamiento.

Análisis de RDC

Los RDC experimentales deben ajustarse a uno o varios modelos geométricos alternativos. La evaluación de la calidad del ajuste nos permite seleccionar la solución que mejor se ajusta a nuestros datos. Para el caso de la molécula de **QNN**, con nuestra búsqueda conformacional, consideramos el ajuste a modelos de un solo confórmero y a combinaciones de hasta 6 confórmeros en equilibrio. En este último caso, aplicando la aproximación del tensor único ya descrita en capítulos anteriores.
Para realizar el ajuste de los RDC experimentales se barajaron varias posibilidades:

- Se emplearon todos los RDC obtenidos, con los metilenos promediados.
- Se emplearon todos los RDC obtenidos, con los metilenos promediados, a excepción del C9, que es el puente entre las dos estructura rígidas.

Para aplicar la aproximación de tensor único empleamos tres diferentes tipos de superposiciones (Figura 6.10), que llamaremos:

- ***super1***: superposición todos los átomos pesados de la quinuclidina (C13, C15, C16, C17, C18, C19, C20 y C21).
- ***super2***: superposición de todos lo átomos pesados del anillo de quinolina (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11).
- ***super3***: superposición de todos lo átomos pesados exceptuando aquellos de los grupos metoxilo y vinilo.

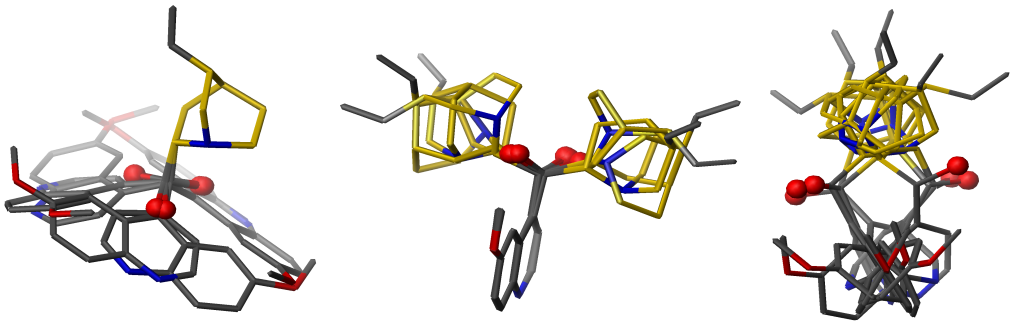


Figura 6.10: Modos de superposición de los confórmeros de **QNN**, empleados para la aproximación del tensor único. De izquierda a derecha; ***super1***, ***super2*** y ***super3***.

Resultados de los ajustes modelos de 1-6 confórmeros

A continuación se muestran las tablas con los datos de los ajustes modelos de N = 1-6 confórmeros de los RDC experimentales para las tres superposiciones con los metilenos promediados y con todos los RDC experimentales obtenidos (Tabla 6.5 a Tabla 6.7).

Tabla 6.5: Ajuste para la ***super1***.

			Super1						
N[a]	**Q_c** [b]	**AIC**[c]	**pA1**[d]	**pA2**[d]	**pB1**[d]	**pB2**[d]	**pC1**[d]	**pC2**[d]	*c.n.*[e]
1	0.496	962	1.00						6
1	0.520	1055		1.00					6
1	0.169	120			1.00				3
1	0.222	200				1.00			4
1	0.669	1742					1.00		2
1	0.498	969						1.00	2
2	0.168	122			0.97	0.03			3
2	0.168	122	0.02		0.98				6
2*	0.168	122			1.00	0.00			3
2*	0.168	122			1.00		0.00		3
2*	0.168	122		0.00	1.00				4
2	0.168	201	0.03		1.00				3
3	0.168	124	0.01		0.97			0.02	3
3*	0.168	124		0.00	0.97			0.03	3
4*	0.169	126	0.01		0.97		0.00	0.02	3
5*	0.169	127	0.01	0.00	0.97	0.00		0.02	4
6*	0.169	129	0.01	0.00	0.97	0.00	0.00	0.02	3

[a] *N*: número de confórmeros en la combinación. [b] Factor de calidad. [c] *Akaike Information Criterion*. [d] Poblaciones (%). [e] Número de condición.

* Convergen a una combinación menor

De acuerdo con la tabla Tabla 6.5, la optimización de las poblaciones usando la orientación relativa ***super1*** lleva en todos los casos a poblaciones de más del 95 % para el confórmero **G−G−** [*open* (3)]. En consecuencia, el AIC menor corresponde a una solución de un único confórmero.

Tabla 6.6: Ajuste para la ***super2***.

			Super2						
N[a]	**Q_c** [b]	**AIC**[c]	**pA1**[d]	**pA2**[d]	**pB1**[d]	**pB2**[d]	**pC1**[d]	**pC2**[d]	***c.n.***[e]
1	0.496	962	1.00						6
1	0.520	1055		1.00					6
1	0.169	120			1.00				3
1	0.222	200				1.00			4
1	0.669	1742					1.00		2
1	0.498	969						1.00	3
2	0.084	40	0.26		0.74				33
3	0.034	18			0.43	0.41	0.17		3
3	0.060	27	0.19	0.15	0.67				6
4	0.020	17	0.08		0.45	0.33	0.15		16
4	0.032	20		0.02	0.43	0.39	0.15		4
4*	0.034	20			0.43	0.41	0.17	0.00	32
4	0.039	22	0.12	0.16	0.60	0.13			
4*	0.059	30	0.19	0.15	0.69		0.00		5
5	0.014	19	0.08	0.05	0.46	0.29	0.12		32
5*	0.020	19	0.08		0.45	0.33	0.15	0.00	6
6*	0.014	21	0.08	0.05	0.46	0.29	0.12	0.00	11

[a] *N*: número de confórmeros en la combinación. [b] Factor de calidad. [c] *Akaike Information Criterion*. [d] Poblaciones (%). [e] Número de condición.

* Convergen a una combinación menor

En el caso del modelo de superimposición ***super2***, la optimización converge a una solución de cuatro conformaciones como mejor resultado (AIC=17) para una mezcla de las conformaciones **G−G−**, **G−G+** y **G+G−hb** en proporciones de 44, 33 y 15 % respectivamente, junto con una pequeña proporción del confórmero **AG−** (8 %) (Tabla 6.6). Sin embargo, la proximidad de una solución de solo tres conformaciones, donde no esta presente **AG−**, con un

AIC de 18, hace que la estimación de la presencia o no de esta cuarta conformación en el modelo dependa fuertemente de la incertidumbre usada en el análisis de AIC.

Tabla 6.7: Ajuste para la ***super3***.

			Super3						
N[a]	**Q_C** [b]	**AIC**[c]	**pA1**[d]	**pA2**[d]	**pB1**[d]	**pB2**[d]	**pC1**[d]	**pC2**	*c.n.*[e]
1	0.496	962	1.00						6
1	0.520	1055		1.00					6
1	0.169	120			1.00				3
1	0.222	200				1.00			3
1	0.669	1742					1.00		3
1	0.498	969						1.00	2
2	0.147	95			0.91	0.09			7
3	0.118	68		0.24		0.61		0.15	3
4	0.073	37		0.17		0.55	0.12	0.16	3
4	0.099	54		0.21	0.09	0.60		0.10	4
5	0.062	33		0.18	0.07	0.54	0.08	0.13	4
5*	0.073	39	0.00	0.17		0.55	0.12	0.16	3
6*	0.063	34	0.00	0.18	0.07	0.54	0.08	0.13	4

[a] *N*: número de confórmeros en la combinación. [b] Factor de calidad. [c] *Akaike Information Criterion*. [d] Poblaciones (%). [e] Número de condición.

* Convergen a una combinación menor

En el caso del modo de superimposición ***super3*** (Tabla Tabla 6.7) obtenemos como solución con menor AIC una combinación de cuatro conformaciones con un fuerte predominio de la conformación **G−G+** (*open*(4)).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

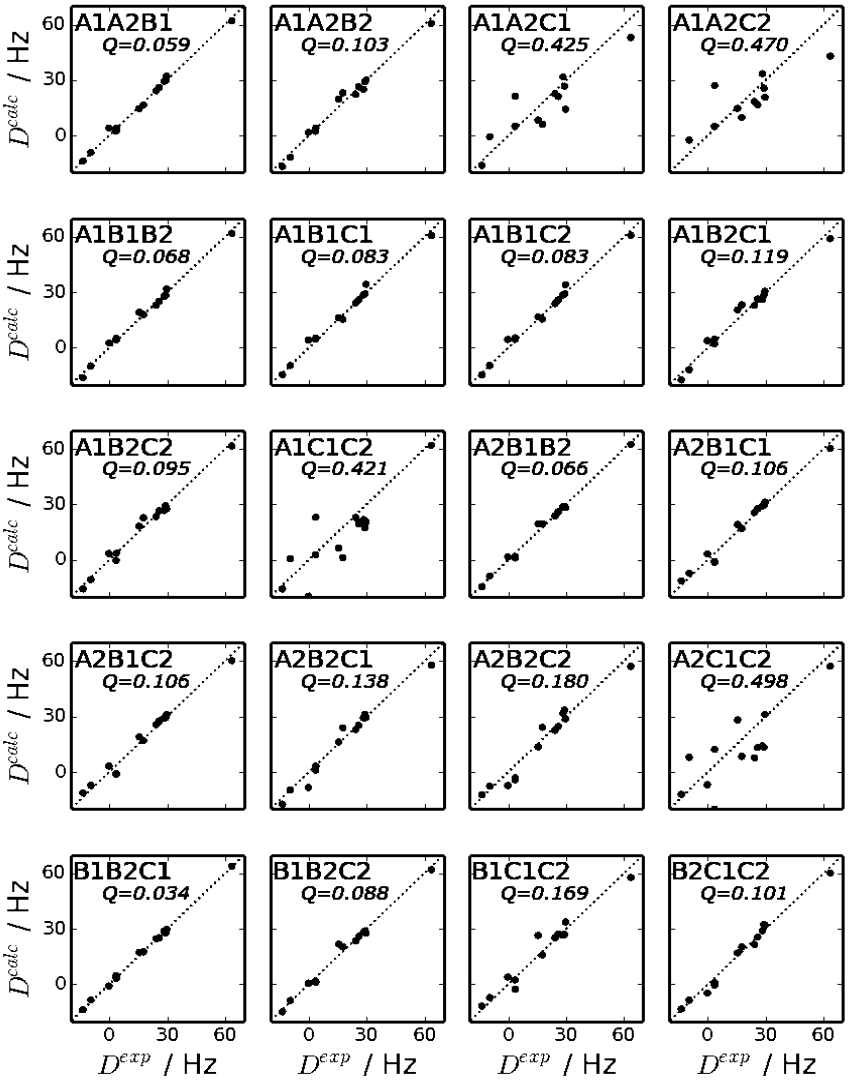


Figura 6.11: Dispersión D^{calc} frente a D^{exp} de la ***super2*** para combinaciones de 3 confórmeros.

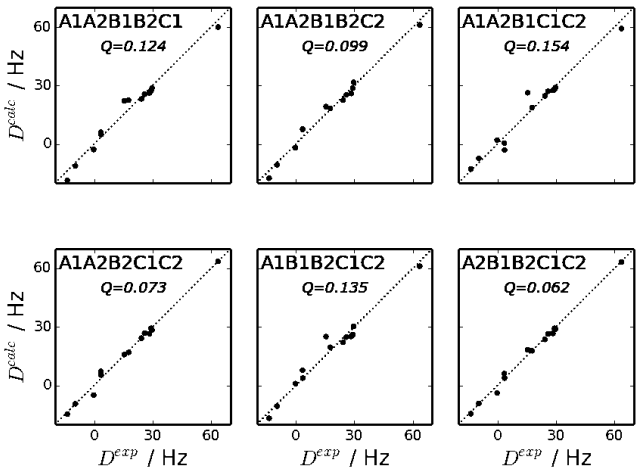


Figura 6.12: Dispersión D^{calc} frente a D^{exp} de la ***super3*** para combinaciones de 5 confórmeros.

En resumen, obtenemos tres resultados diferentes en función de la superposición que empleemos, de esta forma (Tabla 6.8 y Tabla 6.9);

- ***super1***: ajuste a un confórmero único **G-G-**
- ***super2***: ajuste a una mezcla de tres conformaciones con una predominancia de **G-G-** (> 40%).
- ***super3***: combinaciones de 4 ó 5 confórmeros con B2 (**G-G+**) > 50%

Vemos, por tanto, que la forma en que se superponen los confórmeros tiene relevancia en el análisis de RDC y, en consecuencia, sólo con RDC no podríamos determinar cuál es el mejor ajuste. En cuanto al Qc y el AIC, los valores que mejor se ajustan son los de la Tabla 6.6. En la Figura 6.11 se han representado la orientación de las tres superposiciones de **QNN**, ***super1***, ***super2*** y ***super3*** con sus respectivos tensores de alineamiento.

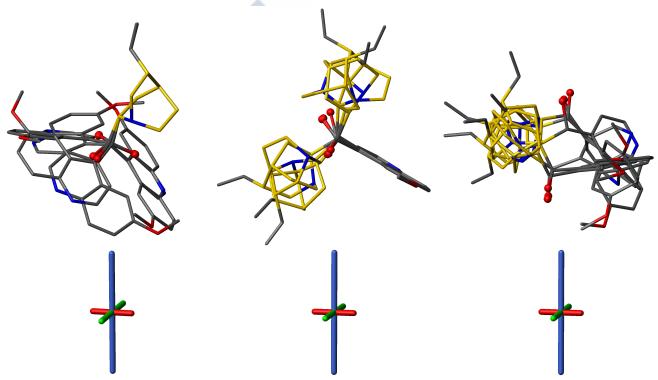


Figura 6.13: Orientación de ***super1***, ***super2*** y ***super3*** y sus tensores de alineamiento. Color de los ejes: X rojo, Y verde, Z azul.

Tabla 6.8: Resumen de los ajustes de RDC a los modos de orientación relativa ***super1***, ***super2*** y ***super3***.

			super1, 2 y 3						
N[1]	**Q_c** [2]	**AIC**[3]	**pA1**[4]	**pA2**[4]	**pB1**[4]	**pB2**[4]	**pC1**[4]	**pC2**[4]	**c.n.**[5]
2	0.168	122			0.97	0.03			3
2	0.168	122	0.02		0.98				6
2[a]	0.168	122			1.00	0.00			3
2[a]	0.168	122			1.00		0.00		3
2[a]	0.168	122		0.00	1.00				4
2	0.168	201	0.03		1.00				3
3	0.168	124	0.01		0.97			0.02	3
3[a]	0.168	124		0.00	0.97			0.03	3
3	0.034	18			0.43	0.41	0.17		3
3	0.060	27	0.19	0.15	0.67				6
4	0.020	17	0.08		0.45	0.33	0.15		16
4	0.032	20		0.02	0.43	0.39	0.15		4
4[a]	0.034	20			0.43	0.41	0.17	0.00	32
4	0.039	22	0.12	0.16	0.60	0.13			
4[a]	0.059	30	0.19	0.15	0.69		0.00		5
5	0.014	19	0.08	0.05	0.46	0.29	0.12		32
5[a]	0.020	19	0.08		0.45	0.33	0.15	0.00	6
4	0.073	37		0.17		0.55	0.12	0.16	3
4	0.099	54		0.21	0.09	0.60		0.10	4
5	0.062	33		0.18	0.07	0.54	0.08	0.13	4
5[a]	0.073	39	0.00	0.17		0.55	0.12	0.16	3

[1] N: número de confórmeros en la combinación. [2] Factor de calidad. [3] *Akaike Information Criterion*. [4] Poblaciones (%). [5] Número de condición.

[a] Convergen a una combinación menor

Tabla 6.9: Resultados de los ajustes para las tres superposiciones propuestas.

Super[a]	**N_{conf}**[b]	**pA1**[c]	**pA2**[c]	**pB1**[c]	**pB2**[c]	**pC1**[c]	**pC2**[c]
super1	2			> 95			
	3			> 95			
super2	3			> 40	< 40		
	4			> 40			
	5			> 40			
super3	4				> 50		
	5				> 50		

[a] Modo de superposición de los confórmeros. [b] N: número de confórmeros combinados. [c] Poblaciones (%).

El análisis de NOE cuantitativo realizado por Baiker y colaboradores[165] así como otros análisis anteriores mostraban una clara preponderancia de la forma **G–G–** *open*(3) con contribuciones pequeñas de otras conformaciones. Solo en el caso del modo de superimposición ***super1*** hemos obtenido un resultado coherente con estos estudios anteriores.

Lo arbitrario de los resultados con respecto al modo de superposición claramente demuestra la inaplicabilidad del método de tensor único en sistemas como quinina, donde el movimiento conformacional altera drásticamente la forma global de la molécula.

Los datos aquí adquiridos están siendo ahora analizados mediante una metodología completamente distinta basada en el uso de dinámicas moleculares con restricciones orientacionales.[174] Desafortunadamente, la metodología aún presenta problemas técnicos importantes, por lo no ha sido posible obtener conclusiones definitivas hasta la fecha.

6.4 Sección experimental

6.4.1 Preparación de muestras orientadas de quinina

La quinina se alineó con un gel comprimido de PMMA.[65, 67] Se pone en un tubo de RMN una pieza del polímero seco de unos 10 mm de longitud y se le añade el disolvente $CDCl_3$ (≈ 0.6 mL). La expansión del gel en la dimensión longitudinal se limita con un émbolo que hace presión hacia abajo. El gel comienza a hincharse hasta alcanzar su máxima longitud en unas horas. Manteniendo el émbolo presionado (debido a que el gel flota en $CDCl_3$) se mide su acoplamiento cuadrupolar para comprobar que el gel está orientado. A continuación se limpian los restos de monómero haciendo varios lavados con $CDCl_3$. Una vez lavado, se descarta el disolvente y se añaden una disolución de **QNN** (3 mg) en $CDCl_3$ (0.2 mL).

6.4.2 Espectroscopía de RMN

Todos los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Bruker Avance III 500 que opera a 500.13 MHz para ^{1}H, 125.23 MHz para ^{13}C y 62.25 MHz para ^{2}H. Los espectros se adquirieron a una temperatura de 298 K y se procesaron con los programas MestreNova y TopSpin.

Los acoplamientos C–H ($^1J_{CH}$ y $^1T_{CH}$) se midieron de espectros 2D J-Scaled HSQC *BIRD* (JSB-HSQC) acoplado en F1[145] y F2-coup CLIP HSQC.

J-Scaled HSQC *BIRD*: El experimento se adquirió como una matriz de 1024* (^{13}C) × 512 (^{1}H), donde N* se refiere a N pares de puntos complejos, y una anchura espectral de 10061 × 5000 Hz, respectivamente. Se acumularon 16 transientes por FID con un tiempo total de adquisición de 99 ms. Los espectros se procesaron aplicando una función de campana de seno cuadrado desplazada 90º en ambas dimensiones.

F2-coup CLIP HSQC: El experimento fue adquirido como una matriz de 256* (^{13}C) × 1024 (^{1}H), donde N* se refiere a N pares de complejos, y una anchura espectral de 4000 × 16349 Hz. Se acumularon 16 transientes por FID con un tiempo total de adquisición de 25 ms en la dimensión F1 y 1.0 s entre barridos. Para medir los RDC, los espectros se procesaron aplicando una función de campana de seno cuadrado desplazada 90º en ambas dimensiones, junto con predicción lineal de 2 kpt y llenado de ceros de 2 kpt en F2.

6.4.3 Cálculos computacionales de quinina

El espacio conformacional de quinina se exploró usando el campo de fuerzas MMFF94 y el conjunto de algoritmos tipo Monte Carlo GMMX en su implementación en el programa PCModel, Las geometrías obtenidas se optimizaron al a nivel M06[128] y un conjunto de bases 6–31+G** así como la rejilla *ultrafine* en Gaussian. La naturaleza de los puntos estacionarios y magnitudes termoquímicas se determinaron mediante computación analítica de las frecuencias vibracionales al nivel DFT. Para incluir efectos de la solvatación, se empleó el modelo PCM[113] en las estructuras ya optimizadas. Todos los cálculos computacionales se llevaron a cabo en Gaussian09.[130]

6.5 Conclusiones

Los resultados obtenidos en al análisis conformacional de quinina muestran que la aproximación de tensor único no es directamente aplicable a problemas donde el movimiento conformacional altera de forma drástica la forma global de la molécula analizada. El uso de diferentes modos de superposición lleva a distribuciones poblacionales muy distintas, evidenciado lo arbitrario de la aproximación en este caso. Futuras aproximaciones al problema deben basarse en el uso de técnicas multi-tensor[9] o métodos de dinámica molecular restringida.[174]

Conclusions

The main goal of this thesis was the application, validation, and extension, of the single-tensor approximation in the residual dipolar coupling based structural analysis of flexible molecules..

We showed here that the single-tensor approximation can be very useful for the analysis of molecules where the conformational change does not lead to drastic changes in global molecular shape as is the case of the 8-phenyl menthol molecule here studied. It was crucial for this analysis to extend the SVD equations for the treatment of symmetrical rotors as methyl or phenyl groups, as well as the possibility of using averaged data for methylene groups, a feature of F1-coupled experiments. Additionally we have tested a new procedure for the optimization of populations in SVD based analysis. This methodology proved to be successful for the conformational analysis of 8-phenylmenthol derivatives.

The application of these improved SVD analysis allowed us to easily determine the relative configuration for new organotin compounds obtained through a Diels-Alder reaction proving the applicability of RDCs for common organic chemistry structural problems.

Also These methodological improvements has allowed the development of highly automated procedures for the automatic determination of relative configuration in natural products as we demonstrate here for the case of retrorsine alkaloid. Even more, the use of new poly-HEMA gels allowed the measurement of RDCs in a single experiment simplifying the acquisition of the data. Finally, on the basis of the conformational and configurational information obtained through NMR analysis the absolute configuration can be easily determined through electronic circular dichroism analysis in molecules with suited cromophores as illustrated for retrorsine.

Finally, we should also conclude that the single-tensor approximation leads to wrong results in the conformational analysis of quinine where different superimposition modes led to dramatically different conformational distributions.This shows the necessity of further work to introduce methodological novelties for the analysis of molecules where the conformational change causes drastic changes in the ordering properties

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Bibliografía

[1] T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry, Vol. 27*, Elsevier, **2009**.

[2] E. E. Kwan, S. G. Huang. **Structural Elucidation with NMR Spectroscopy: Practical Strategies for Organic Chemists**. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2671-2688.

[3] W. F. Reynolds, R. G. Enríquez. **Choosing the Best Pulse Sequences, Acquisition Parameters, Postacquisition Processing Strategies, and Probes for Natural Product Structure Elucidation by NMR Spectroscopy**. *Journal of natural products* **2002**, *65*, 221-244.

[4] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn. **Nuclear Magnetic Resonance Spectral Assignments from Nuclear Overhauser Effects1**. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250-5251.

[5] R. M. Wenger, J. France, G. n. Bovermann, L. Walliser, A. Widmer, H. Widmer. **The 3D structure of a cyclosporin analogue in water is nearly identical to the cyclophilin-bound cyclosporin conformation**. *FEBS letters* **1994**, *340*, 255-259.

[6] Y. Theriault, T. M. Logan, R. Meadows, L. Yu, E. T. Olejniczak, T. F. Holzman, R. L. Simmer, S. W. Fesik. **Solution structure of the cyclosporin A/cyclophilin complex by NMR**. *Nature* **1993**, *361*, 88-91.

[7] S. El-Masry, Z. Mahmoud, M. Amer, A. J. Freyer, E. Valencia, A. Patra, M. Shamma. **(-)-Misramine: an unusual proaporphine alkaloid**. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 729-730.

[8] M. Martín-Pastor, C. A. Bush. **New Strategy for the Conformational Analysis of Carbohydrates Based on NOE and 13C NMR Coupling Constants. Application to the Flexible Polysaccharide of Streptococcus mitis J22**. *Biochemistry* **1999**, *38*, 8045-8055.

[9] H. Sun, U. M. Reinscheid, E. L. Whitson, E. J. d'Auvergne, C. M. Ireland, A. Navarro-Vázquez, C. Griesinger. **Challenge of Large-Scale Motion for Residual Dipolar**

Coupling Based Analysis of Configuration: The Case of Fibrosterol Sulfate A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14629-14636.

[10] C. M. Thiele, S. Berger. **Probing the Diastereotopicity of Methylene Protons in Strychnine Using Residual Dipolar Couplings**. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705-708.

[11] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler. **A Novel Method for the Determination of Stereochemistry in Six-Membered Chairlike Rings Using Residual Dipolar Couplings**. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786-1795.

[12] H. F. Azurmendi, M. F. Martín-Pastor, C. A. Bush. **Conformational studies of Lewis X and Lewis A trisaccharides using NMR residual dipolar couplings**. *Biopolymers* **2002**, 89-98.

[13] C. M. Thiele. **Residual Dipolar Couplings (RDCs) in Organic Structure Determination**. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5673-5685.

[14] A. Marx, C. Thiele. **Orientational Properties of Poly-gamma-benzyl-L-glutamate: Influence of Molecular Weight and Solvent on Order Parameters of the Solute**. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254-260.

[15] N. Tjandra, A. Bax. **Direct Measurement of Distances and Angles in Biomolecules by NMR in a Dilute Liquid Crystalline Medium**. *Science* **1997**, *278*, 1111-1114.

[16] J. H. Prestegard, H. M. Al-Hashimi, J. R. Tolman. **NMR structures of biomolecules using field oriented media and residual dipolar couplings**. *Q. Rev. Biophys.* **2000**, *33*, 371-424.

[17] A. Saupe, G. Englert. **High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Orientated Molecules**. *Phys. Rev. Lett.* **1963**, *11*, 462.

[18] J. Emsley, J. C. Lindon, *NMR Spectroscopy Using Liquid Crystal Solvents, Vol. Pergamon Press, New York.*, **1975**.

[19] J. R. Tolman. **Dipolar couplings as a probe of molecular dynamics and structure in solution**. *Current opinion in structural biology* **2001**, *11*, 532-539.

[20] M. Blackledge. **Recent progress in the study of biomolecular structure and dynamics in solution from residual dipolar couplings**. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 23-61.

[21] E. de Alba, N. Tjandra. **NMR dipolar couplings for the structure determination of biopolymers in solution**. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2002**, *40*, 175-197.

[22] A. Mangoni, V. F. Esposito, A. Randazzo. **Configuration assignment in small organic molecules via residual dipolar couplings**. *Chem. Commun.* **2003**, 154-155.

[23] D. Catalano, L. Di Bari, C. A. Veracini, G. N. Shilstone, C. Zannoni. **A maximum-entropy analysis of the problem of the rotameric distribution for substituted biphenyls studied by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in nematic liquid crystals**. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 3928-3935.

[24] F. Kramer, M. Deshmukh, H. Kessler, S. Glaser. **Residual dipolar coupling constants: An elementary derivation of key equations**. *Concepts Magn. Reson.* **2004**, *21A*, 10-21.

[25] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard. **Order Matrix Analysis of Residual Dipolar Couplings Using Singular Value Decomposition**. *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334-342.

[26] G. Cornilescu, A. Bax. **Measurement of Proton, Nitrogen, and Carbonyl Chemical Shielding Anisotropies in a Protein Dissolved in a Dilute Liquid Crystalline Phase**. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10143-10154.

[27] C. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevensson. **On the Treatment of Conformational Flexibility when Using Residual Dipolar Couplings for Structure Determination**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708-6712.

[28] D. Intelmann, G. F. Kummerlowe, G. F. Haseleu, N. F. Desmer, K. F. Schulze, R. F. Frohlich, O. F. Frank, B. F. Luy, T. Hofmann. **Structures of storage-induced transformation products of the beer's bitter principles, revealed by sophisticated NMR spectroscopic and LC-MS techniques**. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13047-13058.

[29] G. Kummerlöwe, B. Crone, M. Kretschmer, S. F. Kirsch, B. Luy. **Residual Dipolar Couplings as a Powerful Tool for Constitutional Analysis: The Unexpected Formation of Tricyclic Compounds**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2643-2645.

[30] H. Akaike. **A new look at the statistical model identification**. *IEEE Trans. Autom. Control* **1974**, *19*, 716-723.

[31] M. Erdélyi, E. d'Auvergne, A. Navarro-Vázquez, A. Leonov, C. Griesinger. **Dynamics of the Glycosidic Bond: Conformational Space of Lactose**. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9368-9376.

[32] I. Bertini, C. Luchinat, G. Parigi. **Magnetic susceptibility in paramagnetic NMR**. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2002**, *40*, 249-273.

[33] A. A. Bothner-By, in *Encyclopedia of NMR, Vol. D.M. Grant, R. Morris.;*, John Wiley & Sons, Inc. New York.;, (eds D.M. Grant and R. Morris), **1996**.

[34] U. Fleischer, W. Kutzelnigg, P. Lazzeretti, V. Muehlenkamp. **IGLO Study of Benzene and Some of Its Isomers and Related Molecules. Search for Evidence of the Ring Current Model**. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5298-5306.

[35] N. Suryaprakash. **Structure of molecules by NMR spectroscopy using liquid crystal solvents**. *Concepts Magn. Reson.* **1998**, *10*, 167-192.

[36] I. Bertini, P. Turano, A. J. Vila. **Nuclear magnetic resonance of paramagnetic metalloproteins**. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2833-2932.

[37] I. Bertini, C. Luchinat, G. Parigi, R. Pierattelli. **NMR Spectroscopy of Paramagnetic Metalloproteins**. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1536-1549.

[38] I. Bertini, C. Luchinat, G. Parigi, R. Pierattelli. **Perspectives in paramagnetic NMR of metalloproteins**. *Dalton Transactions* **2008**, 3782-3790.

[39] A. Mallagaray, A. Canales, G. Dominguez, J. Jiménez-Barbero, J. Perez-Castells. **A rigid lanthanide binding tag for NMR structural analysis of carbohydrates**. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7179-7181.

[40] S. Yamamoto, T. Yamaguchi, M. Erdélyi, C. Griesinger, K. Kato. **Paramagnetic Lanthanide Tagging for NMR Conformational Analyses of N-Linked Oligosaccharides**. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9280-9282.

[41] B. Deloche, E. T. Samulski. **Short-range nematic-like orientational order in strained elastomers: a deuterium magnetic resonance study**. *Macromolecules* **1981**, *14*, 575-581.

[42] J. H. Prestegard, B. C. M. Fau, A. I. Kishore. **Residual dipolar couplings in structure determination of biomolecules**. *Chem. Rev.* **2004**.

[43] G. M. Clore, M. R. Starich, A. M. Gronenborn. **Measurement of Residual Dipolar Couplings of Macromolecules Aligned in the Nematic Phase of a Colloidal Suspension of Rod-Shaped Viruses**. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10571-10572.

[44] M. R. Hansen, L. F. Mueller, A. Pardi. **Tunable alignment of macromolecules by filamentous phage yields dipolar coupling interactions**. *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 106 -1064.

[45] M. Martín-Pastor, A. Canales, F. Corzana, J. L. Asensio, J. Jiménez-Barbero. **Limited Flexibility of Lactose Detected from Residual Dipolar Couplings Using Molecular Dynamics Simulations and Steric Alignment Methods**. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3589-3595.

[46] A. Canales, J. Jiménez-Barbero, M. Martín-Pastor. **Review: use of residual dipolar couplings to determine the structure of carbohydrates**. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S80-S85.

[47] P. Trigo-Mouriño, R. Santamaría-Fernández, V. M. Sánchez-Pedregal, A. Navarro-Vázquez. **Conformational Analysis of an Isoquinolinium Hydrochloride in Water Using Residual Dipolar Couplings**. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3101-3104.

[48] I. Uematsu, Y. Uematsu, in *Liquid Crystal Polymers I* (Ed.: B. H. Springer- Verlag), Springer Berlin Heidelberg, **2005**, p. 37,Äì73.

[49] P. Doty, A. M. Holtzer, J. H. Bradbury, E. R. Blout. **Polypeptides. II. The configuration of polymers of Œ≥-benzyl-L-glutamate in solution**. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4493-4494.

[50] K. Czarniecka, E. T. Samulski. **Polypeptide liquid crystals: a deuterium NMR study**. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1981**, *63*, 205-214.

[51] C. Aroulanda, M. F. Sarfati, J. F. Courtieu, P. Lesot. **Investigation of the enantioselectivity of three polypeptide liquid-crystalline solvents using NMR spectroscopy**. *Enantiomer* **2001**, *6*, 281-287.

[52] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu. **Measurement and Analysis of the Molecular Ordering Tensors of Two Enantiomers Oriented in a Polypeptide Liquid Crystalline System**. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 14871-14875.

[53] C. M. Thiele, W. C. Pomerantz, N. L. Abbott, S. H. Gellman. **Lyotropic liquid crystalline phases from helical small beta]-peptides as alignment media**. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 502-504.

[54] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin. **Polyguanidines as Chiral Orienting Media for Organic Compounds**. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342-10346.

[55] M. Dama, S. Berger. **Polyisocyanides As a New Alignment Medium To Measure Residual Dipolar Couplings for Small Organic Molecules**. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241-243.

[56] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin. **Polyacetylenes as Enantiodifferentiating Alignment Media**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8334-8338.

[57] C. M. Thiele. **Simultaneous Assignment of All Diastereotopic Protons in Strychnine Using RDCs: PELG as Alignment Medium for Organic Molecules**. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403-7413.

[58] R. Tycko, F. J. Blanco, Y. Ishii. **Alignment of Biopolymers in Strained Gels: A New Way To Create Detectable Dipole Dipole Couplings in High-Resolution Biomolecular NMR**. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9340-9341.

[59] H.-J. r. Sass, G. Musco, S. J. Stahl, P. T. Wingfield, S. Grzesiek. **Solution NMR of proteins within polyacrylamide gels: Diffusional properties and residual alignment by mechanical stress or embedding of oriented purple membranes**. *J. Biomol. NMR* **2000**, *18*, 303-309.

[60] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler. **An Easy and Scalable Method for the Partial Alignment of Organic Molecules for Measuring Residual Dipolar Couplings**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092-1094.

[61] C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil. **Residual Dipolar Couplings (RDCs) Analysis of Small Molecules Made Easy: Fast and Tuneable Alignment by Reversible Compression/Relaxation of Reusable PMMA Gels**. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3622-3626.

[62] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy. **Stretched Poly(dimethylsiloxane) Gels as NMR Alignment Media for Apolar and Weakly Polar Organic Solvents: An Ideal Tool for Measuring RDCs at Low Molecular Concentrations**. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690-14691.

[63] J. C. Freudenberger, S. Knor, K. Kobzar, D. Heckmann, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy. **Stretched Poly(vinyl acetate) Gels as NMR Alignment Media for the Measurement of Residual Dipolar Couplings in Polar Organic Solvents**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 423-426.

[64] G. Kummerlöwe, J. r. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy. **Stretched Poly(acrylonitrile) as a Scalable Alignment Medium for DMSO**. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080-6081.

[65] R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski. **Stretched Poly(methyl methacrylate) Gel Aligns Small Organic Molecules in Chloroform. Stereochemical Analysis and Diastereotopic Proton NMR Assignment in Ludartin Using Residual Dipolar Couplings and 3J Coupling Constant Analysis**. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840-848.

[66] K. Kobzar, H. Kessler, B. Luy. **Stretched Gelatin Gels as Chiral Alignment Media for the Discrimination of Enantiomers by NMR Spectroscopy**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3145-3147.

[67] P. Haberz, J. Farjon, C. Griesinger. **A DMSO-Compatible Orienting Medium: Towards the Investigation of the Stereochemistry of Natural Products**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 427-429.

[68] B. Luy, K. Kobzar, S. Kn√∂r, J. Furrer, D. Heckmann, H. Kessler. **Orientational Properties of Stretched Polystyrene Gels in Organic Solvents and the Suppression of Their Residual 1H NMR Signals**. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6459-6465.

[69] M. Rückert, G. Otting. **Alignment of Biological Macromolecules in Novel Nonionic Liquid Crystalline Media for NMR Experiments**. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7793-7797.

[70] G. Kummerlöwe, S. Knor, A. O. Frank, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy. **Deuterated polymer gels for measuring anisotropic NMR parameters with strongly reduced artefacts**. *Chem. Commun.* **2008**, 5722-5724.

[71] G. Kummerlöwe, B. Luy. **CHAPTER 4 - Residual Dipolar Couplings for the Configurational and Conformational Analysis of Organic Molecules**. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2009**, *68*, 193-232.

[72] R. R. Gil. **Constitutional, Configurational, and Conformational Analysis of Small Organic Molecules on the Basis of NMR Residual Dipolar Couplings**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7222-7224.

[73] M. Martín-Pastor, C. A. Bush. **Refined structure of a flexible heptasaccharide using 1H-13C and 1H-1H NMR residual dipolar couplings in concert with NOE and long range scalar coupling constants**. *J. Biomol. NMR* **2001**, *19(2)*, 125-139.

[74] M. Schmidt, H. Sun, P. Rogne, G. K. E. Scriba, C. Griesinger, L. T. Kuhn, U. M. Reinscheid. **Determining the Absolute Configuration of (+)-Mefloquine HCl, the Side-Effect-Reducing Enantiomer of the Antimalaria Drug Lariam**. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3080-3083.

[75] P. Trigo-Mouriño, M. C. de la Fuente, R. R. Gil, V. M. Sánchez-Pedregal, A. Navarro-Vázquez. **Conformational Analysis of the Anti-obesity Drug Lorcaserin in Water:**

How To Take Advantage of Long-Range Residual Dipolar Couplings. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14989-14997.

[76] P. Trigo-Mouriño, A. Navarro-Vázquez, J. Ying, R. R. Gil, A. Bax. **Structural Discrimination in Small Molecules by Accurate Measurement of Long-Range Proton?Carbon NMR Residual Dipolar Couplings**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7576-7580.

[77] G. Bodenhausen, D. J. Ruben. **Natural abundance nitrogen-15 NMR by enhanced heteronuclear spectroscopy**. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *69*, 185-189.

[78] P. K. Mandal, A. Majumdar. **A comprehensive discussion of HSQC and HMQC pulse sequences**. *Concepts Magn. Reson.* **2004**, *20A*, 1-23.

[79] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy. **The CLIP/CLAP-HSQC: Pure absorptive spectra for the measurement of one-bond couplings**. *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314-322.

[80] P. Nolis, J. F. l. Espinosa, T. Parella. **Optimum spin-state selection for all multiplicities in the acquisition dimension of the HSQC experiment**. *J. Magn. Reson.* **2006**, *180*, 39-50.

[81] J. R. Tolman, J. H. Prestegard. **Measurement of Amide15N,Äì1H One-Bond Couplings in Proteins Using Accordion Heteronuclear-Shift-Correlation Experiments**. *J. Magn. Reson., Ser B* **1996**, *112B*, 269-274.

[82] K. Fehér, S. Berger, K. E. Kövér. **Accurate determination of small one-bond heteronuclear residual dipolar couplings by F1 coupled HSQC modified with a G-BIRD(r) module**. *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 340-346.

[83] J. Furrer, M. John, H. Kessler, B. Luy. **J-Spectroscopy in the presence of residual dipolar couplings: determination of one-bond coupling constants and scalable resolution**. *J. Biomol. NMR* **2007**, *37*, 231-243.

[84] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis. **Determination of the Relative Configuration of a Five-Membered Lactone from Residual Dipolar Couplings**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455-4460.

[85] L. Verdier, P. F. Sakhaii, M. F. Zweckstetter, C. Griesinger. **Measurement of long range H,C couplings in natural products in orienting media: a tool for structure elucidation of natural products**. *J. Magn. Reson.* **2003**, *163 (2)*, 353-359.

[86] K. Kobzar, B. Luy. **Analyses, extensions and comparison of three experimental schemes for measuring (nJCH¬†+¬†DCH)-couplings at natural abundance**. *J. Magn. Reson.* **2007**, *186*, 131-141.

[87] C. Aroulanda, B. Valérie, G. Francois, J. Courtieu, D. Merlet. **Weakly Oriented Liquid-Crystal NMR Solvents as a General Tool to Determine Relative Configurations**. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536-4539.

[88] J. D. Snider, E. Troche-Pesqueira, S. R. Woodruff, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil. **New strategy for RDC-assisted diastereotopic proton assignment using a**

combination of J-scaled BIRD HSQC and J-scaled BIRD HMQC/HSQC. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S86-S91.

[89] B. Luy. **Distinction of enantiomers by NMR spectroscopy using chiral orienting media**. *J. Indian Inst. Sci.* **2010**, *90*, 119,Äì131.

[90] I. Canet, J. Courtieu, A. Loewenstein, A. Meddour, J. M. Pechine. **Enantiomeric analysis in a polypeptide lyotropic liquid crystal by deuterium NMR**. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6520-6526.

[91] C. Aroulanda, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu. **Structural Ambiguities Revisited in Two Bridged Ring Systems Exhibiting Enantiotopic Elements, Using Natural Abundance Deuterium NMR in Chiral Liquid Crystals**. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107A*, 10911-10918.

[92] V. M. Marathias, G. J. Tawa, I. Goljer, A. C. Bach. **Stereochemical identification of (R)- and (S)-ibuprofen using residual dipolar couplings, NMR, and modeling**. *Chirality* **2007**, *19*, 741-750.

[93] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler. **The absolute sign of J coupling constants determined using the order matrix calculation**. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 962-967.

[94] E. E. Burnell, C. A. de Lange. **Effects of interaction between molecular internal motion and reorientation on NMR of anisotropic liquids**. *J. Magn. Reson. (1969)* **1980**, *39*, 461-480.

[95] J. W. Emsley, G. R. Luckhurst, C. P. Stockley. **A Theory of Orientational Ordering in Uniaxial Liquid Crystals Composed of Molecules with Alkyl Chains**. *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1982**, *381*, 117-138.

[96] B. Stevensson, D. Sandstrom, A. Maliniak. **Conformational distribution functions extracted from residual dipolar couplings: A hybrid model based on maximum entropy and molecular field theory**. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 2738-2746.

[97] A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger. **Stereochemistry of Sagittamide A from Residual Dipolar Coupling Enhanced NMR**. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114-15115.

[98] A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger. **RDC-Enhanced NMR Spectroscopy in Structure Elucidation of Sucro-Neolambertellin**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032-2034.

[99] E. J. Corey, H. E. Ensley. **Preparation of an optically active prostaglandin intermediate via asymmetric induction**. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908-6909.

[100] D. L. Comins, R. R. Goehring, S. P. Joseph, S. O'Connor. **Asymmetric synthesis of 2-alkyl(aryl)-2,3-dihydro-4-pyridones by addition of Grignard reagents to chiral 1-acyl-4-methoxypyridinium salts**. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574-2576.

[101] S. Ye, Y. Tang, L.-X. Dai. **Highly Diastereoselective Synthesis of Vinylcyclopropane Derivatives with (-)-8-Phenylmenthol as Chiral Auxiliary**. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5717-5722.

[102] J. Runsink, H. Koch, A. Nehrings, H.-D. Scharf, E. Nowack, T. Hahn. **Chiral induction in photochemical reactions. Part 4. Conformational analysis and crystal structure of (-)-8-phenylmenthyl [(-)-(1R,2S,5R)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexyl] phenylglyoxylates: their face-differentiating effect in photochemical oxetane formation**. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 49-55.

[103] D. M. Grant, B. V. Cheney. **Carbon-13 magnetic resonance. VII. Steric perturbation of the carbon-13 chemical shift**. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5315-5318.

[104] M. Zweckstetter. **NMR: prediction of molecular alignment from structure using the PALES software**. *Nat. Protoc.* **2008**, *3*, 679-690.

[105] H. Valafar, J. H. Prestegard. **REDCAT: a residual dipolar coupling analysis tool**. *J. Magn. Reson.* **2004**, *167*, 228-241.

[106] J. Meiler, W. F. Peti, C. Griesinger. **DipoCoup: A versatile program for 3D-structure homology comparison based on residual dipolar couplings and pseudocontact shifts**. *J. Biomol. NMR* **2000**.

[107] M. Ottiger, A. Bax. **How Tetrahedral Are Methyl Groups in Proteins? A Liquid Crystal NMR Study**. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4690-4695.

[108] The lmift library was used for the Lm step. http//messen-undeuten.de/lmift, accesed July. **2008**.

[109] Program Mspin. http://www.mestrelab.com, accessed January. **2009**.

[110] V. M. Sánchez-Pedregal, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez. **Residual Dipolar Couplings of Freely Rotating Groups in Small Molecules. Stereochemical Assignment and Side-Chain Conformation of 8-Phenylmenthol**. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1471-1474.

[111] A. D. Becke. **Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange**. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

[112] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr. **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density**. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785.

[113] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, M. J. Frisch. **Solvent Effects. 5. Influence of Cavity Shape, Truncation of Electrostatics, and Electron Correlation on ab Initio Reaction Field Calculations**. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16098-16104.

[114] J. K. Whitesell, J. N. Younathan, J. R. Hurst, M. A. Fox. **Photophysical probes of intramolecular interactions responsible for asymmetric induction**. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5499-5503.

[115] K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay. **Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations**. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251-8260.

[116] A. J. Cohen, N. C. Handy. **Assessment of exchange correlation functionals**. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *316*, 160-166.

[117] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof. **Generalized Gradient Approximation Made Simple**. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.

[118] Y. Zhang, A. Wu, X. Xu, Y. Yan. **OPBE: A promising density functional for the calculation of nuclear shielding constants**. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *421*, 383-388.

[119] M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci, J. Tomasi. **Ab initio study of ionic solutions by a polarizable continuum dielectric model**. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253-260.

[120] M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone. **New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution**. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 43-54.

[121] SciPy: Open Source Scientific Tools for Python. http://www.scipy.org. **2001**.

[122] SciPy: Open Source Scientific Tools for Python. http://www.scipy.org/. **2013**.

[123] NumPy: Open Numerical Python. http://numpy.scipy.org/. **2013**.

[124] N. O'Boyle, M. Banck, C. James, C. Morley, T. Vandermeersch, G. Hutchison. **Open Babel: An open chemical toolbox**. *J. Cheminform.* **2011**, *3*, 33.

[125] The Open Babel Package, version 2.3.1. http://openbabel.org. **2013**.

[126] M. J. D. Powell. **An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives**. *The Computer Journal* **1964**, *7*, 155-162.

[127] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar. **Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions**. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, *2*, 364-382.

[128] Y. Zhao, D. Truhlar. **The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals**. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215-241.

[129] F. Jensen. **Basis Set Convergence of Nuclear Magnetic Shielding Constants Calculated by Density Functional Methods**. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4*, 719-727.

[130] R. A. F. M. J. Gaussian, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T.

Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, 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, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, ñ. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. G. I. W. C. T. Fox.

[131] Y. Zhao, D. G. Truhlar. **A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions**. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101-194118.

[132] F. Jensen. **The effect of different density functional methods on basis set parameters**. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *402*, 510-513.

[133] J. A. Marshall. **Chiral Allylic and Allenic Stannanes as Reagents for Asymmetric Synthesis**. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31-48.

[134] U. K. Roy, S. Roy. **Making and Breaking of Sn-C and In-C Bonds in Situ: The Cases of Allyltins and Allylindiums**. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2472-2535.

[135] P. G. Cozzi, P. Orioli, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi. **Enantioselective allylation of aldehydes promoted by chiral zinc bis(oxazoline) complexes**. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 145-148.

[136] J. W. Faller, D. W. I. Sams, X. Liu. **Catalytic Asymmetric Synthesis of Homoallylic Alcohols:√¢,Ç¨,Ä∞ Chiral Amplification and Chiral Poisoning in a Titanium/BINOL Catalyst System**. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217-1218.

[137] R. A. Ocampo, J. Scoccia, A. R. Costantino, M. G. M. Schneider, D. É. o. C. Gerbino, A. E. Zu√É¬±iga, M. Pereyra, L. C. Koll, S. D. Mandolesi. **Efficient asymmetric TADDOLs-organocatalyzed cycloaddition for the synthesis of allyltin derivatives**. *Catal. Commun.* **2015**, *58*, 209-214.

[138] A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal. **Axially Chiral Biaryl Diols Catalyze Highly Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reactions through Hydrogen Bonding**. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337.

[139] W. Jorgensen, D. Maxwell, J. Tirado-Rives. **Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids**. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11225-11236.

[140] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still. **Macromodel an integrated software system for modeling organic and bioorganic molecules using molecular mechanics**. *JJ. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.

[141] L. Braunschweiler, R. R. Ernst. **Coherence transfer by isotropic mixing: Application to proton correlation spectroscopy**. *J. Magn. Reson.* **1983**, *53*, 521-528.

[142] D. G. Davis, A. Bax. **Assignment of complex proton NMR spectra via two-dimensional homonuclear Hartmann-Hahn spectroscopy**. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2820-2821.

[143] M. R. MestReNova Suite, **2013**.

[144] A. Navarro-Vázquez. **MSpin-RDC. A program for the use of residual dipolar couplings for structure elucidation of small molecules**. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S73‚ÄìS79.

[145] C. M. Thiele, W. Bermel. **Speeding up the measurement of one-bond scalar (1J) and residual dipolar couplings (1D) by using non-uniform sampling (NUS)**. *J. Magn. Reson.* **2012**, *216*, 134-143.

[146] J. Robertson, K. Stevens. **Pyrrolizidine alkaloids**. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1721-1788.

[147] M. M. Fashe, R. O. Juvonen, A. Petsalo, M. Rahnasto-Rilla, S. Auriola, P. Soininen, J. Veps√É¬§l√É¬§inen, M. Pasanen. **Identification of a New Reactive Metabolite of Pyrrolizidine Alkaloid Retrorsine: (3H-Pyrrolizin-7-yl)methanol**. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1950-1957.

[148] H. Stoeckli-Evans. **Retrorsine hydrobromide ethanol solvate: a pyrrolizidine alkaloid**. *Acta Cryst.* **1979**, *B35*, 2798-2800.

[149] I. M. Skvortsov. **Cis-trans-conversion of the bicycle in pyrrolizidines: The effect of the preferred conformations on the properties of the bases and the thermodynamics of conformational transformation of the ring fusion type. (Review)**. *Chem Heterocycl Compd* **2006**, *42*, 1247-1266.

[150] J. G. Buchanan, G. Singh, R. H. Wightman. **An enantiospecific synthesis of (+)-retronecine and related alkaloids**. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1984**, 1299-1300.

[151] E. Troche-Pesqueira, R. R. Gil, A. Navarro-Vázquez. **Automatic determinationof 3D structure of organic molecules using Residual Dipolar Couplins**. *Submitted*.

[152] T. A. Halgren. **Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94**. *JJ. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490-519.

[153] G. E. Martin, H. B. D. Fau, K. A. Blinov. **HSQC-1,1-ADEQUATE and HSQC-1,n-ADEQUATE: enhanced methods for establishing adjacent and long-range 13C-13C connectivity networks**. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74(11)*, 2400-2407.

[154] LigPrep, version 2.9 ed., Schrödinger, LLC, New York, NY, **2014**.

[155] S. K. Kearsley. **On the orthogonal transformation used for structural comparisons**. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1989**, *45*, 208-210.

[156] B. List. **Introduction: Organocatalysis**. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5415.

[157] K. N. Houk, B. List. **Asymmetric Organocatalysis**. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487-487.

[158] G. Bredig, P. S. Fiske. **Asymmetric synthesis caused by catalysts**. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7-23.

[159] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless. **Catalytic Asymmetric Dihydroxylation**. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

[160] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen. **Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis**. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.

[161] V. Prelog, O. Häfliger. **Über China-Alkaloide. 9. Mitteilung. Über den Einfluss der Konfiguration auf die Basizität und über die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9**. *HeIv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2021-2029.

[162] B. J. Oleksyn. **The alkaloid cinchonidine**. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci* **1982**, *B38*, 1832-1834.

[163] T. S. Kaufman, E. A. R√∫veda. **The Quest for Quinine: Those Who Won the Battles and Those Who Won the War**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854-885.

[164] G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless. **Conformational study of cinchona alkaloids. A combined NMR, molecular mechanics and x-ray approach**. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069-8076.

[165] A. Urakawa, D. M. Meier, H. Ruegger, A. Baiker. **Conformational Behavior of Cinchonidine Revisited: A Combined Theoretical and Experimental Study**. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7250-7255.

[166] T. Bürgi, A. Baiker. **Conformational Behavior of Cinchonidine in Different Solvents: A Combined NMR and ab Initio Investigation**. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920-12926.

[167] G. Uccello-Barretta, L. Vanni, F. Balzano. **NMR Enantiodiscrimination Phenomena by Quinine C9-Carbamates**. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 860-869.

[168] H. Caner, P. U. Biedermann, I. Agranat. **Conformational spaces of Cinchona alkaloids**. *Chirality* **2003**, *15*, 637-645.

[169] A. Sen, A. Bouchet, V. Lep√®re, K. Le Barbu-Debus, D. Scuderi, F. Piuzzi, A. Zehnacker-Rentien. **Conformational Analysis of Quinine and Its Pseudo Enantiomer Quinidine: A Combined Jet-Cooled Spectroscopy and Vibrational Circular Dichroism Study**. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 8334-8344.

[170] M. Iannuzzi, A. Laio, M. Parrinello. **Efficient Exploration of Reactive Potential Energy Surfaces Using Car-Parrinello Molecular Dynamics**. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *90*, 238302.

[171] H. Hiemstra, H. Wynberg. **Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral .beta.-hydroxy amines. A mechanistic study of homogeneous catalytic asymmetric synthesis**. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430.

[172] G. Uccello-Barretta, L. D. Bari, P. Salvadori. **Autoaggregation phenomena in quinine solutions**. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1054-1063.

[173] R. A. Olsen, D. Borchardt, L. Mink, A. Agarwal, L. J. Mueller, F. Zaera. **Effect of Protonation on the Conformation of Cinchonidine**. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15594-15595.

[174] U. Stemberg, R. Witter, A. Ulrich. **All-atom molecular dynamics simulations using orientational constraints from anisotropic NMR samples.** *J. Biomol. NMR* **2007**, *38 (1)*, 23-39.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

APENDICES

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice

A. Apéndice: Espectros de RMN y asignaciones....3
A.1. 8-fenilmentol (8pm)....3
A.2. 8-fenilmentol en PDMS....7
A.3. Derivados de 8-fenilmentol: phQ y phP....8
A.3.1. Fenilmentol - Quinolil éster (phQ 2). 8
A.3.2. Fenilmentol - Piridil éster (phP 3). 12
A.4. Octahidrofenantrenodiona (BBC3 4)....17
A.5. Retrorsina (Rtro 5)....22
A.6. Quinina (Qnn 6)....26
B. Apéndice: Estructuras calculadas....31
B.1. 8-fenilmentol (8pm)....31
B.2. Fenilmentol - Quinolil éster (phQ 2) 33
B.3. Fenilmentol - Piridil éster (phP 3) 44
B.4. Octahidrofenantrenodiona (BBC3 4)....55
B.4.1. Base de cálculo y su pseudopotencial empleados para el Sn en Gaussian09....65
B.5. Retrorsina (Rtro 5)....67
B.6. Quinina (Qnn 6)....98
C. Apéndice: Ficheros de entrada y salida de los ajustes de RDC....113
C.1. 8-fenilmentol (8pm) en PELG....113
C.1.1. Ficheros de entrada 113
C.1.1. Ficheros de salida del Mspin . Tensor de alineamiento calculado para la asignaciones II en PELG....114
C.2. 8-fenilmentol (8pm) en PDMS....115
C.2.1. Ficheros de entrada....115
C.2.2. Ficheros de salida del ajuste con RdcFit/python . Tensor de alineamiento calculado para las asignaciones I y II en PDMS....117
C.3. Derivados del 8-fenilmentol: phQ 2 y phP 3 125
C.3.1. Ficheros de entrada....125
C.3.2. Ficheros de salida del ajuste con RdcFit/python. 127
C.4. Octahidrofenantrenodiona (BBC3 4)....131
C.4.1. Ficheros de entrada....131
C.4.2. Ficheros de salida del Mspin 132
C.5. Retrorsina (Rtro 5) 136
C.5.1. Ficheros de entrada....136
C.5.2. Ficheros de salida 136
C.6. Quinina (Qnn 6)....138
C.6.1. Ficheros de entrada....138
D. Apéndice: Ecuaciones para el promediado de rotores simétricos....141
D.1. Rotores simétricos. Grupo metilo....141
D.2. Rotores simétricos. Grupo Fenilo....143

A. Apéndice: Espectros de RMN y asignaciones

A.1. 8-FENILMENTOL (8PM)

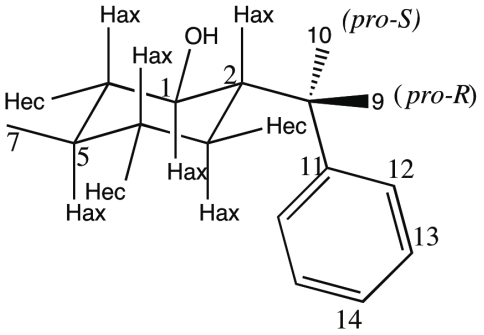


Figura A.1: Numeración de 8-fenilmentol.

Tabla A.1: Asignación del 8-fenilmentol.

Átomo	$\delta^{13}C$/ppm	Átomo	$\delta^{1}H$/ppm	$\delta^{1}H$/ppm	Mutiplicidad
C1	73.11	H1	3.52		td
C2	54.35	H2	1.75		m
C3	26.68	H3a	1.71	1.00	ddd, d
C4	35.07	H4a	1.64	0.83	dt, d
C5	31.70				
C6	45.58	H6a	1.84	0.85	ddd, d
C7	22.19	Me7	0.85		d
C8	39.97				
C9	24.30	Me9	1.42		s
C10	28.63	Me10	1.29		s
C11	151.49				
C12	125.05	H12	7.39		dd
C13	128.60	H13	7.31		t
C14	125.05	H14	7.18		dd

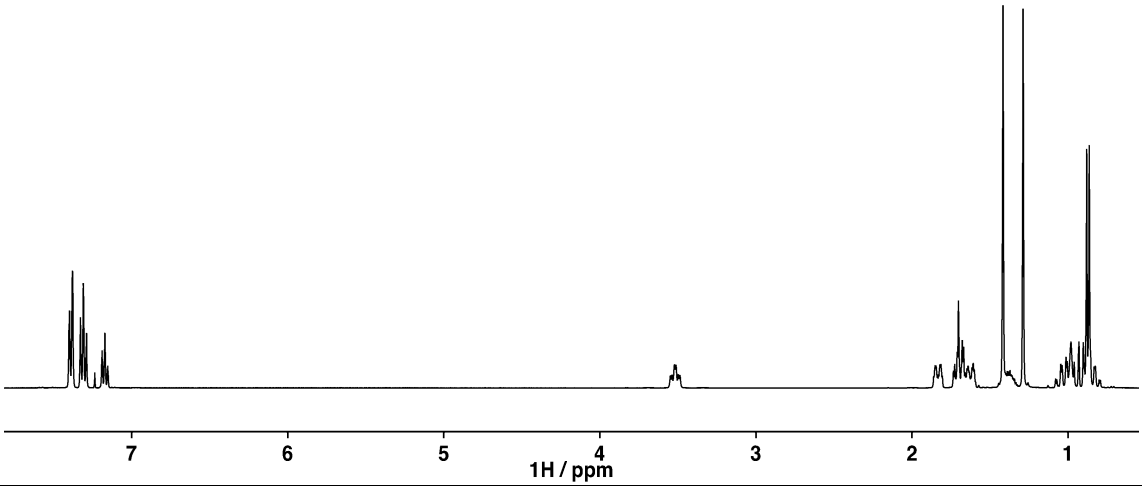


Figura A.2: Espectro 1D ^{1}H del 8-fenilmentol (500.14 MHz, $CDCl_3$, isótropo, 300 K)

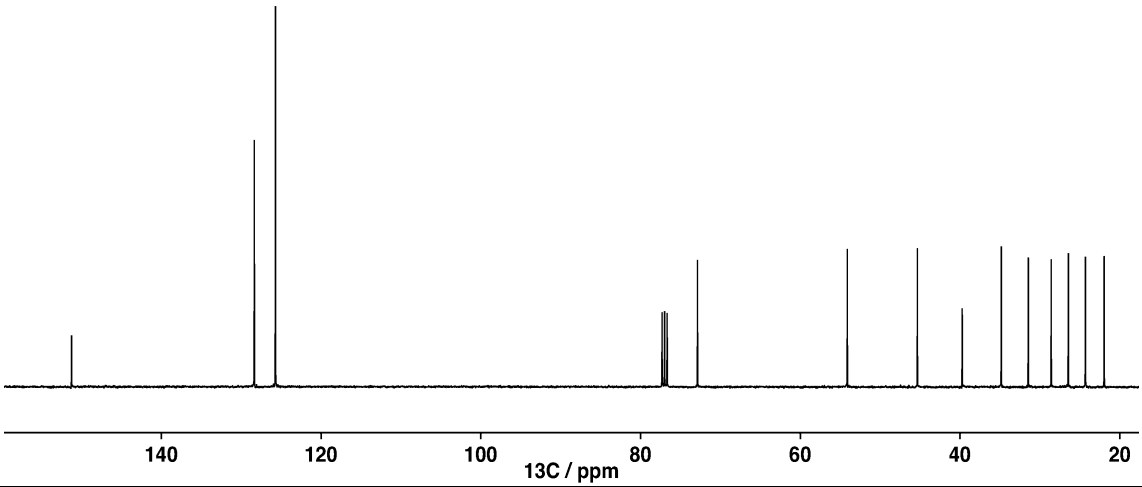


Figura A.3: Espectro 1D ^{13}C del 8-fenilmentol (125.23 MHz, $CDCl_3$, isótropo, 300 K)

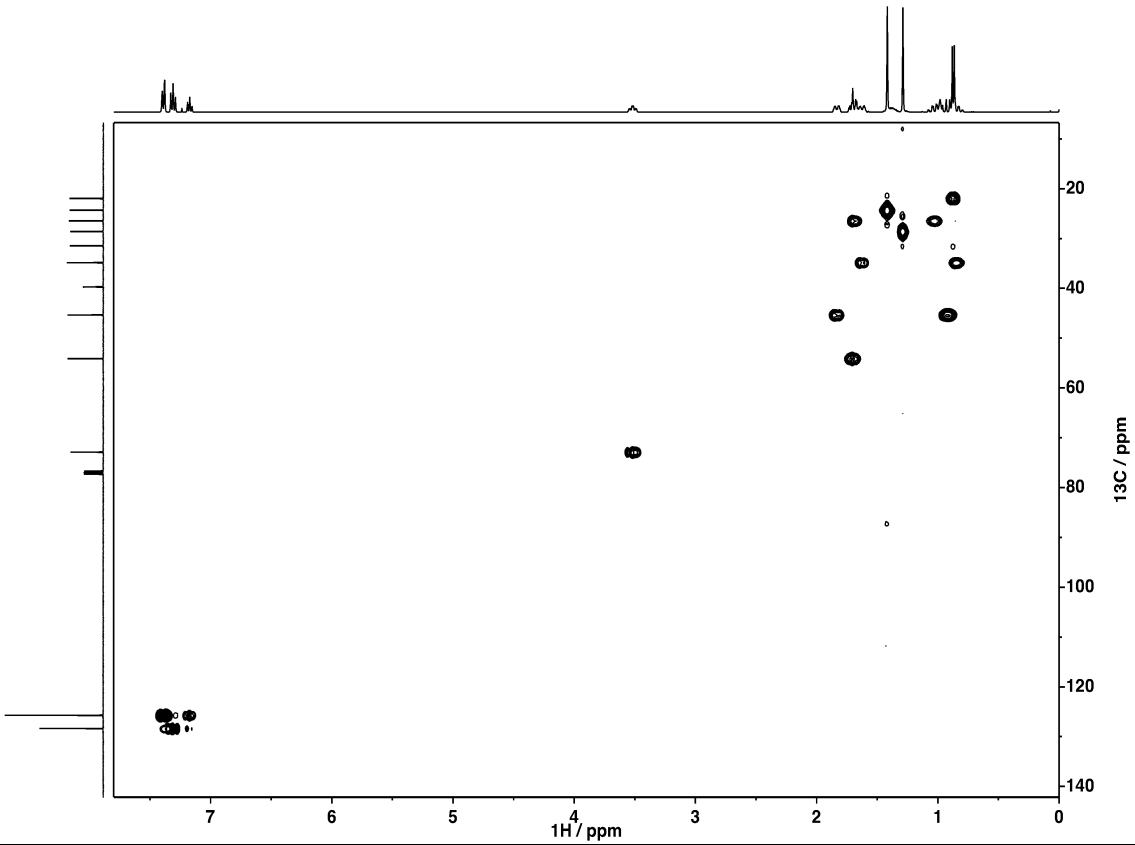


Figura A.4: Espectro 2D ^{1}H-^{13}C HSQC del 8-fenilmentol (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

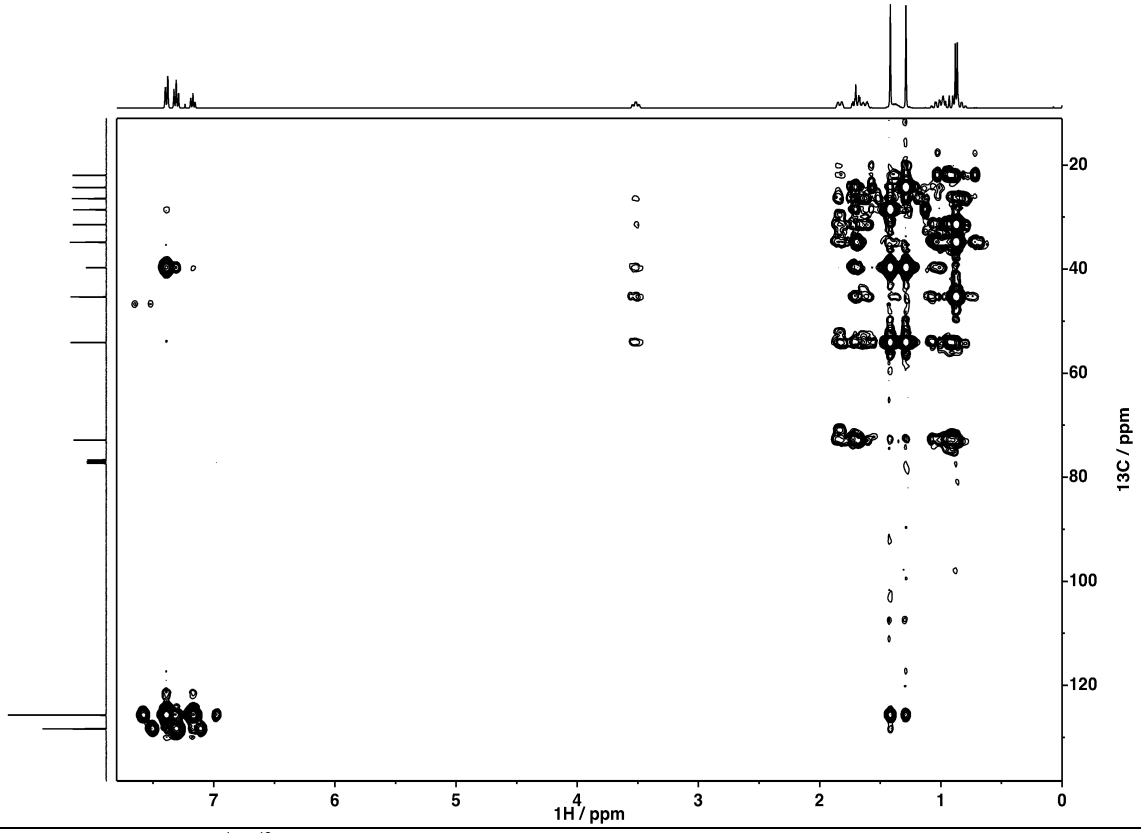


Figura A.5: Espectro 2D ^{1}H-^{13}C HMBC del 8-fenilmentol (500.14 MHz, $CDCl_3$, isótropo, 300 K)

8-fenilmentol en PELG

Medida de acoplamientos CH (medios isótropo y orientado)

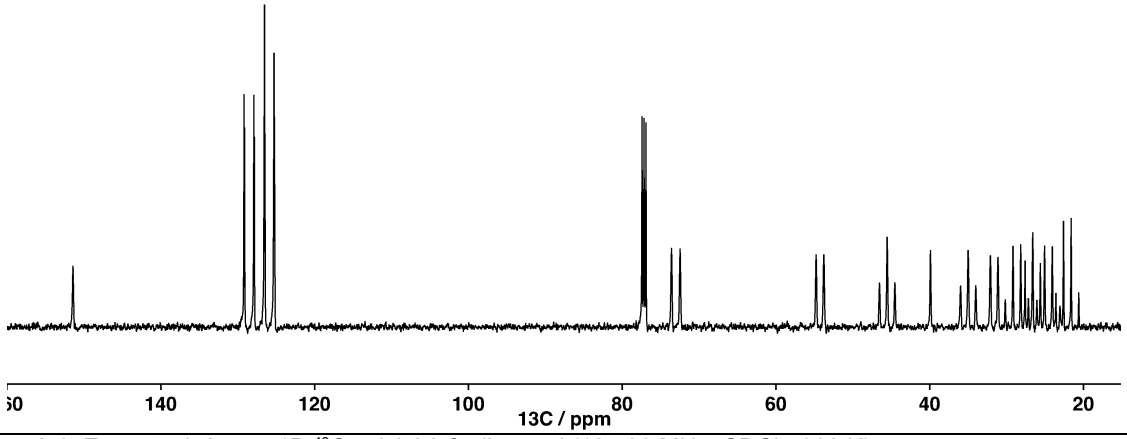


Figura A.6: Espectro isótropo 1D ^{13}C-*gd* del 8-fenilmentol (125.23 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

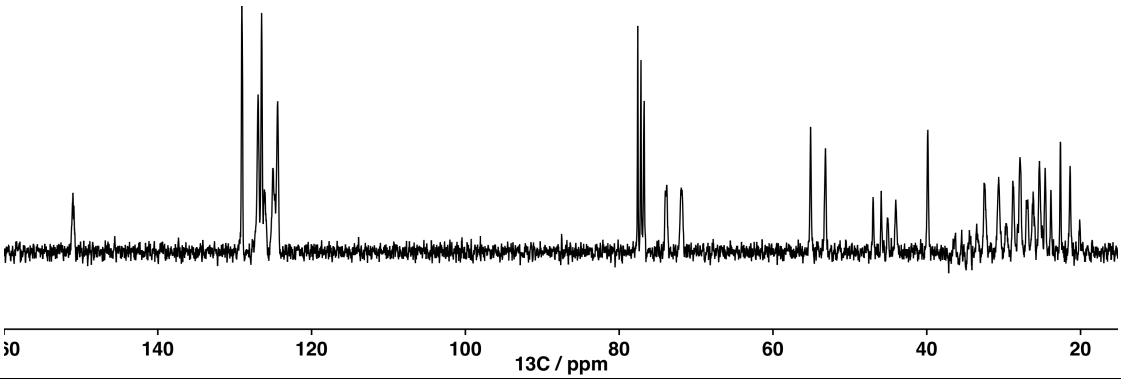


Figura A.7: Espectro anisótropo de 1D ^{13}C-*gd* del 8-fenilmentol en PELG (125.23 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

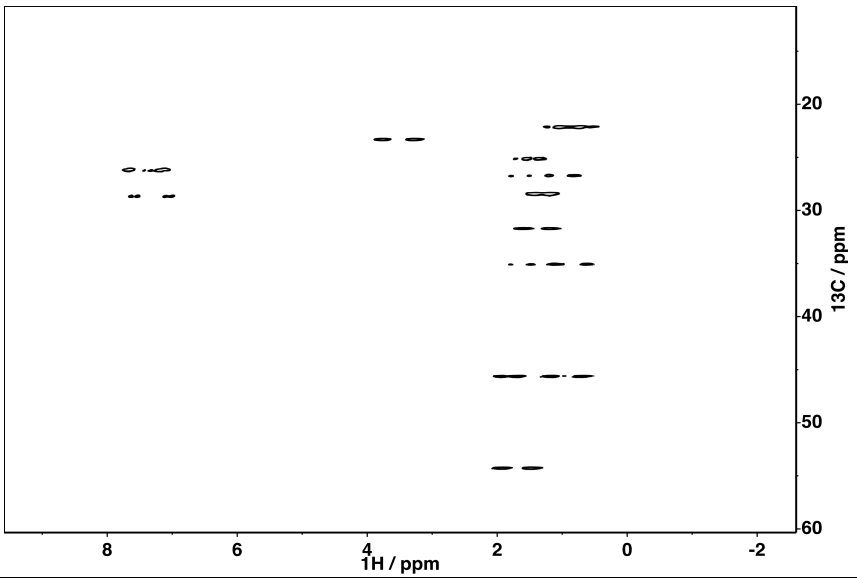


Figura A.8: Espectro anisótropo 2D F2-coup *CLIP* HSQC de 8-fenilmentol en PELG (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

A.2. 8-FENILMENTOL EN PDMS

Medida de acoplamientos CH (medios isótropo y orientado)

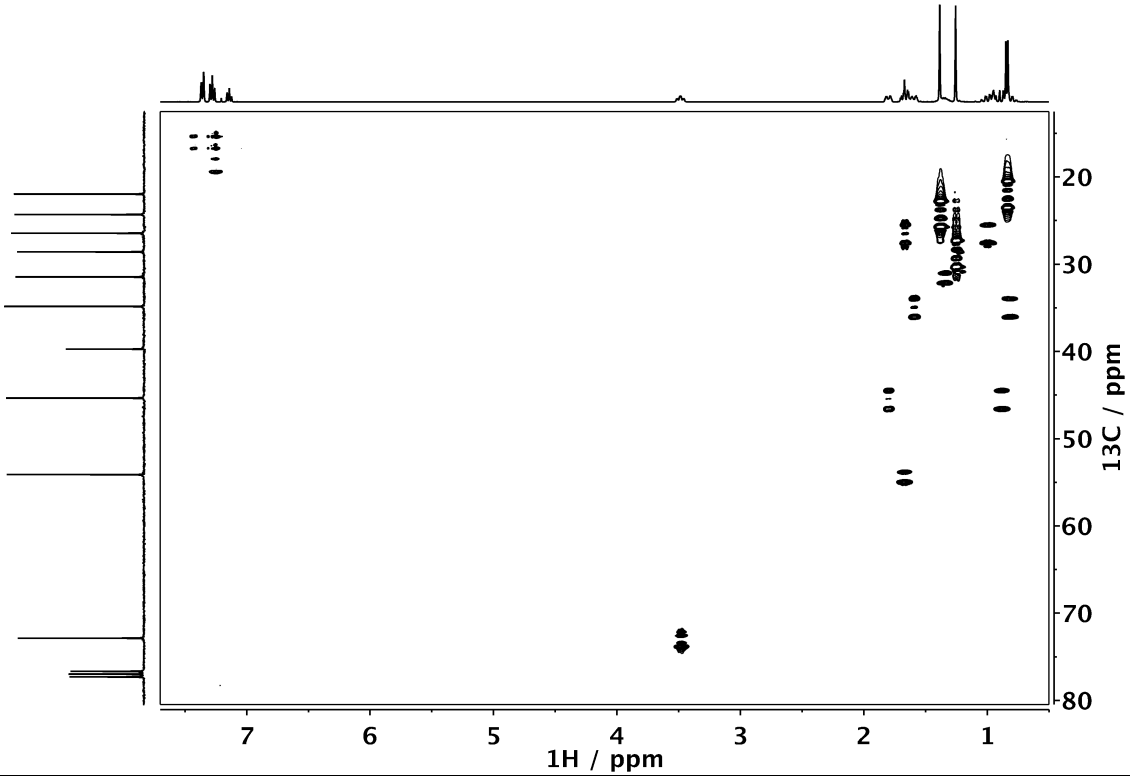


Figura A.9: Espectro anisótropo 2D F1-coup HSQC del 8-fenilmentol.en PDMS-200 (500.14 MHz, 300 K)

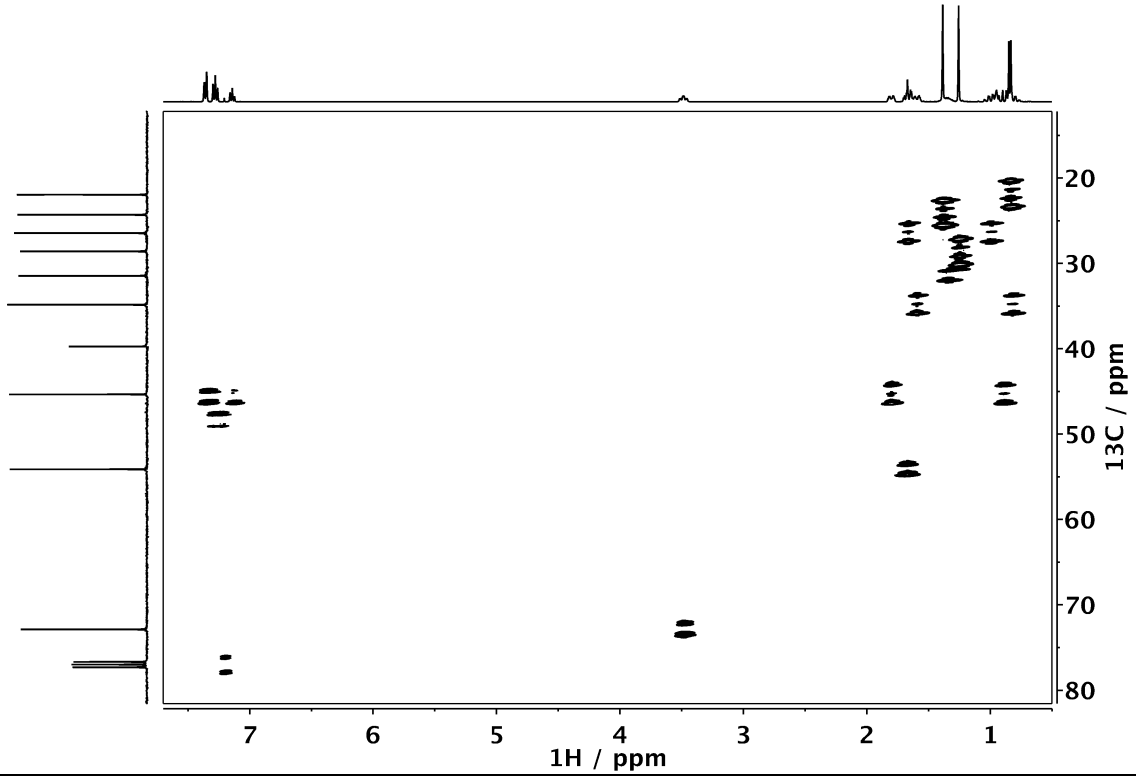


Figura A.10: Espectro 2D F1-coup HSQC del 8-fenilmentol. en PDMS-480 (500.14 MHz, 300 K)

A.3. DERIVADOS DE 8-FENILMENTOL: PHQ Y PHP

A.3.1. FENILMENTOL - QUINOLIL ÉSTER (PHQ 2).

Asignación, medio isótropo

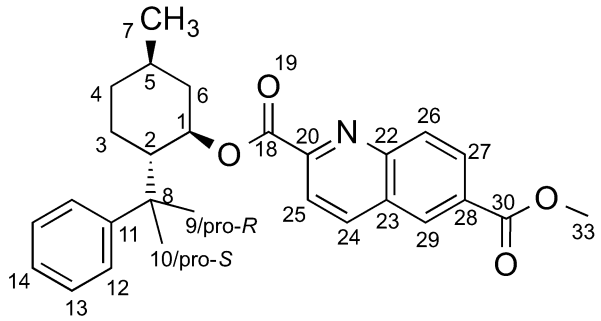


Figura A.11: Numeración de fenilmentol quinolil éster **PHQ**

Tabla A.2: Asignación de **PHQ**.

Átomo	δ^{13}C/ppm	Átomo	δ^{1}H/ppm	δ^{1}H/ppm
C1	76.46	H1	5.15	
C2	50.63	H2	2.22	
C3	26.76	H3	1.83	1.12
C4	34.73	H4	1.63	0.91
C5	31.54	H5	1.51	
C6	41.77	H6	2.01	1.13
C7	21.98	Me7	0.84	
C8	39.88	–	–	
C9(pro–R)	24.55	Me9	1.31	
C10(pro–S)	28.98	Me10	1.17	
C11	151.78	H11	–	
C12	125.48	H12	7.19	
C13	128.14	H13	6.94	
C14	125.02	H14	6.72	
C18	163.67	–	–	
C20	128.32	–	–	
C22	149.39	–	–	
C23	150.13	–	–	
C24	138.12	H24	8.07	
C25	121.89	H25	7.28	
C26	131.33	H26	8.24	
C27	129.39	H27	8.24	
C28	129.72	–	–	
C29	130.56	H29	8.51	
C30	166.50	–	–	
C33	52.71	H33	3.93	

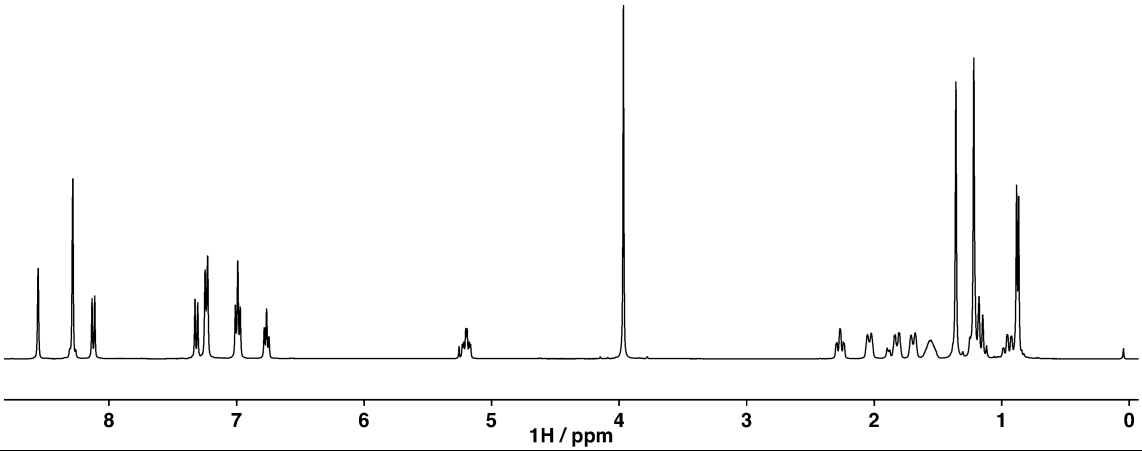


Figura A.12: Espectro isótropo 1D ^{1}H de **PHQ** (399.97 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

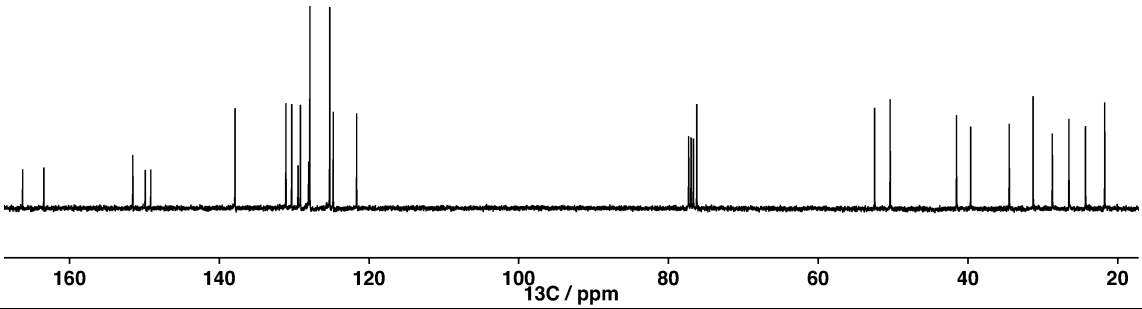


Figura A.13: Espectro isótropo 1D ^{13}C de **PHQ** (100.58 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

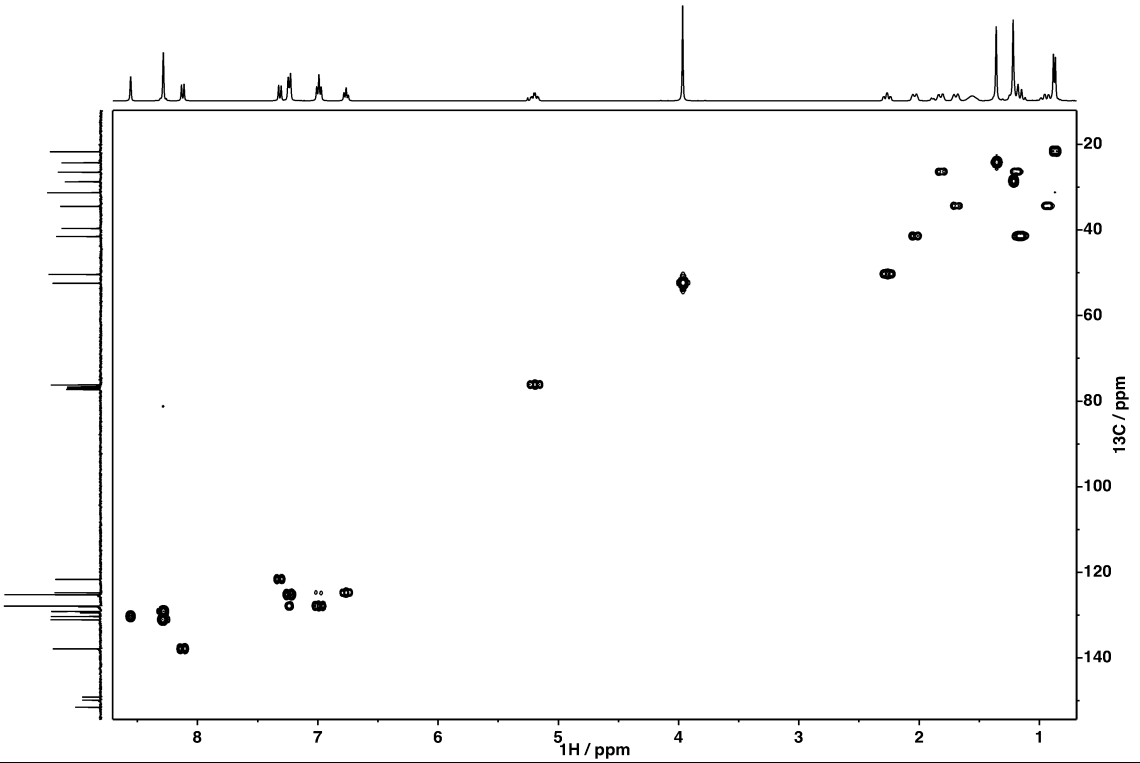


Figura A.14: Espectro isótropo 2D ^{1}H-^{13}C HSQC de **PHQ** (399.97 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

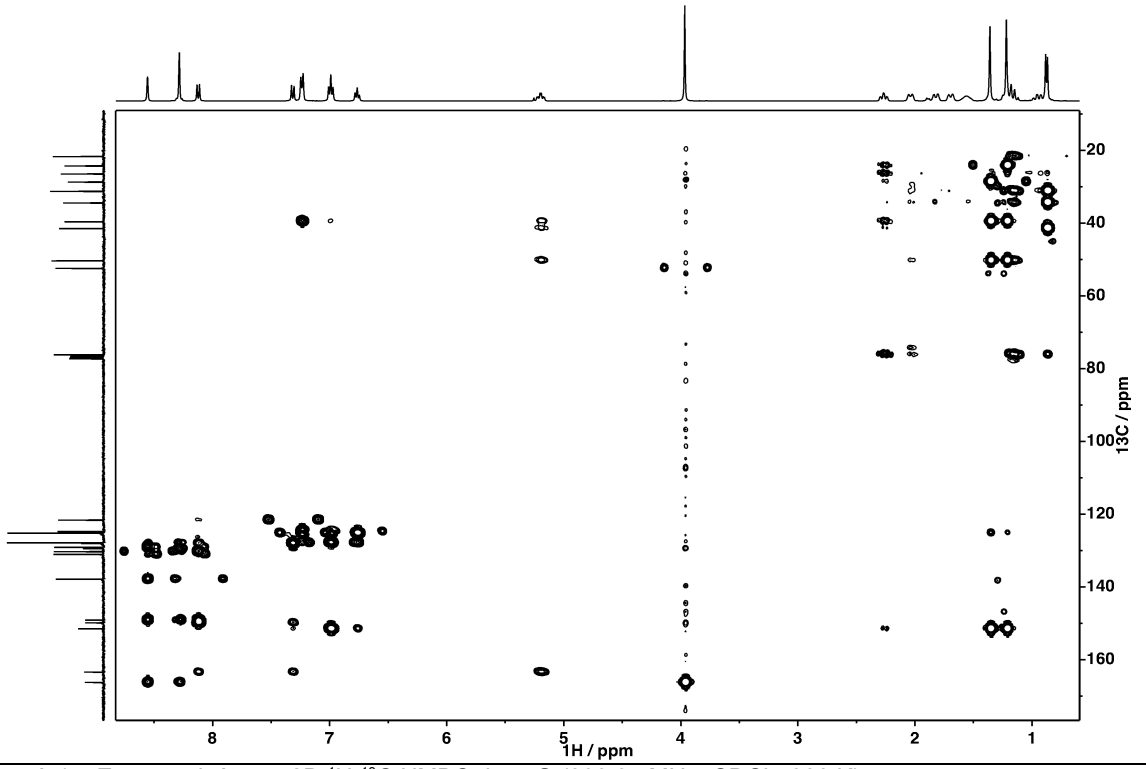


Figura A.15: Espectro isótropo 2D ^{1}H-^{13}C HMBC de **PHQ** (399.97 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

Medida de acoplamientos CH (medios isótropo y orientado)

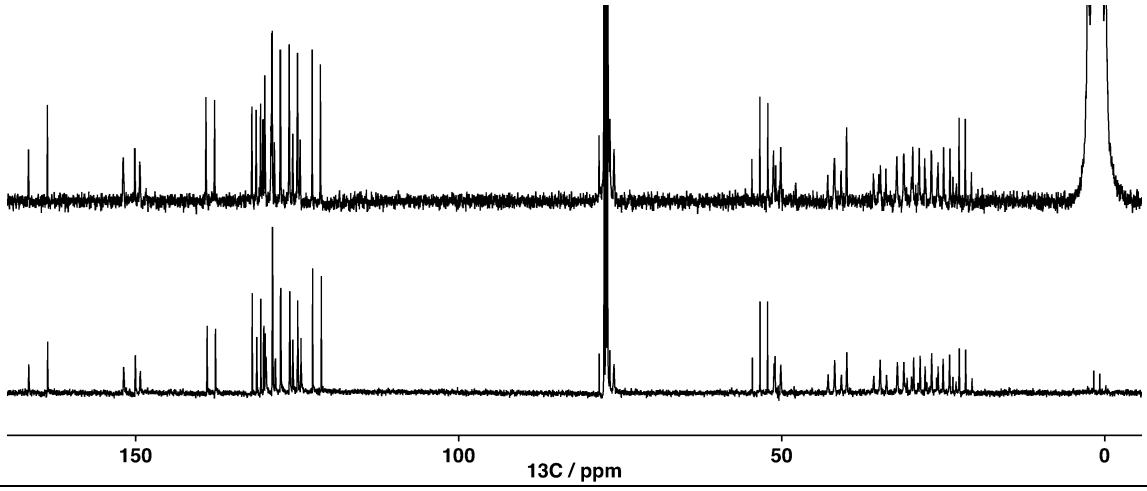


Figura A.16: Espectros 1D-^{13}C C-*gd* de **PHQ** (125.23 MHz, $CDCl_3$, 300 K) . Abajo: isótropo. Arriba: anisótropo (gel de PDMS-200).

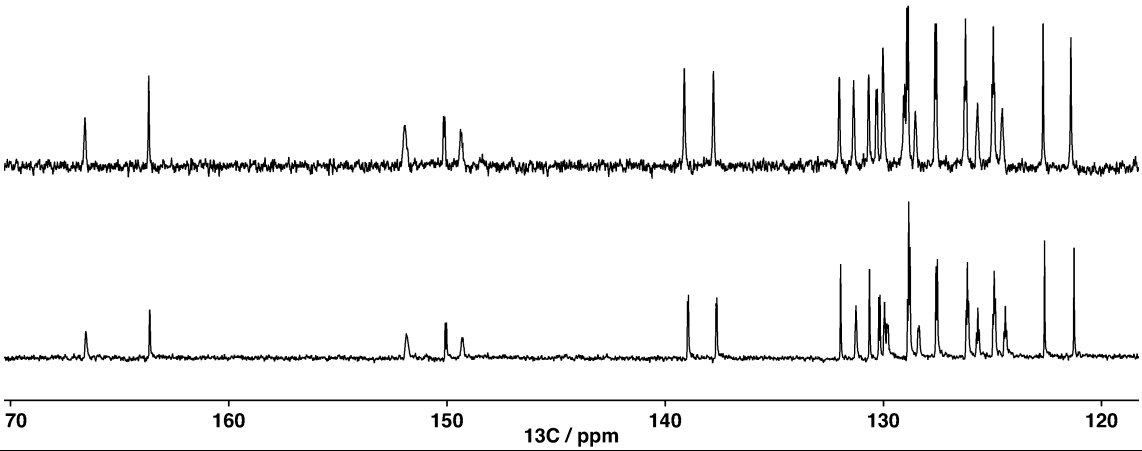


Figura A.17: Expansión aromática del 1D ^{13}C C-*gd* de **PHQ** (125.23 MHz, $CDCl_3$, 300 K) . Abajo: Isótropo. Arriba: Anisótropo (gel de PDMS-200).

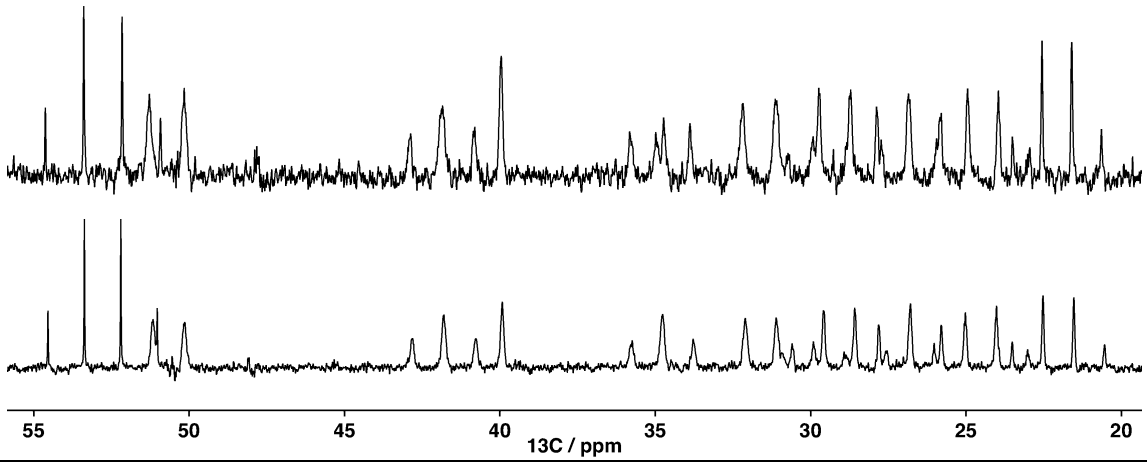


Figura A.18: Expansión alifática del 1D ^{13}C C-*gd* de **PHQ** (125.23 MHz, $CDCl_3$, 300 K) . Abajo: Isótropo. Arriba: anisótropo (gel de PDMS-200).

A.3.2. FENILMENTOL - PIRIDIL ÉSTER (PHP 3).

Asignación, medio isótropo

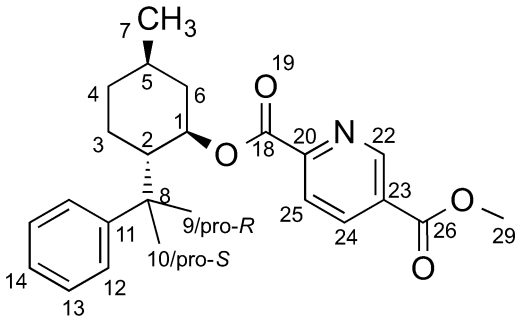


Figura A.19: Numeración de fenilmentol-piridil éster **PHP**.

Tabla A.3:Asignación de **PHP** (600 MHz, $CDCl_3$, 300K).

Átomo	δ^{13}C/ppm	Átomo	δ^{1}H/ppm	δ^{1}H/ppm
C1	76.15	H1	5.17	
C2	50.41	H2	2.27	
C3	26.56	H3	1.86	1.21
C4	34.60	H4	1.71	0.95
C5	31.45	H5	1.56	
C6	41.63	H6	1.99	1.16
C7	21.89	Me7	0.89	
C8	39.68	–	–	
C9(pro–R)	23.77	Me9	1.34	
C10(pro–S)	29.34	Me10	1.21	
C11	151.75	–	–	
C12	125.33	H12	7.22	
C13	128.05	H13	7.03	
C14	124.88	H14	6.83	
C18	163.12	–	–	
C20	150.92	–	–	
C22	150.46	H22	9.20	
C23	128.02	–	–	
C24	137.84	H24	8.17	
C25	124.55	H25	7.29	
C26	165.14	–	–	
C29	52.77	H29	3.97	

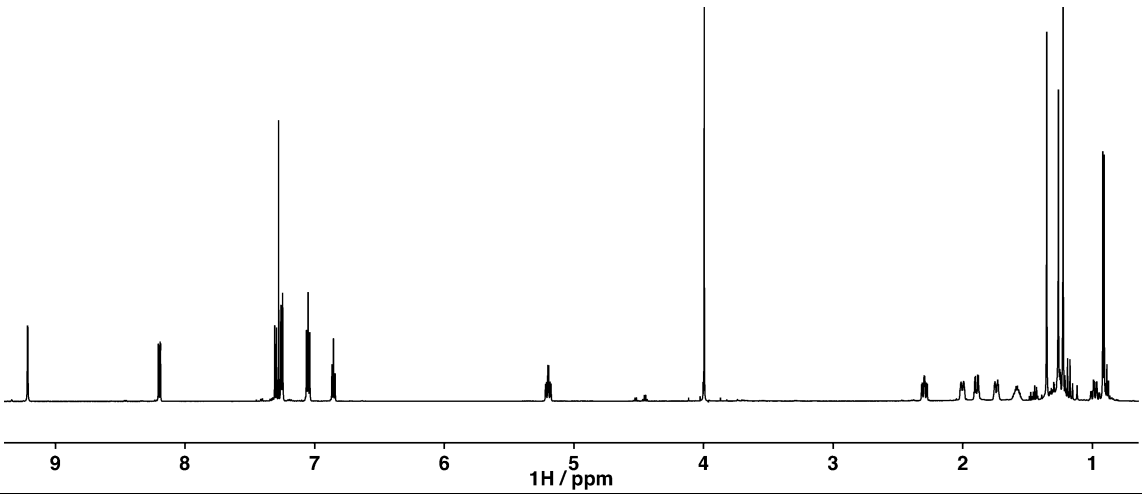


Figura A.20: Espectro isótropo 1D ^{1}H de **PHP** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

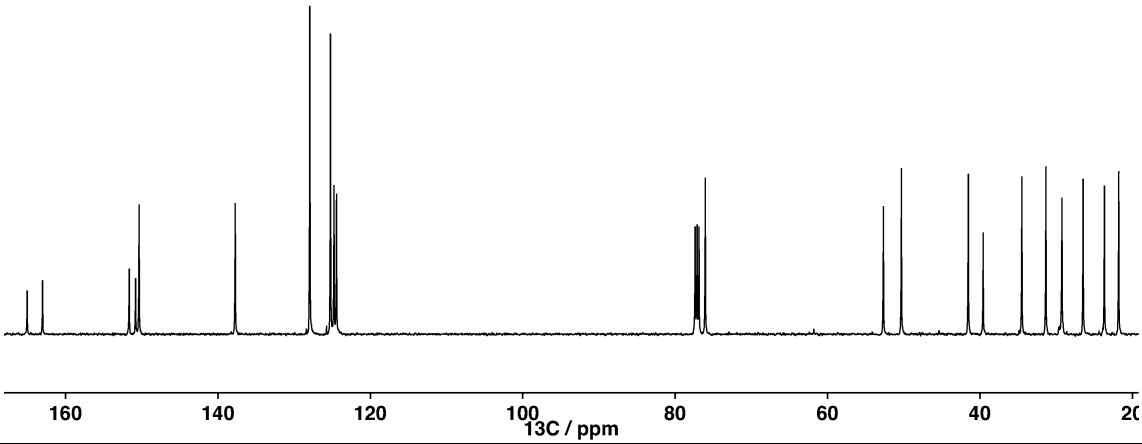


Figura A.21: Espectro isótropo 1D ^{13}C de **PHP** (150.92 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

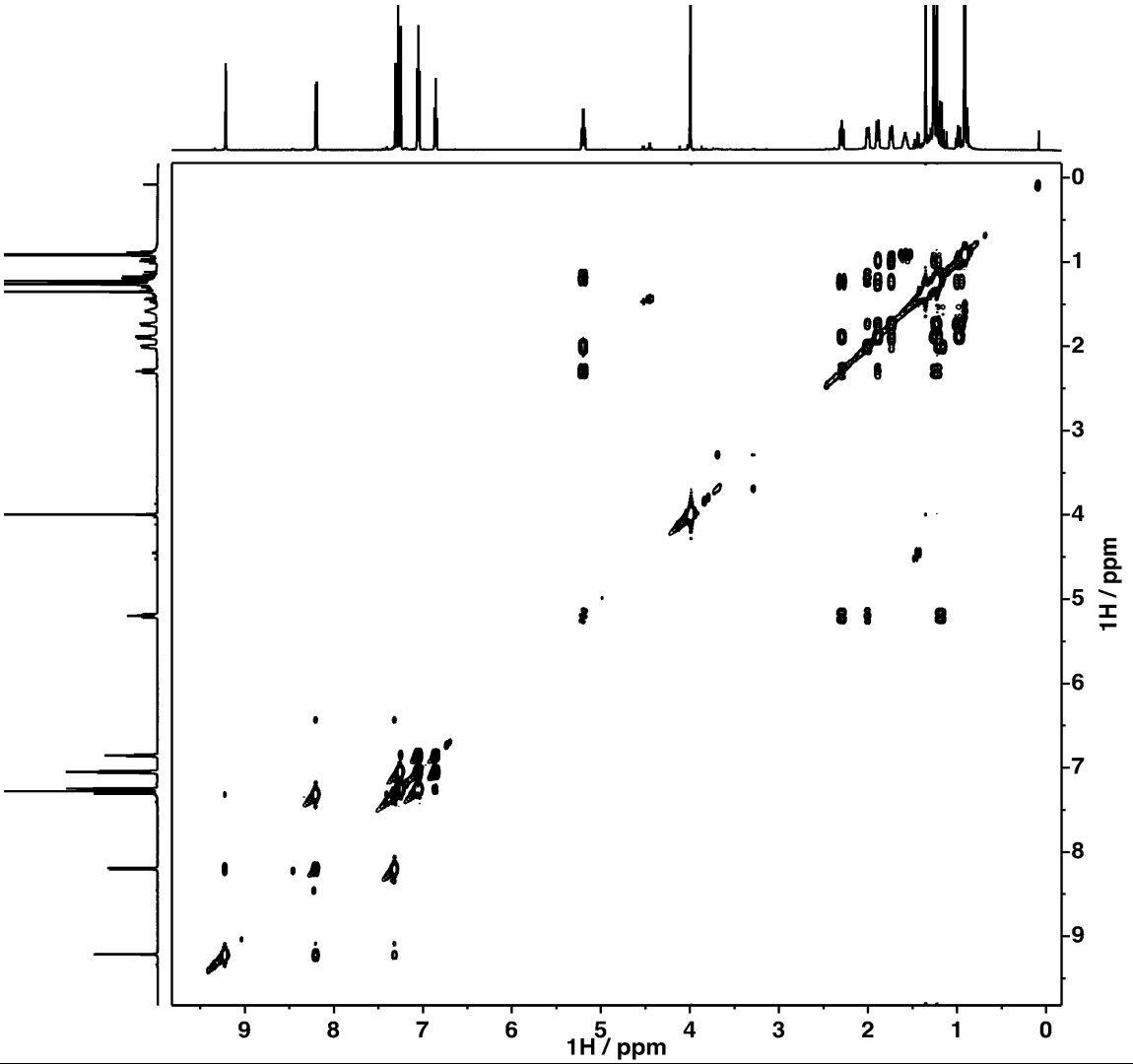


Figura A.22: Espectro isótropo 2D ^{1}H-^{1}H COSY de **PHP** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

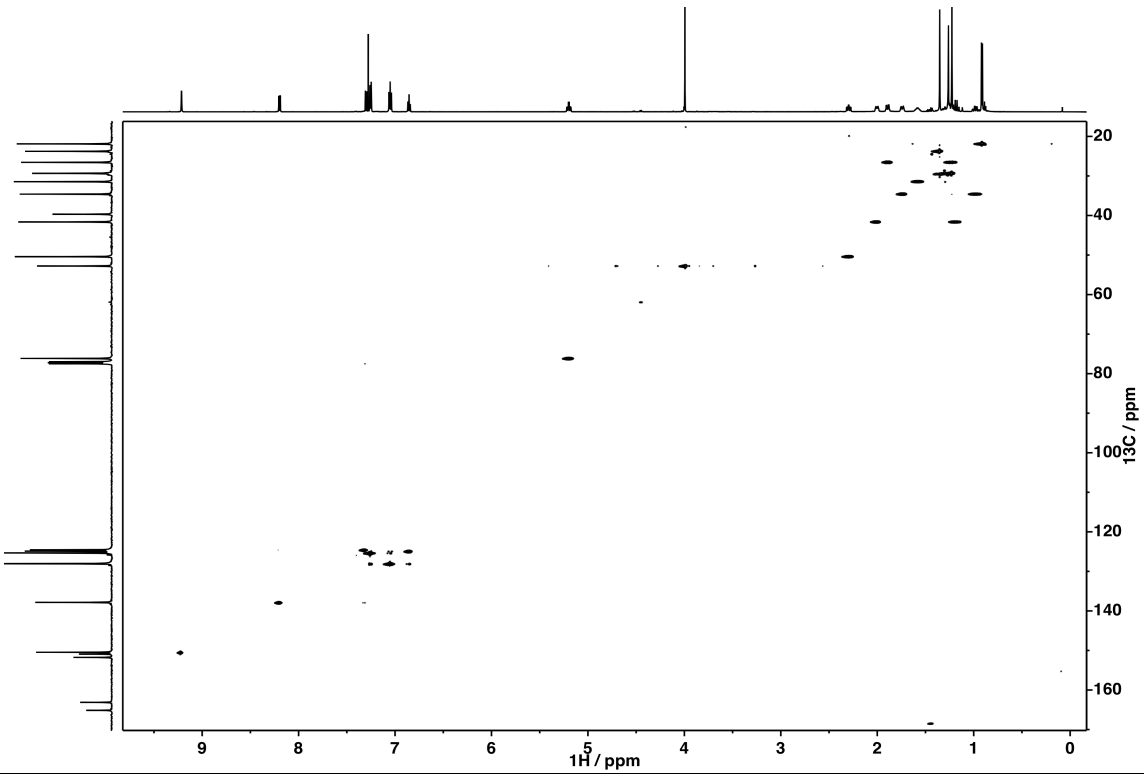


Figura A.23: Espectro isótropo 2D ^{1}H-^{13}C HSQC de **PHP** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

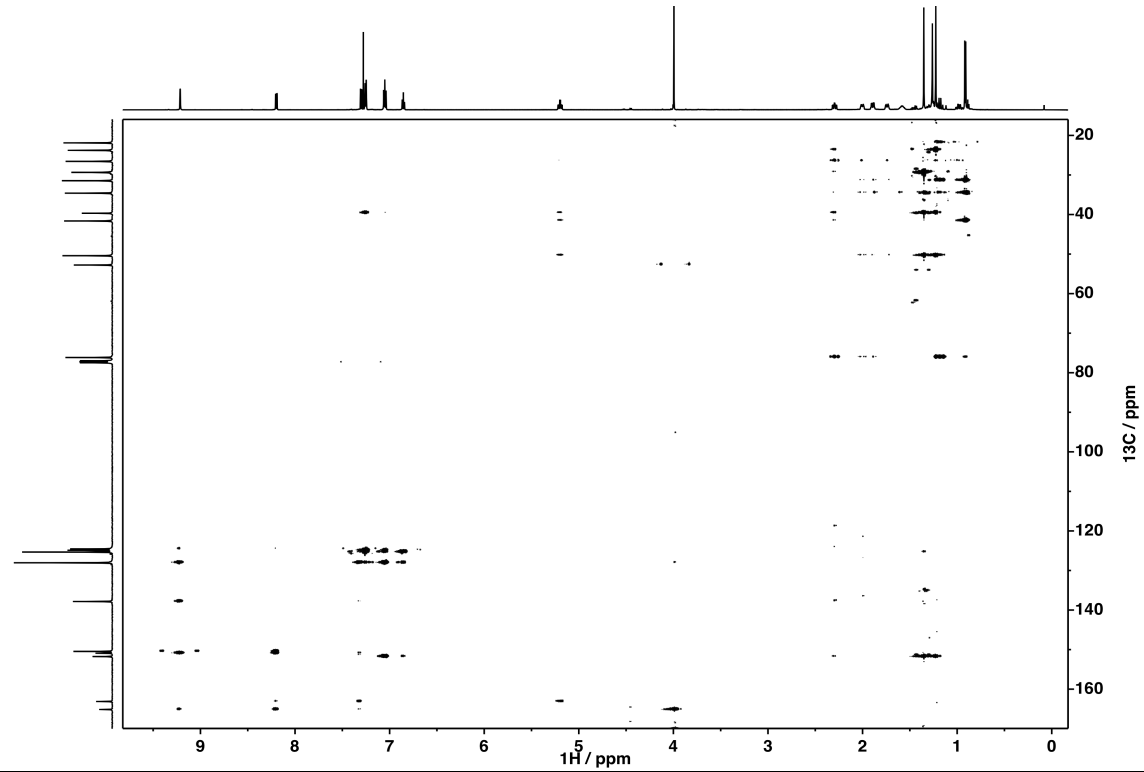


Figura A.24: Espectro isótropo 2D ^{1}H-^{13}C HMBC de **PHP** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

Medida de acoplamientos CH (medios isótropo y orientado)

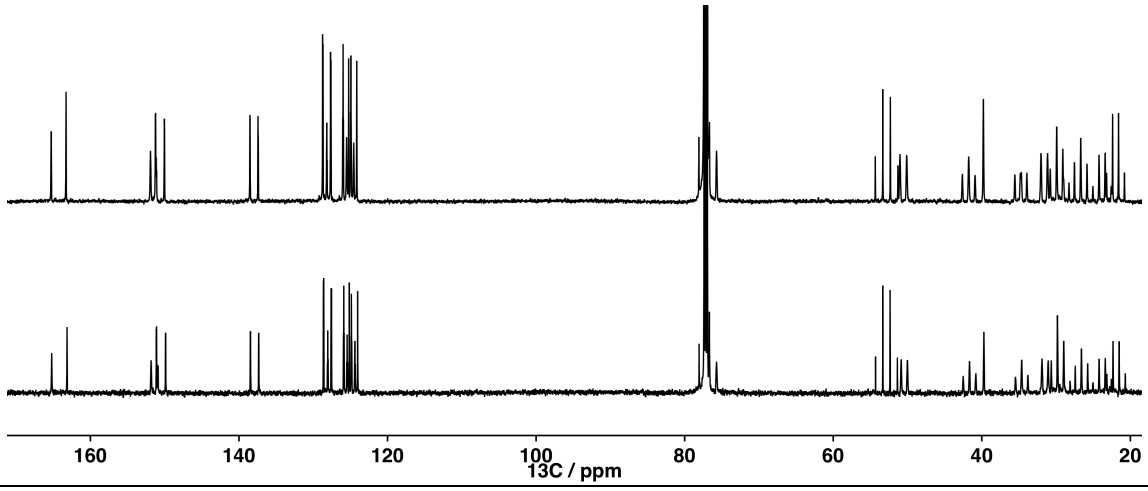


Figura A.25: Espectros 1D ^{13}C-*gd* de **PHP** (150.92 MHz, $CDCl_3$, 300 K). Abajo, isótropo; arriba, anisótropo en gel de PDMS-200.

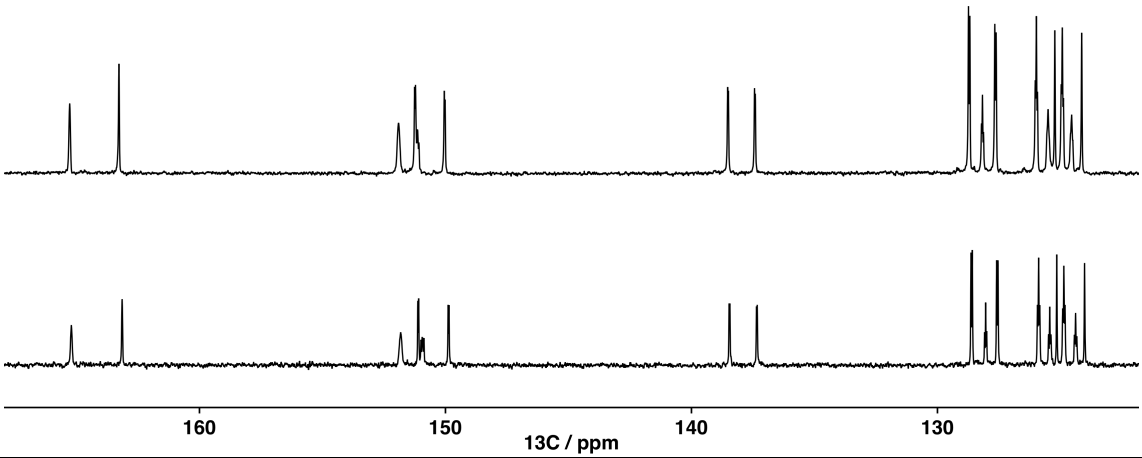


Figura A.26: Expansión aromática del 1D ^{13}C C-*gd* de RMN de **PHP** (150.92 MHz, $CDCl_3$, 300 K) . Abajo: isótropo. Arriba: anisótropo (gel de PDMS-200)

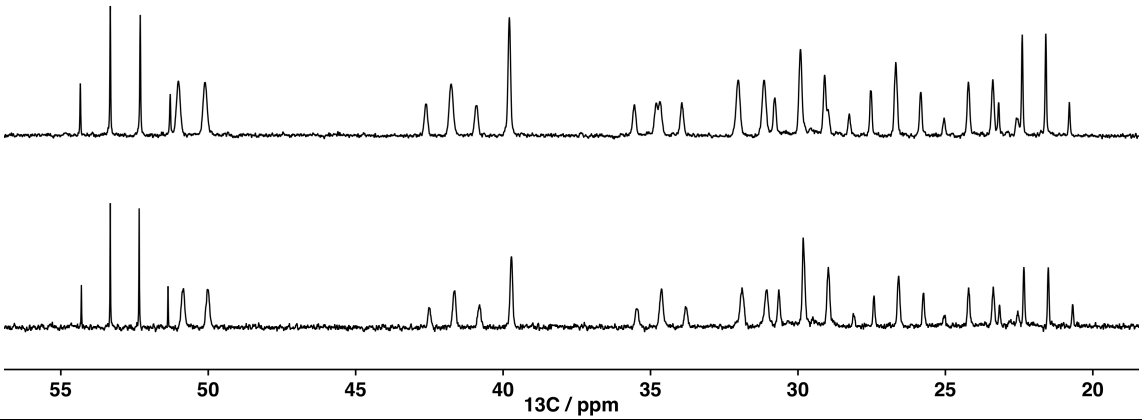


Figura A.27: Expansión alifática del 1D ^{13}C C-*gd* de **PHP** (150.92 MHz, $CDCl_3$, 300K) . Abajo: isótropo. Arriba: anisótropo (gel de PDMS-200).

A.4. OCTAHIDROFENANTRENODIONA (BBC3 4)

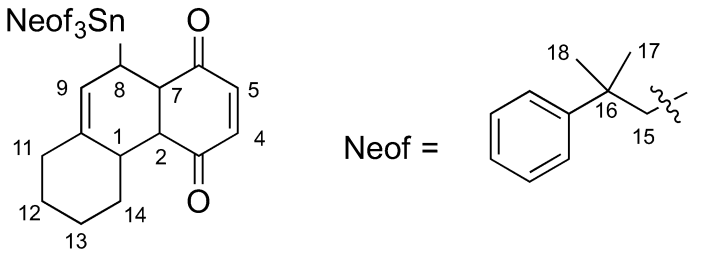


Figura A.28: Numeración de *BBC3*

Tabla A.4: Asignación completa del compuesto BBC3 (Figura A.10).

Anotación	δ^{13}C/ppm	δ^{1}H/ppm	δ^{1}H/ppm	Mutiplicidad
1	39.5	2.37		tt
2	50.5	3.08		tt
4	140.1	6.54		dd
5	141.7	6.64		d
7	47.3	2.23		d
8	23.6	2.54		d
9	121.3	5.17		d
11	36.7	2.18	2.00	m
12	28.8	1.70	1.20	m
13	27.4	1.70	1.28	m
14	33.6	1.30	0.82	m
17/18 (Neof)	33.5	1.22		
15 (Neof)	30.9	1.03		q
Ph orto	125.5	7.16		d
Ph meta	128.3	7.28		t
Ph para	125.5	7.16		t
Ph ipso	150.9			

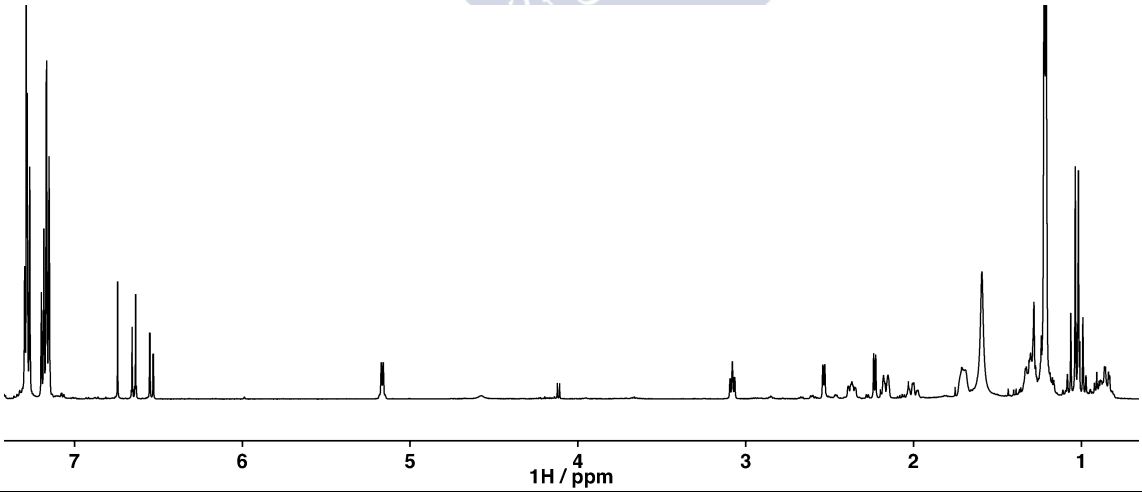


Figura A.29: Espectro 1D ^{1}H de *BBC3* (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

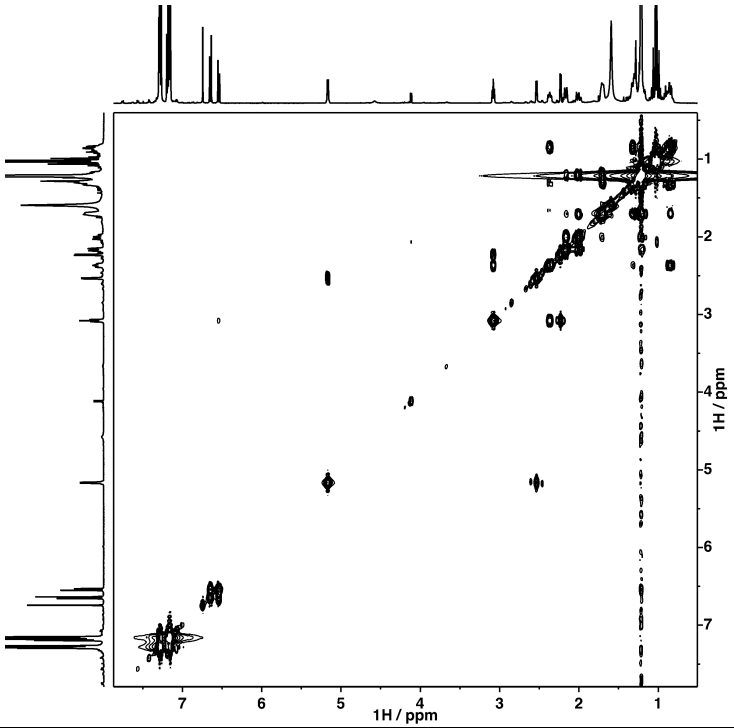


Figura A.30: Espectro 2D ^{1}H-^{1}H COSY de ***BBC3*** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

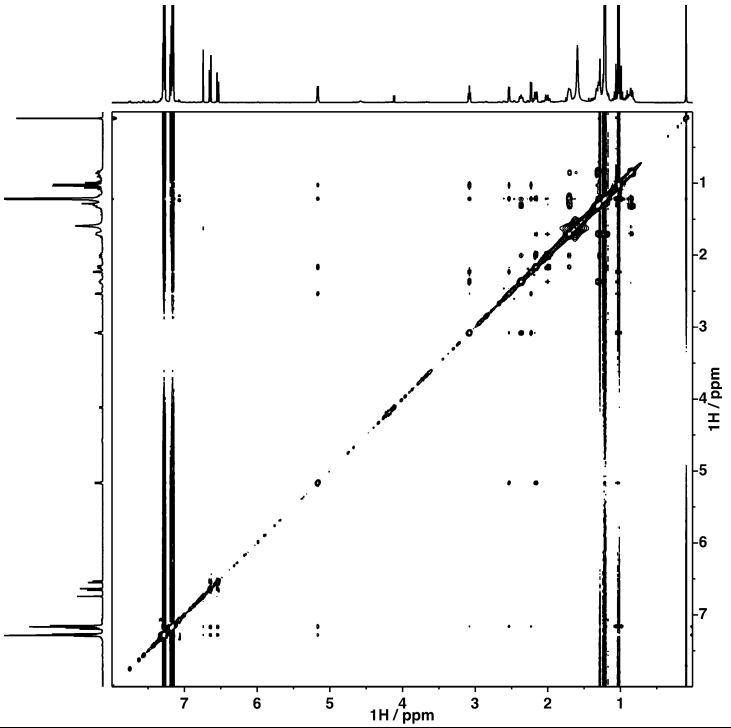


Figura A.31: Espectro 2D ^{1}H-^{1}H NOESY de ***BBC3***. Disolución isótropa (500.14 MHz, CDCl3, 300 K).

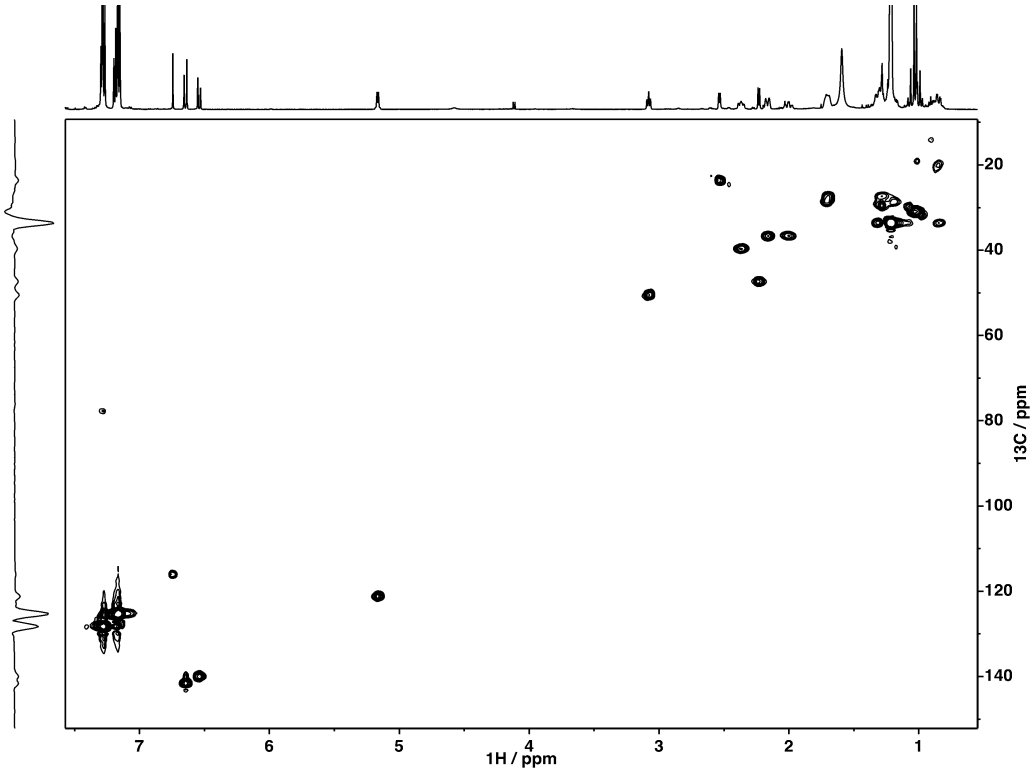


Figura A.32: Espectro 2D ^{1}H-^{13}C HSQC de ***BBC3*** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

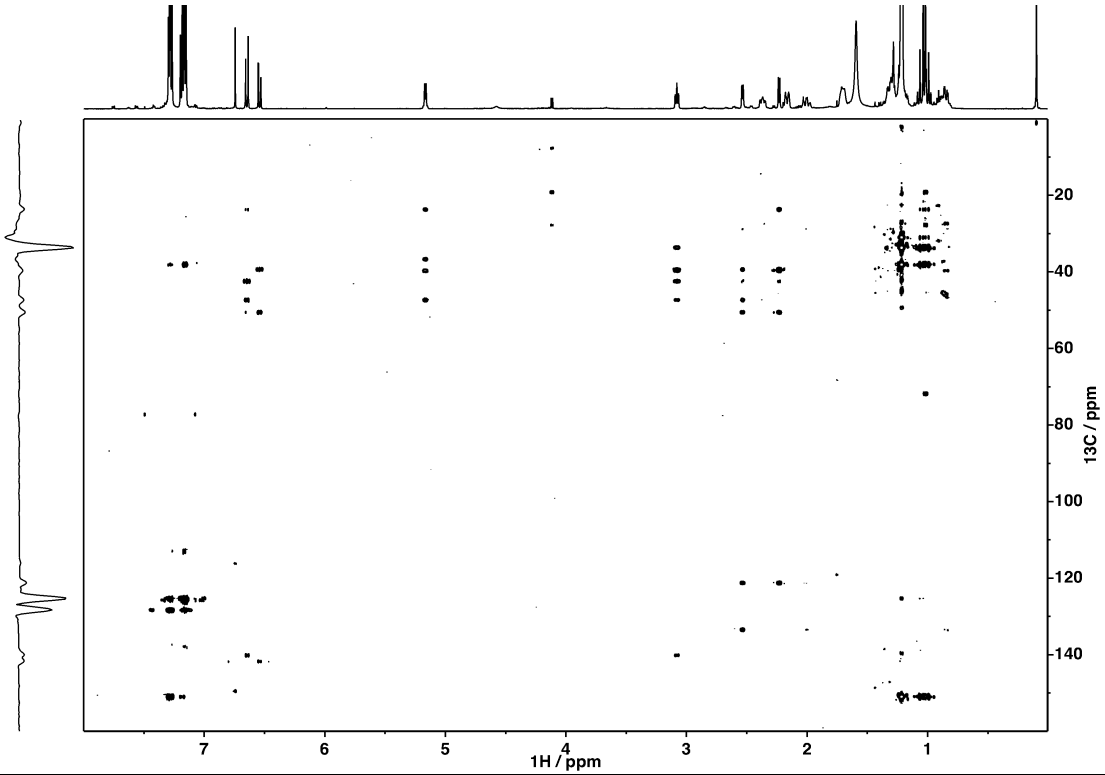


Figura A.33: Espectro 2D ^{1}H-^{13}C HMBC de ***BBC3*** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

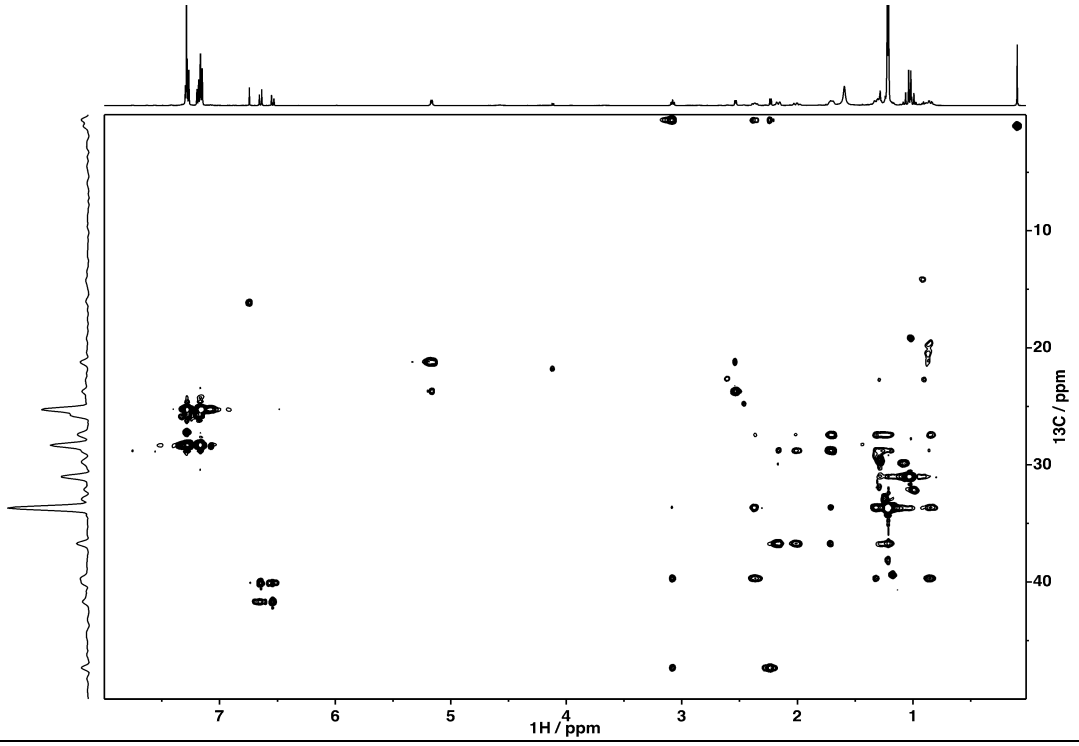


Figura A.34: Espectro isótropo 2D ^{1}H HSQC-TOCSY de *BBC3* (500.14 MHz , $CDCl_3$, 300 K, 20 ms de tiempo de mezcla).

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Medida de acoplamientos CH (medios isótropo y orientado)

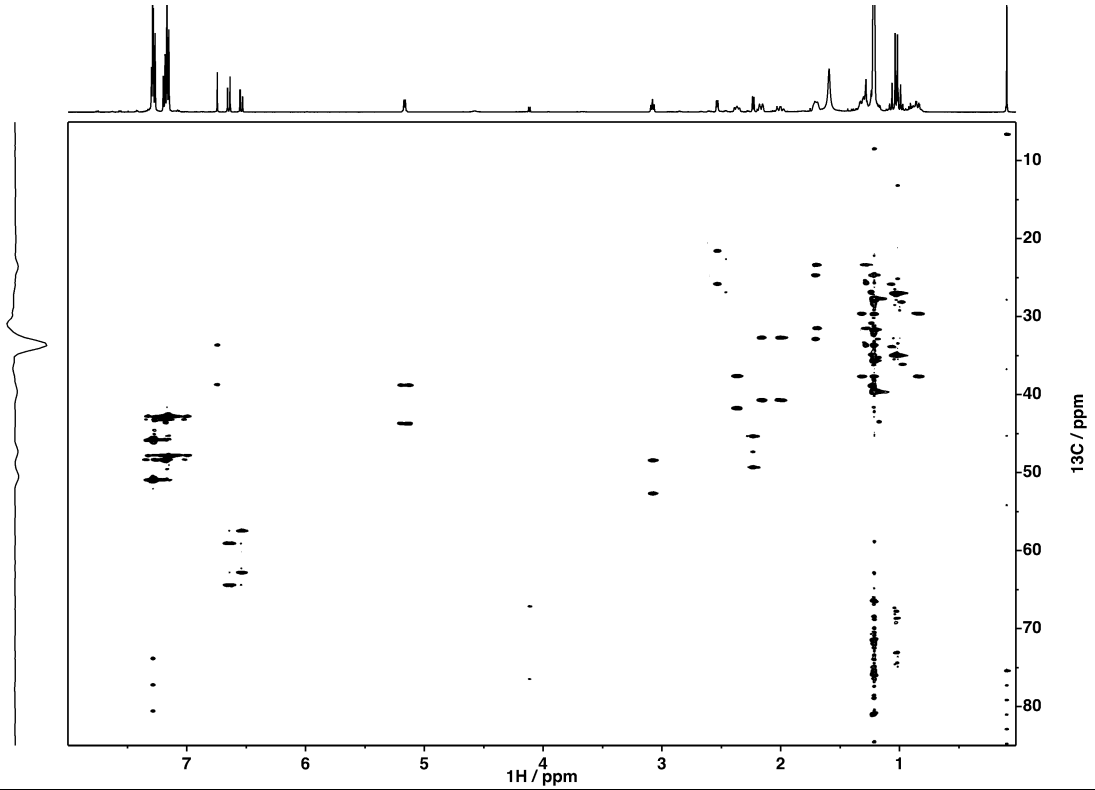


Figura A.35: Espectro isótropo 2D J-Scaled HSQC *BIRD* (JSB-HSQC) (τ=4) de *BBC3* (500.14 MHz, CDCl3, 300 K).

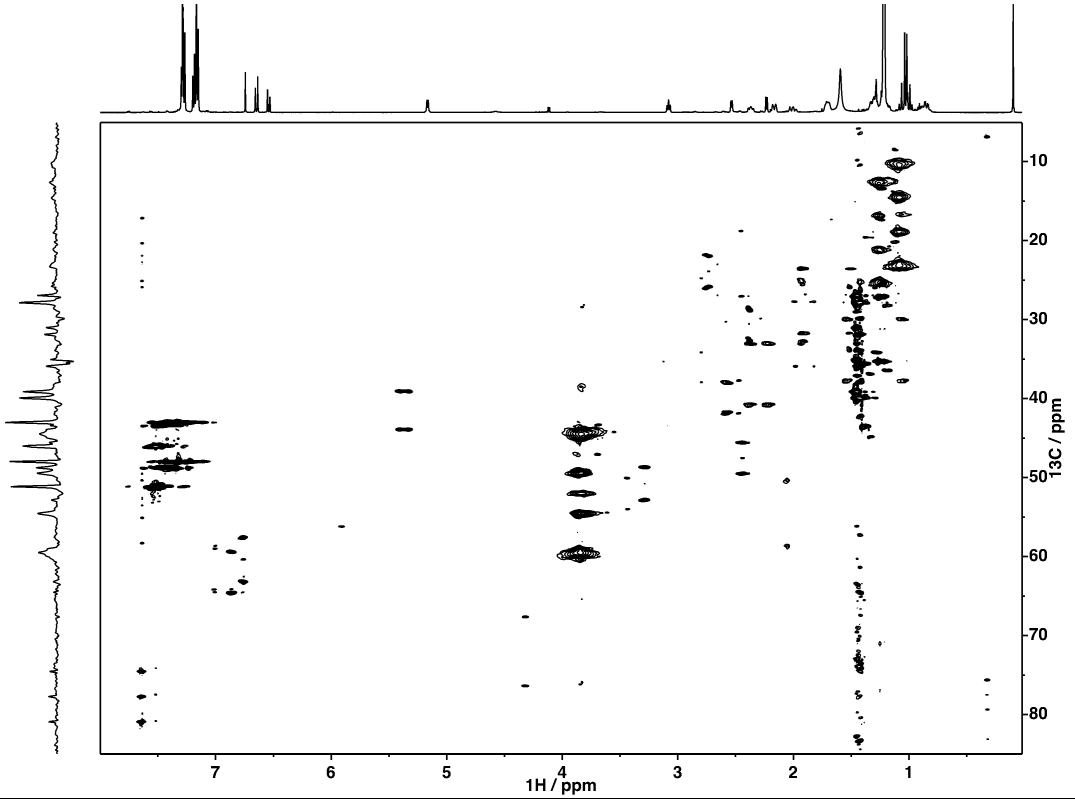


Figura A.36: Espectro anisótropo 2D J-Scaled HSQC *BIRD* (JSB-HSQC) (τ=4) de *BBC3 (* 500.14 MHz,PMMA, 300 K).

A.5. RETRORSINA (RTRO 5)

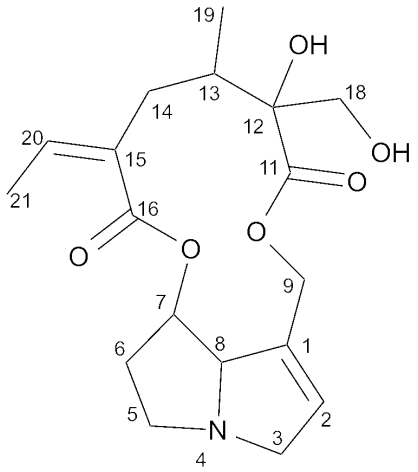


Figura A.37: Numeración de retrorsina **RTRO**.

Tabla A.5: Asignación de retrorsina **RTRO**.

Átomo	$\delta^{13}C$/ppm	Átomo	$\delta^{1}H$/ppm	$\delta^{1}H$/ppm
C1	132.40	–	–	
C2	125.10	H2	6.05	
C3	62.20	H3	3.76	3.26
C5	52.60	H5	3.09	2.40
C6	34.40	H6	2.17	2.01
C7	74.80	H7	4.91	
C8	77.10	H8	4.17	
C9	59.10	H9	5.30	4.07
C11	174.40	–	–	
C12	81.12	–	–	
C13	35.53	H13	1.61	
C14	37.90	H14	2.09	1.68
C15	132.91	–	–	
C16	167.00	–	–	
C18	66.70	H18	3.44	3.44
C19	11.22	H19	0.71	
C20	133.23	H20	5.69	
C21	14.81	H21	1.73	

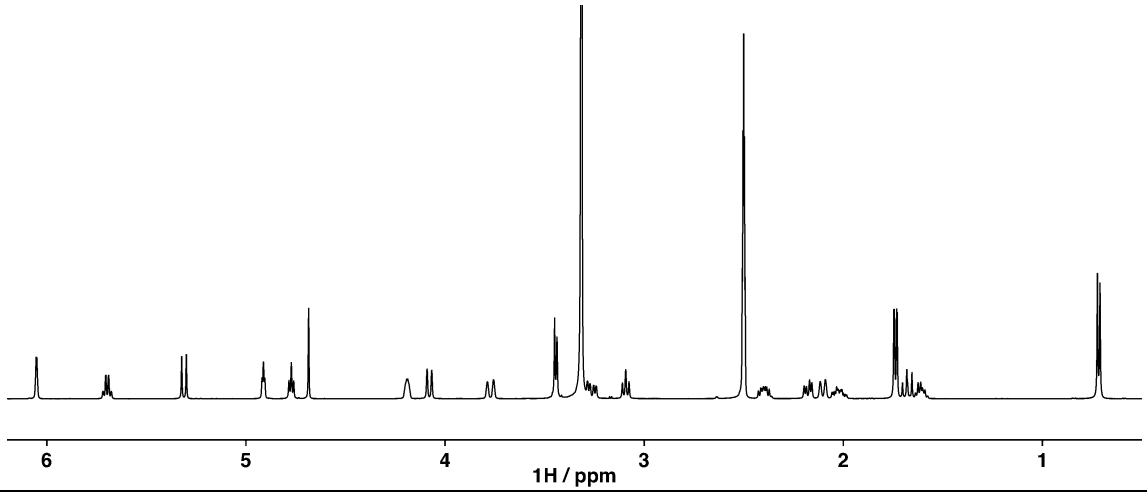


Figura A.38: Espectro 1D ^{1}H de **RTRO** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

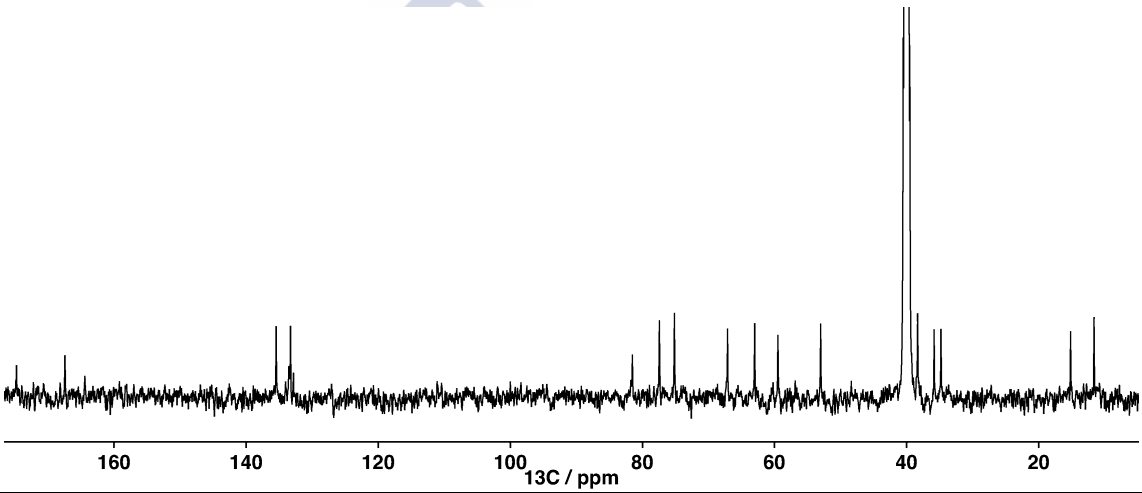


Figura A.39: Espectro 1D ^{13}C de **RTRO** (125.23 MHz, $CDCl_3$, 300 K).

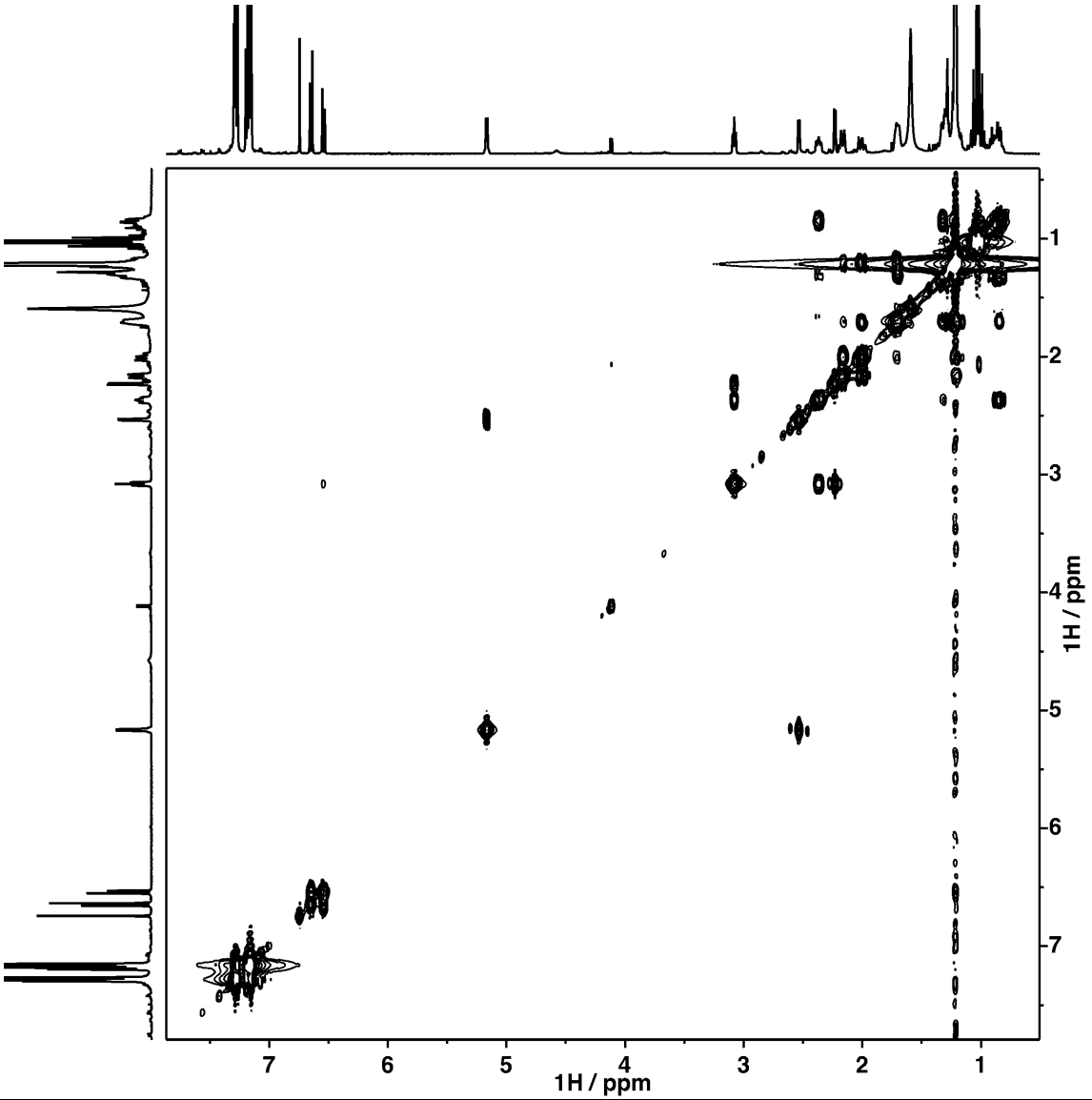


Figura A.40: Espectro isótropo 2D ^{1}H-^{1}H COSY de **RTRO** (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K).

Medida de acoplamientos CH (medios isótropo y orientado)

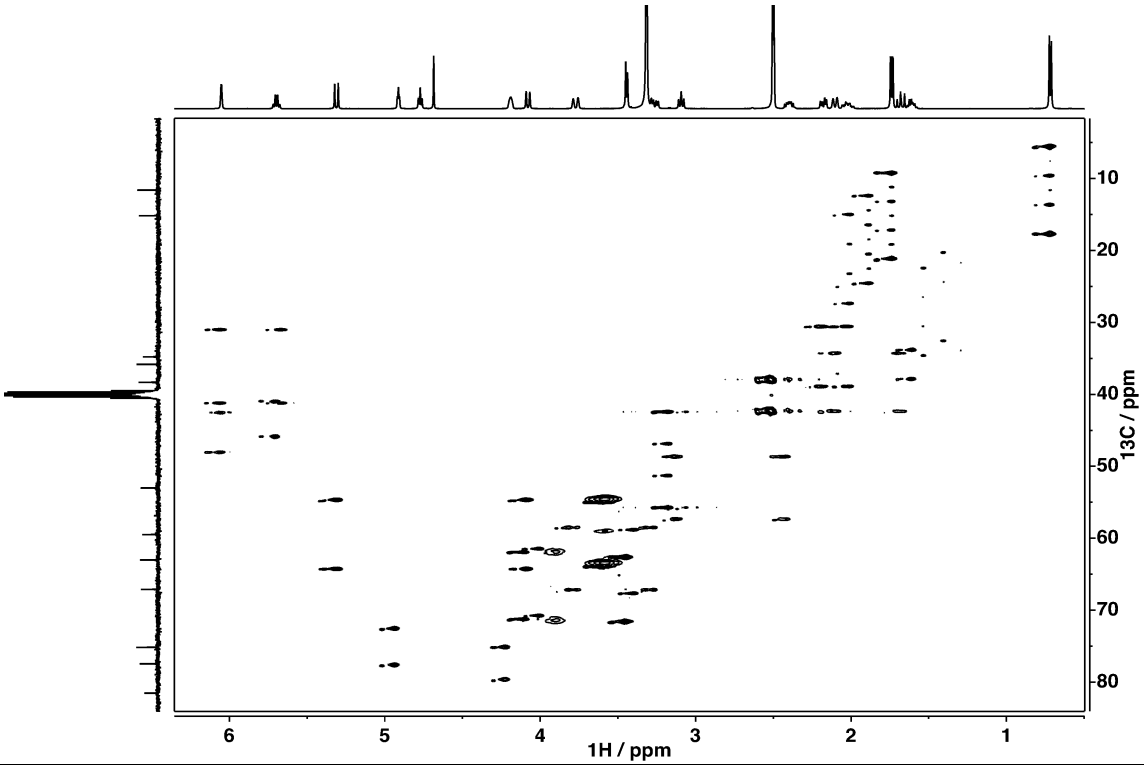
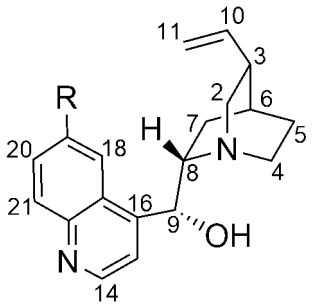


Figura A.41: Espectro isótropo 2D J-Scaled HSQC *BIRD* (JSB-HSQC) (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A.6. QUININA (QNN 6)



R=H
R=OMe

Figura A.42:Numeración de Quinina **QNN**.

Tabla A.6: Asignación de quinina **QNN**.

Átomo	δ^{13}C/ppm	Átomo	δ^{1}H/ppm	δ^{1}H/ppm
C2	57.18	H2	3.12	3.12
C3	40.10	H3	2.30	
C4	43.37	H4	3.45	2.69
C5	27.81	H5	1.74	1.52
C6	28.02	H6	1.84	
C7	22.17	H7	1.75	1.61
C8	59.97	H8	3.18	
C9	72.34	H9	5.56	
C10	141.96	H10	5.78	
C11	114.55	H11	4.96	
C14	147.46	H14	8.70	
C15	118.56	H15	7.52	
C16	147.78	–	–	
C17	126.81	–	–	
C18	101.55	H18	7.27	
C19	157.92	–	–	
C20	121.69	H20	7.35	
C21	131.84	H21	8.01	
C22	144.52	–	–	
C24	55.86	H24	3.92	

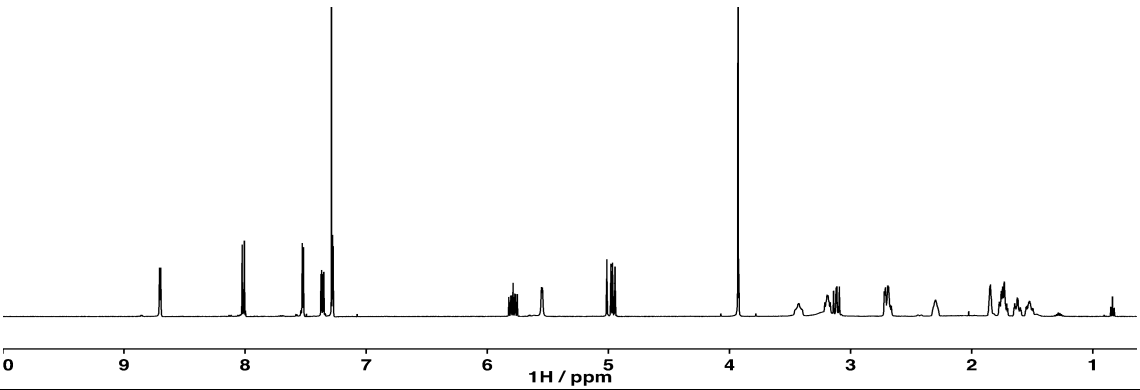


Figura A.43: Espectro 1D ^{1}H de **QNN**. (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

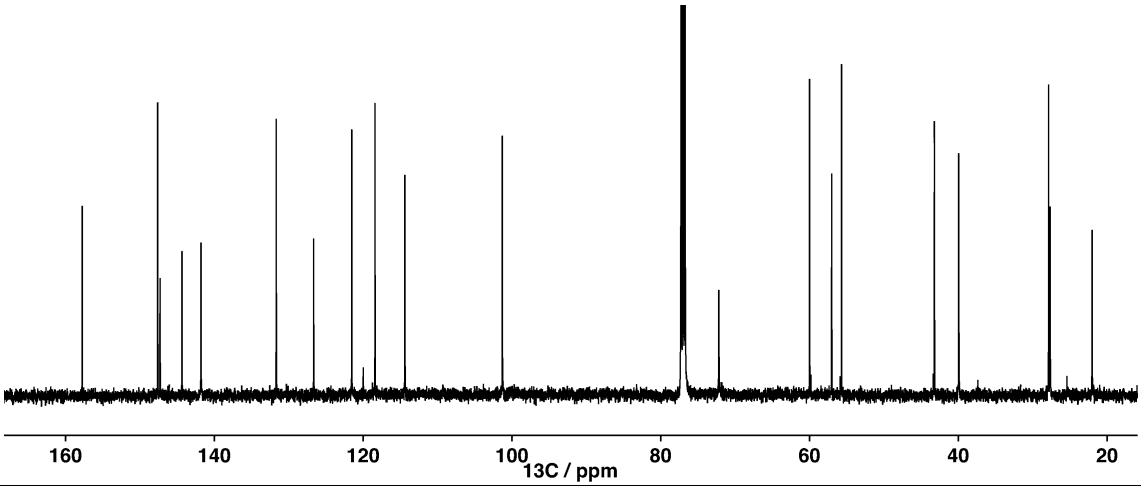


Figura A.44:Espectro 1D ^{13}C de **QNN**. (125.23 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

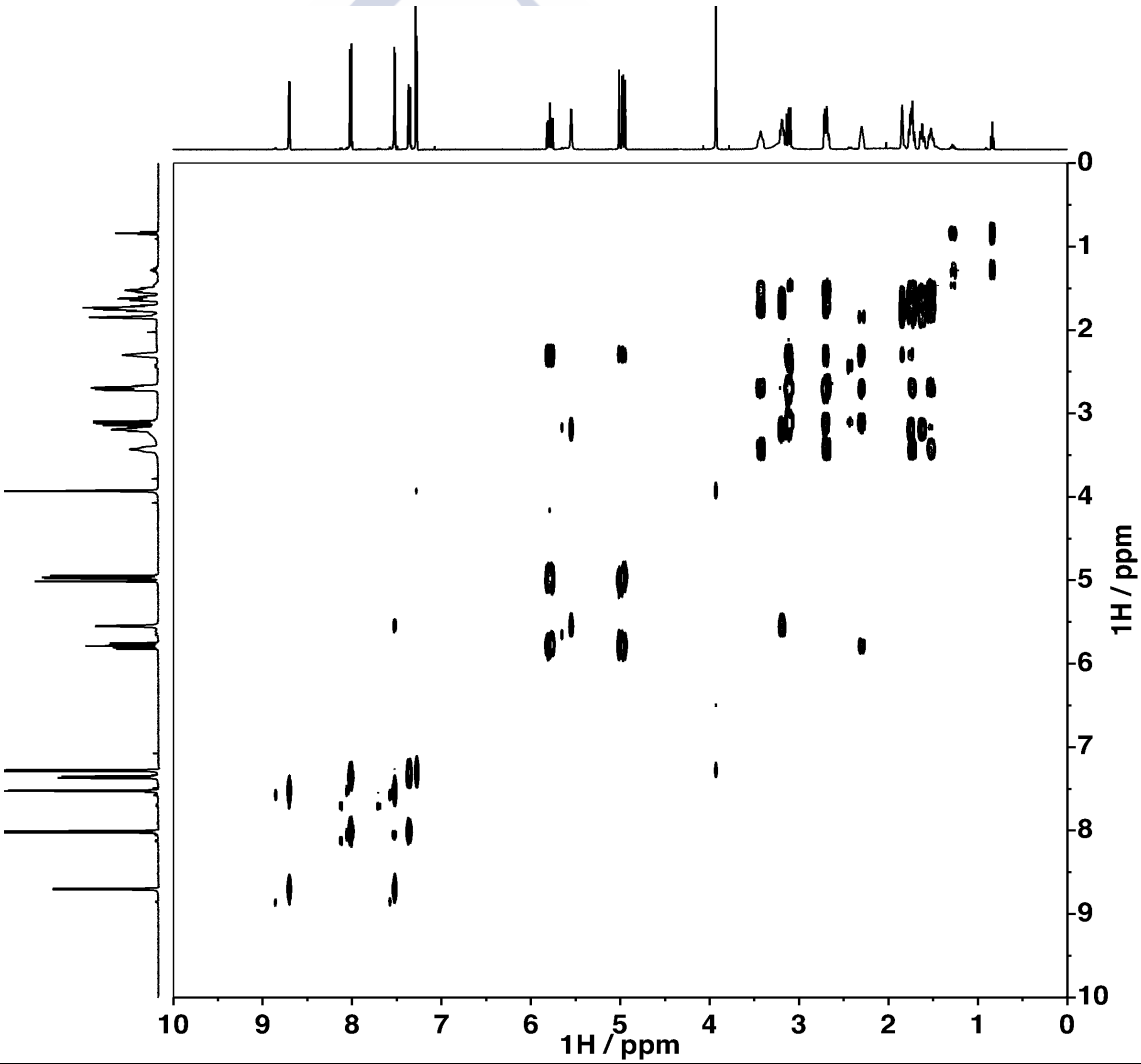


Figura A.45: Espectro 2D ^{1}H-^{1}H COSY de **QNN**. (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

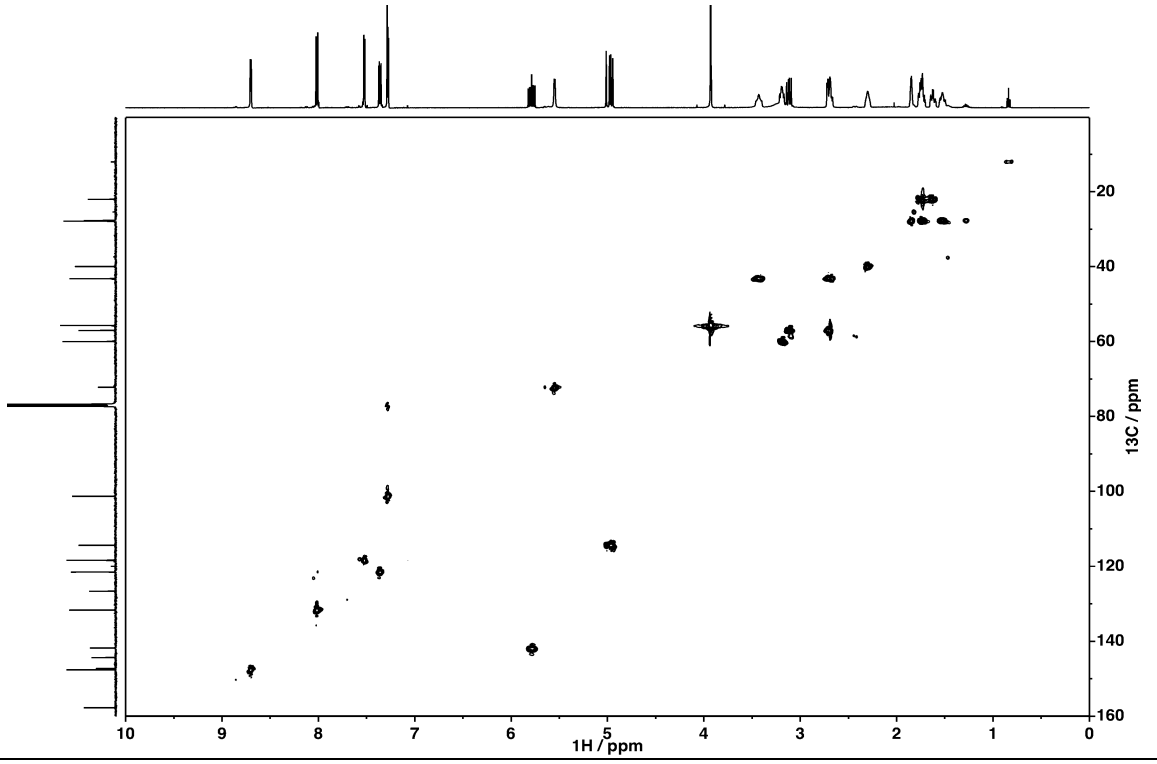


Figura A.46: Espectro 2D ^{1}H-^{13}C HSQC de **QNN**. (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

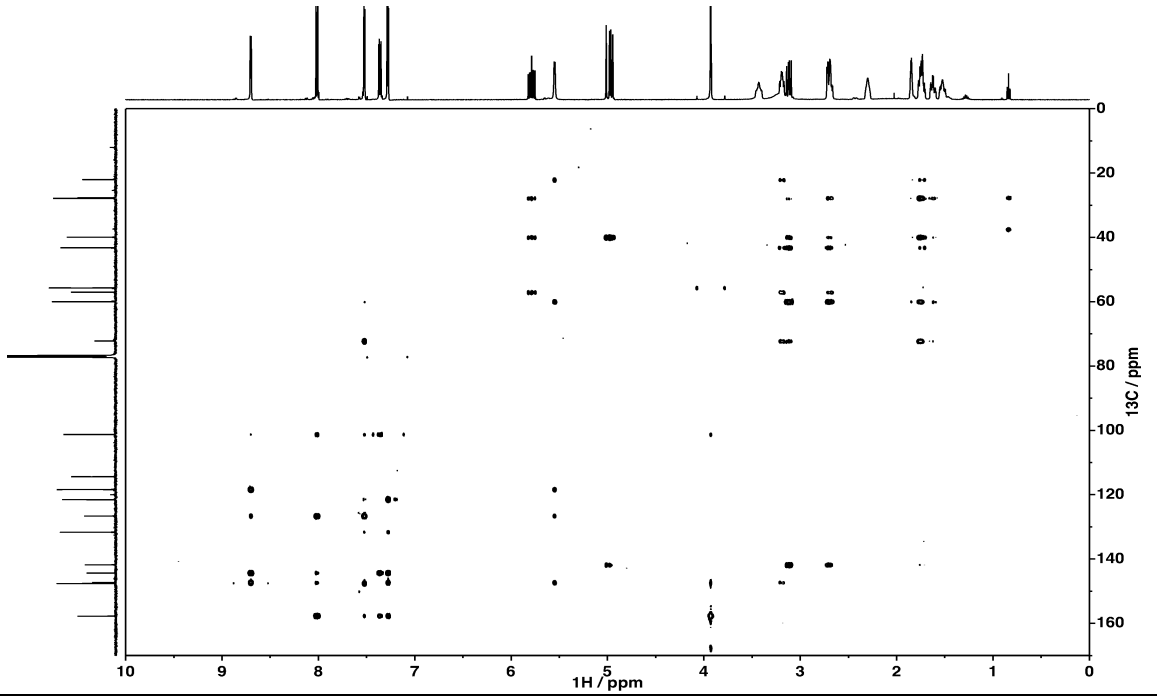


Figura A.47: Espectro 2D ^{1}H-^{13}C HMBC de **QNN**. (500.14 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

Medida de acoplamientos CH (medios isótropo y orientado)

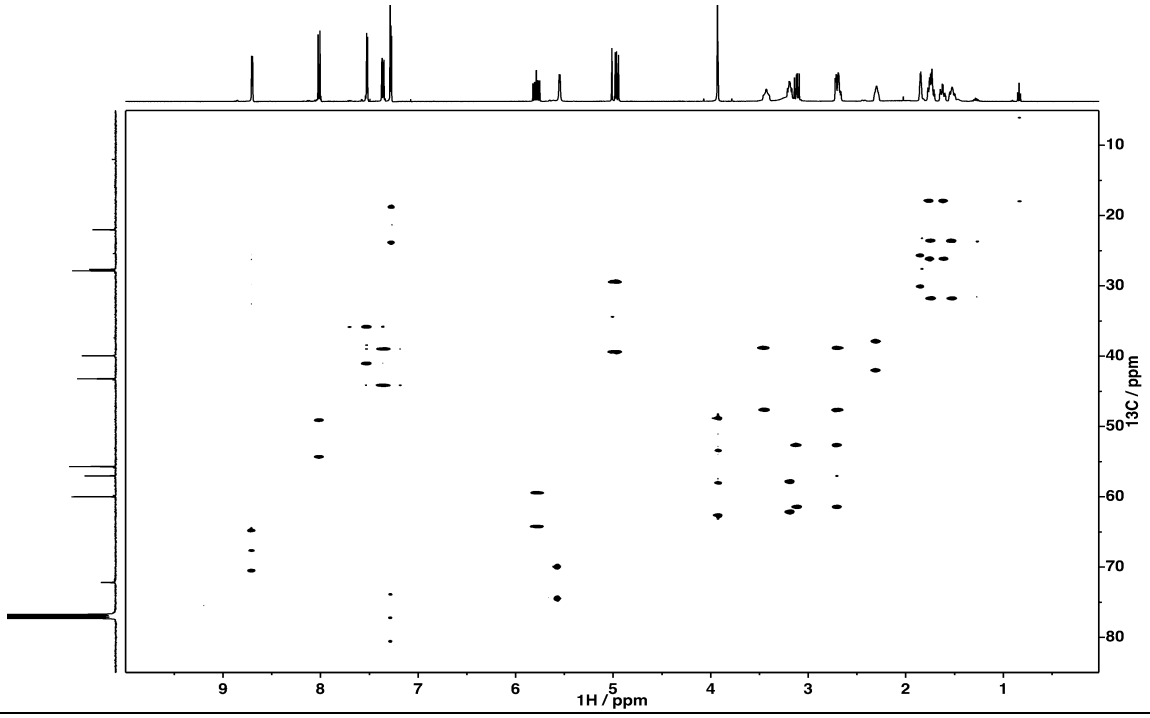


Figura A.48: Espectro isótropo 2D F1-coup-HSQC de **QNN**. (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

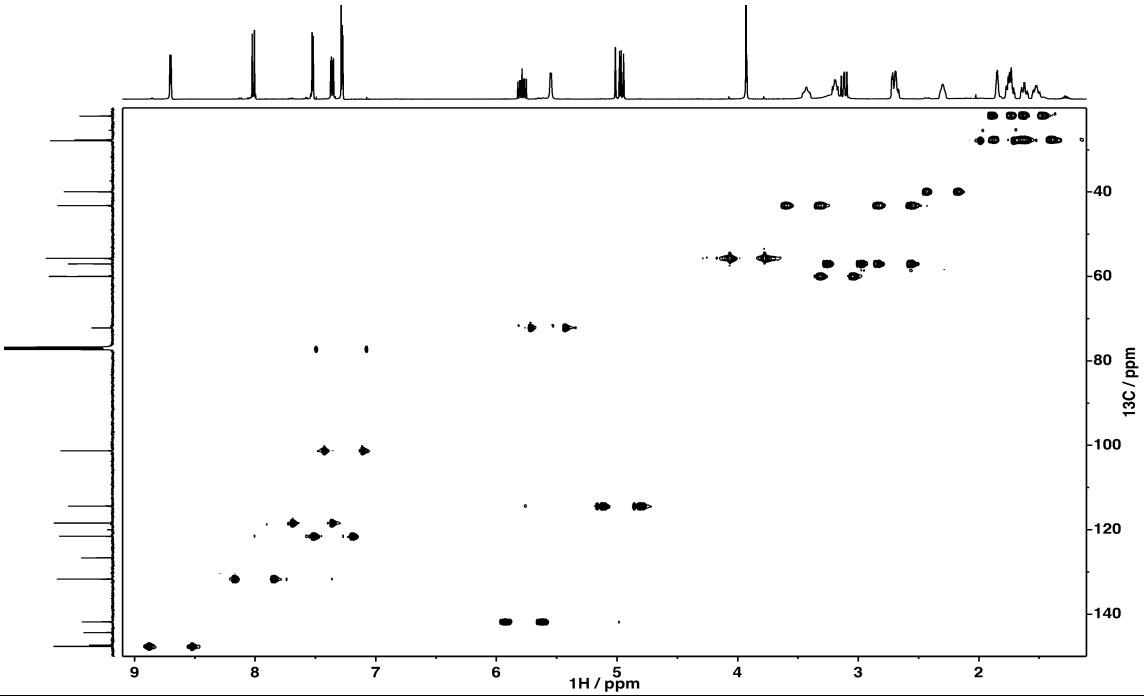


Figura A.49: Espectro isótropo 2D F2-coup-HSQC de **QNN**.(500 MHz, $CDCl_3$, 300 K)

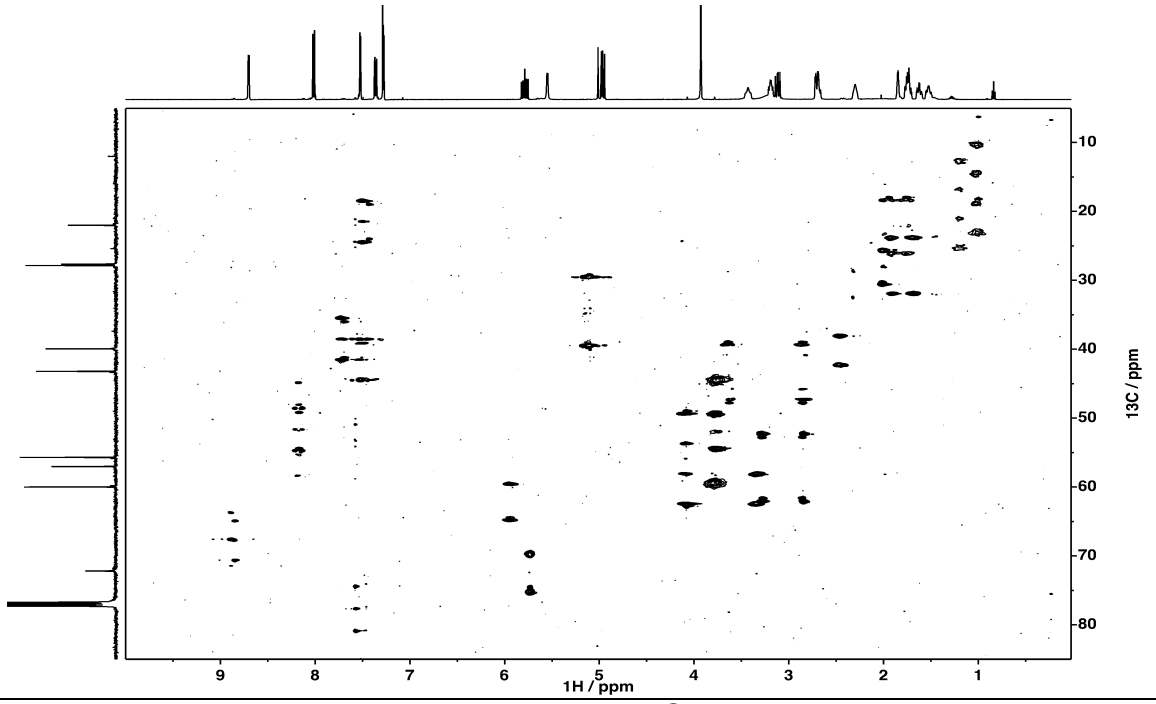


Figura A.50: Espectro anisótropo (PMMA)2D F1-coup HSQC de **QNN**.(500 Mhz, 300 K)

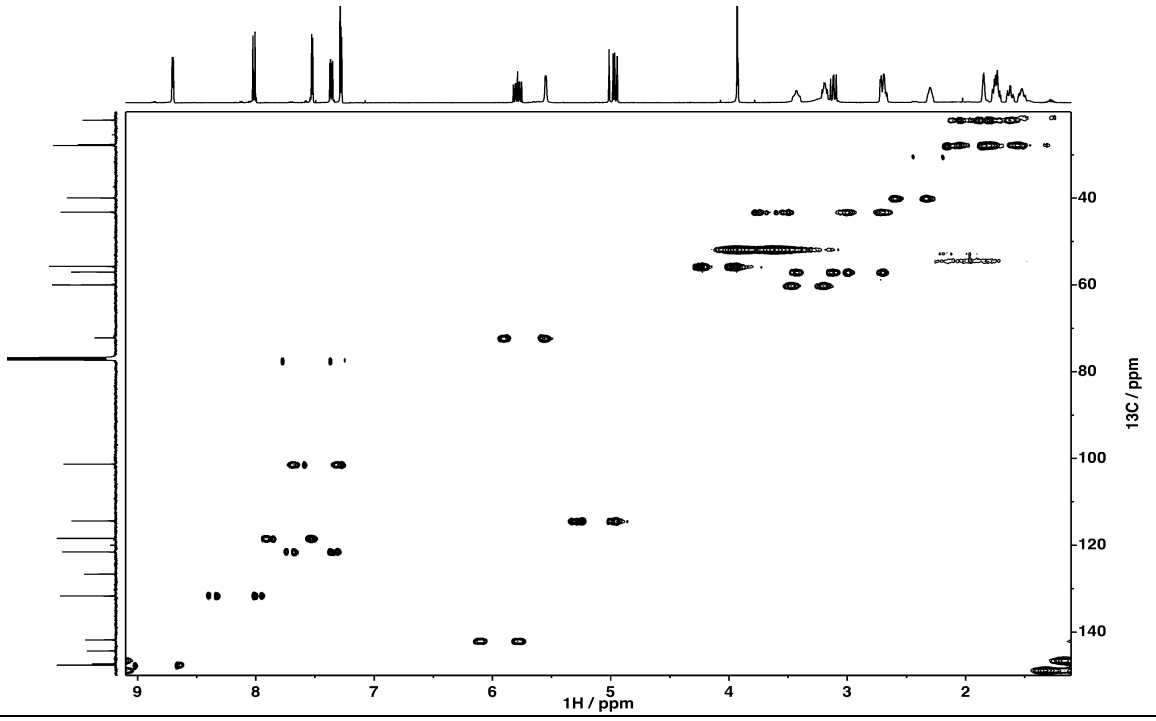


Figura A.51: Espectro anisótropo (PMMA) 2D F2-coup HSQCde **QNN**. (500 MHz, 300 K)

B. Apéndice: Estructuras calculadas

B.1. 8-FENILMENTOL (8PM)

Conformaciones calculadas para el 8-fenilmentol **1**: **A** (G+), **B** (G–_HB), **D** (*anti*). Estructuras optimizadas por DFT y superpuestas por los átomos del anillo de ciclohexilo (modo ***super1***).

```
1-Anti
C      0.875328    0.067895   -1.182108
C     -0.612392    0.434632   -1.245035
C     -1.174084    0.975321    0.092207
C     -0.872393   -0.071251    1.184931
C      0.615985   -0.440298    1.240097
C      1.167558   -0.966301   -0.090092
C     -2.689533    1.443608   -0.004826
O     -1.278151    0.430604    2.470144
C      2.657147   -1.309449    0.005371
C     -2.898625    2.288807   -1.286051
C     -3.006960    2.415790    1.159184
C     -3.648016    0.234820    0.000435
C     -3.962544   -0.464044   -1.175573
C     -4.813912   -1.568423   -1.167162
C     -5.383043   -2.009036    0.024370
C     -5.086397   -1.329760    1.203412
C     -4.232617   -0.228027    1.189332
H      1.469549    0.971004   -0.986057
H      1.200408   -0.311427   -2.157502
H     -1.183321   -0.451411   -1.547212
H     -0.752257    1.178319   -2.030644
H     -0.603334    1.878546    0.350415
H     -1.454973   -0.975313    0.958815
H      0.760568   -1.191847    2.028114
H      1.180383    0.449848    1.546656
H      0.622211   -1.886290   -0.344971
H     -1.032747   -0.222938    3.133425
H      2.844337   -2.065356    0.774176
H      3.247901   -0.422721    0.259309
H      3.034401   -1.699483   -0.944793
H     -3.906574    2.712133   -1.283329
H     -2.779752    1.734511   -2.215664
H     -2.188329    3.121224   -1.305847
H     -4.053364    2.731099    1.111054
H     -2.385099    3.310690    1.060996
H     -2.806875    1.989187    2.137054
H     -3.549225   -0.147831   -2.124324
H     -5.034810   -2.079497   -2.098214
H     -6.049509   -2.864300    0.033347
H     -5.522099   -1.654934    2.142295
```

```
H     -4.012202    0.270054    2.123230

41
1-G+
C      0.870008    0.063924   -1.187338
C     -0.617168    0.431403   -1.244140
C     -1.161080    0.982974    0.097150
C     -0.877844   -0.080137    1.177898
C      0.612753   -0.438581    1.243212
C      1.173331   -0.959583   -0.086782
C     -2.662940    1.475502   -0.011286
O     -1.316764    0.392011    2.461070
C      2.666667   -1.284781    0.012901
C     -3.054188    2.369069    1.195975
C     -3.630599    0.276167   -0.023043
C     -2.810913    2.343480   -1.279510
C     -3.639616    1.992347   -2.351048
C     -3.757296    2.806861   -3.479402
C     -3.042518    3.996564   -3.567551
C     -2.208966    4.363698   -2.511343
C     -2.099928    3.549884   -1.387853
H      1.463097    0.970442   -1.004663
H      1.190925   -0.325122   -2.160085
H     -1.193595   -0.456216   -1.534850
H     -0.774867    1.167339   -2.032827
H     -0.561859    1.863932    0.362840
H     -1.440783   -0.990187    0.923868
H      0.758840   -1.192474    2.029072
H      1.169440    0.454322    1.555732
H      0.640159   -1.888008   -0.337675
H     -1.017352   -0.234557    3.128263
H      2.862184   -2.034653    0.785592
H      3.246475   -0.389725    0.262519
H      3.049312   -1.674865   -0.934999
H     -4.047978    2.795129    1.029304
H     -2.355883    3.198318    1.329241
H     -3.061718    1.794559    2.119388
H     -4.662557    0.614209   -0.147701
H     -3.577760   -0.251059    0.930924
H     -3.414332   -0.440910   -0.819302
H     -4.207052    1.071417   -2.321078
H     -4.411446    2.503928   -4.290077
H     -3.132900    4.629980   -4.442820
H     -1.643982    5.288427   -2.560716
H     -1.444524    3.862943   -0.583346

41
1-G-HB
C      0.876244    0.075879   -1.181713
C     -0.612435    0.439142   -1.253722
C     -1.171841    0.968573    0.088925
C     -0.868819   -0.072770    1.195888
C      0.615208   -0.447291    1.242721
C      1.161643   -0.963532   -0.092098
C     -2.690993    1.405416   -0.009715
O     -1.173569    0.367312    2.521545
C      2.650918   -1.309661    0.000821
C     -3.607688    0.177953   -0.186723
C     -2.909126    2.317202   -1.248222
C     -3.099213    2.246482    1.221386
C     -4.171125    1.901447    2.056289
C     -4.535241    2.701494    3.143116
C     -3.840335    3.872850    3.418454
C     -2.776418    4.239138    2.593554
C     -2.415633    3.438726    1.515938
H      1.464846    0.979979   -0.973994
H      1.209947   -0.294983   -2.157445
H     -1.173656   -0.449439   -1.567408
H     -0.754624    1.186416   -2.036572
H     -0.597818    1.868209    0.343007
H     -1.443261   -0.985728    0.976203
H      0.749142   -1.191622    2.033884
H      1.178373    0.442520    1.551836
H      0.616491   -1.881994   -0.354576
H     -2.045815    0.775498    2.544240
H      2.835544   -2.069975    0.765523
H      3.241804   -0.425188    0.262294
H      3.029432   -1.693594   -0.951568
H     -4.642101    0.489415   -0.354313
H     -3.596884   -0.493412    0.674354
H     -3.301199   -0.401653   -1.059332
H     -3.909345    2.756346   -1.211141
H     -2.827738    1.753324   -2.179530
H     -2.188119    3.137670   -1.284842
H     -4.740245    0.999910    1.871170
H     -5.366945    2.400503    3.770667
H     -4.120021    4.493198    4.262236
H     -2.222678    5.149931    2.793299
H     -1.581678    3.748469    0.897345
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

B.2. FENILMENTOL - QUINOLIL ÉSTER (PHQ 2)

Conformaciones calculadas para el derivado **2** del 8-fenilmentol (quinolil éster). Estructuras optimizadas por DFT y superpuestas por los átomos del anillo de ciclohexilo (modo ***super1***).

Confórmeros AsZ, BsZ y DsZ, modo super1

```
64
08-gplus_syn.sZ / AsZ
C    -10.001930    0.098696   -0.207762
C     -9.627470    0.634539   -1.469391
C     -8.304551    0.810467   -1.775320
C     -7.297473    0.459545   -0.837009
C     -7.676533   -0.077379    0.423384
C     -9.049130   -0.250178    0.718587
N     -6.001302    0.655321   -1.187211
C     -5.075393    0.331922   -0.317910
C     -5.339004   -0.214031    0.966583
C     -6.643635   -0.415683    1.330470
C    -11.430694   -0.107273    0.164383
O    -11.800895   -0.560374    1.224600
O    -12.275538    0.265170   -0.807425
C    -13.667703    0.085690   -0.501963
C     -3.654529    0.581570   -0.767717
O     -3.348882    1.013330   -1.850059
O     -2.778330    0.272229    0.201951
C     -1.371014    0.444483   -0.110102
C     -0.891759   -0.828007   -0.799751
C      0.589252   -0.744098   -1.165420
C      1.390128   -0.437625    0.097906
C      0.887921    0.826054    0.798240
C     -0.604528    0.739192    1.179127
C      1.062869   -2.028736   -1.840911
C     -1.093268    2.003593    1.968752
C     -1.272892    3.202532    1.027986
C     -0.069238    2.296666    3.071330
C      0.106429    1.374405    4.112453
C      1.037608    1.590071    5.122602
C      1.820163    2.743811    5.121105
C      1.655970    3.670380    4.098053
C      0.722358    3.447122    3.084738
C     -2.451348    1.765734    2.668070
H    -10.399828    0.898821   -2.178123
H     -7.983890    1.216212   -2.725822
H     -9.360042   -0.657011    1.673535
H     -4.517303   -0.456370    1.623948
H     -6.897507   -0.828901    2.299747
H    -13.872326   -0.966596   -0.313231
H    -14.202869    0.436759   -1.378570
H    -13.931686    0.669167    0.378209
H     -1.285677    1.282943   -0.803383
H     -1.499985   -0.990398   -1.693205
H     -1.053371   -1.674960   -0.121475
H      0.721289    0.090458   -1.866455
H      2.450961   -0.328405   -0.145766
H      1.306390   -1.291240    0.783366
H      1.044035    1.687181    0.137273
H      1.481384    1.006395    1.694175
H     -0.730694   -0.127942    1.841854
H      0.491067   -2.231405   -2.749173
H      0.939427   -2.880357   -1.165324
H      2.119428   -1.962330   -2.110010
H     -1.546872    4.091481    1.600568
H     -2.082278    3.008425    0.322429
H     -0.372202    3.429422    0.454033
H     -0.487350    0.468306    4.134866
H      1.150899    0.857302    5.912566
H      2.545138    2.915604    5.906958
H      2.255464    4.572596    4.080770
H      0.626229    4.183700    2.298567
H     -2.615038    2.549518    3.410997
H     -2.480210    0.801783    3.180900
H     -3.271820    1.789142    1.954449

64
12-gminus_syn.sZ / BsZ
C     -9.980113   -0.133235   -0.077531
C     -9.638820    0.340676   -1.373170
C     -8.327330    0.555525   -1.701262
C     -7.298606    0.307765   -0.752959
C     -7.643919   -0.169640    0.540739
C     -9.006048   -0.383571    0.858537
N     -6.015271    0.542670   -1.125124
C     -5.071342    0.312769   -0.244402
C     -5.299412   -0.164299    1.072846
```

```
C     -6.591377   -0.401307    1.458290
C    -11.395359   -0.372547    0.322466
O    -11.739397   -0.766324    1.414940
O    -12.263590   -0.101160   -0.663011
C    -13.644710   -0.307209   -0.327040
C     -3.665209    0.592010   -0.718432
O     -3.382780    1.038313   -1.802110
O     -2.767159    0.280145    0.229519
C     -1.370617    0.440693   -0.111487
C     -0.895846   -0.831085   -0.801611
C      0.586129   -0.740924   -1.164847
C      1.388087   -0.436574    0.099351
C      0.892779    0.828782    0.805003
C     -0.600532    0.739108    1.173591
C      1.066122   -2.021398   -1.843725
C     -1.137445    1.992708    1.940754
C     -0.109512    2.455105    2.997386
C     -2.416193    1.664323    2.725294
C     -3.567106    2.454869    2.650595
C     -4.675125    2.201640    3.459666
C     -4.662411    1.146113    4.364590
C     -3.526063    0.342952    4.448175
C     -2.420978    0.604714    3.643087
C     -1.350644    3.165007    0.973601
H    -10.427193    0.528230   -2.088637
H     -8.031614    0.917050   -2.677461
H     -9.291687   -0.744500    1.839562
H     -4.466319   -0.312036    1.744952
H     -6.818042   -0.755101    2.457516
H    -13.810648   -1.350914   -0.066073
H    -14.202164   -0.034185   -1.217476
H    -13.918958    0.324264    0.516075
H     -1.288860    1.276631   -0.808489
H     -1.502306   -0.992014   -1.696661
H     -1.057358   -1.680230   -0.126157
H      0.716282    0.096115   -1.863374
H      2.449289   -0.331668   -0.144929
H      1.300632   -1.291022    0.783237
H      1.065726    1.693183    0.152970
H      1.486612    0.985015    1.705681
H     -0.715006   -0.133179    1.827661
H      2.122197   -1.949816   -2.113558
H      0.494504   -2.222857   -2.752236
H      0.945813   -2.875887   -1.171324
H      0.210104    1.629052    3.637235
H     -0.566754    3.215130    3.633949
H      0.772490    2.891479    2.524872
H     -3.619131    3.281039    1.954604
H     -5.551627    2.832566    3.372628
H     -5.520912    0.951725    4.995844
H     -3.492917   -0.482605    5.149280
H     -1.544963   -0.024498    3.748083
H     -2.171072    2.992191    0.274989
H     -0.442739    3.340337    0.393215
H     -1.562358    4.081005    1.529539

64
04-anti_syn.sZ / DsZ
C     -9.991138   -0.327682    0.023859
C     -9.685097    0.329821   -1.197895
C     -8.383804    0.608531   -1.519664
C     -7.331855    0.242988   -0.638329
C     -7.642121   -0.415653    0.582307
C     -8.993458   -0.692818    0.895315
N     -6.059724    0.541824   -1.003518
C     -5.091210    0.200862   -0.188978
C     -5.285389   -0.460672    1.052739
C     -6.565396   -0.765216    1.432004
C    -11.394103   -0.649598    0.411388
O    -11.707380   -1.201027    1.442932
O    -12.285750   -0.261657   -0.511355
C    -13.656146   -0.548083   -0.189022
C     -3.700703    0.566812   -0.653815
O     -3.460489    1.144239   -1.684521
O     -2.775246    0.181462    0.236432
C     -1.383980    0.439872   -0.097298
C     -0.884184   -0.815984   -0.806865
C      0.598421   -0.744339   -1.164676
C      1.390865   -0.448763    0.106175
C      0.882936    0.825701    0.779291
C     -0.604057    0.743513    1.183373
C      1.060862   -2.032705   -1.840526
C     -1.039971    2.005835    2.013004
C     -2.546878    2.026549    2.342068
C     -0.661373    3.294667    1.276787
C     -1.407128    3.733675    0.173415
C     -1.052249    4.879830   -0.533268
C      0.056925    5.628559   -0.148814
C      0.803626    5.214428    0.949334
C      0.447741    4.062669    1.649321
C     -0.349350    1.910563    3.387955
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H    -10.491542    0.604368   -1.863476
H     -8.114262    1.108378   -2.440742
H     -9.253625   -1.193678    1.820324
H     -4.431880   -0.708904    1.665568
H     -6.766996   -1.269211    2.370107
H    -13.788889   -1.620306   -0.056986
H    -14.232773   -0.183843   -1.033311
H    -13.936136   -0.032887    0.728047
H     -1.348968    1.289085   -0.779981
H     -1.491089   -0.966854   -1.704109
H     -1.053514   -1.672492   -0.142237
H      0.746478    0.091792   -1.860033
H      2.454180   -0.345057   -0.129107
H      1.294334   -1.300054    0.792540
H      1.011890    1.666583    0.089118
H      1.497098    1.045772    1.652461
H     -0.738371   -0.120945    1.849553
H      0.922735   -2.884583   -1.168191
H      2.119760   -1.977970   -2.102937
H      0.492420   -2.226305   -2.752844
H     -3.181520    2.226592    1.483745
H     -2.730905    2.811412    3.079604
H     -2.852509    1.068766    2.770056
H     -2.280537    3.185056   -0.155970
H     -1.649570    5.185499   -1.383492
H      0.331935    6.522566   -0.694609
H      1.667345    5.786170    1.267078
H      1.052600    3.767223    2.496007
H     -0.734564    1.035309    3.916835
H     -0.581793    2.793863    3.986652
H      0.733857    1.814411    3.336579
```

Coordenadas de los 12 confórmeros de PHQ

```
58
DaE A_anti_sE #15
C      6.776996    0.757588    0.569928
C      7.640718    0.759016   -0.541346
N      5.446657    0.693767    0.483089
C      4.910009    0.634507   -0.747041
C      5.674541    0.639668   -1.924134
C      7.059782    0.698434   -1.815813
C      9.129810    0.823116   -0.437641
O      9.882394    0.826176   -1.396153
O      9.541093    0.877254    0.849386
C     10.957794    0.941221    1.030204
C      3.403289    0.566396   -0.889165
O      2.859702    0.617189   -1.981655
O      2.807466    0.451570    0.302845
C      1.365668    0.263821    0.422483
C      0.973343   -1.049579   -0.265681
C     -0.481688   -1.438798   -0.000694
C     -1.368962   -0.274785   -0.438338
C     -0.976125    1.027897    0.256920
C      0.487765    1.471446    0.025310
C     -0.849380   -2.757060   -0.681951
C      0.791480    2.868139    0.721004
C      2.202972    3.396865    0.373945
C      0.632883    2.796371    2.253185
C      1.643143    2.239111    3.064734
C      1.513527    2.163170    4.454110
C      0.367789    2.649690    5.087702
C     -0.643690    3.211439    4.307362
C     -0.510046    3.281476    2.916831
C     -0.155246    3.921821    0.101962
H      7.184751    0.810025    1.581254
H      5.174604    0.597026   -2.890062
H      7.702280    0.700017   -2.696145
H     11.371645    1.838851    0.553003
H     11.445498    0.054353    0.605509
H     11.110261    0.979406    2.113459
H      1.265025    0.118288    1.507034
H      1.654801   -1.833478    0.099450
H      1.130185   -0.959972   -1.348498
H     -0.613192   -1.571563    1.088697
H     -2.426059   -0.495523   -0.220046
H     -1.294983   -0.153161   -1.532491
H     -1.153441    0.922922    1.338800
H     -1.654893    1.816045   -0.089794
H      0.624894    1.637882   -1.054054
H     -0.209275   -3.580518   -0.333580
H     -0.737076   -2.686574   -1.774085
H     -1.892588   -3.033308   -0.470724
H      2.340410    3.426980   -0.715701
H      3.017039    2.807218    0.798468
H      2.309823    4.423103    0.752220
H      2.558079    1.855757    2.616093
H      2.321467    1.724203    5.042646
H      0.267497    2.596063    6.173005
```

```
H     -1.546615    3.604355    4.778858
H     -1.321641    3.733631    2.349905
H     -1.222432    3.728905    0.253495
H      0.013335    3.976795   -0.982767
H      0.059694    4.914235    0.520962

58
DaZ A_anti_sZ #16
C      6.905391    0.942231   -1.823480
C      7.648311    0.459329   -0.729162
N      5.573258    0.966705   -1.870937
C      4.904494    0.513202   -0.797678
C      5.542398    0.016225    0.350776
C      6.933815   -0.014587    0.378598
C      9.141196    0.423395   -0.684716
O      9.787334    0.004972    0.260269
O      9.688096    0.911783   -1.820493
C     11.117284    0.910363   -1.854388
C      3.394193    0.542219   -0.936691
O      2.825418    0.660788   -2.002767
O      2.816641    0.421052    0.278241
C      1.371774    0.256635    0.417890
C      0.963885   -1.056501   -0.263169
C     -0.494565   -1.435111   -0.000840
C     -1.373775   -0.263434   -0.434447
C     -0.965544    1.031885    0.264728
C      0.498224    1.466527    0.015838
C     -0.870692   -2.748880   -0.686179
C      0.807473    2.873368    0.687156
C      2.244879    3.363191    0.396177
C      0.573609    2.847408    2.210780
C      1.524086    2.280978    3.085011
C      1.326723    2.243785    4.467875
C      0.167624    2.781160    5.032194
C     -0.786091    3.354080    4.189571
C     -0.583542    3.384516    2.806070
C     -0.085251    3.928411   -0.005798
H      7.418162    1.326429   -2.707484
H      4.958745   -0.342577    1.195953
H      7.478666   -0.398019    1.241175
H     11.508512   -0.110529   -1.757100
H     11.527092    1.528224   -1.045025
H     11.384377    1.330838   -2.829047
H      1.278749    0.118717    1.504353
H      1.637608   -1.846653    0.103336
H      1.123491   -0.970286   -1.346052
H     -0.627986   -1.569886    1.088135
H     -2.431628   -0.476534   -0.212540
H     -1.302527   -0.139353   -1.528371
H     -1.129344    0.918888    1.347856
H     -1.644201    1.827800   -0.064017
H      0.629032    1.617057   -1.066032
H     -0.237290   -3.578185   -0.339356
H     -0.756343   -2.676138   -1.777871
H     -1.916172   -3.017811   -0.476993
H      2.437292    3.363651   -0.684881
H      3.023686    2.765076    0.872711
H      2.356882    4.395072    0.757093
H      2.448435    1.863506    2.689129
H      2.091221    1.797090    5.106584
H      0.013456    2.758589    6.112176
H     -1.697453    3.786721    4.606811
H     -1.351861    3.846054    2.188678
H     -1.162214    3.749728    0.082076
H      0.150820    3.961684   -1.078471
H      0.116096    4.925731    0.408326

58
DsE A_syn_sE #13
C      6.365663    0.969322   -1.693012
C      7.567084    0.563512   -1.081931
N      5.157606    0.804824   -1.150417
C      5.098257    0.214552    0.054696
C      6.230505   -0.228990    0.755619
C      7.481814   -0.049979    0.175677
C      8.916753    0.748631   -1.695700
O      9.959827    0.399005   -1.171462
O      8.840034    1.351047   -2.903856
C     10.094768    1.562639   -3.555626
C      3.747530    0.003582    0.700198
O      3.624827   -0.548624    1.784008
O      2.750258    0.493147   -0.047125
C      1.390545    0.261010    0.413512
C      0.959160   -1.053535   -0.252441
C     -0.502534   -1.430378   -0.007408
C     -1.383405   -0.256505   -0.433629
C     -0.963113    1.030017    0.272616
C      0.499347    1.449391    0.007349
C     -0.873791   -2.739584   -0.704176
C      0.799484    2.889930    0.606960
C      2.293257    3.280769    0.558632
```

```
C      0.298516    3.021636    2.059482
C      0.991884    2.416294    3.127540
C      0.548250    2.521950    4.448203
C     -0.605892    3.247772    4.752279
C     -1.306329    3.862195    3.713350
C     -0.859985    3.747754    2.392768
C      0.107771    3.906605   -0.329089
H      6.384533    1.451588   -2.672238
H      6.109869   -0.700894    1.729042
H      8.394720   -0.374949    0.674421
H     10.605635    0.608262   -3.737051
H     10.745419    2.206014   -2.949454
H      9.849954    2.051510   -4.503894
H      1.410132    0.131859    1.502611
H      1.625052   -1.850855    0.108784
H      1.134805   -0.956701   -1.336391
H     -0.640673   -1.574602    1.079279
H     -2.440035   -0.469984   -0.206391
H     -1.319013   -0.127584   -1.527825
H     -1.107778    0.902765    1.356163
H     -1.640285    1.840647   -0.024846
H      0.628200    1.557300   -1.083745
H     -0.241136   -3.570410   -0.359902
H     -0.754657   -2.659325   -1.795060
H     -1.919999   -3.011195   -0.502213
H      2.705739    3.138958   -0.447908
H      2.918483    2.715098    1.253826
H      2.393640    4.342465    0.825710
H      1.903996    1.851287    2.943144
H      1.116701    2.035986    5.243387
H     -0.950797    3.336143    5.783760
H     -2.208657    4.438984    3.925671
H     -1.437163    4.243239    1.614097
H     -0.964958    3.729686   -0.472837
H      0.578343    3.867496   -1.321218
H      0.229278    4.929866    0.051420

58
DsZ A_syn_sZ #14
C      7.366844    0.193175    0.324773
C      7.593495    0.448950   -1.041204
N      6.157503    0.064493    0.871092
C      5.093297    0.201499    0.062796
C      5.201163    0.463174   -1.312848
C      6.471471    0.582942   -1.869071
C      8.950817    0.583322   -1.651128
O      9.150329    0.804217   -2.833050
O      9.930278    0.430492   -0.732133
C     11.261620    0.546323   -1.240092
C      3.753843    0.017848    0.744202
O      3.616846   -0.480433    1.844038
O      2.754918    0.485415   -0.037959
C      1.390386    0.260923    0.413056
C      0.958553   -1.053374   -0.252851
C     -0.502764   -1.431015   -0.007403
C     -1.382885   -0.257037   -0.434549
C     -0.963131    1.029498    0.271881
C      0.499840    1.451006    0.009866
C     -0.874058   -2.740993   -0.702590
C      0.796169    2.888891    0.618558
C      2.288025    3.286936    0.571100
C      0.298397    3.009353    2.073354
C      0.999194    2.403855    3.136397
C      0.557587    2.500659    4.458513
C     -0.600860    3.216992    4.768530
C     -1.308142    3.831564    3.734351
C     -0.864215    3.726375    2.412271
C      0.099219    3.910329   -0.308341
H      8.210099    0.085115    1.009731
H      4.309518    0.564192   -1.927807
H      6.612511    0.778699   -2.931928
H     11.426332    1.538739   -1.679086
H     11.455487   -0.218258   -2.003342
H     11.915647    0.397543   -0.375123
H      1.408393    0.131118    1.501855
H      1.625775   -1.850181    0.107535
H      1.130739   -0.958268   -1.337966
H     -0.640095   -1.574134    1.079405
H     -2.439635   -0.469853   -0.207630
H     -1.318525   -0.128591   -1.528900
H     -1.108391    0.901892    1.355178
H     -1.640570    1.839696   -0.025991
H      0.627291    1.565158   -1.081267
H     -0.241385   -3.571313   -0.357277
H     -0.755666   -2.662339   -1.793724
H     -1.920120   -3.012313   -0.499811
H      2.691397    3.176671   -0.443703
H      2.922059    2.708076    1.246723
H      2.385818    4.342577    0.861593
H      1.914744    1.845743    2.948490
H      1.131744    2.015135    5.249729
```

```
H     -0.943808    3.298173    5.801238
H     -2.213792    4.401267    3.951511
H     -1.446794    4.221826    1.637616
H     -0.973741    3.733177   -0.448745
H      0.564832    3.879061   -1.303226
H      0.220767    4.931125    0.078498

58
AaE Gplus_anti_sE #24
C      6.792995    0.635094    0.565398
C      7.651139    0.691031   -0.548940
N      5.461780    0.588480    0.482938
C      4.918618    0.600721   -0.745515
C      5.677088    0.661075   -1.925103
C      7.063256    0.704057   -1.821573
C      9.141175    0.737938   -0.450297
O      9.888877    0.788023   -1.411357
O      9.559609    0.717909    0.835436
C     10.977635    0.760631    1.011478
C      3.411003    0.549998   -0.883487
O      2.865499    0.612342   -1.974863
O      2.814875    0.438675    0.308688
C      1.372503    0.255688    0.422044
C      0.969255   -1.055709   -0.264720
C     -0.491629   -1.432257   -0.005688
C     -1.376033   -0.260314   -0.432740
C     -0.969276    1.033671    0.268779
C      0.495182    1.458922    0.012325
C     -0.867193   -2.743886   -0.695756
C      0.815209    2.856820    0.682442
C      0.833824    2.757071    2.217487
C     -0.233968    3.874388    0.182323
C     -0.319928    4.182071   -1.190932
C     -1.235544    5.116115   -1.678825
C     -2.098982    5.782887   -0.804674
C     -2.030410    5.495998    0.558985
C     -1.113097    4.555487    1.041636
C      2.195352    3.419760    0.263024
H      7.206453    0.626990    1.575787
H      5.171948    0.671996   -2.889195
H      7.701153    0.748492   -2.704129
H     11.456017   -0.104785    0.535047
H     11.136109    0.736904    2.094290
H     11.396280    1.680329    0.582922
H      1.270590    0.109694    1.506962
H      1.641158   -1.847274    0.101624
H      1.131069   -0.966415   -1.346770
H     -0.624588   -1.573116    1.082825
H     -2.432756   -0.478813   -0.210922
H     -1.307384   -0.130724   -1.526150
H     -1.135426    0.908879    1.350872
H     -1.633470    1.846485   -0.050009
H      0.613377    1.587858   -1.072567
H     -0.232503   -3.573913   -0.353047
H     -0.754268   -2.666533   -1.787326
H     -1.912286   -3.014632   -0.486887
H      1.639929    2.088724    2.545077
H     -0.106056    2.385402    2.644958
H      1.039137    3.739218    2.664750
H      0.340495    3.686334   -1.902856
H     -1.270193    5.325639   -2.749669
H     -2.813629    6.515708   -1.182713
H     -2.695031    6.004371    1.260273
H     -1.095239    4.358363    2.112227
H      2.346307    3.389211   -0.822591
H      3.013578    2.868883    0.738365
H      2.272242    4.469688    0.577755

58
AaZ Gplus_anti_sZ #25
C      6.944479    0.969016   -1.681700
C      7.666237    0.591209   -0.533201
N      5.614127    0.957342   -1.766515
C      4.924898    0.569922   -0.680422
C      5.540556    0.177226    0.519457
C      6.930890    0.185373    0.587865
C      9.157612    0.598594   -0.444977
O      9.785698    0.270297    0.546640
O      9.725564    1.014279   -1.599198
C     11.154685    1.049389   -1.593474
C      3.418490    0.560227   -0.860632
O      2.875254    0.651677   -1.942752
O      2.811016    0.442945    0.339808
C      1.366449    0.261124    0.441258
C      0.975212   -1.053876   -0.245925
C     -0.488779   -1.433773   -0.009646
C     -1.369155   -0.264617   -0.452088
C     -0.975044    1.031388    0.252925
C      0.491318    1.459754    0.013475
C     -0.849485   -2.747196   -0.704220
C      0.796478    2.864541    0.676295
```

```
C      0.784923    2.779428    2.212176
C     -0.245751    3.874333    0.146505
C     -0.305470    4.167830   -1.231230
C     -1.214332    5.094071   -1.745867
C     -2.096688    5.766568   -0.895323
C     -2.053746    5.493812    0.472270
C     -1.143081    4.561184    0.982071
C      2.181751    3.428837    0.276780
H      7.473723    1.296094   -2.578888
H      4.940968   -0.130065    1.373609
H      7.459021   -0.115723    1.492484
H     11.568520    0.049886   -1.407785
H     11.524701    1.737655   -0.822659
H     11.439810    1.402185   -2.589634
H      1.251071    0.120358    1.525891
H      1.642393   -1.843933    0.132636
H      1.154860   -0.967274   -1.325448
H     -0.638865   -1.573633    1.076866
H     -2.428456   -0.485112   -0.245292
H     -1.284550   -0.136703   -1.544461
H     -1.155376    0.907566    1.332947
H     -1.637090    1.841852   -0.076033
H      0.624187    1.581241   -1.070215
H     -0.218777   -3.575463   -0.350039
H     -0.718298   -2.670658   -1.793716
H     -1.897272   -3.020003   -0.512472
H      1.582837    2.112243    2.562117
H     -0.163372    2.412477    2.624618
H      0.983085    3.765135    2.654777
H      0.370510    3.667801   -1.925271
H     -1.228494    5.292875   -2.819167
H     -2.806157    6.493163   -1.294521
H     -2.733388    6.007054    1.155361
H     -1.145610    4.375148    2.054816
H      2.356107    3.386470   -0.804525
H      2.993470    2.887026    0.773427
H      2.248874    4.482057    0.582425

58
AsE Gplus_syn_sE #6
C      6.525380    1.030098   -1.121612
C      7.659511    0.640875   -0.384243
N      5.268189    0.838516   -0.717005
C      5.087444    0.234760    0.469082
C      6.143651   -0.198240    1.285946
C      7.447633    0.010802    0.850021
C      9.065013    0.861177   -0.841124
O     10.050335    0.525707   -0.207337
O      9.110526    1.478718   -2.043119
C     10.425187    1.726406   -2.547409
C      3.678304   -0.003443    0.961713
O      3.447094   -0.593132    2.006711
O      2.758172    0.508731    0.131327
C      1.364503    0.268436    0.463236
C      0.978970   -1.047864   -0.223305
C     -0.487640   -1.434319   -0.018400
C     -1.372186   -0.266369   -0.455648
C     -0.975551    1.033368    0.241611
C      0.491905    1.446749   -0.007495
C     -0.834029   -2.742136   -0.730647
C      0.811328    2.880851    0.577695
C      0.830963    2.865788    2.115425
C     -0.241496    3.867808    0.025419
C     -0.329519    4.104037   -1.361750
C     -1.249692    5.006775   -1.897640
C     -2.116018    5.714081   -1.059007
C     -2.045050    5.499280    0.317714
C     -1.123316    4.589400    0.848293
C      2.187563    3.416138    0.111938
H      6.642837    1.522338   -2.088934
H      5.925361   -0.684274    2.235116
H      8.305973   -0.302680    1.443935
H     10.988892    2.374868   -1.864426
H     10.276934    2.223501   -3.511278
H     10.974919    0.785927   -2.681623
H      1.293931    0.142776    1.551855
H      1.636815   -1.840745    0.160982
H      1.189660   -0.948943   -1.300730
H     -0.647285   -1.587855    1.064294
H     -2.429910   -0.489137   -0.243160
H     -1.295616   -0.139006   -1.549142
H     -1.149513    0.919663    1.323669
H     -1.637143    1.842308   -0.091449
H      0.629493    1.518416   -1.099046
H     -0.202952   -3.570415   -0.377442
H     -0.691683   -2.654340   -1.818139
H     -1.882415   -3.022567   -0.553571
H      1.630013    2.210053    2.482504
H     -0.111417    2.520657    2.559568
H      1.039922    3.869745    2.509522
H      0.334443    3.576478   -2.046959
```

```
H     -1.285410    5.160323   -2.977925
H     -2.834339    6.422740   -1.474286
H     -2.711360    6.040803    0.992036
H     -1.104044    4.449101    1.927711
H      2.339870    3.296762   -0.967417
H      3.013911    2.903549    0.611861
H      2.261969    4.487196    0.346161

58
AsZ Gplus_syn_sZ #5
C      7.314073    0.240692    0.984673
C      7.681935    0.523602   -0.344777
N      6.055189    0.089032    1.396337
C      5.081591    0.229887    0.481350
C      5.332166    0.517549   -0.870294
C      6.653104    0.660454   -1.285495
C      9.094966    0.683636   -0.803180
O      9.417328    0.926137   -1.953309
O      9.971873    0.527241    0.213565
C     11.348473    0.666925   -0.145879
C      3.680095    0.018321    1.012816
O      3.433124   -0.510871    2.077820
O      2.761984    0.498566    0.140860
C      1.364334    0.266370    0.461841
C      0.977705   -1.048055   -0.227350
C     -0.488596   -1.434552   -0.020392
C     -1.372308   -0.264965   -0.454636
C     -0.974418    1.033468    0.244359
C      0.493283    1.447733   -0.003823
C     -0.837859   -2.741315   -0.733069
C      0.812687    2.878364    0.590578
C      0.844582    2.850991    2.128047
C     -0.245539    3.868406    0.053879
C     -0.345358    4.116054   -1.330459
C     -1.270322    5.022657   -1.851416
C     -2.130137    5.722170   -0.999732
C     -2.048083    5.495459    0.374463
C     -1.121411    4.582008    0.889927
C      2.184436    3.421489    0.120400
H      8.080758    0.129192    1.753891
H      4.509890    0.620968   -1.574948
H      6.904209    0.876815   -2.323766
H     11.633668   -0.082485   -0.895398
H     11.907446    0.511333    0.782242
H     11.546348    1.668370   -0.549258
H      1.291868    0.137693    1.549646
H      1.636889   -1.841451    0.154269
H      1.184137   -0.949020   -1.306026
H     -0.645543   -1.588812    1.062446
H     -2.429933   -0.486851   -0.241132
H     -1.297483   -0.135951   -1.548153
H     -1.147517    0.918203    1.326261
H     -1.636050    1.842952   -0.086997
H      0.628062    1.526438   -1.095711
H     -0.206658   -3.570489   -0.382349
H     -0.699049   -2.652755   -1.821014
H     -1.885922   -3.020870   -0.553114
H      1.648531    2.195982    2.485041
H     -0.093424    2.498763    2.575652
H      1.051744    3.852775    2.528347
H      0.312120    3.594005   -2.026213
H     -1.315105    5.185254   -2.930013
H     -2.852155    6.433886   -1.403090
H     -2.709414    6.030520    1.058695
H     -1.093455    4.432321    1.967828
H      2.323106    3.323537   -0.963587
H      3.015101    2.903449    0.608112
H      2.260890    4.488856    0.369713

58
BaE Gminus_anti_sE #10
C      6.773473    0.471425    0.737756
C      7.665474    0.641780   -0.337566
N      5.445421    0.436814    0.610800
C      4.940681    0.572567   -0.626356
C      5.735186    0.743967   -1.770671
C      7.116797    0.780830   -1.620418
C      9.150658    0.680714   -0.188220
O      9.929237    0.826493   -1.114659
O      9.530139    0.534638    1.102438
C     10.941673    0.561037    1.324259
C      3.440030    0.516515   -0.818878
O      2.934683    0.505449   -1.929596
O      2.798309    0.473908    0.355873
C      1.363703    0.253706    0.424480
C      0.976244   -1.054708   -0.272891
C     -0.481385   -1.434108    0.000013
C     -1.371144   -0.267064   -0.428669
C     -0.977740    1.041170    0.258686
C      0.490321    1.461004    0.018383
C     -0.862485   -2.748709   -0.681277
```

```
C      0.865052    2.829777    0.723284
C     -0.308988    3.838280    0.625307
C      2.049020    3.523751    0.014461
C      1.962890    3.849872   -1.353588
C      2.968516    4.565668   -2.005413
C      4.101774    4.987577   -1.304965
C      4.210061    4.674734    0.050549
C      3.199243    3.955067    0.697120
C      1.135511    2.620996    2.223406
H      7.156244    0.356175    1.753811
H      5.259385    0.845613   -2.744131
H      7.781213    0.914726   -2.473885
H     11.370372    1.517760    0.998973
H     11.437566   -0.254188    0.781641
H     11.068053    0.433258    2.404103
H      1.232577    0.095570    1.504740
H      1.653202   -1.844309    0.088282
H      1.131514   -0.962519   -1.355129
H     -0.606213   -1.570103    1.090151
H     -2.427197   -0.489167   -0.206823
H     -1.302360   -0.144419   -1.523006
H     -1.169414    0.943874    1.340049
H     -1.645272    1.833930   -0.101648
H      0.608892    1.599332   -1.064955
H     -0.224169   -3.576150   -0.339427
H     -0.757217   -2.676383   -1.773905
H     -1.905687   -3.019751   -0.463274
H     -1.160440    3.536237    1.249645
H     -0.667737    3.967790   -0.404261
H      0.027635    4.822072    0.979111
H      1.092000    3.544395   -1.934089
H      2.862247    4.794621   -3.067422
H      4.888992    5.549638   -1.810060
H      5.088796    4.988424    0.617298
H      3.328623    3.727258    1.753243
H      2.037291    2.027530    2.415619
H      0.286709    2.112121    2.699508
H      1.251967    3.586376    2.734523

58
BaZ Gminus_anti_sZ #9
C      6.930800    0.695077   -1.811954
C      7.658202    0.545876   -0.615651
N      5.600006    0.690317   -1.883811
C      4.914619    0.540014   -0.738627
C      5.536507    0.383635    0.511093
C      6.926936    0.385923    0.568537
C      9.149455    0.546017   -0.540351
O      9.783766    0.419807    0.493038
O      9.713463    0.702967   -1.759791
C     11.142459    0.711956   -1.769440
C      3.407074    0.519949   -0.906730
O      2.855347    0.528558   -1.987352
O      2.804276    0.473885    0.303049
C      1.370631    0.255161    0.415715
C      0.973326   -1.056583   -0.271267
C     -0.483675   -1.433555    0.005474
C     -1.369684   -0.268136   -0.433972
C     -0.980094    1.039624    0.255426
C      0.489496    1.463488    0.028623
C     -0.864697   -2.752882   -0.666596
C      0.851227    2.822867    0.757647
C     -0.306033    3.844438    0.606702
C      2.076258    3.509620    0.114891
C      2.073702    3.827224   -1.257524
C      3.119675    4.535223   -1.851578
C      4.208504    4.960992   -1.086593
C      4.231851    4.661532    0.275951
C      3.181866    3.948061    0.864160
C      1.045978    2.603584    2.268006
H      7.456257    0.823050   -2.760522
H      4.940877    0.262470    1.412887
H      7.458689    0.265697    1.512333
H     11.541447   -0.234724   -1.382745
H     11.531944    1.537959   -1.160385
H     11.424492    0.845049   -2.818739
H      1.266617    0.097716    1.499159
H      1.650691   -1.845914    0.090278
H      1.124671   -0.970310   -1.354355
H     -0.610482   -1.560811    1.096584
H     -2.427526   -0.488323   -0.218969
H     -1.292491   -0.148670   -1.527951
H     -1.182720    0.940430    1.334417
H     -1.644168    1.832867   -0.110001
H      0.611612    1.619909   -1.051541
H     -0.227828   -3.578512   -0.317677
H     -0.757324   -2.688563   -1.759439
H     -1.908518   -3.021163   -0.448278
H     -1.188078    3.554992    1.193379
H     -0.615926    3.972530   -0.438861
H      0.025673    4.825914    0.971220
```

```
H       1.241288    3.517190   -1.889225
H       3.081886    4.750655   -2.920716
H       5.027638    5.514738   -1.547953
H       5.073230    4.981529    0.893703
H       3.242333    3.736455    1.930168
H       1.936959    2.008160    2.502023
H       0.175763    2.092466    2.700224
H       1.139405    3.564723    2.791427

58
BsE Gminus_syn_sE #3
C       6.426929    0.446515   -1.572615
C       7.604970    0.426221   -0.802466
N       5.196967    0.369033   -1.061234
C       5.091195    0.258538    0.272436
C       6.196494    0.210961    1.136445
C       7.470690    0.303725    0.587861
C       8.978723    0.522444   -1.380184
O      10.002586    0.507432   -0.718940
O       8.950684    0.628506   -2.728592
C      10.231931    0.724668   -3.354381
C       3.715173    0.141062    0.884337
O       3.547663   -0.241403    2.033227
O       2.750634    0.503689    0.027737
C       1.377656    0.261306    0.423541
C       0.973679   -1.049358   -0.260277
C      -0.485551   -1.434230   -0.010732
C      -1.376668   -0.265251   -0.429734
C      -0.978032    1.037413    0.264695
C       0.488917    1.450119    0.012507
C      -0.857488   -2.742250   -0.709534
C       0.865452    2.843174    0.658835
C      -0.248329    3.884623    0.376150
C       2.142390    3.434393    0.021595
C       2.216611    3.636646   -1.370373
C       3.316528    4.253937   -1.967444
C       4.385935    4.700920   -1.186720
C       4.332591    4.516490    0.195032
C       3.227463    3.894667    0.786678
C       0.983801    2.728185    2.188615
H       6.484091    0.530062   -2.659613
H       6.039172    0.102486    2.208086
H       8.364596    0.281155    1.210915
H      10.772468    1.613058   -3.002953
H      10.025874    0.802242   -4.426686
H      10.837066   -0.166697   -3.144171
H       1.354866    0.123880    1.512352
H       1.645542   -1.843744    0.097609
H       1.151854   -0.946093   -1.342917
H      -0.616362   -1.583369    1.076494
H      -2.431737   -0.489055   -0.205095
H      -1.313418   -0.135411   -1.523908
H      -1.161035    0.931060    1.345843
H      -1.646746    1.833804   -0.084634
H       0.598114    1.560561   -1.077872
H      -0.218733   -3.571342   -0.372718
H      -0.745759   -2.657529   -1.800795
H      -1.901132   -3.019313   -0.501576
H      -1.159467    3.676746    0.952854
H      -0.518128    3.928916   -0.687632
H       0.103635    4.883663    0.666206
H       1.398676    3.312967   -2.014891
H       3.334722    4.387398   -3.050752
H       5.246739    5.185889   -1.649870
H       5.155762    4.857199    0.826131
H       3.228394    3.771250    1.868245
H       1.825573    2.105326    2.513093
H       0.068211    2.296499    2.612749
H       1.103633    3.720546    2.644076

58
BsZ Gminus_syn_sZ #1
C       7.328593    0.085338    0.802142
C       7.665696    0.384809   -0.531909
N       6.078222   -0.009925    1.253885
C       5.083051    0.206840    0.377437
C       5.302203    0.521006   -0.973204
C       6.613976    0.606029   -1.430383
C       9.068410    0.480857   -1.035532
O       9.366329    0.739988   -2.188780
O       9.970469    0.245749   -0.055425
C      11.338784    0.320298   -0.461183
C       3.692348    0.044235    0.951262
O       3.464278   -0.451382    2.037219
O       2.757082    0.510295    0.090085
C       1.371259    0.260041    0.431478
C       0.976084   -1.047492   -0.262413
C      -0.483504   -1.434844   -0.015285
C      -1.378105   -0.264751   -0.424523
C      -0.975891    1.039027    0.266605
C       0.490155    1.448018    0.004138
```

C	-0.855552	-2.739107	-0.720966
C	0.876336	2.847630	0.629598
C	-0.255330	3.879873	0.387863
C	2.121644	3.443505	-0.062964
C	2.130082	3.649340	-1.456959
C	3.199630	4.271311	-2.104002
C	4.303590	4.718641	-1.372580
C	4.315259	4.529566	0.009747
C	3.240894	3.903320	0.651141
C	1.054331	2.740561	2.153927
H	8.113938	-0.088254	1.540535
H	4.463896	0.700784	-1.641576
H	6.840046	0.843367	-2.469741
H	11.578539	1.320774	-0.843931
H	11.555569	-0.420986	-1.241168
H	11.920766	0.106826	0.441021
H	1.316639	0.116972	1.518560
H	1.646303	-1.842969	0.095050
H	1.153192	-0.939567	-1.345337
H	-0.610667	-1.591266	1.071164
H	-2.431140	-0.490010	-0.192273
H	-1.324078	-0.133036	-1.519074
H	-1.151403	0.936448	1.349509
H	-1.646446	1.834619	-0.080979
H	0.594201	1.543992	-1.088335
H	-0.215075	-3.569247	-0.390221
H	-0.747219	-2.648190	-1.812141
H	-1.898240	-3.018646	-0.511841
H	-1.142677	3.663036	0.997343
H	-0.564948	3.923925	-0.664931
H	0.098671	4.881404	0.666654
H	1.280109	3.331197	-2.062068
H	3.164351	4.413035	-3.186038
H	5.140109	5.208169	-1.873762
H	5.166884	4.868987	0.602328
H	3.293896	3.774626	1.730703
H	1.910248	2.123313	2.450454
H	0.157334	2.305827	2.613583
H	1.186380	3.735497	2.600297

B.3. FENILMENTOL - PIRIDIL ÉSTER (PHP 3)

Conformaciones calculadas para el derivado **3** del 8-fenilmentol (piridil éster). Estructuras optimizadas por DFT y superpuestas por los átomos del anillo de ciclohexilo (modo ***super1***).

Confórmeros AsZ, Bsz *y* DsZ, modo super1

```
58
Gplus_syn_sZ #5 / AsZ
C       7.314073    0.240692    0.984673
C       7.681935    0.523602   -0.344777
N       6.055189    0.089032    1.396337
C       5.081591    0.229887    0.481350
C       5.332166    0.517549   -0.870294
C       6.653104    0.660454   -1.285495
C       9.094966    0.683636   -0.803180
O       9.417328    0.926137   -1.953309
O       9.971873    0.527241    0.213565
C      11.348473    0.666925   -0.145879
C       3.680095    0.018321    1.012816
O       3.433124   -0.510871    2.077820
O       2.761984    0.498566    0.140860
C       1.364334    0.266370    0.461841
C       0.977705   -1.048055   -0.227350
C      -0.488596   -1.434552   -0.020392
C      -1.372308   -0.264965   -0.454636
C      -0.974418    1.033468    0.244359
C       0.493283    1.447733   -0.003823
C      -0.837859   -2.741315   -0.733069
C       0.812687    2.878364    0.590578
C       0.844582    2.850991    2.128047
C      -0.245539    3.868406    0.053879
C      -0.345358    4.116054   -1.330459
C      -1.270322    5.022657   -1.851416
C      -2.130137    5.722170   -0.999732
C      -2.048083    5.495459    0.374463
C      -1.121411    4.582008    0.889927
C       2.184436    3.421489    0.120400
H       8.080758    0.129192    1.753891
H       4.509890    0.620968   -1.574948
H       6.904209    0.876815   -2.323766
H      11.633668   -0.082485   -0.895398
H      11.907446    0.511333    0.782242
H      11.546348    1.668370   -0.549258
H       1.291868    0.137693    1.549646
H       1.636889   -1.841451    0.154269
H       1.184137   -0.949020   -1.306026
H      -0.645543   -1.588812    1.062446
H      -2.429933   -0.486851   -0.241132
H      -1.297483   -0.135951   -1.548153
H      -1.147517    0.918203    1.326261
H      -1.636050    1.842952   -0.086997
H       0.628062    1.526438   -1.095711
H      -0.206658   -3.570489   -0.382349
H      -0.699049   -2.652755   -1.821014
H      -1.885922   -3.020870   -0.553114
H       1.648531    2.195982    2.485041
H      -0.093424    2.498763    2.575652
H       1.051744    3.852775    2.528347
H       0.312120    3.594005   -2.026213
H      -1.315105    5.185254   -2.930013
H      -2.852155    6.433886   -1.403090
H      -2.709414    6.030520    1.058695
H      -1.093455    4.432321    1.967828
H       2.323106    3.323537   -0.963587
H       3.015101    2.903449    0.608112
H       2.260890    4.488856    0.369713

58
Gminus_syn_sZ #1 / BsZ
C       7.328593    0.085338    0.802142
C       7.665696    0.384809   -0.531909
N       6.078222   -0.009925    1.253885
C       5.083051    0.206840    0.377437
C       5.302203    0.521006   -0.973204
C       6.613976    0.606029   -1.430383
C       9.068410    0.480857   -1.035532
O       9.366329    0.739988   -2.188780
O       9.970469    0.245749   -0.055425
C      11.338784    0.320298   -0.461183
```

```
C      3.692348    0.044235    0.951262
O      3.464278   -0.451382    2.037219
O      2.757082    0.510295    0.090085
C      1.371259    0.260041    0.431478
C      0.976084   -1.047492   -0.262413
C     -0.483504   -1.434844   -0.015285
C     -1.378105   -0.264751   -0.424523
C     -0.975891    1.039027    0.266605
C      0.490155    1.448018    0.004138
C     -0.855552   -2.739107   -0.720966
C      0.876336    2.847630    0.629598
C     -0.255330    3.879873    0.387863
C      2.121644    3.443505   -0.062964
C      2.130082    3.649340   -1.456959
C      3.199630    4.271311   -2.104002
C      4.303590    4.718641   -1.372580
C      4.315259    4.529566    0.009747
C      3.240894    3.903320    0.651141
C      1.054331    2.740561    2.153927
H      8.113938   -0.088254    1.540535
H      4.463896    0.700784   -1.641576
H      6.840046    0.843367   -2.469741
H     11.578539    1.320774   -0.843931
H     11.555569   -0.420986   -1.241168
H     11.920766    0.106826    0.441021
H      1.316639    0.116972    1.518560
H      1.646303   -1.842969    0.095050
H      1.153192   -0.939567   -1.345337
H     -0.610667   -1.591266    1.071164
H     -2.431140   -0.490010   -0.192273
H     -1.324078   -0.133036   -1.519074
H     -1.151403    0.936448    1.349509
H     -1.646446    1.834619   -0.080979
H      0.594201    1.543992   -1.088335
H     -0.215075   -3.569247   -0.390221
H     -0.747219   -2.648190   -1.812141
H     -1.898240   -3.018646   -0.511841
H     -1.142677    3.663036    0.997343
H     -0.564948    3.923925   -0.664931
H      0.098671    4.881404    0.666654
H      1.280109    3.331197   -2.062068
H      3.164351    4.413035   -3.186038
H      5.140109    5.208169   -1.873762
H      5.166884    4.868987    0.602328
H      3.293896    3.774626    1.730703
H      1.910248    2.123313    2.450454
H      0.157334    2.305827    2.613583
H      1.186380    3.735497    2.600297

58
A_syn_sZ #14 / DsZ
C      7.366844    0.193175    0.324773
C      7.593495    0.448950   -1.041204
N      6.157503    0.064493    0.871092
C      5.093297    0.201499    0.062796
C      5.201163    0.463174   -1.312848
C      6.471471    0.582942   -1.869071
C      8.950817    0.583322   -1.651128
O      9.150329    0.804217   -2.833050
O      9.930278    0.430492   -0.732133
C     11.261620    0.546323   -1.240092
C      3.753843    0.017848    0.744202
O      3.616846   -0.480433    1.844038
O      2.754918    0.485415   -0.037959
C      1.390386    0.260923    0.413056
C      0.958553   -1.053374   -0.252851
C     -0.502764   -1.431015   -0.007403
C     -1.382885   -0.257037   -0.434549
C     -0.963131    1.029498    0.271881
C      0.499840    1.451006    0.009866
C     -0.874058   -2.740993   -0.702590
C      0.796169    2.888891    0.618558
C      2.288025    3.286936    0.571100
C      0.298397    3.009353    2.073354
C      0.999194    2.403855    3.136397
C      0.557587    2.500659    4.458513
C     -0.600860    3.216992    4.768530
C     -1.308142    3.831564    3.734351
C     -0.864215    3.726375    2.412271
C      0.099219    3.910329   -0.308341
H      8.210099    0.085115    1.009731
H      4.309518    0.564192   -1.927807
H      6.612511    0.778699   -2.931928
H     11.426332    1.538739   -1.679086
H     11.455487   -0.218258   -2.003342
H     11.915647    0.397543   -0.375123
H      1.408393    0.131118    1.501855
H      1.625775   -1.850181    0.107535
H      1.130739   -0.958268   -1.337966
H     -0.640095   -1.574134    1.079405
H     -2.439635   -0.469853   -0.207630
```

```
H     -1.318525   -0.128591   -1.528900
H     -1.108391    0.901892    1.355178
H     -1.640570    1.839696   -0.025991
H      0.627291    1.565158   -1.081267
H     -0.241385   -3.571313   -0.357277
H     -0.755666   -2.662339   -1.793724
H     -1.920120   -3.012313   -0.499811
H      2.691397    3.176671   -0.443703
H      2.922059    2.708076    1.246723
H      2.385818    4.342577    0.861593
H      1.914744    1.845743    2.948490
H      1.131744    2.015135    5.249729
H     -0.943808    3.298173    5.801238
H     -2.213792    4.401267    3.951511
H     -1.446794    4.221826    1.637616
H     -0.973741    3.733177   -0.448745
H      0.564832    3.879061   -1.303226
H      0.220767    4.931125    0.078498
```

Coordenadas de los 12 confórmeros de PHP

```
58
DaE A_anti_sE #15
C      6.776996    0.757588    0.569928
C      7.640718    0.759016   -0.541346
N      5.446657    0.693767    0.483089
C      4.910009    0.634507   -0.747041
C      5.674541    0.639668   -1.924134
C      7.059782    0.698434   -1.815813
C      9.129810    0.823116   -0.437641
O      9.882394    0.826176   -1.396153
O      9.541093    0.877254    0.849386
C     10.957794    0.941221    1.030204
C      3.403289    0.566396   -0.889165
O      2.859702    0.617189   -1.981655
O      2.807466    0.451570    0.302845
C      1.365668    0.263821    0.422483
C      0.973343   -1.049579   -0.265681
C     -0.481688   -1.438798   -0.000694
C     -1.368962   -0.274785   -0.438338
C     -0.976125    1.027897    0.256920
C      0.487765    1.471446    0.025310
C     -0.849380   -2.757060   -0.681951
C      0.791480    2.868139    0.721004
C      2.202972    3.396865    0.373945
C      0.632883    2.796371    2.253185
C      1.643143    2.239111    3.064734
C      1.513527    2.163170    4.454110
C      0.367789    2.649690    5.087702
C     -0.643690    3.211439    4.307362
C     -0.510046    3.281476    2.916831
C     -0.155246    3.921821    0.101962
H      7.184751    0.810025    1.581254
H      5.174604    0.597026   -2.890062
H      7.702280    0.700017   -2.696145
H     11.371645    1.838851    0.553003
H     11.445498    0.054353    0.605509
H     11.110261    0.979406    2.113459
H      1.265025    0.118288    1.507034
H      1.654801   -1.833478    0.099450
H      1.130185   -0.959972   -1.348498
H     -0.613192   -1.571563    1.088697
H     -2.426059   -0.495523   -0.220046
H     -1.294983   -0.153161   -1.532491
H     -1.153441    0.922922    1.338800
H     -1.654893    1.816045   -0.089794
H      0.624894    1.637882   -1.054054
H     -0.209275   -3.580518   -0.333580
H     -0.737076   -2.686574   -1.774085
H     -1.892588   -3.033308   -0.470724
H      2.340410    3.426980   -0.715701
H      3.017039    2.807218    0.798468
H      2.309823    4.423103    0.752220
H      2.558079    1.855757    2.616093
H      2.321467    1.724203    5.042646
H      0.267497    2.596063    6.173005
H     -1.546615    3.604355    4.778858
H     -1.321641    3.733631    2.349905
H     -1.222432    3.728905    0.253495
H      0.013335    3.976795   -0.982767
H      0.059694    4.914235    0.520962

58
DaZ A_anti_sZ #16
C      6.905391    0.942231   -1.823480
C      7.648311    0.459329   -0.729162
N      5.573258    0.966705   -1.870937
C      4.904494    0.513202   -0.797678
C      5.542398    0.016225    0.350776
```

```
C      6.933815   -0.014587    0.378598
C      9.141196    0.423395   -0.684716
O      9.787334    0.004972    0.260269
O      9.688096    0.911783   -1.820493
C     11.117284    0.910363   -1.854388
C      3.394193    0.542219   -0.936691
O      2.825418    0.660788   -2.002767
O      2.816641    0.421052    0.278241
C      1.371774    0.256635    0.417890
C      0.963885   -1.056501   -0.263169
C     -0.494565   -1.435111   -0.000840
C     -1.373775   -0.263434   -0.434447
C     -0.965544    1.031885    0.264728
C      0.498224    1.466527    0.015838
C     -0.870692   -2.748880   -0.686179
C      0.807473    2.873368    0.687156
C      2.244879    3.363191    0.396177
C      0.573609    2.847408    2.210780
C      1.524086    2.280978    3.085011
C      1.326723    2.243785    4.467875
C      0.167624    2.781160    5.032194
C     -0.786091    3.354080    4.189571
C     -0.583542    3.384516    2.806070
C     -0.085251    3.928411   -0.005798
H      7.418162    1.326429   -2.707484
H      4.958745   -0.342577    1.195953
H      7.478666   -0.398019    1.241175
H     11.508512   -0.110529   -1.757100
H     11.527092    1.528224   -1.045025
H     11.384377    1.330838   -2.829047
H      1.278749    0.118717    1.504353
H      1.637608   -1.846653    0.103336
H      1.123491   -0.970286   -1.346052
H     -0.627986   -1.569886    1.088135
H     -2.431628   -0.476534   -0.212540
H     -1.302527   -0.139353   -1.528371
H     -1.129344    0.918888    1.347856
H     -1.644201    1.827800   -0.064017
H      0.629032    1.617057   -1.066032
H     -0.237290   -3.578185   -0.339356
H     -0.756343   -2.676138   -1.777871
H     -1.916172   -3.017811   -0.476993
H      2.437292    3.363651   -0.684881
H      3.023686    2.765076    0.872711
H      2.356882    4.395072    0.757093
H      2.448435    1.863506    2.689129
H      2.091221    1.797090    5.106584
H      0.013456    2.758589    6.112176
H     -1.697453    3.786721    4.606811
H     -1.351861    3.846054    2.188678
H     -1.162214    3.749728    0.082076
H      0.150820    3.961684   -1.078471
H      0.116096    4.925731    0.408326

58
DsE A_syn_sE #13
C      6.365663    0.969322   -1.693012
C      7.567084    0.563512   -1.081931
N      5.157606    0.804824   -1.150417
C      5.098257    0.214552    0.054696
C      6.230505   -0.228990    0.755619
C      7.481814   -0.049979    0.175677
C      8.916753    0.748631   -1.695700
O      9.959827    0.399005   -1.171462
O      8.840034    1.351047   -2.903856
C     10.094768    1.562639   -3.555626
C      3.747530    0.003582    0.700198
O      3.624827   -0.548624    1.784008
O      2.750258    0.493147   -0.047125
C      1.390545    0.261010    0.413512
C      0.959160   -1.053535   -0.252441
C     -0.502534   -1.430378   -0.007408
C     -1.383405   -0.256505   -0.433629
C     -0.963113    1.030017    0.272616
C      0.499347    1.449391    0.007349
C     -0.873791   -2.739584   -0.704176
C      0.799484    2.889930    0.606960
C      2.293257    3.280769    0.558632
C      0.298516    3.021636    2.059482
C      0.991884    2.416294    3.127540
C      0.548250    2.521950    4.448203
C     -0.605892    3.247772    4.752279
C     -1.306329    3.862195    3.713350
C     -0.859985    3.747754    2.392768
C      0.107771    3.906605   -0.329089
H      6.384533    1.451588   -2.672238
H      6.109869   -0.700894    1.729042
H      8.394720   -0.374949    0.674421
H     10.605635    0.608262   -3.737051
H     10.745419    2.206014   -2.949454
H      9.849954    2.051510   -4.503894
```

```
H      1.410132    0.131859    1.502611
H      1.625052   -1.850855    0.108784
H      1.134805   -0.956701   -1.336391
H     -0.640673   -1.574602    1.079279
H     -2.440035   -0.469984   -0.206391
H     -1.319013   -0.127584   -1.527825
H     -1.107778    0.902765    1.356163
H     -1.640285    1.840647   -0.024846
H      0.628200    1.557300   -1.083745
H     -0.241136   -3.570410   -0.359902
H     -0.754657   -2.659325   -1.795060
H     -1.919999   -3.011195   -0.502213
H      2.705739    3.138958   -0.447908
H      2.918483    2.715098    1.253826
H      2.393640    4.342465    0.825710
H      1.903996    1.851287    2.943144
H      1.116701    2.035986    5.243387
H     -0.950797    3.336143    5.783760
H     -2.208657    4.438984    3.925671
H     -1.437163    4.243239    1.614097
H     -0.964958    3.729686   -0.472837
H      0.578343    3.867496   -1.321218
H      0.229278    4.929866    0.051420

58
DsZ A_syn_sZ #14
C      7.366844    0.193175    0.324773
C      7.593495    0.448950   -1.041204
N      6.157503    0.064493    0.871092
C      5.093297    0.201499    0.062796
C      5.201163    0.463174   -1.312848
C      6.471471    0.582942   -1.869071
C      8.950817    0.583322   -1.651128
O      9.150329    0.804217   -2.833050
O      9.930278    0.430492   -0.732133
C     11.261620    0.546323   -1.240092
C      3.753843    0.017848    0.744202
O      3.616846   -0.480433    1.844038
O      2.754918    0.485415   -0.037959
C      1.390386    0.260923    0.413056
C      0.958553   -1.053374   -0.252851
C     -0.502764   -1.431015   -0.007403
C     -1.382885   -0.257037   -0.434549
C     -0.963131    1.029498    0.271881
C      0.499840    1.451006    0.009866
C     -0.874058   -2.740993   -0.702590
C      0.796169    2.888891    0.618558
C      2.288025    3.286936    0.571100
C      0.298397    3.009353    2.073354
C      0.999194    2.403855    3.136397
C      0.557587    2.500659    4.458513
C     -0.600860    3.216992    4.768530
C     -1.308142    3.831564    3.734351
C     -0.864215    3.726375    2.412271
C      0.099219    3.910329   -0.308341
H      8.210099    0.085115    1.009731
H      4.309518    0.564192   -1.927807
H      6.612511    0.778699   -2.931928
H     11.426332    1.538739   -1.679086
H     11.455487   -0.218258   -2.003342
H     11.915647    0.397543   -0.375123
H      1.408393    0.131118    1.501855
H      1.625775   -1.850181    0.107535
H      1.130739   -0.958268   -1.337966
H     -0.640095   -1.574134    1.079405
H     -2.439635   -0.469853   -0.207630
H     -1.318525   -0.128591   -1.528900
H     -1.108391    0.901892    1.355178
H     -1.640570    1.839696   -0.025991
H      0.627291    1.565158   -1.081267
H     -0.241385   -3.571313   -0.357277
H     -0.755666   -2.662339   -1.793724
H     -1.920120   -3.012313   -0.499811
H      2.691397    3.176671   -0.443703
H      2.922059    2.708076    1.246723
H      2.385818    4.342577    0.861593
H      1.914744    1.845743    2.948490
H      1.131744    2.015135    5.249729
H     -0.943808    3.298173    5.801238
H     -2.213792    4.401267    3.951511
H     -1.446794    4.221826    1.637616
H     -0.973741    3.733177   -0.448745
H      0.564832    3.879061   -1.303226
H      0.220767    4.931125    0.078498

58
AaE Gplus_anti_sE #24
C      6.792995    0.635094    0.565398
C      7.651139    0.691031   -0.548940
N      5.461780    0.588480    0.482938
C      4.918618    0.600721   -0.745515
```

```
C      5.677088    0.661075   -1.925103
C      7.063256    0.704057   -1.821573
C      9.141175    0.737938   -0.450297
O      9.888877    0.788023   -1.411357
O      9.559609    0.717909    0.835436
C     10.977635    0.760631    1.011478
C      3.411003    0.549998   -0.883487
O      2.865499    0.612342   -1.974863
O      2.814875    0.438675    0.308688
C      1.372503    0.255688    0.422044
C      0.969255   -1.055709   -0.264720
C     -0.491629   -1.432257   -0.005688
C     -1.376033   -0.260314   -0.432740
C     -0.969276    1.033671    0.268779
C      0.495182    1.458922    0.012325
C     -0.867193   -2.743886   -0.695756
C      0.815209    2.856820    0.682442
C      0.833824    2.757071    2.217487
C     -0.233968    3.874388    0.182323
C     -0.319928    4.182071   -1.190932
C     -1.235544    5.116115   -1.678825
C     -2.098982    5.782887   -0.804674
C     -2.030410    5.495998    0.558985
C     -1.113097    4.555487    1.041636
C      2.195352    3.419760    0.263024
H      7.206453    0.626990    1.575787
H      5.171948    0.671996   -2.889195
H      7.701153    0.748492   -2.704129
H     11.456017   -0.104785    0.535047
H     11.136109    0.736904    2.094290
H     11.396280    1.680329    0.582922
H      1.270590    0.109694    1.506962
H      1.641158   -1.847274    0.101624
H      1.131069   -0.966415   -1.346770
H     -0.624588   -1.573116    1.082825
H     -2.432756   -0.478813   -0.210922
H     -1.307384   -0.130724   -1.526150
H     -1.135426    0.908879    1.350872
H     -1.633470    1.846485   -0.050009
H      0.613377    1.587858   -1.072567
H     -0.232503   -3.573913   -0.353047
H     -0.754268   -2.666533   -1.787326
H     -1.912286   -3.014632   -0.486887
H      1.639929    2.088724    2.545077
H     -0.106056    2.385402    2.644958
H      1.039137    3.739218    2.664750
H      0.340495    3.686334   -1.902856
H     -1.270193    5.325639   -2.749669
H     -2.813629    6.515708   -1.182713
H     -2.695031    6.004371    1.260273
H     -1.095239    4.358363    2.112227
H      2.346307    3.389211   -0.822591
H      3.013578    2.868883    0.738365
H      2.272242    4.469688    0.577755

58
AaZ Gplus_anti_sZ #25
C      6.944479    0.969016   -1.681700
C      7.666237    0.591209   -0.533201
N      5.614127    0.957342   -1.766515
C      4.924898    0.569922   -0.680422
C      5.540556    0.177226    0.519457
C      6.930890    0.185373    0.587865
C      9.157612    0.598594   -0.444977
O      9.785698    0.270297    0.546640
O      9.725564    1.014279   -1.599198
C     11.154685    1.049389   -1.593474
C      3.418490    0.560227   -0.860632
O      2.875254    0.651677   -1.942752
O      2.811016    0.442945    0.339808
C      1.366449    0.261124    0.441258
C      0.975212   -1.053876   -0.245925
C     -0.488779   -1.433773   -0.009646
C     -1.369155   -0.264617   -0.452088
C     -0.975044    1.031388    0.252925
C      0.491318    1.459754    0.013475
C     -0.849485   -2.747196   -0.704220
C      0.796478    2.864541    0.676295
C      0.784923    2.779428    2.212176
C     -0.245751    3.874333    0.146505
C     -0.305470    4.167830   -1.231230
C     -1.214332    5.094071   -1.745867
C     -2.096688    5.766568   -0.895323
C     -2.053746    5.493812    0.472270
C     -1.143081    4.561184    0.982071
C      2.181751    3.428837    0.276780
H      7.473723    1.296094   -2.578888
H      4.940968   -0.130065    1.373609
H      7.459021   -0.115723    1.492484
H     11.568520    0.049886   -1.407785
H     11.524701    1.737655   -0.822659
```

```
H     11.439810    1.402185   -2.589634
H      1.251071    0.120358    1.525891
H      1.642393   -1.843933    0.132636
H      1.154860   -0.967274   -1.325448
H     -0.638865   -1.573633    1.076866
H     -2.428456   -0.485112   -0.245292
H     -1.284550   -0.136703   -1.544461
H     -1.155376    0.907566    1.332947
H     -1.637090    1.841852   -0.076033
H      0.624187    1.581241   -1.070215
H     -0.218777   -3.575463   -0.350039
H     -0.718298   -2.670658   -1.793716
H     -1.897272   -3.020003   -0.512472
H      1.582837    2.112243    2.562117
H     -0.163372    2.412477    2.624618
H      0.983085    3.765135    2.654777
H      0.370510    3.667801   -1.925271
H     -1.228494    5.292875   -2.819167
H     -2.806157    6.493163   -1.294521
H     -2.733388    6.007054    1.155361
H     -1.145610    4.375148    2.054816
H      2.356107    3.386470   -0.804525
H      2.993470    2.887026    0.773427
H      2.248874    4.482057    0.582425

58
AsE Gplus_syn_sE #6
C      6.525380    1.030098   -1.121612
C      7.659511    0.640875   -0.384243
N      5.268189    0.838516   -0.717005
C      5.087444    0.234760    0.469082
C      6.143651   -0.198240    1.285946
C      7.447633    0.010802    0.850021
C      9.065013    0.861177   -0.841124
O     10.050335    0.525707   -0.207337
O      9.110526    1.478718   -2.043119
C     10.425187    1.726406   -2.547409
C      3.678304   -0.003443    0.961713
O      3.447094   -0.593132    2.006711
O      2.758172    0.508731    0.131327
C      1.364503    0.268436    0.463236
C      0.978970   -1.047864   -0.223305
C     -0.487640   -1.434319   -0.018400
C     -1.372186   -0.266369   -0.455648
C     -0.975551    1.033368    0.241611
C      0.491905    1.446749   -0.007495
C     -0.834029   -2.742136   -0.730647
C      0.811328    2.880851    0.577695
C      0.830963    2.865788    2.115425
C     -0.241496    3.867808    0.025419
C     -0.329519    4.104037   -1.361750
C     -1.249692    5.006775   -1.897640
C     -2.116018    5.714081   -1.059007
C     -2.045050    5.499280    0.317714
C     -1.123316    4.589400    0.848293
C      2.187563    3.416138    0.111938
H      6.642837    1.522338   -2.088934
H      5.925361   -0.684274    2.235116
H      8.305973   -0.302680    1.443935
H     10.988892    2.374868   -1.864426
H     10.276934    2.223501   -3.511278
H     10.974919    0.785927   -2.681623
H      1.293931    0.142776    1.551855
H      1.636815   -1.840745    0.160982
H      1.189660   -0.948943   -1.300730
H     -0.647285   -1.587855    1.064294
H     -2.429910   -0.489137   -0.243160
H     -1.295616   -0.139006   -1.549142
H     -1.149513    0.919663    1.323669
H     -1.637143    1.842308   -0.091449
H      0.629493    1.518416   -1.099046
H     -0.202952   -3.570415   -0.377442
H     -0.691683   -2.654340   -1.818139
H     -1.882415   -3.022567   -0.553571
H      1.630013    2.210053    2.482504
H     -0.111417    2.520657    2.559568
H      1.039922    3.869745    2.509522
H      0.334443    3.576478   -2.046959
H     -1.285410    5.160323   -2.977925
H     -2.834339    6.422740   -1.474286
H     -2.711360    6.040803    0.992036
H     -1.104044    4.449101    1.927711
H      2.339870    3.296762   -0.967417
H      3.013911    2.903549    0.611861
H      2.261969    4.487196    0.346161

58
AsZ Gplus_syn_sZ #5
C      7.314073    0.240692    0.984673
C      7.681935    0.523602   -0.344777
N      6.055189    0.089032    1.396337
```

```
C      5.081591    0.229887    0.481350
C      5.332166    0.517549   -0.870294
C      6.653104    0.660454   -1.285495
C      9.094966    0.683636   -0.803180
O      9.417328    0.926137   -1.953309
O      9.971873    0.527241    0.213565
C     11.348473    0.666925   -0.145879
C      3.680095    0.018321    1.012816
O      3.433124   -0.510871    2.077820
O      2.761984    0.498566    0.140860
C      1.364334    0.266370    0.461841
C      0.977705   -1.048055   -0.227350
C     -0.488596   -1.434552   -0.020392
C     -1.372308   -0.264965   -0.454636
C     -0.974418    1.033468    0.244359
C      0.493283    1.447733   -0.003823
C     -0.837859   -2.741315   -0.733069
C      0.812687    2.878364    0.590578
C      0.844582    2.850991    2.128047
C     -0.245539    3.868406    0.053879
C     -0.345358    4.116054   -1.330459
C     -1.270322    5.022657   -1.851416
C     -2.130137    5.722170   -0.999732
C     -2.048083    5.495459    0.374463
C     -1.121411    4.582008    0.889927
C      2.184436    3.421489    0.120400
H      8.080758    0.129192    1.753891
H      4.509890    0.620968   -1.574948
H      6.904209    0.876815   -2.323766
H     11.633668   -0.082485   -0.895398
H     11.907446    0.511333    0.782242
H     11.546348    1.668370   -0.549258
H      1.291868    0.137693    1.549646
H      1.636889   -1.841451    0.154269
H      1.184137   -0.949020   -1.306026
H     -0.645543   -1.588812    1.062446
H     -2.429933   -0.486851   -0.241132
H     -1.297483   -0.135951   -1.548153
H     -1.147517    0.918203    1.326261
H     -1.636050    1.842952   -0.086997
H      0.628062    1.526438   -1.095711
H     -0.206658   -3.570489   -0.382349
H     -0.699049   -2.652755   -1.821014
H     -1.885922   -3.020870   -0.553114
H      1.648531    2.195982    2.485041
H     -0.093424    2.498763    2.575652
H      1.051744    3.852775    2.528347
H      0.312120    3.594005   -2.026213
H     -1.315105    5.185254   -2.930013
H     -2.852155    6.433886   -1.403090
H     -2.709414    6.030520    1.058695
H     -1.093455    4.432321    1.967828
H      2.323106    3.323537   -0.963587
H      3.015101    2.903449    0.608112
H      2.260890    4.488856    0.369713

58
BaE Gminus_anti_sE #10
C      6.773473    0.471425    0.737756
C      7.665474    0.641780   -0.337566
N      5.445421    0.436814    0.610800
C      4.940681    0.572567   -0.626356
C      5.735186    0.743967   -1.770671
C      7.116797    0.780830   -1.620418
C      9.150658    0.680714   -0.188220
O      9.929237    0.826493   -1.114659
O      9.530139    0.534638    1.102438
C     10.941673    0.561037    1.324259
C      3.440030    0.516515   -0.818878
O      2.934683    0.505449   -1.929596
O      2.798309    0.473908    0.355873
C      1.363703    0.253706    0.424480
C      0.976244   -1.054708   -0.272891
C     -0.481385   -1.434108    0.000013
C     -1.371144   -0.267064   -0.428669
C     -0.977740    1.041170    0.258686
C      0.490321    1.461004    0.018383
C     -0.862485   -2.748709   -0.681277
C      0.865052    2.829777    0.723284
C     -0.308988    3.838280    0.625307
C      2.049020    3.523751    0.014461
C      1.962890    3.849872   -1.353588
C      2.968516    4.565668   -2.005413
C      4.101774    4.987577   -1.304965
C      4.210061    4.674734    0.050549
C      3.199243    3.955067    0.697120
C      1.135511    2.620996    2.223406
H      7.156244    0.356175    1.753811
H      5.259385    0.845613   -2.744131
H      7.781213    0.914726   -2.473885
H     11.370372    1.517760    0.998973
```

```
H     11.437566   -0.254188    0.781641
H     11.068053    0.433258    2.404103
H      1.232577    0.095570    1.504740
H      1.653202   -1.844309    0.088282
H      1.131514   -0.962519   -1.355129
H     -0.606213   -1.570103    1.090151
H     -2.427197   -0.489167   -0.206823
H     -1.302360   -0.144419   -1.523006
H     -1.169414    0.943874    1.340049
H     -1.645272    1.833930   -0.101648
H      0.608892    1.599332   -1.064955
H     -0.224169   -3.576150   -0.339427
H     -0.757217   -2.676383   -1.773905
H     -1.905687   -3.019751   -0.463274
H     -1.160440    3.536237    1.249645
H     -0.667737    3.967790   -0.404261
H      0.027635    4.822072    0.979111
H      1.092000    3.544395   -1.934089
H      2.862247    4.794621   -3.067422
H      4.888992    5.549638   -1.810060
H      5.088796    4.988424    0.617298
H      3.328623    3.727258    1.753243
H      2.037291    2.027530    2.415619
H      0.286709    2.112121    2.699508
H      1.251967    3.586376    2.734523

58
BaZ Gminus_anti_sZ #9
C      6.930800    0.695077   -1.811954
C      7.658202    0.545876   -0.615651
N      5.600006    0.690317   -1.883811
C      4.914619    0.540014   -0.738627
C      5.536507    0.383635    0.511093
C      6.926936    0.385923    0.568537
C      9.149455    0.546017   -0.540351
O      9.783766    0.419807    0.493038
O      9.713463    0.702967   -1.759791
C     11.142459    0.711956   -1.769440
C      3.407074    0.519949   -0.906730
O      2.855347    0.528558   -1.987352
O      2.804276    0.473885    0.303049
C      1.370631    0.255161    0.415715
C      0.973326   -1.056583   -0.271267
C     -0.483675   -1.433555    0.005474
C     -1.369684   -0.268136   -0.433972
C     -0.980094    1.039624    0.255426
C      0.489496    1.463488    0.028623
C     -0.864697   -2.752882   -0.666596
C      0.851227    2.822867    0.757647
C     -0.306033    3.844438    0.606702
C      2.076258    3.509620    0.114891
C      2.073702    3.827224   -1.257524
C      3.119675    4.535223   -1.851578
C      4.208504    4.960992   -1.086593
C      4.231851    4.661532    0.275951
C      3.181866    3.948061    0.864160
C      1.045978    2.603584    2.268006
H      7.456257    0.823050   -2.760522
H      4.940877    0.262470    1.412887
H      7.458689    0.265697    1.512333
H     11.541447   -0.234724   -1.382745
H     11.531944    1.537959   -1.160385
H     11.424492    0.845049   -2.818739
H      1.266617    0.097716    1.499159
H      1.650691   -1.845914    0.090278
H      1.124671   -0.970310   -1.354355
H     -0.610482   -1.560811    1.096584
H     -2.427526   -0.488323   -0.218969
H     -1.292491   -0.148670   -1.527951
H     -1.182720    0.940430    1.334417
H     -1.644168    1.832867   -0.110001
H      0.611612    1.619909   -1.051541
H     -0.227828   -3.578512   -0.317677
H     -0.757324   -2.688563   -1.759439
H     -1.908518   -3.021163   -0.448278
H     -1.188078    3.554992    1.193379
H     -0.615926    3.972530   -0.438861
H      0.025673    4.825914    0.971220
H      1.241288    3.517190   -1.889225
H      3.081886    4.750655   -2.920716
H      5.027638    5.514738   -1.547953
H      5.073230    4.981529    0.893703
H      3.242333    3.736455    1.930168
H      1.936959    2.008160    2.502023
H      0.175763    2.092466    2.700224
H      1.139405    3.564723    2.791427

58
BsE Gminus_syn_sE #3
C      6.426929    0.446515   -1.572615
C      7.604970    0.426221   -0.802466
```

```
N      5.196967    0.369033   -1.061234
C      5.091195    0.258538    0.272436
C      6.196494    0.210961    1.136445
C      7.470690    0.303725    0.587861
C      8.978723    0.522444   -1.380184
O     10.002586    0.507432   -0.718940
O      8.950684    0.628506   -2.728592
C     10.231931    0.724668   -3.354381
C      3.715173    0.141062    0.884337
O      3.547663   -0.241403    2.033227
O      2.750634    0.503689    0.027737
C      1.377656    0.261306    0.423541
C      0.973679   -1.049358   -0.260277
C     -0.485551   -1.434230   -0.010732
C     -1.376668   -0.265251   -0.429734
C     -0.978032    1.037413    0.264695
C      0.488917    1.450119    0.012507
C     -0.857488   -2.742250   -0.709534
C      0.865452    2.843174    0.658835
C     -0.248329    3.884623    0.376150
C      2.142390    3.434393    0.021595
C      2.216611    3.636646   -1.370373
C      3.316528    4.253937   -1.967444
C      4.385935    4.700920   -1.186720
C      4.332591    4.516490    0.195032
C      3.227463    3.894667    0.786678
C      0.983801    2.728185    2.188615
H      6.484091    0.530062   -2.659613
H      6.039172    0.102486    2.208086
H      8.364596    0.281155    1.210915
H     10.772468    1.613058   -3.002953
H     10.025874    0.802242   -4.426686
H     10.837066   -0.166697   -3.144171
H      1.354866    0.123880    1.512352
H      1.645542   -1.843744    0.097609
H      1.151854   -0.946093   -1.342917
H     -0.616362   -1.583369    1.076494
H     -2.431737   -0.489055   -0.205095
H     -1.313418   -0.135411   -1.523908
H     -1.161035    0.931060    1.345843
H     -1.646746    1.833804   -0.084634
H      0.598114    1.560561   -1.077872
H     -0.218733   -3.571342   -0.372718
H     -0.745759   -2.657529   -1.800795
H     -1.901132   -3.019313   -0.501576
H     -1.159467    3.676746    0.952854
H     -0.518128    3.928916   -0.687632
H      0.103635    4.883663    0.666206
H      1.398676    3.312967   -2.014891
H      3.334722    4.387398   -3.050752
H      5.246739    5.185889   -1.649870
H      5.155762    4.857199    0.826131
H      3.228394    3.771250    1.868245
H      1.825573    2.105326    2.513093
H      0.068211    2.296499    2.612749
H      1.103633    3.720546    2.644076

58
BsZ Gminus_syn_sZ #1
C      7.328593    0.085338    0.802142
C      7.665696    0.384809   -0.531909
N      6.078222   -0.009925    1.253885
C      5.083051    0.206840    0.377437
C      5.302203    0.521006   -0.973204
C      6.613976    0.606029   -1.430383
C      9.068410    0.480857   -1.035532
O      9.366329    0.739988   -2.188780
O      9.970469    0.245749   -0.055425
C     11.338784    0.320298   -0.461183
C      3.692348    0.044235    0.951262
O      3.464278   -0.451382    2.037219
O      2.757082    0.510295    0.090085
C      1.371259    0.260041    0.431478
C      0.976084   -1.047492   -0.262413
C     -0.483504   -1.434844   -0.015285
C     -1.378105   -0.264751   -0.424523
C     -0.975891    1.039027    0.266605
C      0.490155    1.448018    0.004138
C     -0.855552   -2.739107   -0.720966
C      0.876336    2.847630    0.629598
C     -0.255330    3.879873    0.387863
C      2.121644    3.443505   -0.062964
C      2.130082    3.649340   -1.456959
C      3.199630    4.271311   -2.104002
C      4.303590    4.718641   -1.372580
C      4.315259    4.529566    0.009747
C      3.240894    3.903320    0.651141
C      1.054331    2.740561    2.153927
H      8.113938   -0.088254    1.540535
H      4.463896    0.700784   -1.641576
H      6.840046    0.843367   -2.469741
```

H	11.578539	1.320774	-0.843931
H	11.555569	-0.420986	-1.241168
H	11.920766	0.106826	0.441021
H	1.316639	0.116972	1.518560
H	1.646303	-1.842969	0.095050
H	1.153192	-0.939567	-1.345337
H	-0.610667	-1.591266	1.071164
H	-2.431140	-0.490010	-0.192273
H	-1.324078	-0.133036	-1.519074
H	-1.151403	0.936448	1.349509
H	-1.646446	1.834619	-0.080979
H	0.594201	1.543992	-1.088335
H	-0.215075	-3.569247	-0.390221
H	-0.747219	-2.648190	-1.812141
H	-1.898240	-3.018646	-0.511841
H	-1.142677	3.663036	0.997343
H	-0.564948	3.923925	-0.664931
H	0.098671	4.881404	0.666654
H	1.280109	3.331197	-2.062068
H	3.164351	4.413035	-3.186038
H	5.140109	5.208169	-1.873762
H	5.166884	4.868987	0.602328
H	3.293896	3.774626	1.730703
H	1.910248	2.123313	2.450454
H	0.157334	2.305827	2.613583
H	1.186380	3.735497	2.600297

B.4. OCTAHIDROFENANTRENODIONA (BBC3 4)

Configuraciones calculadas para BBC3 **4**: **RRRR**, **RRSR**, **RSRR**, **RSSR**, **SRRR**, **SRSR**, **SSRR**, **SSSR**, Conformaciones cálculadas de la configuración **RSSR**: **RSSRA, RSSRB** .. Estructuras optimizadas por DFT y superpuestas en un sistema de referencia común (modo ***super1***)

```
101
RRRR BBC3
C     -1.314116    1.825581    1.518305
C     -2.441393    1.434343    2.136397
C     -3.604792    0.776772    1.410877
C     -3.356890    0.594371   -0.105488
C     -2.421048    1.688994   -0.681191
C     -1.066980    1.732373    0.045449
C     -2.651503    1.601589    3.625107
C     -3.032491    0.271675    4.306753
C     -4.227223   -0.382850    3.600557
C     -3.965612   -0.564657    2.098670
C     -4.666149    0.499626   -0.890502
C     -4.588738    0.699543   -2.362827
C     -3.514679    1.241274   -2.963594
C     -2.321035    1.683514   -2.199740
O     -1.330456    2.085325   -2.796746
O     -5.746610    0.255105   -0.374713
Sn     0.424281    0.118874   -0.403654
C      2.430532    0.923834   -0.727255
C     -0.272050   -0.911974   -2.216386
C      0.432021   -1.264833    1.291648
C      1.518986   -1.236946    2.407953
C      2.920851   -1.561454    1.858566
C      0.161916   -2.352998   -2.607668
C     -0.443959   -2.672583   -4.003316
C     -0.375536   -3.406874   -1.621266
C      1.695850   -2.405273   -2.749049
C      1.159721   -2.334433    3.448155
C      1.476705    0.118348    3.138803
C      2.701889    2.264045   -1.469520
C      4.240880    2.452421   -1.567893
C      2.127437    3.460237   -0.686964
C      2.154850    2.184600   -2.907081
C      1.279275    4.412846   -1.271529
C      0.796813    5.503544   -0.540908
C      1.151615    5.672041    0.796422
C      2.000048    4.737876    1.395497
C      2.479294    3.652961    0.661762
C      0.424210   -4.439500   -1.107606
C     -0.098147   -5.407786   -0.243933
C     -1.441506   -5.373066    0.126042
C     -2.259043   -4.363557   -0.386482
C     -1.731566   -3.401679   -1.247698
C      3.116049   -2.700708    1.057251
C      4.378700   -3.047992    0.576296
C      5.492333   -2.264631    0.887544
C      5.322310   -1.138071    1.690030
C      4.054428   -0.795118    2.169402
H     -0.518072    2.268418    2.116500
H     -4.486947    1.427505    1.524831
H     -2.855866   -0.375779   -0.264597
H     -2.922581    2.652532   -0.466039
H     -0.535560    2.629830   -0.283467
H     -1.755455    2.032033    4.088792
H     -3.470898    2.319204    3.796894
H     -2.171037   -0.410867    4.272823
H     -3.258848    0.444166    5.366822
H     -4.456909   -1.353026    4.059300
H     -5.119881    0.245503    3.737013
H     -3.133209   -1.270718    1.957432
H     -4.846076   -0.993086    1.609880
H     -5.478340    0.415104   -2.919794
H     -3.467953    1.390367   -4.039809
H      2.960354    0.124914   -1.264264
H      2.898829    0.949377    0.261528
H      0.019517   -0.239781   -3.032808
H     -1.367071   -0.861528   -2.196722
H     -0.541247   -1.106080    1.775447
H      0.378347   -2.265397    0.851903
H     -0.174295   -3.685451   -4.326406
H     -1.537457   -2.606537   -3.988861
H     -0.072274   -1.963469   -4.753155
H      2.031565   -3.352797   -3.186310
```

```
H       2.028638   -1.604306   -3.419038
H       2.210921   -2.276024   -1.790925
H       1.897993   -2.365400    4.258826
H       0.175113   -2.135248    3.889157
H       1.125914   -3.326117    2.985033
H       2.136598    0.130897    4.014057
H       1.762739    0.952838    2.487983
H       0.458992    0.311068    3.492181
H       4.488137    3.396063   -2.069295
H       4.712566    2.463620   -0.579578
H       4.688026    1.632286   -2.143009
H       2.455299    3.056515   -3.500504
H       2.565622    1.297453   -3.403894
H       1.063769    2.117567   -2.935267
H       0.973953    4.305855   -2.306103
H       0.140387    6.222005   -1.025789
H       0.777493    6.519791    1.364160
H       2.294773    4.856024    2.435454
H       3.148051    2.948906    1.149501
H       1.472426   -4.500620   -1.379067
H       0.552010   -6.192306    0.135418
H      -1.848628   -6.124375    0.797182
H      -3.312176   -4.325643   -0.119356
H      -2.396674   -2.639466   -1.643710
H       2.269621   -3.333507    0.808366
H       4.493016   -3.936592   -0.040073
H       6.477011   -2.533092    0.514368
H       6.177485   -0.518856    1.949623
H       3.961235    0.086550    2.794211

101
RRSR BBC3
C      -1.398510    1.321742   -1.794062
C      -2.365590    2.217729   -1.536679
C      -3.477847    1.970523   -0.530862
C      -3.272283    0.657188    0.286494
C      -2.608770   -0.468589   -0.546437
C      -1.277361   -0.033762   -1.168997
C      -2.462973    3.536169   -2.273722
C      -2.636708    4.732247   -1.318663
C      -3.814588    4.499717   -0.363153
C      -3.647538    3.186125    0.412934
C      -4.610648    0.213029    0.860750
C      -5.464365   -0.633176   -0.015466
C      -4.998022   -1.182652   -1.151065
C      -3.583913   -1.022744   -1.594091
O      -3.249394   -1.389566   -2.708946
O      -5.009224    0.563761    1.962640
Sn      0.539754   -0.052923    0.106207
C       2.149929    0.589695   -1.222457
C       1.105292   -1.978904    0.978202
C       0.208395    1.509881    1.605797
C       1.370079    2.217295    2.365287
C       2.298166    2.982326    1.402988
C       0.188279   -2.861472    1.869058
C       1.027742   -4.081425    2.344499
C      -1.022790   -3.417924    1.098078
C      -0.234869   -2.071729    3.123114
C       2.134614    1.182365    3.212562
C       0.749039    3.250901    3.344883
C       2.839102   -0.377702   -2.228295
C       1.790604   -0.947389   -3.202930
C       3.624625   -1.485153   -1.501107
C       3.854428    0.446492   -3.067496
C       3.514948   -2.841736   -1.842919
C       4.265349   -3.823211   -1.187352
C       5.152216   -3.471390   -0.171563
C       5.284422   -2.125042    0.176293
C       4.533176   -1.150856   -0.480331
C      -0.871052   -3.924746   -0.205286
C      -1.941506   -4.487919   -0.899880
C      -3.201827   -4.572977   -0.304641
C      -3.372738   -4.086203    0.990493
C      -2.297820   -3.516350    1.679709
C       1.757251    3.887608    0.472802
C       2.569291    4.619101   -0.393021
C       3.957355    4.470357   -0.351577
C       4.515376    3.586974    0.570766
C       3.695457    2.855718    1.436432
H      -0.645462    1.583298   -2.538252
H      -4.417710    1.882040   -1.103878
H      -2.626932    0.890602    1.140055
H      -2.452680   -1.321703    0.129792
H      -1.034585   -0.755210   -1.957299
H      -1.584204    3.675183   -2.914941
H      -3.338592    3.508078   -2.943691
H      -1.715165    4.866229   -0.733426
H      -2.783505    5.654612   -1.894933
H      -3.910439    5.337505    0.338992
H      -4.750612    4.468178   -0.940807
H      -2.757147    3.257477    1.054423
```

```
H     -4.499565    3.018899    1.081422
H     -6.487556   -0.782613    0.321693
H     -5.631133   -1.774979   -1.807740
H      2.900958    1.052178   -0.575485
H      1.724755    1.425609   -1.794311
H      1.487210   -2.564998    0.137166
H      2.002199   -1.733043    1.563044
H     -0.465654    1.077512    2.357815
H     -0.391159    2.257943    1.073806
H      0.426590   -4.751644    2.970724
H      1.401677   -4.659347    1.492665
H      1.892228   -3.746537    2.930917
H     -0.721096   -2.712410    3.867007
H      0.650414   -1.637884    3.599867
H     -0.923448   -1.252856    2.885087
H      2.878148    1.657661    3.862488
H      1.432168    0.645957    3.859364
H      2.652032    0.439953    2.594185
H      0.092482    2.748953    4.066159
H      1.530326    3.780010    3.904040
H      0.153545    3.999827    2.812139
H      2.254866   -1.514405   -4.018102
H      1.071157   -1.607354   -2.704991
H      1.226294   -0.126281   -3.658946
H      4.383158   -0.193231   -3.784599
H      3.335994    1.233769   -3.628529
H      4.601990    0.926952   -2.427837
H      2.838520   -3.151027   -2.632546
H      4.153886   -4.864816   -1.478488
H      5.736866   -4.232175    0.338590
H      5.978432   -1.830500    0.959912
H      4.662835   -0.111027   -0.193788
H      0.099708   -3.888102   -0.690511
H     -1.789716   -4.859510   -1.909784
H     -4.035965   -5.013474   -0.843882
H     -4.345138   -4.144805    1.472929
H     -2.468741   -3.146536    2.684918
H      0.681170    4.027637    0.419875
H      2.115377    5.309164   -1.099979
H      4.592876    5.039438   -1.024650
H      5.594304    3.463785    0.624847
H      4.164782    2.179784    2.143034

101
RSRR BBC3
C     -1.456305    1.637188   -1.309799
C     -2.623076    2.294257   -1.393682
C     -3.965456    1.619306   -1.212220
C     -3.831124    0.065056   -1.275825
C     -2.588671   -0.483313   -0.516179
C     -1.282829    0.176989   -0.985965
C     -2.711710    3.789760   -1.589478
C     -3.448586    4.438196   -0.397510
C     -4.804203    3.760865   -0.145128
C     -4.674663    2.236029    0.021658
C     -5.125811   -0.602051   -0.835411
C     -5.230121   -0.996756    0.593974
C     -4.185255   -0.908466    1.436242
C     -2.834277   -0.485142    0.983833
O     -1.965031   -0.238831    1.812425
O     -6.067922   -0.769435   -1.595961
Sn     0.563445   -0.020629    0.245931
C      2.044282    0.671756   -1.231904
C      1.257986   -1.999104    0.874815
C      0.558908    1.392719    1.911752
C      1.823351    2.194416    2.327283
C      2.271443    3.194142    1.244145
C      0.445054   -3.088722    1.623926
C      1.379533   -4.316402    1.822138
C     -0.765524   -3.571431    0.805467
C      0.050638   -2.575294    3.023097
C      2.942047    1.203208    2.708744
C      1.473612    3.019020    3.597807
C      2.712670   -0.255354   -2.290364
C      1.626708   -0.934316   -3.147609
C      3.666304   -1.276157   -1.641786
C      3.562151    0.632968   -3.242065
C      4.634277   -0.847730   -0.715468
C      5.536710   -1.738919   -0.135734
C      5.502979   -3.094437   -0.470610
C      4.561963   -3.538032   -1.397856
C      3.659869   -2.639192   -1.975795
C     -0.632907   -3.842816   -0.568902
C     -1.695898   -4.341089   -1.323668
C     -2.931291   -4.592085   -0.721307
C     -3.080709   -4.340068    0.641977
C     -2.013174   -3.836217    1.391448
C      3.620904    3.386947    0.909133
C      4.010036    4.333225   -0.043430
C      3.055959    5.120080   -0.686510
C      1.709041    4.953484   -0.358544
```

```
C       1.326968    4.007357    0.592813
H      -0.547988    2.215675   -1.483089
H      -4.596475    1.884654   -2.075357
H      -3.704552   -0.185474   -2.334690
H      -2.529739   -1.557108   -0.753402
H      -0.966284   -0.345441   -1.900411
H      -1.711244    4.224059   -1.705566
H      -3.269855    4.015455   -2.512163
H      -2.821787    4.341696    0.500252
H      -3.588189    5.512209   -0.575383
H      -5.282190    4.191167    0.743892
H      -5.475815    3.969150   -0.991125
H      -5.672241    1.798616    0.153185
H      -4.103954    2.016776    0.933893
H      -6.208106   -1.341536    0.921586
H      -4.274546   -1.144876    2.493810
H       1.529975    1.470824   -1.784037
H       2.817936    1.197029   -0.663578
H       2.127931   -1.750320    1.499248
H       1.696036   -2.427154   -0.031265
H       0.240849    0.795081    2.773553
H      -0.280195    2.070187    1.718769
H       1.737519   -4.704355    0.862415
H       2.255697   -4.035691    2.419377
H       0.856326   -5.128378    2.341875
H      -0.366093   -3.374329    3.647671
H       0.945110   -2.203278    3.536457
H      -0.676285   -1.760282    2.973779
H       3.307219    0.637249    1.843781
H       3.800357    1.705999    3.169106
H       2.558986    0.483354    3.441195
H       2.336045    3.605486    3.937745
H       0.650393    3.714924    3.402460
H       1.167577    2.353384    4.414317
H       2.054859   -1.472543   -4.001401
H       1.024576   -1.646262   -2.570688
H       0.948284   -0.174171   -3.551022
H       4.070760    0.025344   -4.000840
H       4.325379    1.190918   -2.689414
H       2.922598    1.360282   -3.757164
H       4.693332    0.202986   -0.446438
H       6.271027   -1.371727    0.577221
H       6.204587   -3.791120   -0.019767
H       4.525661   -4.587628   -1.679341
H       2.944135   -3.019168   -2.697200
H       0.320581   -3.674785   -1.060600
H      -1.555747   -4.538898   -2.383607
H      -3.760478   -4.982485   -1.304982
H      -4.032297   -4.534466    1.130392
H      -2.163612   -3.649544    2.449179
H       4.390570    2.794141    1.391891
H       5.064740    4.452463   -0.279189
H       3.356035    5.856100   -1.427574
H       0.950640    5.564729   -0.842125
H       0.272516    3.905408    0.831090

101
RSSRconf1  BBC3
C      -1.978255    0.829456    1.372263
C      -2.919216    0.198516    2.094274
C      -3.951137   -0.711031    1.464359
C      -4.061937   -0.430494   -0.046344
C      -2.672495   -0.373966   -0.745153
C      -1.735138    0.667904   -0.099264
C      -2.961097    0.195755    3.602384
C      -2.725780   -1.247589    4.109380
C      -3.677822   -2.254980    3.440543
C      -3.662778   -2.168366    1.901859
C      -5.068968   -1.332311   -0.755834
C      -4.943894   -1.464774   -2.230593
C      -3.928910   -0.911161   -2.916606
C      -2.844250   -0.150483   -2.243158
O      -2.134402    0.598283   -2.901206
O      -5.989977   -1.884838   -0.171516
Sn      0.432902    0.227879   -0.445751
C       0.493106   -1.099759   -2.191205
C       1.138116   -0.809750    1.351436
C       1.629473    2.008007   -0.867705
C       1.054709    3.249207   -1.608665
C      -0.049625    3.930141   -0.778369
C       2.056261   -0.150545    2.425173
C       1.331207    1.040118    3.079513
C       3.426075    0.249316    1.845190
C       2.307059   -1.201847    3.542819
C       0.567533    2.835525   -3.010142
C       2.207720    4.272740   -1.799026
C       1.654274   -2.093306   -2.477600
C       1.386870   -2.755431   -3.858433
C       1.722351   -3.224127   -1.433817
C       2.977817   -1.310618   -2.587144
C       2.935049   -3.669149   -0.884565
```

```
C      2.979799   -4.726587    0.029429
C      1.807935   -5.374914    0.416316
C      0.592356   -4.958650   -0.130114
C      0.555124   -3.903729   -1.041874
C      4.204416   -0.704251    1.164546
C      5.468866   -0.392742    0.664655
C      5.998864    0.888416    0.833865
C      5.247348    1.845517    1.512789
C      3.980621    1.527205    2.012313
C     -1.318989    4.224279   -1.298728
C     -2.290160    4.871011   -0.527390
C     -2.016395    5.242728    0.787648
C     -0.756320    4.965240    1.322467
C      0.208809    4.321964    0.548126
H     -1.299146    1.502039    1.894846
H     -4.933044   -0.459835    1.892190
H     -4.489037    0.582815   -0.140930
H     -2.247996   -1.388486   -0.653703
H     -1.872928    1.631505   -0.603819
H     -2.208414    0.874969    4.021090
H     -3.943914    0.541153    3.959735
H     -1.686777   -1.529652    3.887470
H     -2.840194   -1.290000    5.200433
H     -3.426354   -3.274434    3.759785
H     -4.703951   -2.066231    3.788787
H     -2.679412   -2.484040    1.523572
H     -4.413389   -2.848197    1.486873
H     -5.743974   -2.013276   -2.721929
H     -3.875172   -0.950892   -4.002068
H      0.421330   -0.412897   -3.043427
H     -0.457021   -1.644662   -2.194372
H      1.603057   -1.732151    0.989348
H      0.214199   -1.127325    1.854721
H      2.063636    2.313553    0.088928
H      2.477965    1.626239   -1.452179
H      1.907834    1.454226    3.914710
H      1.132860    1.852452    2.371136
H      0.368119    0.707628    3.479857
H      2.952009   -0.792914    4.330238
H      1.357282   -1.504040    4.001034
H      2.788906   -2.101280    3.145989
H     -0.279370    2.144095   -2.972598
H      1.384754    2.339945   -3.547794
H      0.269857    3.706307   -3.606457
H      1.849257    5.173115   -2.312668
H      2.637524    4.581980   -0.840465
H      3.012241    3.833294   -2.401315
H      1.353700   -1.994572   -4.647936
H      0.431340   -3.291513   -3.864792
H      2.176069   -3.474753   -4.108885
H      3.794638   -1.937118   -2.963991
H      2.854076   -0.482903   -3.294932
H      3.294618   -0.887860   -1.627406
H      3.865940   -3.190087   -1.167529
H      3.937754   -5.042676    0.435056
H      1.840382   -6.196336    1.126853
H     -0.331510   -5.458723    0.150060
H     -0.404640   -3.612657   -1.459015
H      3.821169   -1.710560    1.025204
H      6.043989   -1.155828    0.145538
H      6.984612    1.132887    0.447305
H      5.644230    2.846771    1.661261
H      3.427259    2.295622    2.541354
H     -1.566540    3.943053   -2.316216
H     -3.263650    5.083209   -0.962681
H     -2.770495    5.745151    1.387486
H     -0.521142    5.254851    2.343783
H      1.185848    4.132638    0.984112

101
RSSRconf4 BBC3
C     -2.064135    0.761861    1.331246
C     -2.985296    0.114443    2.062010
C     -3.920090   -0.909031    1.461792
C     -4.039769   -0.704640   -0.057675
C     -2.648694   -0.572850   -0.744558
C     -1.783770    0.545720   -0.127179
C     -3.138712    0.247792    3.563479
C     -3.470111   -1.134187    4.197962
C     -2.877057   -2.278221    3.358989
C     -3.497625   -2.328778    1.939379
C     -4.949028   -1.728762   -0.731961
C     -4.810140   -1.891712   -2.202852
C     -3.842635   -1.273865   -2.902871
C     -2.824989   -0.408848   -2.249767
O     -2.171568    0.373076   -2.927371
O     -5.804550   -2.357433   -0.125890
Sn     0.407915    0.215931   -0.430311
C      0.558763   -1.151695   -2.138933
C      1.145303   -0.758160    1.388564
C      1.500587    2.060343   -0.851687
```

```
C       0.875733    3.229658   -1.666041
C      -0.297340    3.873599   -0.903728
C       1.988593   -0.026646    2.476948
C       1.151037    1.091589    3.125407
C       3.325081    0.498162    1.920367
C       2.318169   -1.059124    3.591471
C       0.465582    2.728455   -3.064009
C       1.969075    4.315940   -1.862355
C       1.816219   -2.013984   -2.445104
C       1.584022   -2.730305   -3.805342
C       2.044298   -3.109906   -1.386635
C       3.040667   -1.092216   -2.610131
C       0.979010   -3.926234   -0.965839
C       1.164934   -4.957983   -0.045933
C       2.432874   -5.212443    0.480815
C       3.506582   -4.426187    0.066245
C       3.312624   -3.392878   -0.856140
C       3.780531    1.806109    2.146153
C       5.020062    2.241253    1.667209
C       5.842815    1.375142    0.949564
C       5.412026    0.066233    0.721954
C       4.174518   -0.362591    1.202354
C      -0.111329    4.339061    0.411049
C      -1.141003    4.955472    1.121609
C      -2.396016    5.128821    0.533361
C      -2.599310    4.681089   -0.770536
C      -1.563042    4.063689   -1.478368
H      -1.443808    1.507411    1.827421
H      -4.922560   -0.728946    1.874201
H      -4.549095    0.262667   -0.208376
H      -2.161392   -1.554841   -0.619083
H      -1.967651    1.477755   -0.674102
H      -2.217983    0.656464    3.997297
H      -3.941476    0.958730    3.811416
H      -3.093558   -1.174009    5.226845
H      -4.558339   -1.264826    4.265362
H      -1.791936   -2.127145    3.281884
H      -3.021312   -3.241233    3.863357
H      -2.768330   -2.765355    1.242906
H      -4.375711   -2.981828    1.924749
H      -5.556531   -2.522925   -2.679157
H      -3.780311   -1.341721   -3.986488
H       0.374051   -0.506948   -3.006541
H      -0.320506   -1.804007   -2.085940
H       1.684382   -1.646295    1.043499
H       0.237243   -1.140420    1.875697
H       1.857955    2.427007    0.115255
H       2.405411    1.726311   -1.376988
H       1.663855    1.536048    3.986224
H       0.912182    1.898443    2.422899
H       0.205144    0.676551    3.487657
H       2.918144   -0.601486    4.387612
H       1.394072   -1.446249    4.038564
H       2.880498   -1.909731    3.192550
H      -0.343979    1.993180   -3.027077
H       1.328673    2.257254   -3.549317
H       0.142893    3.554313   -3.709222
H       1.572984    5.172635   -2.421003
H       2.348013    4.685889   -0.903847
H       2.817827    3.905274   -2.422699
H       1.439732   -1.994694   -4.606187
H       0.696113   -3.371210   -3.771173
H       2.441939   -3.360674   -4.069072
H       3.908446   -1.633141   -3.005124
H       2.805182   -0.294908   -3.324374
H       3.339683   -0.621059   -1.667154
H      -0.017092   -3.763744   -1.367578
H       0.316536   -5.567180    0.256036
H       2.580939   -6.015464    1.197678
H       4.503774   -4.614437    0.456413
H       4.171315   -2.805001   -1.161503
H       3.169909    2.507040    2.704965
H       5.339588    3.262205    1.861333
H       6.807240    1.710914    0.577988
H       6.044192   -0.627329    0.172436
H       3.869983   -1.388212    1.018540
H       0.858580    4.229427    0.888817
H      -0.960550    5.304859    2.135337
H      -3.200309    5.609627    1.083675
H      -3.567780    4.811181   -1.247370
H      -1.757164    3.723033   -2.489300

101
SRRR BBC3
C      -1.352246    1.607682   -1.196024
C      -0.799539    2.832880   -1.147186
C      -0.509346    3.561863    0.155677
C      -0.664979    2.613555    1.373758
C      -1.908482    1.710205    1.211013
C      -1.747239    0.785885   -0.007669
C      -0.541637    3.661670   -2.384555
```

C	-1.372432	4.961734	-2.339161
C	-1.134312	5.726186	-1.028863
C	-1.372170	4.849356	0.212904
C	-0.551787	3.329430	2.716334
C	-1.303322	2.772119	3.870928
C	-2.125727	1.712369	3.767866
C	-2.370682	1.016100	2.479718
O	-2.984581	-0.043597	2.466900
O	0.180208	4.295130	2.881678
Sn	-0.354786	-0.955408	0.199636
C	0.033367	-1.260148	2.339620
C	1.508983	-0.339100	-0.772868
C	-1.213764	-2.778057	-0.665111
C	-2.728237	-3.124508	-0.559358
C	-3.586293	-2.121635	-1.353711
C	2.003611	-0.915945	-2.122271
C	2.272950	-2.432520	-1.970314
C	3.325533	-0.242125	-2.576986
C	0.936439	-0.676701	-3.216873
C	-3.139524	-3.207031	0.923049
C	-2.941696	-4.531433	-1.182358
C	1.232561	-2.099835	2.868923
C	1.089007	-2.221584	4.411524
C	2.580649	-1.415134	2.576514
C	1.159521	-3.525393	2.288995
C	3.655699	-2.081951	1.969985
C	4.877011	-1.440171	1.741314
C	5.057529	-0.111172	2.119783
C	4.003949	0.567694	2.736752
C	2.788708	-0.078376	2.961797
C	3.901084	-0.599876	-3.810446
C	5.089686	-0.026889	-4.259514
C	5.746639	0.929326	-3.482095
C	5.196770	1.294526	-2.255400
C	4.003972	0.715781	-1.810193
C	-3.306537	-1.874978	-2.710350
C	-4.079177	-0.995968	-3.468998
C	-5.165616	-0.335850	-2.890173
C	-5.464040	-0.571353	-1.549218
C	-4.684896	-1.452786	-0.792824
H	-1.549505	1.165368	-2.172817
H	0.538380	3.896294	0.144030
H	0.213841	1.946132	1.367335
H	-2.754517	2.387754	0.986882
H	-2.707569	0.304432	-0.210182
H	0.525574	3.928752	-2.443748
H	-0.777869	3.087200	-3.288374
H	-1.129231	5.597088	-3.200562
H	-2.437155	4.702583	-2.422925
H	-0.097775	6.093994	-1.008233
H	-1.778178	6.613887	-0.984851
H	-1.133163	5.420386	1.115149
H	-2.436354	4.575507	0.265992
H	-1.126268	3.271418	4.820754
H	-2.634941	1.293690	4.632930
H	0.075464	-0.258816	2.784781
H	-0.891984	-1.702490	2.728276
H	2.277261	-0.493846	-0.008945
H	1.381511	0.746734	-0.872645
H	-0.911941	-2.789716	-1.717533
H	-0.650006	-3.594700	-0.193620
H	2.651085	-2.872411	-2.899435
H	1.357670	-2.970194	-1.699885
H	3.019761	-2.611950	-1.188528
H	1.243185	-1.086445	-4.185027
H	-0.014710	-1.150332	-2.948924
H	0.752508	0.394913	-3.350420
H	-4.163286	-3.583199	1.035512
H	-2.478329	-3.908018	1.446449
H	-3.079432	-2.239667	1.430471
H	-3.999660	-4.817707	-1.147149
H	-2.621037	-4.562988	-2.229129
H	-2.365937	-5.284861	-0.630717
H	1.084628	-1.237889	4.893116
H	0.150281	-2.726948	4.669814
H	1.918039	-2.799168	4.838115
H	1.899617	-4.190227	2.749008
H	0.169297	-3.951382	2.486318
H	1.320956	-3.543300	1.205253
H	3.551291	-3.116918	1.663049
H	5.686263	-1.985839	1.263047
H	6.005562	0.388606	1.941105
H	4.127829	1.601942	3.048104
H	1.992308	0.471790	3.455621
H	3.416008	-1.342705	-4.437706
H	5.502573	-0.328706	-5.219055
H	6.673089	1.379776	-3.828595
H	5.694244	2.034467	-1.632984
H	3.611847	1.018236	-0.846490
H	-2.475727	-2.383872	-3.191527
H	-3.833999	-0.831107	-4.515336

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H     -5.771162    0.348345   -3.478492
H     -6.307376   -0.069190   -1.081575
H     -4.938606   -1.603567    0.250233

101
SRSR  BBC3
C      1.393775   -1.418151   -1.492987
C      2.321597   -2.319021   -1.129381
C      3.429503   -2.013626   -0.138098
C      3.163568   -0.685333    0.645144
C      2.513805    0.429841   -0.215096
C      1.243106   -0.037594   -0.935377
C      2.431443   -3.679737   -1.778732
C      3.797909   -3.843146   -2.475947
C      4.949779   -3.518701   -1.514311
C      4.792331   -2.129605   -0.873286
C      4.428242   -0.197279    1.343686
C      5.251582    0.818098    0.635635
C      4.862057    1.372436   -0.526505
C      3.546800    1.056435   -1.156288
O      3.331597    1.353651   -2.319781
O      4.783932   -0.641905    2.425939
Sn    -0.654770   -0.021256    0.223180
C     -0.333269   -1.515213    1.791989
C     -2.201151   -0.757236   -1.132790
C     -1.328870    1.889285    1.052158
C     -0.428086    2.857220    1.865339
C      0.705378    3.467928    1.019697
C     -2.770375    0.095828   -2.304562
C     -1.640833    0.452314   -3.289243
C     -3.502947    1.345985   -1.783047
C     -3.798717   -0.774691   -3.077872
C      0.111978    2.129172    3.113963
C     -1.319980    4.034798    2.351119
C     -1.502044   -2.262064    2.499762
C     -0.894516   -3.197823    3.580982
C     -2.297357   -3.138844    1.514294
C     -2.398669   -1.239729    3.224986
C     -1.624970   -4.042307    0.671742
C     -2.317119   -4.873759   -0.207998
C     -3.711792   -4.830481   -0.269372
C     -4.398430   -3.950105    0.564592
C     -3.698728   -3.118351    1.444472
C     -3.220843    2.640415   -2.246036
C     -3.914694    3.755690   -1.764214
C     -4.916588    3.603723   -0.807444
C     -5.221658    2.321878   -0.343295
C     -4.525707    1.214502   -0.826104
C      1.948109    3.801226    1.584913
C      2.950221    4.420515    0.832990
C      2.736756    4.724651   -0.511128
C      1.507808    4.405787   -1.090732
C      0.508228    3.792350   -0.334411
H      0.670352   -1.711756   -2.254300
H      3.439840   -2.805478    0.627615
H      2.463761   -0.940579    1.447499
H      2.277484    1.257772    0.469654
H      1.056914    0.658903   -1.760143
H      2.335270   -4.467029   -1.012989
H      1.614676   -3.829711   -2.495177
H      3.903937   -4.862618   -2.868687
H      3.838904   -3.162041   -3.337122
H      4.984184   -4.277647   -0.718373
H      5.911031   -3.576658   -2.040383
H      5.618608   -1.955866   -0.172776
H      4.861849   -1.360829   -1.653588
H      6.202721    1.062809    1.103005
H      5.494102    2.067278   -1.074613
H      0.258396   -1.013950    2.570060
H      0.344193   -2.242497    1.329701
H     -1.789924   -1.685386   -1.551874
H     -3.019853   -1.088084   -0.485473
H     -2.166880    1.596394    1.699316
H     -1.798975    2.418477    0.219084
H     -2.027657    0.940128   -4.191386
H     -0.891042    1.116162   -2.845149
H     -1.126119   -0.460854   -3.608063
H     -4.242148   -0.213333   -3.909323
H     -3.309936   -1.666537   -3.488543
H     -4.611716   -1.111060   -2.426171
H      0.575395    2.818392    3.828047
H     -0.712364    1.632153    3.637216
H      0.855909    1.366278    2.856037
H     -0.732398    4.764023    2.921675
H     -1.775745    4.556506    1.502751
H     -2.127213    3.664877    2.995715
H     -1.680893   -3.751767    4.107915
H     -0.210653   -3.928659    3.136686
H     -0.331588   -2.615284    4.320604
H     -2.929117   -0.582724    2.526127
H     -3.146884   -1.729910    3.858376
```

```
H     -1.784705   -0.607424    3.875861
H     -0.540816   -4.103269    0.700269
H     -1.764272   -5.559604   -0.845242
H     -4.253252   -5.477967   -0.953806
H     -5.484487   -3.906852    0.537409
H     -4.265892   -2.448179    2.081491
H     -2.452708    2.795265   -2.996039
H     -3.669057    4.743784   -2.145503
H     -5.457381    4.468517   -0.432694
H     -6.006583    2.182470    0.396094
H     -4.788647    0.229283   -0.450964
H      2.147785    3.579591    2.627792
H      3.899164    4.663225    1.304671
H      3.515026    5.202196   -1.100039
H      1.324927    4.632370   -2.137800
H     -0.441001    3.571831   -0.811946

101
SSRR  BBC3
C      1.938419    0.248669    1.714782
C      3.270013    0.415382    1.726550
C      4.221290   -0.503089    0.977858
C      3.487457   -1.731437    0.358456
C      2.086242   -1.364909   -0.205477
C      1.184830   -0.738375    0.864739
C      3.932809    1.536610    2.498877
C      5.076664    1.044662    3.404025
C      6.073969    0.198091    2.603384
C      5.363447   -0.973261    1.913020
C      4.374374   -2.354427   -0.708211
C      4.305882   -1.736789   -2.061656
C      3.325112   -0.882952   -2.405125
C      2.211523   -0.547075   -1.483274
O      1.392893    0.306199   -1.807904
O      5.149595   -3.272917   -0.487073
Sn    -0.708893    0.241666    0.234294
C     -0.312495    2.298213   -0.406312
C     -1.741069    0.300645    2.192941
C     -2.136143   -0.762638   -1.082483
C     -1.846705   -1.421782   -2.458848
C     -0.830911   -2.571388   -2.340079
C     -2.443581   -0.916151    2.870649
C     -1.436734   -2.065066    3.072606
C     -3.689705   -1.369086    2.086017
C     -2.917908   -0.471454    4.282923
C     -1.413958   -0.348517   -3.477532
C     -3.180221   -2.037825   -2.970906
C     -1.164435    3.528035    0.021653
C     -2.653944    3.251850   -0.257877
C     -0.659520    4.754506   -0.775381
C     -0.998347    3.831373    1.530016
C      0.665314    5.199261   -0.612939
C      1.160055    6.297372   -1.313592
C      0.340264    6.990056   -2.207838
C     -0.974415    6.565404   -2.385646
C     -1.465331    5.463496   -1.678034
C     -3.923832   -2.709516    1.741899
C     -5.080306   -3.097323    1.056996
C     -6.039743   -2.151130    0.701485
C     -5.832279   -0.813636    1.046378
C     -4.677678   -0.433838    1.729250
C     -0.956428   -3.526074   -1.313414
C     -0.079826   -4.607043   -1.208360
C      0.951590   -4.771974   -2.136453
C      1.085778   -3.843359   -3.168004
C      0.206808   -2.760044   -3.265915
H      1.347529    0.909479    2.351778
H      4.689685    0.079329    0.165727
H      3.355488   -2.479550    1.147630
H      1.621844   -2.303147   -0.546432
H      0.810664   -1.550496    1.501530
H      4.354839    2.259605    1.780639
H      3.182297    2.082419    3.083757
H      5.580392    1.901149    3.869602
H      4.658496    0.437980    4.219568
H      6.568308    0.828578    1.849119
H      6.867137   -0.183703    3.258432
H      6.077172   -1.581864    1.346663
H      4.932217   -1.631353    2.681068
H      5.089059   -2.026161   -2.758374
H      3.283093   -0.412614   -3.384570
H     -0.326114    2.228187   -1.499664
H      0.738990    2.468398   -0.147306
H     -2.460783    1.123453    2.123644
H     -0.974984    0.661178    2.895716
H     -2.894968    0.017247   -1.241584
H     -2.627207   -1.486495   -0.426137
H     -1.856449   -2.867417    3.690565
H     -1.112351   -2.508927    2.124704
H     -0.546079   -1.689030    3.588621
H     -3.436263   -1.287631    4.801032
```

```
H      -2.060159   -0.167422    4.895589
H      -3.606445    0.378130    4.223824
H      -1.379772   -0.749879   -4.497299
H      -2.147562    0.466136   -3.479136
H      -0.435542    0.078675   -3.242757
H      -3.037929   -2.528520   -3.941514
H      -3.572881   -2.781306   -2.269209
H      -3.939375   -1.255279   -3.091565
H      -3.284753    4.110823    0.000032
H      -2.830288    3.004071   -1.311051
H      -2.998274    2.402886    0.341573
H      -1.547717    4.739748    1.804934
H      -1.378858    3.009095    2.143618
H       0.052308    3.987080    1.796919
H       1.328150    4.677216    0.071568
H       2.189468    6.612454   -1.160710
H       0.722992    7.846630   -2.756414
H      -1.629057    7.090369   -3.077146
H      -2.494696    5.164683   -1.842450
H      -3.202269   -3.474208    2.008697
H      -5.227582   -4.145096    0.806895
H      -6.938776   -2.449877    0.169324
H      -6.573450   -0.062035    0.785959
H      -4.550501    0.612234    1.993099
H      -1.759099   -3.434357   -0.587284
H      -0.207106   -5.325315   -0.401967
H       1.634854   -5.613175   -2.058189
H       1.877834   -3.957781   -3.903791
H       0.341229   -2.054932   -4.079050

101
SSSR  BBC3
C      -2.106906    0.575540    1.084963
C      -3.003067   -0.069181    1.850029
C      -3.876578   -1.194033    1.322379
C      -3.787013   -1.329953   -0.209711
C      -2.353109   -1.090453   -0.792428
C      -1.696056    0.210952   -0.306195
C      -3.205918    0.295088    3.306610
C      -4.683508    0.499403    3.683048
C      -5.515169   -0.710988    3.246160
C      -5.354564   -0.966994    1.743277
C      -4.309582   -2.678049   -0.709476
C      -4.106692   -2.965304   -2.155949
C      -3.235668   -2.262447   -2.899832
C      -2.419822   -1.165337   -2.317598
O      -1.839287   -0.382126   -3.056767
O      -4.863009   -3.504265    0.000255
Sn      0.534851    0.135403   -0.411295
C       1.011382   -1.368877   -1.934541
C       1.229282   -0.515660    1.562936
C       1.411616    2.057104   -0.968597
C       0.737736    3.011794   -1.994773
C      -0.591864    3.568889   -1.451931
C       1.892892    0.441156    2.600393
C       0.890393    1.528022    3.031082
C       3.209372    1.041755    2.072319
C       2.231013   -0.395157    3.866251
C       0.563820    2.284989   -3.342579
C       1.693647    4.213457   -2.232109
C       2.369753   -2.122388   -2.006727
C       2.354984   -3.009988   -3.282907
C       2.582558   -3.058594   -0.802106
C       3.511405   -1.098796   -2.166273
C       1.551933   -3.915031   -0.375102
C       1.729617   -4.804484    0.684505
C       2.955176   -4.870710    1.350353
C       3.996126   -4.042566    0.933486
C       3.810865   -3.152745   -0.129346
C       3.488174    2.416270    2.111068
C       4.710401    2.926963    1.663153
C       5.692760    2.072290    1.166789
C       5.438980    0.699374    1.128797
C       4.217585    0.195678    1.576491
C      -1.789000    3.519451   -2.181757
C      -2.972628    4.068405   -1.678149
C      -2.990256    4.685195   -0.428604
C      -1.807453    4.751017    0.311381
C      -0.630062    4.202139   -0.196016
H      -1.598017    1.435048    1.519279
H      -3.560171   -2.148240    1.773431
H      -4.435779   -0.560619   -0.659167
H      -1.756655   -1.962312   -0.473913
H      -1.949544    1.025703   -0.994378
H      -2.810275   -0.522090    3.933755
H      -2.617190    1.187116    3.552960
H      -4.775567    0.666937    4.763848
H      -5.064808    1.402331    3.185334
H      -5.193880   -1.600523    3.808232
H      -6.575500   -0.557864    3.484609
H      -5.948026   -1.833406    1.437873
```

```
H     -5.740178   -0.093732    1.195229
H     -4.684462   -3.791605   -2.562836
H     -3.096666   -2.446589   -3.962444
H      0.195081   -2.099591   -1.911178
H      0.875603   -0.834043   -2.882353
H      1.896506   -1.361160    1.367555
H      0.337439   -0.950275    2.036252
H      2.411369    1.802159   -1.346049
H      1.595571    2.587886   -0.029685
H      1.285337    2.141568    3.849108
H      0.619251    2.199210    2.207953
H     -0.029629    1.056328    3.390327
H      2.711403    0.226851    4.631423
H      1.316658   -0.821898    4.296162
H      2.908572   -1.222357    3.630570
H      0.224997    2.969877   -4.128985
H      1.529808    1.876881   -3.663292
H     -0.150655    1.457820   -3.284550
H      1.255871    4.927859   -2.939912
H      1.905767    4.750353   -1.301430
H      2.648649    3.865195   -2.644299
H      3.293495   -3.568459   -3.384320
H      1.535304   -3.736340   -3.252537
H      2.225666   -2.390391   -4.178883
H      3.655133   -0.489433   -1.267194
H      4.466411   -1.583648   -2.399649
H      3.281639   -0.423108   -2.997977
H      0.591005   -3.897496   -0.881383
H      0.908452   -5.449480    0.987319
H      3.097061   -5.562120    2.176474
H      4.961348   -4.086474    1.432046
H      4.643072   -2.525839   -0.430462
H      2.749734    3.111251    2.495900
H      4.890388    3.998297    1.707188
H      6.644021    2.467043    0.820033
H      6.196995    0.015559    0.754098
H      4.050866   -0.876615    1.543224
H     -1.812738    3.042954   -3.155378
H     -3.881976    4.011259   -2.271474
H     -3.909318    5.112802   -0.036937
H     -1.799022    5.234878    1.285076
H      0.278076    4.280386    0.395644
```

B.4.1. BASE DE CÁLCULO Y SU PSEUDOPOTENCIAL EMPLEADOS PARA EL SN EN GAUSSIAN09

LANL08d

```
Sn     0
S   1   1.00
      0.5418000              1.0000000
S   1   1.00
      0.3784000              1.0000000
S   1   1.00
      0.0926000              1.0000000
P   1   1.00
      1.0470000              1.0000000
P   1   1.00
      0.1932000              1.0000000
P   1   1.00
      0.0630000              1.0000000
P   1   1.00
      0.0174000              1.0000000
D   1   1.00
      0.1860000              1.0000000
****

SN     0
SN-ECP     3     46
f-ul potential
  5
0      0.2169021             -0.0665380
1     33.3097182            -29.7469416
2      9.8846832            -61.8307278
2      2.5019593            -18.9410634
2      0.7833323             -2.2384982
s-ul potential
  5
0    155.6062293              2.9482777
1     56.5145464             63.7614718
2     22.6583648            230.5276788
2      6.5837080             85.0713314
2      1.5947702             28.8215644
```

```
p-ul potential
  5
0     40.4666705              2.6941946
1     13.6218440             44.8271079
2      4.1092688             57.6223370
2      1.5046137            -44.6853312
2      1.3646762             57.1351815
d-ul potential
  5
0     60.1915052              3.0259297
1     20.4961142             39.5341071
2      8.4438328             68.4686504
2      2.6103790             29.1123764
2      0.6501317              5.8428577
```

B.5. RETRORSINA (RTRO 5)

Coordenadas de las 8 configuraciones y sus respectivas conformaciones calculadas para el compuesto **RETRORSINA 5**. Estructuras optimizadas por DFT y superpuestas en un sistema de referencia común.

RRRR, conformaciones

```
50
1
O    0.478004    2.878374    0.505332
C    0.243604    1.706774    0.756232
O   -0.809196    0.983574    0.298532
C    1.104904    0.841274    1.605732
C   -1.709096    1.695074   -0.571768
C    1.518304    1.255574    2.819532
C    1.490004   -0.501726    1.027532
C   -2.682796    0.746174   -1.308268
C   -2.661096    2.545274    0.264732
C    1.184704    2.539274    3.513532
C    2.378704   -0.394226   -0.241668
C   -2.347896   -0.699426   -1.491968
N   -3.962196    0.762874   -0.530468
C   -3.706196    1.528874    0.693232
C    3.814704   -0.010226    0.160932
C    2.300404   -1.657726   -1.157068
C   -1.200396   -1.157926   -2.322268
C   -3.284096   -1.464326   -0.917868
C   -4.335496   -0.637626   -0.262468
C    2.234004   -3.014526   -0.436468
O    3.495004   -1.699326   -1.981068
C    1.097404   -1.580326   -2.118868
O   -0.041496   -1.205926   -1.490568
O    3.382904   -3.218026    0.385632
O    1.185304   -1.859926   -3.311068
H   -1.141196    2.294774   -1.293268
H    2.165804    0.595874    3.396132
H    2.017804   -1.098126    1.783732
H    0.566904   -1.054926    0.829432
H   -2.918696    1.185274   -2.286868
H   -3.119496    3.327174   -0.353068
H   -2.188196    3.012774    1.133032
H    0.854904    2.324374    4.535332
H    2.074004    3.174174    3.569632
H    0.383804    3.101974    3.028432
H    2.020204    0.448074   -0.850768
H   -3.297096    0.908174    1.500832
H   -4.617896    2.012574    1.056332
H    3.823404    0.912774    0.750132
H    4.289204   -0.790926    0.762232
H    4.440504    0.175574   -0.717768
H   -1.398196   -2.159626   -2.722768
H   -1.042496   -0.469126   -3.160368
H   -3.309696   -2.544526   -0.935768
H   -4.400296   -0.878026    0.804432
H   -5.310096   -0.844426   -0.716768
H    1.340004   -3.118326    0.185232
H    2.217804   -3.834426   -1.164268
H    3.228504   -2.072026   -2.847968
H    4.152504   -2.990926   -0.174368

50
2
O    0.474666    2.879911    0.483907
C    0.249173    1.706231    0.732320
O   -0.797915    0.976978    0.270324
C    1.111762    0.846071    1.587494
C   -1.726672    1.694797   -0.564217
C    1.538946    1.273351    2.792082
C    1.474708   -0.511799    1.030789
C   -2.696130    0.747395   -1.308016
C   -2.678434    2.502948    0.313462
C    1.223829    2.569361    3.471802
C    2.409190   -0.436079   -0.206257
C   -2.336487   -0.687133   -1.526884
N   -3.964063    0.723703   -0.512923
C   -3.698948    1.456200    0.729316
C    3.852085   -0.150528    0.248499
C    2.284079   -1.675434   -1.148176
```

```
C   -1.183215   -1.099551   -2.372277
C   -3.254768   -1.482272   -0.965679
C   -4.314897   -0.689549   -0.282310
C    2.103127   -3.038988   -0.462286
O    3.504569   -1.795502   -1.924574
C    1.124925   -1.461404   -2.142458
O   -0.067667   -1.338023   -1.512530
O    3.225591   -3.344692    0.366406
O    1.293583   -1.376688   -3.354972
H   -1.183849    2.324899   -1.278984
H    2.183887    0.614867    3.373107
H    1.955647   -1.121575    1.807508
H    0.542333   -1.036382    0.803284
H   -2.952818    1.203512   -2.273561
H   -3.160760    3.294572   -0.272801
H   -2.197958    2.952744    1.187017
H    0.911079    2.371774    4.502347
H    2.116829    3.200632    3.502627
H    0.416577    3.128163    2.992817
H    2.121447    0.438490   -0.807645
H   -3.265221    0.817737    1.509806
H   -4.611723    1.913149    1.123086
H    3.897836    0.753870    0.864158
H    4.260189   -0.975416    0.839809
H    4.513773    0.019860   -0.606740
H   -1.416303   -2.026050   -2.909968
H   -0.959180   -0.315913   -3.105848
H   -3.259675   -2.562103   -1.008326
H   -4.371174   -0.959442    0.777980
H   -5.288543   -0.898470   -0.737774
H    1.197866   -3.094715    0.148356
H    2.036010   -3.837077   -1.211209
H    3.352902   -1.316768   -2.765673
H    4.009795   -3.179664   -0.196216

50
3
O    0.505985    2.892453    0.496470
C    0.268147    1.723499    0.754435
O   -0.784909    0.999863    0.299571
C    1.120476    0.860604    1.617278
C   -1.708406    1.715912   -0.542204
C    1.539481    1.287899    2.824588
C    1.478024   -0.500184    1.065169
C   -2.678846    0.765169   -1.279389
C   -2.659409    2.532471    0.328155
C    1.225367    2.587662    3.498031
C    2.445567   -0.430058   -0.147351
C   -2.316483   -0.670061   -1.487404
N   -3.945667    0.745581   -0.482614
C   -3.681313    1.490253    0.752446
C    3.886828   -0.233859    0.357614
C    2.314058   -1.647678   -1.113316
C   -1.162852   -1.084520   -2.331860
C   -3.231643   -1.462758   -0.917870
C   -4.292274   -0.666826   -0.239112
C    2.143993   -3.005261   -0.413541
O    3.523705   -1.758194   -1.909997
C    1.151396   -1.400507   -2.099003
O   -0.047724   -1.328584   -1.473132
O    2.337359   -4.074807   -1.345683
O    1.327835   -1.229219   -3.302329
H   -1.161943    2.338836   -1.260238
H    2.175440    0.628221    3.413871
H    1.932338   -1.117794    1.852077
H    0.547111   -1.016629    0.816071
H   -2.936464    1.214711   -2.247660
H   -3.140666    3.319674   -0.264947
H   -2.178159    2.988861    1.197805
H    0.896724    2.394200    4.524441
H    2.123057    3.211582    3.540468
H    0.429690    3.152534    3.006922
H    2.213937    0.468837   -0.736462
H   -3.249167    0.859420    1.539957
H   -4.594242    1.951662    1.140638
H    3.956264    0.626239    1.031335
H    4.242250   -1.116216    0.899515
H    4.575727   -0.040872   -0.471190
H   -1.397362   -2.010271   -2.870142
H   -0.940843   -0.300786   -3.066004
H   -3.232983   -2.542964   -0.951956
H   -4.345456   -0.927743    0.823510
H   -5.266404   -0.882066   -0.690531
H    2.899608   -3.136166    0.367905
H    1.155990   -3.132503    0.037616
H    3.385478   -1.201671   -2.704535
H    3.151381   -3.837946   -1.837417

50
4
O    0.508439    2.937670    0.496372
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
C     0.272698    1.767516    0.751288
O    -0.782931    1.044313    0.302321
C     1.132369    0.901492    1.602480
C    -1.687213    1.750567   -0.567279
C     1.547992    1.317836    2.814796
C     1.506713   -0.446059    1.028404
C    -2.656826    0.792967   -1.296772
C    -2.641564    2.596988    0.270046
C     1.220028    2.606184    3.503504
C     2.425148   -0.347918   -0.221013
C    -2.307835   -0.649836   -1.473896
N    -3.932914    0.801173   -0.513306
C    -3.678396    1.574948    0.705980
C     3.866764   -0.044745    0.230792
C     2.345571   -1.597959   -1.154397
C    -1.158274   -1.097220   -2.308264
C    -3.234246   -1.421476   -0.893313
C    -4.291625   -0.601909   -0.238287
C     2.257462   -2.942322   -0.409487
O     3.541324   -1.641224   -1.965904
C     1.147824   -1.482362   -2.130343
O    -0.003138   -1.177739   -1.473583
O     2.459708   -4.018706   -1.333597
O     1.220082   -1.653800   -3.343083
H    -1.124266    2.351236   -1.291679
H     2.192422    0.658407    3.394867
H     2.009732   -1.052318    1.794184
H     0.581117   -0.987726    0.814008
H    -2.900359    1.226129   -2.276022
H    -3.107500    3.373721   -0.348279
H    -2.167672    3.069988    1.134815
H     0.891209    2.397171    4.526828
H     2.111702    3.238099    3.555376
H     0.420202    3.169564    3.017303
H     2.116100    0.517502   -0.824117
H    -3.262572    0.960688    1.515109
H    -4.592362    2.053776    1.069736
H     3.901989    0.834245    0.882388
H     4.296640   -0.888971    0.779593
H     4.514504    0.173548   -0.624466
H    -1.361712   -2.087618   -2.733357
H    -0.995251   -0.389126   -3.129459
H    -3.248604   -2.501924   -0.907202
H    -4.351107   -0.838275    0.829798
H    -5.265513   -0.820057   -0.688840
H     3.051542   -3.017378    0.340506
H     1.287736   -3.090979    0.074555
H     3.461465   -2.474921   -2.476685
H     2.463398   -4.843160   -0.812416

50
5
O     0.467688    2.987390    0.573934
C     0.251760    1.804573    0.781645
O    -0.768493    1.072587    0.270146
C     1.098508    0.922651    1.632694
C    -1.659839    1.782822   -0.610605
C     1.548958    1.336193    2.833620
C     1.429308   -0.439683    1.066764
C    -2.615168    0.819144   -1.344157
C    -2.640079    2.614633    0.210795
C     1.269361    2.636259    3.521556
C     2.276383   -0.369415   -0.227705
C    -2.194751   -0.587684   -1.617293
N    -3.837567    0.706969   -0.488221
C    -3.634808    1.565223    0.683416
C     3.729244    0.018437    0.101740
C     2.178593   -1.676827   -1.064198
C    -1.140353   -0.931939   -2.610602
C    -2.986222   -1.439930   -0.955524
C    -4.007143   -0.716961   -0.146357
C     2.658837   -2.928087   -0.295993
O     3.007976   -1.539821   -2.235809
C     0.730060   -1.923928   -1.552993
O     0.159589   -0.783580   -2.034752
O     2.753050   -4.046936   -1.191658
O     0.194742   -3.029401   -1.545007
H    -1.086693    2.385115   -1.325141
H     2.185640    0.663309    3.406576
H     1.962873   -1.039756    1.815781
H     0.488856   -0.975229    0.891174
H    -2.940876    1.291507   -2.280386
H    -3.139351    3.356241   -0.424562
H    -2.180536    3.128718    1.059598
H     0.985804    2.442224    4.561253
H     2.169746    3.257651    3.525416
H     0.452990    3.202928    3.068075
H     1.904929    0.447541   -0.861081
H    -3.203948    1.023727    1.535041
H    -4.576361    2.018136    1.008113
H     3.770916    1.010327    0.564374
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H     4.190747   -0.688561    0.797854
H     4.346300    0.060876   -0.801200
H    -1.289703   -1.935980   -3.026432
H    -1.200127   -0.246161   -3.463164
H    -2.923927   -2.518055   -1.006367
H    -3.861224   -0.938124    0.916669
H    -5.014075   -1.039813   -0.429481
H     3.667764   -2.782302    0.098705
H     1.995961   -3.199494    0.531942
H     3.193440   -2.454636   -2.534938
H     1.831220   -4.322880   -1.383258

50
6
O     0.522095    2.891109    0.556605
C     0.248613    1.728627    0.807196
O    -0.815908    1.030951    0.344218
C     1.079717    0.829862    1.650191
C    -1.642065    1.725025   -0.608816
C     1.457937    1.199108    2.889297
C     1.481902   -0.486171    1.023133
C    -2.629679    0.763410   -1.305175
C    -2.585588    2.676978    0.118384
C     1.104954    2.460923    3.613778
C     2.342097   -0.318995   -0.258803
C    -2.316650   -0.695510   -1.400645
N    -3.910520    0.845475   -0.532533
C    -3.673803    1.736615    0.608062
C     3.761670    0.142731    0.126062
C     2.357031   -1.594739   -1.151474
C    -1.207461   -1.235544   -2.236998
C    -3.242241   -1.406361   -0.744865
C    -4.269813   -0.524396   -0.124809
C     2.642631   -2.896885   -0.371249
O     3.395782   -1.441897   -2.144955
C     1.048775   -1.827544   -1.942778
O     0.037355   -1.001522   -1.574470
O     2.989874   -3.960854   -1.271463
O     0.949215   -2.708447   -2.795699
H    -1.015243    2.238653   -1.347444
H     2.086818    0.519593    3.462886
H     2.039732   -1.089798    1.751629
H     0.571477   -1.060147    0.819169
H    -2.852541    1.153807   -2.306983
H    -3.001785    3.412215   -0.580927
H    -2.120579    3.207350    0.954063
H     0.719688    2.213472    4.608334
H     1.998638    3.079662    3.739360
H     0.339409    3.054345    3.108426
H     1.930576    0.494342   -0.872280
H    -3.311297    1.200495    1.494625
H    -4.584298    2.277759    0.882503
H     3.730276    1.069203    0.708732
H     4.281127   -0.611276    0.725506
H     4.368792    0.350816   -0.760646
H    -1.367925   -2.307938   -2.404289
H    -1.192269   -0.732987   -3.210469
H    -3.281687   -2.484812   -0.687281
H    -4.287820   -0.672359    0.960554
H    -5.261783   -0.769594   -0.518057
H     3.504867   -2.772945    0.290119
H     1.786752   -3.220899    0.229703
H     3.580059   -2.345365   -2.476811
H     2.213094   -4.135544   -1.842618

50
7
O     0.765051    1.891645   -0.701961
C     0.298174    1.437824    0.329702
O    -1.006913    1.374694    0.676228
C     1.114445    0.811137    1.396604
C    -1.927498    1.996651   -0.240818
C     1.399239    1.482205    2.528272
C     1.544477   -0.607526    1.127456
C    -2.699780    0.991725   -1.124460
C    -3.040643    2.605372    0.603668
C     1.005462    2.886036    2.867883
C     2.667162   -0.710801    0.059131
C    -2.117081   -0.346834   -1.439568
N    -3.984570    0.705670   -0.408245
C    -3.926682    1.402653    0.881424
C     4.017971   -0.933073    0.763779
C     2.388772   -1.767146   -1.052357
C    -0.895399   -0.512728   -2.275220
C    -2.903598   -1.317563   -0.959897
C    -4.094626   -0.757769   -0.263577
C     1.981737   -3.155188   -0.532146
O     3.608936   -1.968273   -1.815511
C     1.328848   -1.219951   -2.034791
O     0.103559   -1.130641   -1.461900
O     2.063537   -4.123822   -1.584450
```

```
O     1.600709   -0.861689   -3.177359
H    -1.440882    2.779031   -0.834681
H     1.985779    0.979949    3.296196
H     1.877966   -1.077285    2.062641
H     0.650534   -1.172828    0.849392
H    -2.977980    1.493438   -2.060763
H    -3.590778    3.361572    0.030668
H    -2.674875    3.055944    1.531603
H     0.369515    2.885682    3.758367
H     1.900989    3.475627    3.087448
H     0.463073    3.390155    2.063580
H     2.776312    0.255800   -0.452148
H    -3.468943    0.792430    1.670480
H    -4.924831    1.702614    1.214238
H     4.190443   -0.158159    1.518949
H     4.055762   -1.904863    1.265611
H     4.851469   -0.881736    0.056103
H    -1.115116   -1.155264   -3.135888
H    -0.546845    0.459576   -2.641396
H    -2.730224   -2.377694   -1.079025
H    -4.118417   -1.096865    0.777870
H    -5.011458   -1.100893   -0.753960
H     2.665940   -3.495843    0.251010
H     0.964613   -3.184504   -0.132478
H     3.634306   -1.251085   -2.482912
H     2.922360   -3.947410   -2.022790

50
8
O     0.742189    1.857166   -0.751142
C     0.274058    1.424226    0.289099
O    -1.031023    1.381673    0.639277
C     1.086032    0.796878    1.358866
C    -1.947409    1.993590   -0.289043
C     1.367189    1.464444    2.493452
C     1.514376   -0.622473    1.087862
C    -2.720336    0.978046   -1.159961
C    -3.062067    2.616040    0.543168
C     0.975169    2.868005    2.835119
C     2.642964   -0.726298    0.026229
C    -2.132717   -0.360657   -1.466756
N    -3.998769    0.691950   -0.433237
C    -3.947279    1.417368    0.841169
C     3.993602   -0.918503    0.738179
C     2.363874   -1.775140   -1.093457
C    -0.918892   -0.526779   -2.313901
C    -2.905691   -1.330229   -0.963163
C    -4.091259   -0.769209   -0.257922
C     1.946342   -3.179903   -0.629596
O     3.592292   -1.967140   -1.846381
C     1.310507   -1.225212   -2.079179
O     0.077878   -1.172469   -1.518124
O     3.013716   -3.830257    0.062504
O     1.585350   -0.853231   -3.215649
H    -1.456492    2.766052   -0.892301
H     1.949830    0.958187    3.261856
H     1.838696   -1.098615    2.022994
H     0.618413   -1.179248    0.800035
H    -3.006642    1.470540   -2.098652
H    -3.612205    3.361450   -0.043748
H    -2.697712    3.083005    1.463413
H     0.331582    2.866630    3.720114
H     1.870812    3.453765    3.064667
H     0.441859    3.377127    2.027916
H     2.744979    0.239843   -0.487851
H    -3.492247    0.825427    1.645631
H    -4.947458    1.722257    1.163157
H     4.170534   -0.101029    1.446238
H     4.027189   -1.854585    1.302713
H     4.827664   -0.913744    0.029753
H    -1.152000   -1.151877   -3.183703
H    -0.561139    0.447218   -2.665994
H    -2.727059   -2.390783   -1.068719
H    -4.092712   -1.088652    0.789926
H    -5.012737   -1.131302   -0.725495
H     1.067225   -3.176468    0.019657
H     1.706289   -3.809079   -1.494834
H     3.625441   -1.244925   -2.507576
H     3.807793   -3.663079   -0.486610
```

RRRS, conformaciones

```
50
1
O     0.574102   -2.831498    0.740394
C     0.179802   -1.932898    0.014994
O    -0.778998   -1.022498    0.312794
C     0.721102   -1.637798   -1.339606
C    -1.359498   -1.134998    1.625994
C     0.914902   -2.618898   -2.242406
```

```
C     1.055502   -0.189398   -1.622706
C    -2.255198    0.078402    1.948894
C    -2.374998   -2.273098    1.650194
C     0.600602   -4.075098   -2.096806
C     2.144602    0.375402   -0.669206
C    -1.963498    1.407602    1.333894
N    -3.629698   -0.280698    1.477794
C    -3.574898   -1.649498    0.953794
C     3.521202   -0.161698   -1.099406
C     2.088702    1.928302   -0.620706
C    -0.795698    2.243902    1.727594
C    -2.961498    1.762102    0.515794
C    -4.020098    0.715902    0.463194
C     3.174602    2.545302    0.285994
O     2.299502    2.433202   -1.950406
C     0.719602    2.411102   -0.077306
O     0.404102    1.787202    1.096394
O     3.116902    3.974902    0.207694
O     0.025902    3.256502   -0.633806
H    -0.571098   -1.252598    2.378494
H     1.337502   -2.351298   -3.210206
H     1.386602   -0.070098   -2.663006
H     0.127202    0.388902   -1.551006
H    -2.324298    0.186102    3.039394
H    -2.628198   -2.538098    2.683994
H    -2.043698   -3.173798    1.126094
H     0.045602   -4.416198   -2.977006
H     1.528002   -4.652198   -2.035006
H    -0.012698   -4.303398   -1.222106
H     1.968302    0.000502    0.347194
H    -3.412798   -1.682198   -0.130906
H    -4.498098   -2.193098    1.175994
H     3.516502   -1.254498   -1.167606
H     3.820002    0.233702   -2.075606
H     4.295102    0.099402   -0.371706
H    -0.641098    2.167502    2.809894
H    -0.973398    3.308302    1.529794
H    -3.018098    2.692502   -0.032206
H    -4.087998    0.312502   -0.553106
H    -4.991898    1.142902    0.730294
H     3.054102    2.248502    1.332694
H     4.176202    2.269302   -0.055006
H     2.262502    3.407902   -1.852406
H     3.858702    4.317702    0.739994

50
2
O     0.562292   -2.803610    0.809817
C     0.181610   -1.901759    0.081226
O    -0.775315   -0.986088    0.370969
C     0.733867   -1.612182   -1.270542
C    -1.378961   -1.108600    1.673256
C     0.941821   -2.598617   -2.164558
C     1.059577   -0.164345   -1.564629
C    -2.269832    0.108252    1.996422
C    -2.403766   -2.238769    1.666661
C     0.635372   -4.055794   -2.011758
C     2.150804    0.415580   -0.622902
C    -1.960372    1.441551    1.398569
N    -3.640729   -0.235047    1.505252
C    -3.588337   -1.596005    0.961319
C     3.527590   -0.111874   -1.057515
C     2.067797    1.966210   -0.574643
C    -0.787409    2.259505    1.812730
C    -2.948143    1.815142    0.576536
C    -4.016321    0.779277    0.503326
C     3.160461    2.640505    0.280200
O     2.220760    2.479013   -1.918617
C     0.721714    2.444417    0.007169
O     0.406777    1.807532    1.166226
O     4.415324    2.679184   -0.403792
O     0.063298    3.331117   -0.529513
H    -0.604362   -1.241669    2.437528
H     1.371927   -2.335931   -3.130415
H     1.383466   -0.050627   -2.607850
H     0.129332    0.411369   -1.491910
H    -2.351511    0.205963    3.087052
H    -2.674413   -2.515562    2.692898
H    -2.071702   -3.134875    1.135307
H     0.005245   -4.280482   -1.148123
H     0.100956   -4.408978   -2.899857
H     1.565397   -4.625563   -1.925821
H     1.985025    0.040753    0.395348
H    -3.409508   -1.612966   -0.121166
H    -4.518881   -2.136023    1.160866
H     3.529997   -1.204507   -1.127761
H     3.821328    0.286630   -2.033919
H     4.299359    0.151947   -0.328446
H    -0.631299    2.156926    2.892446
H    -0.956788    3.329322    1.637680
H    -2.994073    2.752968    0.040474
```

```
H   -4.082826    0.390888   -0.518815
H   -4.985384    1.211796    0.771369
H    2.897222    3.683542    0.491265
H    3.295937    2.133432    1.241159
H    1.621725    3.252788   -1.988181
H    4.193951    2.784262   -1.352338

50
3
O    0.595619   -2.822123    0.777833
C    0.204897   -1.922885    0.051462
O   -0.750990   -1.008518    0.347553
C    0.748150   -1.630926   -1.303456
C   -1.336323   -1.121773    1.659044
C    0.941744   -2.613936   -2.204036
C    1.083609   -0.183675   -1.589555
C   -2.235188    0.090240    1.979287
C   -2.350351   -2.261528    1.680140
C    0.626165   -4.069686   -2.055424
C    2.175181    0.381102   -0.638734
C   -1.944752    1.420428    1.365595
N   -3.607370   -0.271388    1.503573
C   -3.548914   -1.639951    0.979663
C    3.551148   -0.145383   -1.083104
C    2.110893    1.932675   -0.573913
C   -0.780978    2.259853    1.764882
C   -2.940888    1.772859    0.544323
C   -3.997597    0.724694    0.488919
C    3.196041    2.547488    0.330791
O    2.307107    2.464234   -1.901110
C    0.743066    2.399350   -0.028177
O    0.425144    1.797892    1.150170
O    3.173478    3.976893    0.253390
O    0.052143    3.219365   -0.628180
H   -0.550144   -1.238066    2.413986
H    1.365573   -2.349543   -3.172216
H    1.412738   -0.065653   -2.630682
H    0.155735    0.395404   -1.517542
H   -2.308095    0.197537    3.069628
H   -2.606455   -2.526569    2.713183
H   -2.016498   -3.162110    1.157488
H    0.074207   -4.413010   -2.936487
H    1.553119   -4.647096   -1.988632
H    0.009617   -4.295077   -1.182289
H    2.006949   -0.002438    0.375810
H   -3.382915   -1.672159   -0.104461
H   -4.471988   -2.185059    1.198670
H    3.548953   -1.236895   -1.168990
H    3.844705    0.266660   -2.054055
H    4.327647    0.105517   -0.354652
H   -0.638189    2.193872    2.849426
H   -0.955175    3.322321    1.553249
H   -2.999791    2.704096   -0.002034
H   -4.062734    0.321817   -0.527716
H   -4.970727    1.149935    0.754246
H    3.064574    2.262133    1.379324
H    4.200690    2.251607    0.016627
H    1.600287    3.132343   -2.031601
H    3.356882    4.195129   -0.681216

50
4
O    0.563186   -2.796928    0.762898
C    0.181601   -1.896558    0.032502
O   -0.792091   -0.995563    0.310585
C    0.738516   -1.603802   -1.316632
C   -1.401522   -1.119247    1.609129
C    0.960728   -2.589186   -2.208562
C    1.045784   -0.152557   -1.612806
C   -2.288251    0.100757    1.932611
C   -2.430263   -2.245295    1.589387
C    0.671272   -4.049664   -2.055573
C    2.161240    0.429345   -0.702856
C   -1.976708    1.431625    1.331069
N   -3.663662   -0.239063    1.449774
C   -3.608854   -1.591184    0.884061
C    3.530121   -0.076555   -1.191527
C    2.086314    1.979909   -0.659141
C   -0.785161    2.231536    1.726294
C   -2.972468    1.815251    0.523790
C   -4.050598    0.788759    0.465727
C    3.224644    2.652331    0.137946
O    2.162083    2.477534   -2.013915
C    0.764891    2.484056   -0.040256
O    0.380231    1.762796    1.044685
O    3.420264    2.059361    1.416477
O    0.171161    3.459075   -0.497240
H   -0.632604   -1.259865    2.377750
H    1.391370   -2.322033   -3.172953
H    1.336199   -0.034011   -2.665496
H    0.116248    0.419789   -1.511088
```

```
H   -2.364394    0.201253    3.023444
H   -2.706474   -2.529966    2.611848
H   -2.098334   -3.137624    1.051357
H    0.142953   -4.409706   -2.944580
H    1.607832   -4.608255   -1.967361
H    0.042075   -4.281529   -1.193217
H    2.030405    0.048235    0.317882
H   -3.421279   -1.590475   -0.197035
H   -4.541371   -2.133302    1.067937
H    3.558349   -1.170534   -1.223319
H    3.759775    0.294905   -2.195659
H    4.334453    0.238857   -0.520235
H   -0.604039    2.114690    2.800707
H   -0.950662    3.304167    1.567871
H   -3.016696    2.753660   -0.011101
H   -4.145504    0.409453   -0.557647
H   -5.009150    1.228117    0.759544
H    4.167086    2.594988   -0.418830
H    3.016870    3.719203    0.284084
H    1.698121    3.340343   -2.018594
H    4.196317    2.492908    1.816265
```

RRSR, conformaciones

```
50
1
O   -0.897580    1.790056   -0.348510
C    0.194820    1.373556   -0.714210
O    1.298920    1.311956    0.063690
C    0.390120    0.748156   -2.058510
C    1.147020    1.864956    1.372490
C    1.574020    0.391756   -2.600310
C   -0.887180    0.572856   -2.863010
C    0.338720    1.027856    2.377090
C    2.492820    1.979256    2.057990
C    2.951520    0.548756   -2.039210
C   -1.563980   -0.827744   -2.816410
C    0.598120   -0.454344    2.478390
N    0.770020    1.566756    3.716090
C    2.113820    2.158556    3.520090
C   -2.731980   -0.792344   -3.821210
C   -2.017980   -1.294244   -1.392110
C    0.512920   -1.386544    1.320090
C    0.847120   -0.792144    3.749090
C    0.806320    0.404656    4.628790
C   -2.934180   -2.540744   -1.421210
O   -2.804280   -0.267944   -0.769010
C   -0.773180   -1.760544   -0.595810
O   -0.682880   -1.100044    0.592690
O   -3.429580   -2.821744   -0.104110
O    0.043120   -2.580744   -1.000010
H    0.718520    2.875056    1.292090
H    1.562320   -0.061444   -3.592410
H   -1.619180    1.346656   -2.598410
H   -0.643580    0.796656   -3.912710
H   -0.736780    1.192956    2.242290
H    3.085620    1.068256    1.909390
H    3.080820    2.817156    1.669990
H    3.167520   -0.243244   -1.316410
H    3.685220    0.469756   -2.848810
H    3.100720    1.529656   -1.579910
H   -0.841380   -1.556344   -3.209510
H    2.892320    1.754056    4.176390
H    2.035620    3.228756    3.745690
H   -2.408580   -0.386044   -4.786110
H   -3.113980   -1.797544   -4.023610
H   -3.555880   -0.171444   -3.454310
H    1.393820   -1.252244    0.681790
H    0.480520   -2.427544    1.662990
H    1.024820   -1.793644    4.113890
H    1.650520    0.428456    5.325590
H   -0.111880    0.384956    5.226790
H   -3.826880   -2.372144   -2.029710
H   -2.420080   -3.432044   -1.794710
H   -2.199780    0.441656   -0.462110
H   -3.756980   -1.960344    0.228990

50
2
O   -0.884973    1.775389   -0.306243
C    0.208264    1.362742   -0.673671
O    1.313592    1.304582    0.102854
C    0.403423    0.735787   -2.017207
C    1.161150    1.856306    1.412006
C    1.586483    0.374447   -2.557498
C   -0.873523    0.563967   -2.822736
C    0.354442    1.016382    2.415552
C    2.506804    1.971924    2.097649
C    2.964280    0.527097   -1.996112
C   -1.547550   -0.837420   -2.781282
```

```
C     0.615429   -0.465880    2.512953
N     0.785552    1.552646    3.755293
C     2.127251    2.149286    3.559823
C    -2.707585   -0.803833   -3.793534
C    -1.998506   -1.311728   -1.359109
C     0.531372   -1.396107    1.353401
C     0.866431   -0.806131    3.782711
C     0.825831    0.388618    4.665193
C    -2.907378   -2.567082   -1.376733
O    -2.790225   -0.287608   -0.734917
C    -0.763665   -1.782001   -0.554952
O    -0.663549   -1.108030    0.623440
O    -4.257969   -2.228879   -1.709786
O     0.026270   -2.636971   -0.936835
H     0.730820    2.865843    1.332625
H     1.573925   -0.078593   -3.549709
H    -1.606478    1.335764   -2.555008
H    -0.629680    0.792681   -3.871334
H    -0.721325    1.180627    2.281685
H     3.100952    1.061919    1.948129
H     3.093592    2.811029    1.710528
H     3.176324   -0.263092   -1.270169
H     3.698181    0.441660   -2.804895
H     3.117635    1.509133   -1.540356
H    -0.820312   -1.562991   -3.171875
H     2.907105    1.747499    4.216073
H     2.045100    3.219171    3.785629
H    -2.368036   -0.427604   -4.765255
H    -3.109567   -1.804980   -3.974657
H    -3.519626   -0.154866   -3.449681
H     1.412023   -1.261979    0.714647
H     0.498163   -2.437408    1.695335
H     1.046903   -1.807883    4.145457
H     1.671658    0.411954    5.359988
H    -0.090954    0.366086    5.265349
H    -2.545964   -3.327930   -2.076544
H    -2.949724   -3.027116   -0.382084
H    -2.187993    0.421615   -0.421795
H    -4.404374   -1.358041   -1.282344

50
3
O    -0.568747    2.527623   -0.537809
C     0.290263    1.692611   -0.777658
O     1.269456    1.303395    0.078612
C     0.339617    0.904571   -2.046626
C     1.208028    1.899740    1.374200
C     1.477570    0.452743   -2.616192
C    -0.994364    0.709157   -2.741230
C     0.351156    1.123650    2.381560
C     2.564728    1.908231    2.047193
C     2.892032    0.650984   -2.170476
C    -1.548732   -0.745729   -2.799600
C     0.549579   -0.367805    2.516064
N     0.806053    1.663459    3.711260
C     2.210047    2.105941    3.516526
C    -2.725851   -0.742891   -3.793317
C    -1.957328   -1.314471   -1.404477
C     0.512230   -1.308903    1.362456
C     0.733097   -0.691570    3.802004
C     0.715890    0.526988    4.653405
C    -2.766356   -2.628939   -1.479026
O    -2.791094   -0.351208   -0.748351
C    -0.681955   -1.679170   -0.611552
O    -0.659844   -1.043504    0.594665
O    -3.182123   -3.005263   -0.157328
O     0.188227   -2.443449   -1.015542
H     0.863789    2.942230    1.307052
H     1.392664   -0.107714   -3.547373
H    -1.758983    1.371459   -2.317317
H    -0.865602    1.073635   -3.771271
H    -0.713907    1.332974    2.225497
H     3.088434    0.957821    1.887546
H     3.208835    2.704105    1.659955
H     3.232864   -0.213195   -1.593110
H     3.538201    0.746604   -3.049702
H     3.030699    1.562171   -1.583216
H    -0.776271   -1.393377   -3.235745
H     2.939832    1.600755    4.159313
H     2.254736    3.173344    3.762494
H    -2.437482   -0.274956   -4.741189
H    -3.043970   -1.761336   -4.036135
H    -3.585458   -0.194109   -3.394915
H     1.416381   -1.176907    0.756959
H     0.476275   -2.347015    1.713735
H     0.866985   -1.690668    4.190931
H     1.520186    0.522813    5.396224
H    -0.234060    0.578420    5.197636
H    -3.690215   -2.495397   -2.048619
H    -2.186176   -3.449818   -1.912778
H    -3.064797   -0.784403    0.086579
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H   -3.704540   -3.823627   -0.251312
```

RRSS, conformaciones

```
50
1
O   -1.577876   -2.152384   -0.247792
C   -0.440976   -1.715984   -0.323492
O    0.022024   -0.838684   -1.248792
C    0.629824   -2.013484    0.662508
C   -0.862276   -0.625184   -2.346992
C    1.828724   -2.501784    0.285208
C    0.256224   -1.804584    2.108308
C   -2.048676    0.347016   -2.151192
C   -0.096176   -0.011684   -3.504292
C    2.290624   -2.840884   -1.097592
C    1.103124   -0.771984    2.908308
C   -1.914376    1.527616   -1.230192
N   -2.271876    0.961116   -3.517192
C   -1.223476    0.436316   -4.408992
C    0.653724   -0.837984    4.378008
C    1.082424    0.675016    2.321508
C   -1.886976    1.412916    0.254908
C   -1.996276    2.674216   -1.912392
C   -2.165976    2.427516   -3.363492
C    1.702724    1.740516    3.246608
O    1.935324    0.689016    1.153008
C   -0.354176    1.136916    2.008408
O   -0.551876    1.118116    0.659308
O    3.068424    1.422216    3.532708
O   -1.201876    1.430116    2.839208
H   -1.248276   -1.596584   -2.693092
H    2.566224   -2.709984    1.059808
H   -0.804876   -1.534684    2.188908
H    0.333024   -2.782384    2.605308
H   -2.946876   -0.218384   -1.874692
H    0.568124   -0.736584   -3.985292
H    0.520424    0.831116   -3.169092
H    1.481124   -2.863884   -1.831392
H    3.043624   -2.118884   -1.426992
H    2.749724   -3.834884   -1.093892
H    2.144224   -1.123684    2.884008
H   -0.893676    1.141816   -5.179092
H   -1.634976   -0.432184   -4.938592
H    0.675224   -1.871084    4.742908
H    1.320424   -0.264384    5.028408
H   -0.365476   -0.462084    4.507708
H   -2.213276    2.356016    0.711108
H   -2.561976    0.614916    0.584708
H   -1.981976    3.665116   -1.480692
H   -1.326576    2.870016   -3.911792
H   -3.090176    2.892616   -3.721392
H    1.703424    2.720716    2.754808
H    1.163024    1.852516    4.191708
H    1.360724    0.529316    0.376508
H    3.458524    1.191516    2.664508

50
2
O   -1.573549   -2.173437   -0.220342
C   -0.433896   -1.743917   -0.292158
O    0.035664   -0.860840   -1.208690
C    0.637165   -2.062912    0.686540
C   -0.842126   -0.637325   -2.310351
C    1.823615   -2.573042    0.298973
C    0.279035   -1.851184    2.135483
C   -2.027802    0.335831   -2.116834
C   -0.068281   -0.017149   -3.458723
C    2.268520   -2.915514   -1.088625
C    1.136607   -0.816573    2.921099
C   -1.891772    1.518649   -1.199284
N   -2.249812    0.946125   -3.485086
C   -1.189499    0.432908   -4.369881
C    0.703022   -0.867003    4.396471
C    1.127357    0.625078    2.321461
C   -1.851095    1.405869    0.285473
C   -1.982930    2.663708   -1.882637
C   -2.162776    2.413845   -3.331819
C    1.764744    1.671424    3.256668
O    1.961843    0.632752    1.140466
C   -0.318373    1.080440    2.027202
O   -0.510860    1.120686    0.676588
O    2.066492    2.869851    2.530338
O   -1.181894    1.298458    2.865490
H   -1.227634   -1.605803   -2.664963
H    2.563036   -2.797216    1.067093
H   -0.781147   -1.581742    2.226525
H    0.361677   -2.826850    2.635815
H   -2.926381   -0.227816   -1.838109
H    0.601231   -0.738430   -3.937809
```

```
H     0.543960    0.825416   -3.114819
H     1.454477   -2.914188   -1.817610
H     3.036971   -2.210288   -1.418686
H     2.703173   -3.920420   -1.093276
H     2.176466   -1.172181    2.891021
H    -0.855092    1.144665   -5.132334
H    -1.591955   -0.433695   -4.909580
H     0.751091   -1.893751    4.776516
H     1.361916   -0.266891    5.030901
H    -0.323062   -0.512897    4.531537
H    -2.176104    2.347608    0.745391
H    -2.520442    0.604998    0.620393
H    -1.968784    3.655102   -1.451907
H    -1.336111    2.868277   -3.889416
H    -3.097153    2.865926   -3.680222
H     1.118527    1.941223    4.097383
H     2.717882    1.304569    3.653190
H     1.369630    0.486941    0.373987
H     2.524429    2.560716    1.721159

50
3
O    -1.038621   -2.074175   -0.274972
C     0.077717   -1.617644   -0.473460
O     0.437088   -0.877421   -1.551307
C     1.183610   -1.713664    0.527596
C    -0.624250   -0.613745   -2.468340
C     2.498258   -1.605819    0.237784
C     0.744902   -2.040148    1.943535
C    -1.553848    0.532925   -2.051734
C    -0.094601   -0.129429   -3.801758
C     3.158159   -1.420558   -1.092583
C     0.943244   -0.926548    3.004563
C    -0.945617    1.831234   -1.578062
N    -2.244896    0.905957   -3.334373
C    -1.315296    0.532624   -4.429293
C     0.854819   -1.580444    4.398293
C     0.015621    0.322096    2.862897
C     0.070890    1.927914   -0.493349
C    -1.477146    2.856476   -2.255494
C    -2.453318    2.367951   -3.264882
C    -1.497000    0.047191    2.818273
O     0.222572    1.155271    4.044573
C     0.469665    1.208959    1.691233
O    -0.352637    1.130196    0.614781
O    -1.969359   -0.444902    4.074561
O     1.481549    1.903496    1.750101
H    -1.204284   -1.530876   -2.649258
H     3.209887   -1.703442    1.058447
H    -0.291937   -2.392723    1.973618
H     1.328937   -2.920593    2.251573
H    -2.286346    0.189809   -1.311309
H     0.296691   -0.951106   -4.409904
H     0.721241    0.590256   -3.661839
H     2.606300   -1.895184   -1.907884
H     3.295273   -0.356659   -1.306343
H     4.147480   -1.890575   -1.074304
H     1.979928   -0.567582    2.927750
H    -1.012855    1.365428   -5.074056
H    -1.834843   -0.191306   -5.068018
H     1.632423   -2.345272    4.508333
H     1.009714   -0.855325    5.202702
H    -0.108787   -2.073879    4.554395
H     1.038901    1.568194   -0.859924
H     0.181976    2.971464   -0.173336
H    -1.251610    3.902242   -2.102819
H    -2.328917    2.865102   -4.232374
H    -3.471802    2.575185   -2.917356
H    -2.049992    0.974454    2.627728
H    -1.774848   -0.665159    2.037703
H     1.125404    1.526371    3.963388
H    -1.549436    0.133386    4.744503

50
4
O    -1.032618   -2.134312   -0.282568
C     0.079627   -1.664121   -0.473061
O     0.440432   -0.914376   -1.543432
C     1.179787   -1.755410    0.534355
C    -0.620503   -0.638792   -2.457002
C     2.496015   -1.654347    0.249628
C     0.729831   -2.070489    1.948580
C    -1.540299    0.512170   -2.031115
C    -0.089452   -0.150343   -3.788361
C     3.161100   -1.482105   -1.079955
C     0.952401   -0.962122    3.009590
C    -0.920596    1.802771   -1.552110
N    -2.231265    0.897435   -3.310896
C    -1.305549    0.525822   -4.409488
C     0.866573   -1.615767    4.405288
C     0.016258    0.282356    2.898076
```

```
C    0.095173    1.887361   -0.464895
C   -1.446315    2.835812   -2.222313
C   -2.429656    2.360298   -3.230790
C   -1.485885   -0.044113    2.864729
O    0.220233    1.100814    4.089709
C    0.460094    1.184668    1.732274
O   -0.317611    1.065305    0.628674
O   -2.256603    1.135579    3.127558
O    1.444404    1.916916    1.818835
H   -1.207700   -1.550307   -2.642489
H    3.204381   -1.748898    1.073349
H   -0.317119   -2.392797    1.976953
H    1.289895   -2.966424    2.256121
H   -2.273677    0.170189   -1.290969
H    0.293938   -0.971395   -4.402525
H    0.732618    0.561672   -3.645575
H    2.602899   -1.947835   -1.896108
H    3.316334   -0.420995   -1.294642
H    4.142211   -1.968856   -1.059270
H    1.988812   -0.605795    2.923313
H   -0.997336    1.361342   -5.047932
H   -1.831149   -0.189090   -5.053487
H    1.592680   -2.432052    4.492077
H    1.098303   -0.902550    5.202335
H   -0.125978   -2.034896    4.595605
H    1.065380    1.539574   -0.837289
H    0.199440    2.926979   -0.129895
H   -1.214482    3.878933   -2.061638
H   -2.306118    2.862837   -4.195588
H   -3.445299    2.571994   -2.877614
H   -1.813464   -0.462115    1.909100
H   -1.751579   -0.755860    3.651618
H    1.110032    1.500369    3.995925
H   -1.818602    1.554964    3.897315

50
5
O   -1.555955   -2.131574   -0.231495
C   -0.407685   -1.730199   -0.350540
O    0.042572   -0.892795   -1.315582
C    0.681327   -2.069094    0.604089
C   -0.873791   -0.664738   -2.382034
C    1.877376   -2.540749    0.195866
C    0.325400   -1.943459    2.066458
C   -2.035370    0.331910   -2.158145
C   -0.130903   -0.075746   -3.567281
C    2.332466   -2.815321   -1.202401
C    1.136230   -0.912335    2.905788
C   -1.869640    1.504291   -1.233136
N   -2.275126    0.960310   -3.516714
C   -1.273906    0.397400   -4.438147
C    0.678292   -1.019997    4.369613
C    1.099081    0.541605    2.343205
C   -1.841925    1.374294    0.250979
C   -1.926984    2.656531   -1.908116
C   -2.102652    2.420571   -3.360022
C    1.650766    1.597111    3.321839
O    1.973846    0.573139    1.201211
C   -0.351425    0.950200    2.002947
O   -0.502779    1.120128    0.660558
O    1.852022    2.832990    2.619611
O   -1.253043    1.066621    2.825215
H   -1.290173   -1.630134   -2.708813
H    2.621239   -2.773696    0.956382
H   -0.745706   -1.729600    2.176973
H    0.455085   -2.937249    2.519044
H   -2.939812   -0.219153   -1.872441
H    0.499191   -0.819330   -4.065461
H    0.517657    0.752290   -3.256215
H    1.513550   -2.853235   -1.924738
H    3.050236   -2.053000   -1.519403
H    2.832682   -3.788785   -1.236334
H    2.185622   -1.240779    2.886100
H   -0.950648    1.088358   -5.224114
H   -1.727827   -0.462432   -4.946754
H    0.744089   -2.057103    4.717652
H    1.312617   -0.424830    5.033181
H   -0.357861   -0.694069    4.498243
H   -2.191676    2.303745    0.717557
H   -2.502823    0.558616    0.567510
H   -1.884237    3.643267   -1.469455
H   -1.240293    2.824099   -3.902878
H   -3.002669    2.928032   -3.721938
H    0.976468    1.788299    4.162476
H    2.630006    1.288870    3.703620
H    2.013939    1.517297    0.943112
H    2.233150    3.459429    3.262928

50
6
O    0.231198   -2.913713   -1.626347
```

```
C     0.260334   -1.976954   -0.845757
O    -0.390326   -0.794760   -0.968986
C     1.051160   -1.953741    0.409973
C    -1.157599   -0.646336   -2.164784
C     2.391253   -2.081253    0.345871
C     0.257822   -1.855183    1.691708
C    -2.183241    0.510439   -2.124552
C    -0.282109   -0.293355   -3.356299
C     3.241874   -2.179591   -0.883093
C     0.789658   -0.924986    2.821286
C    -1.907107    1.707669   -1.260968
N    -2.236756    1.056569   -3.527564
C    -1.293916    0.265507   -4.333976
C     0.019171   -1.257442    4.111123
C     0.765648    0.596097    2.469618
C    -1.974585    1.660540    0.226912
C    -1.739308    2.801018   -2.010862
C    -1.840034    2.479719   -3.456217
C     1.230521    1.506092    3.625241
O     1.734862    0.831550    1.424013
C    -0.643777    1.078281    2.069125
O    -0.694155    1.269677    0.720817
O     2.566400    1.176677    4.019191
O    -1.582935    1.243791    2.834722
H    -1.711662   -1.573310   -2.373942
H     2.958770   -2.112624    1.274107
H    -0.780348   -1.576025    1.470146
H     0.192557   -2.880149    2.084292
H    -3.172949    0.111256   -1.870079
H     0.243758   -1.164805   -3.757663
H     0.474294    0.451885   -3.081487
H     4.042658   -1.434817   -0.831220
H     3.701593   -3.170941   -0.937916
H     2.691604   -2.001502   -1.810260
H     1.834517   -1.205061    3.009125
H    -0.829009    0.826140   -5.152003
H    -1.850937   -0.559271   -4.795837
H     0.098031   -2.326301    4.340472
H     0.425675   -0.723691    4.974625
H    -1.044716   -1.018478    4.023199
H    -2.225544    2.649645    0.628771
H    -2.745303    0.947651    0.543206
H    -1.568232    3.800372   -1.636512
H    -0.882927    2.693939   -3.945683
H    -2.613500    3.092147   -3.930394
H     1.246037    2.554597    3.304131
H     0.582464    1.446562    4.504348
H     1.251753    0.748637    0.576316
H     3.067362    1.117834    3.180063

50
7
O     0.597551   -2.797232   -1.430284
C     0.150175   -2.078567   -0.554568
O    -0.689946   -1.030196   -0.698567
C     0.518423   -2.168370    0.878641
C    -1.082569   -0.710560   -2.032498
C    -0.311131   -2.751833    1.763836
C     1.880492   -1.634857    1.227376
C    -2.165999    0.378765   -2.069455
C     0.021851   -0.082758   -2.860857
C    -1.661048   -3.337291    1.487618
C     2.058750   -0.102151    1.070811
C    -2.011344    1.581286   -1.171843
N    -2.091688    0.938564   -3.462298
C    -0.750042    0.592834   -3.983002
C     3.570143    0.200728    1.054443
C     1.270674    0.779160    2.096121
C    -1.909042    1.473448    0.311277
C    -2.095774    2.706966   -1.888823
C    -2.276931    2.400047   -3.331312
C     1.501033    0.443387    3.581847
O     1.708457    2.156170    1.933937
C    -0.251323    0.769088    1.835659
O    -0.520292    1.405216    0.656656
O     2.853456    0.690329    3.970203
O    -1.095478    0.293014    2.583031
H    -1.468739   -1.612374   -2.528811
H     0.001660   -2.821043    2.804834
H     2.164118   -1.939248    2.242157
H     2.600374   -2.144988    0.571585
H    -3.153459   -0.065381   -1.893463
H     0.733942   -0.822317   -3.239087
H     0.588764    0.646760   -2.270035
H    -1.944759   -3.293908    0.432853
H    -1.676307   -4.387381    1.795441
H    -2.420148   -2.800547    2.065066
H     1.711479    0.179739    0.067313
H    -0.188173    1.435830   -4.399554
H    -0.893682   -0.122683   -4.801635
H     4.047679   -0.307027    0.208293
```

```
H     3.773313    1.269134    0.937316
H     4.066516   -0.151637    1.962875
H    -2.331076    2.364446    0.789973
H    -2.473559    0.599526    0.657234
H    -2.071669    3.711334   -1.491021
H    -1.592729    2.983632   -3.955736
H    -3.298110    2.660264   -3.631955
H     0.878811    1.081065    4.221089
H     1.253093   -0.594667    3.819835
H     1.419096    2.431877    1.041587
H     3.055167    1.584404    3.625897

50
8
O    -0.964421   -2.081803   -0.209731
C     0.151026   -1.631568   -0.430200
O     0.496982   -0.901513   -1.518640
C     1.270412   -1.727709    0.555348
C    -0.577384   -0.633695   -2.418768
C     2.581262   -1.613851    0.251359
C     0.849605   -2.059512    1.974938
C    -1.496158    0.517678   -1.990681
C    -0.065526   -0.154227   -3.760720
C     3.226010   -1.419438   -1.084774
C     1.038077   -0.945588    3.036970
C    -0.876596    1.813147   -1.525723
N    -2.203610    0.892317   -3.264515
C    -1.292901    0.509891   -4.372027
C     0.940924   -1.600398    4.431640
C     0.086507    0.286060    2.910003
C     0.146837    1.906374   -0.446279
C    -1.409759    2.840345   -2.198892
C    -2.400126    2.356186   -3.196073
C    -1.409775   -0.072045    2.828056
O     0.246572    1.084284    4.112437
C     0.553060    1.188170    1.742126
O    -0.269947    1.104467    0.660500
O    -2.185802    1.116698    3.046900
O     1.564334    1.883843    1.774043
H    -1.164176   -1.548680   -2.588944
H     3.301354   -1.707176    1.065150
H    -0.182762   -2.425408    2.013311
H     1.447556   -2.932345    2.277739
H    -2.220550    0.178148   -1.240667
H     0.314777   -0.978492   -4.372527
H     0.754348    0.563282   -3.634101
H     2.671110   -1.898975   -1.895283
H     3.349649   -0.353853   -1.298326
H     4.220389   -1.878882   -1.076994
H     2.070821   -0.575527    2.964859
H    -0.997537    1.338136   -5.025919
H    -1.825478   -0.215118   -4.998662
H     1.668564   -2.414626    4.525629
H     1.162972   -0.886771    5.231049
H    -0.052554   -2.022113    4.611917
H     1.112106    1.547071   -0.820693
H     0.259643    2.949093   -0.124368
H    -1.178322    3.884952   -2.047451
H    -2.283361    2.850529   -4.165960
H    -3.413187    2.571362   -2.837510
H    -1.696946   -0.505605    1.866988
H    -1.689518   -0.767937    3.624138
H    -0.507196    1.711273    4.095949
H    -3.121306    0.859547    2.943378

50
9
O    -1.639807   -2.509452   -0.516189
C    -0.621621   -1.893669   -0.247068
O    -0.057332   -0.944887   -1.029849
C     0.180580   -2.046614    1.007629
C    -0.760569   -0.641305   -2.232743
C    -0.387453   -2.550608    2.124069
C     1.661648   -1.726250    0.975316
C    -1.995050    0.267627   -2.088359
C     0.123901    0.159537   -3.165784
C    -1.826593   -2.890161    2.362255
C     2.100378   -0.237150    0.886963
C    -1.938498    1.464810   -1.170517
N    -2.167774    0.863522   -3.464975
C    -0.876539    0.703282   -4.168696
C     3.640397   -0.199697    0.828075
C     1.504142    0.727401    1.961902
C    -1.743490    1.364212    0.303692
C    -2.242837    2.580968   -1.841697
C    -2.515896    2.285795   -3.269967
C     1.834601    0.367541    3.422277
O     2.066016    2.048665    1.738681
C    -0.026452    0.874034    1.825253
O    -0.340627    1.320281    0.573126
O     3.224246    0.551769    3.703294
```

```
O   -0.846793    0.630282    2.700176
H   -1.037479   -1.574522   -2.745503
H    0.242136   -2.718652    2.997557
H    2.147962   -2.174205    1.853008
H    2.091878   -2.265192    0.118941
H   -2.878645   -0.329636   -1.833119
H    0.895330   -0.460527   -3.633256
H    0.633989    0.967840   -2.627655
H   -1.997580   -3.957599    2.197179
H   -2.082583   -2.663293    3.402939
H   -2.512258   -2.308287    1.741653
H    1.797214    0.152875   -0.091966
H   -0.502295    1.609466   -4.657009
H   -1.028805   -0.038044   -4.962767
H    3.997791   -0.740444   -0.056001
H    4.020199    0.823685    0.753166
H    4.093470   -0.676487    1.702042
H   -2.163707    2.241919    0.808699
H   -2.256754    0.470845    0.679190
H   -2.338874    3.567820   -1.411647
H   -1.967814    2.966998   -3.929060
H   -3.584146    2.423483   -3.471463
H    1.297082    1.024876    4.115581
H    1.563595   -0.662289    3.668693
H    1.777382    2.324874    0.846590
H    3.444334    1.424561    3.317344
```

RSRR, conformaciones

```
50
1
O    0.688972    1.648320    1.020160
C    1.283072    1.068020    0.127560
O    2.010072   -0.067280    0.226960
C    1.149872    1.413820   -1.306340
C    1.840272   -0.801980    1.447260
C    2.130072    2.046320   -1.975240
C   -0.136128    0.922520   -1.923240
C    0.791672   -1.921180    1.265260
C    3.122572   -1.566780    1.742460
C    3.429972    2.531120   -1.414140
C   -1.347228    1.834720   -1.600240
C   -0.480028   -1.805280    2.050960
N    1.436872   -3.182280    1.751860
C    2.617772   -2.764080    2.520060
C   -1.592328    2.789920   -2.782040
C   -2.618528    1.055920   -1.139140
C   -1.400828   -0.637280    1.945560
C   -0.665228   -2.907280    2.787860
C    0.445672   -3.879380    2.592760
C   -3.009628   -0.183580   -1.958640
O   -3.756728    1.956020   -1.242940
C   -2.489728    0.680520    0.352760
O   -1.637428   -0.357480    0.560260
O   -3.332428    0.173120   -3.303340
O   -3.078228    1.294720    1.239060
H    1.608872   -0.148880    2.298860
H    1.988472    2.246520   -3.036240
H   -0.016328    0.822320   -3.010040
H   -0.292128   -0.099980   -1.565340
H    0.543672   -2.051880    0.204060
H    3.626572   -1.873180    0.816960
H    3.831272   -0.963380    2.318360
H    3.527272    3.607220   -1.588540
H    3.527472    2.356120   -0.339340
H    4.260472    2.026720   -1.917440
H   -1.081128    2.499220   -0.765440
H    3.364272   -3.562280    2.569660
H    2.364372   -2.456280    3.543160
H   -0.681228    3.352120   -3.015540
H   -1.887828    2.251320   -3.686640
H   -2.368828    3.525720   -2.550540
H   -2.354228   -0.862480    2.439260
H   -0.948728    0.233420    2.432060
H   -1.516028   -3.103380    3.425160
H    0.072672   -4.760980    2.060460
H    0.856972   -4.214380    3.551260
H   -2.230228   -0.949180   -1.984940
H   -3.905328   -0.652180   -1.533840
H   -3.751528    2.500320   -0.427940
H   -3.941228    0.936220   -3.222940

50
2
O    0.711269    1.668393    0.993024
C    1.305330    1.086360    0.101466
O    2.035110   -0.046887    0.201490
C    1.170400    1.428977   -1.332846
C    1.863405   -0.783409    1.420337
C    2.149899    2.062042   -2.002329
```

```
C   -0.114895    0.936741   -1.949405
C    0.819534   -1.905548    1.231488
C    3.146661   -1.544404    1.720723
C    3.449089    2.549261   -1.441187
C   -1.324421    1.855268   -1.636065
C   -0.454833   -1.793830    2.012360
N    1.466756   -3.165668    1.718060
C    2.641562   -2.744604    2.493880
C   -1.591072    2.767390   -2.847701
C   -2.598658    1.086151   -1.171599
C   -1.376338   -0.626036    1.906433
C   -0.640993   -2.898439    2.745104
C    0.472538   -3.867709    2.551472
C   -2.970935   -0.131721   -2.031307
O   -3.736192    1.990637   -1.252934
C   -2.458882    0.699351    0.318101
O   -1.598562   -0.332640    0.522049
O   -4.308992   -0.553383   -1.742026
O   -3.038673    1.316351    1.209684
H    1.625940   -0.132038    2.271613
H    2.009198    2.261536   -3.063494
H    0.009933    0.832620   -3.035505
H   -0.278423   -0.085131   -1.592429
H    0.575919   -2.034795    0.169065
H    3.656370   -1.847627    0.797379
H    3.850402   -0.939710    2.301411
H    3.544268    3.625554   -1.615678
H    3.547281    2.374600   -0.366379
H    4.280611    2.046515   -1.944612
H   -1.057833    2.541582   -0.819616
H    3.390675   -3.540320    2.546618
H    2.381018   -2.439405    3.515967
H   -0.677901    3.295718   -3.142981
H   -1.942595    2.194565   -3.711659
H   -2.340533    3.530848   -2.615915
H   -2.334282   -0.856743    2.388700
H   -0.929674    0.240534    2.405398
H   -1.494515   -3.097874    3.377624
H    0.103598   -4.747887    2.013653
H    0.880102   -4.205928    3.510345
H   -2.952254    0.122391   -3.095737
H   -2.311619   -0.989207   -1.873631
H   -3.718081    2.524202   -0.430598
H   -4.835712    0.273359   -1.727811

50
3
O    0.806802    1.748997    1.040101
C    1.349783    1.146368    0.130361
O    2.046701   -0.009566    0.208976
C    1.186377    1.488712   -1.301276
C    1.882098   -0.744202    1.429226
C    2.150119    2.130489   -1.985382
C   -0.103616    0.982523   -1.897224
C    0.820407   -1.850270    1.249841
C    3.157223   -1.525076    1.712479
C    3.453790    2.627647   -1.443915
C   -1.313413    1.899070   -1.580844
C   -0.446373   -1.717723    2.038651
N    1.451646   -3.119990    1.732140
C    2.643123   -2.717186    2.492342
C   -1.551073    2.840116   -2.777479
C   -2.604961    1.133884   -1.152921
C   -1.354435   -0.538333    1.935966
C   -0.643131   -2.817700    2.775664
C    0.455810   -3.803052    2.579181
C   -2.949264   -0.094355   -2.013228
O   -3.719333    2.050179   -1.278293
C   -2.508186    0.732358    0.342830
O   -1.558583   -0.224991    0.552847
O   -4.272908   -0.542049   -1.689973
O   -3.194506    1.223179    1.234385
H    1.663384   -0.092611    2.285244
H    1.990678    2.330067   -3.043915
H    0.008551    0.867062   -2.983620
H   -0.256799   -0.036286   -1.528365
H    0.567310   -1.977486    0.189372
H    3.649819   -1.835968    0.782476
H    3.877795   -0.931488    2.283862
H    3.535156    3.705909   -1.613315
H    3.572655    2.446980   -0.372162
H    4.281206    2.136326   -1.964797
H   -1.054094    2.563427   -0.744095
H    3.380078   -3.524578    2.535763
H    2.400725   -2.407626    3.517645
H   -0.626364    3.357391   -3.055578
H   -1.906139    2.289253   -3.654326
H   -2.287593    3.613752   -2.537925
H   -2.314998   -0.766878    2.414114
H   -0.902460    0.321228    2.441933
H   -1.494880   -3.002696    3.415006
```

```
H    0.070681   -4.681856    2.050820
H    0.866888   -4.139826    3.537050
H   -2.956655    0.170548   -3.075260
H   -2.264472   -0.932489   -1.858574
H   -4.509112    1.511017   -1.063416
H   -4.475458   -1.282203   -2.292390
```

RSRS, conformaciones

```
50
1
O    0.067482   -0.602548   -2.370946
C    0.727782    0.091952   -1.611046
O    0.323782    1.261352   -1.060046
C    2.063482   -0.328948   -1.101646
C   -1.029818    1.642652   -1.340146
C    3.102782    0.521452   -0.975846
C    2.216282   -1.822148   -0.879346
C   -1.926718    1.496352   -0.099246
C   -1.104018    3.135452   -1.618146
C    3.151882    1.983152   -1.291846
C    2.187082   -2.379548    0.575054
C   -2.842218    0.310652   -0.086146
N   -2.821518    2.694752   -0.079146
C   -2.563018    3.432752   -1.322546
C    3.526182   -2.083048    1.273954
C    0.960582   -1.945448    1.431154
C   -2.315418   -1.085848   -0.086046
C   -4.114718    0.714552   -0.006346
C   -4.207918    2.202752    0.027754
C    0.839182   -2.764448    2.734754
O    1.127782   -0.570748    1.808854
C   -0.356918   -2.190248    0.657254
O   -1.150318   -1.088048    0.740354
O   -0.195418   -2.205248    3.556154
O   -0.640818   -3.219948    0.058554
H   -1.450918    1.110152   -2.203546
H    4.052982    0.118852   -0.628246
H    3.158882   -2.138748   -1.349846
H    1.455782   -2.360648   -1.458846
H   -1.325318    1.509552    0.818654
H   -0.432718    3.697452   -0.956546
H   -0.826718    3.372652   -2.649946
H    4.103982    2.215652   -1.780646
H    2.362282    2.303852   -1.975546
H    3.091682    2.570152   -0.370746
H    2.136482   -3.472648    0.461754
H   -2.742818    4.504052   -1.193446
H   -3.179618    3.073452   -2.156846
H    4.369882   -2.364148    0.633954
H    3.634782   -1.024448    1.527254
H    3.628482   -2.660948    2.197054
H   -3.051418   -1.782848    0.329354
H   -2.065118   -1.387848   -1.107846
H   -4.977218    0.066052    0.051254
H   -4.632418    2.524452    0.984654
H   -4.860818    2.569252   -0.771846
H    0.600482   -3.814948    2.538754
H    1.756082   -2.708448    3.327254
H    0.383782   -0.390948    2.420854
H   -0.215918   -2.730548    4.377754

50
2
O    0.411407   -0.292766   -2.308021
C    0.884749    0.459845   -1.473680
O    0.327841    1.589908   -0.979572
C    2.178441    0.230640   -0.790394
C   -1.040808    1.823398   -1.333541
C    3.334806    0.280724   -1.478580
C    2.107595   -0.033305    0.694850
C   -1.956081    1.643854   -0.108361
C   -1.244322    3.287704   -1.688180
C    3.510752    0.556873   -2.939343
C    2.131019   -1.552605    1.045360
C   -2.802637    0.410328   -0.104157
N   -2.917493    2.789466   -0.124171
C   -2.724085    3.474570   -1.409523
C    3.394400   -1.837645    1.874859
C    0.822173   -2.007430    1.764098
C   -2.201383   -0.953255   -0.141442
C   -4.096328    0.741181   -0.026461
C   -4.270953    2.221002    0.024911
C    0.896074   -3.427061    2.368534
O    0.563362   -1.116404    2.858514
C   -0.308268   -2.059544    0.703696
O   -1.159342   -1.004855    0.838096
O   -0.302705   -3.672601    3.121747
O   -0.404511   -2.925022   -0.159382
H   -1.372014    1.206522   -2.179507
```

```
H     4.264517    0.108894   -0.937804
H     1.219066    0.456818    1.108276
H     2.948899    0.484619    1.175622
H    -1.378039    1.694234    0.823138
H    -0.627863    3.940230   -1.057178
H    -0.984225    3.494234   -2.731044
H     3.946361   -0.318368   -3.431068
H     2.577741    0.806745   -3.450274
H     4.196832    1.399475   -3.072065
H     2.233103   -2.138871    0.121119
H    -2.995916    4.532058   -1.341429
H    -3.306213    3.014958   -2.219047
H     4.285615   -1.444938    1.372439
H     3.334365   -1.378603    2.867106
H     3.555326   -2.912870    1.998268
H    -2.950468   -1.715381    0.101412
H    -1.809268   -1.147209   -1.145255
H    -4.922088    0.045393    0.017461
H    -4.679628    2.509802    0.999198
H    -4.968601    2.562027   -0.747679
H     1.003614   -4.205259    1.606271
H     1.714727   -3.511236    3.088541
H    -0.184579   -1.525625    3.341928
H    -0.234972   -4.584648    3.461713

50
3
O     1.147798    0.628826   -2.184701
C     1.254890    0.828186   -0.985406
O     0.356055    1.457921   -0.195725
C     2.339125    0.254598   -0.147594
C    -0.905084    1.703890   -0.814755
C     3.002812    0.989693    0.769382
C     2.761199   -1.151790   -0.506016
C    -1.988196    1.836709    0.256713
C    -0.982233    3.052933   -1.502218
C     2.806663    2.431267    1.123996
C     2.230879   -2.335429    0.343950
C    -2.706984    0.567148    0.564152
N    -3.008122    2.766412   -0.302480
C    -2.487501    3.258773   -1.588515
C     2.620453   -2.187368    1.824704
C     0.746354   -2.772642    0.150030
C    -2.028681   -0.553366    1.275972
C    -3.985226    0.667184    0.182690
C    -4.265973    2.003029   -0.425117
C     0.266888   -2.812277   -1.308959
O     0.708143   -4.181629    0.570459
C    -0.279590   -2.077377    1.063277
O    -0.969196   -1.076236    0.460450
O     1.092186   -3.692532   -2.079037
O    -0.467312   -2.447851    2.221323
H    -1.165778    0.902121   -1.521748
H     3.818514    0.515633    1.314818
H     3.860220   -1.184278   -0.447565
H     2.562549   -1.347729   -1.566309
H    -1.584510    2.269368    1.180961
H    -0.498614    3.832184   -0.900159
H    -0.502464    3.045521   -2.485473
H     2.237609    2.988040    0.375542
H     2.301606    2.514152    2.090778
H     3.783350    2.919550    1.207530
H     2.829786   -3.193743   -0.001773
H    -2.743983    4.311550   -1.739098
H    -2.872112    2.686864   -2.442307
H     3.694655   -1.996394    1.923263
H     2.086609   -1.364150    2.308787
H     2.406427   -3.103468    2.384400
H    -1.620241   -0.179513    2.222771
H    -2.746712   -1.354715    1.488819
H    -4.741282   -0.094718    0.308777
H    -5.054472    2.513712    0.137209
H    -4.607712    1.878575   -1.458269
H    -0.755203   -3.204000   -1.370775
H     0.269802   -1.829278   -1.783487
H     0.621870   -4.175729    1.546779
H     1.160737   -4.507628   -1.540040

50
4
O     0.076473   -0.629225   -2.363270
C     0.733364    0.058703   -1.595524
O     0.326037    1.221703   -1.032853
C     2.062131   -0.368348   -1.073607
C    -1.021398    1.615327   -1.327502
C     3.102151    0.479635   -0.937669
C     2.208841   -1.861971   -0.850988
C    -1.924913    1.479357   -0.091544
C    -1.082747    3.108096   -1.608822
C     3.157837    1.941196   -1.253593
C     2.166844   -2.418320    0.604167
```

```
C   -2.844764    0.298246   -0.076475
N   -2.810343    2.682011   -0.076077
C   -2.541057    3.417380   -1.319145
C    3.500062   -2.117885    1.313340
C    0.930428   -1.986223    1.449241
C   -2.326451   -1.101113   -0.078123
C   -4.115126    0.709847   -0.001170
C   -4.200590    2.199060    0.025523
C    0.794914   -2.813666    2.744528
O    1.093734   -0.610451    1.834564
C   -0.377675   -2.224651    0.656475
O   -1.162569   -1.113596    0.753088
O   -0.183206   -2.231192    3.614610
O   -0.659894   -3.239922    0.036286
H   -1.441310    1.083001   -2.191611
H    4.049058    0.074738   -0.583287
H    3.154368   -2.181082   -1.313784
H    1.451508   -2.397986   -1.436886
H   -1.326948    1.491128    0.828679
H   -0.409649    3.666172   -0.945817
H   -0.799971    3.341052   -2.640065
H    4.112881    2.170325   -1.738385
H    2.371980    2.264868   -1.940295
H    3.095663    2.528208   -0.332757
H    2.119032   -3.511611    0.491129
H   -2.712667    4.490209   -1.191322
H   -3.157060    3.062330   -2.155502
H    4.349290   -2.395388    0.679117
H    3.603127   -1.059198    1.568385
H    3.599144   -2.695762    2.236564
H   -3.067642   -1.795148    0.332831
H   -2.074390   -1.400831   -1.100413
H   -4.982019    0.066714    0.053618
H   -4.628620    2.527824    0.978377
H   -4.846653    2.565131   -0.779823
H    0.492947   -3.845509    2.536784
H    1.727295   -2.842365    3.314572
H    0.190053   -0.275397    2.003124
H    0.228497   -1.425418    3.981311

50
5
O    0.100567   -0.562691   -2.439140
C    0.729709    0.080811   -1.613904
O    0.303897    1.202042   -0.982027
C    2.034514   -0.374295   -1.057226
C   -1.031563    1.621912   -1.296620
C    3.078153    0.462947   -0.888683
C    2.150161   -1.870002   -0.841945
C   -1.946103    1.500806   -0.069335
C   -1.076688    3.114056   -1.580251
C    3.154557    1.926142   -1.196204
C    2.146295   -2.429986    0.611480
C   -2.849536    0.309940   -0.058399
N   -2.838417    2.694620   -0.080138
C   -2.539911    3.431481   -1.315948
C    3.499932   -2.151613    1.288996
C    0.935936   -2.001367    1.495672
C   -2.309660   -1.081140   -0.048554
C   -4.125106    0.708997   -0.011612
C   -4.226401    2.198747   -0.009785
C    0.829639   -2.858212    2.776578
O    1.120686   -0.647290    1.946995
C   -0.394916   -2.224543    0.736350
O   -1.101756   -1.059971    0.719784
O   -0.145206   -2.301301    3.667714
O   -0.739524   -3.267889    0.199477
H   -1.453481    1.091718   -2.160999
H    4.015672    0.048425   -0.520179
H    3.069551   -2.210927   -1.340129
H    1.355497   -2.383879   -1.397869
H   -1.359451    1.527515    0.857870
H   -0.411908    3.668059   -0.905694
H   -0.775007    3.344263   -2.606684
H    4.109756    2.143676   -1.685922
H    2.367934    2.267624   -1.873341
H    3.107456    2.507351   -0.270662
H    2.085976   -3.522017    0.490193
H   -2.707389    4.504987   -1.188447
H   -3.142174    3.082623   -2.164826
H    4.329915   -2.417328    0.625150
H    3.614511   -1.100354    1.568104
H    3.620744   -2.752215    2.195170
H   -3.022781   -1.774525    0.410811
H   -2.093132   -1.399641   -1.073659
H   -4.986701    0.057677    0.029250
H   -4.684255    2.537514    0.925568
H   -4.852656    2.544814   -0.839103
H    0.545741   -3.893352    2.561133
H    1.768746   -2.869539    3.335915
H    0.640241   -0.068160    1.324623
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H    0.097937   -1.356509    3.750454

50
6
O    0.039975   -0.644101   -2.340295
C    0.702885    0.048542   -1.582074
O    0.298920    1.215885   -1.026076
C    2.030896   -0.380092   -1.058927
C   -1.046307    1.614195   -1.325897
C    3.071314    0.465533   -0.912255
C    2.175006   -1.874113   -0.838414
C   -1.954808    1.481522   -0.093028
C   -1.099747    3.107483   -1.606679
C    3.131749    1.928228   -1.221647
C    2.117921   -2.430629    0.616379
C   -2.882618    0.306240   -0.079289
N   -2.832204    2.689455   -0.077716
C   -2.556807    3.424374   -1.319748
C    3.451604   -2.155165    1.330441
C    0.874077   -1.987503    1.444140
C   -2.376662   -1.097231   -0.081186
C   -4.150162    0.726520   -0.005643
C   -4.225960    2.216328    0.021267
C    0.701326   -2.772816    2.762825
O    1.040254   -0.604000    1.816270
C   -0.431830   -2.228207    0.653232
O   -1.223226   -1.123739    0.766323
O    1.632751   -2.347547    3.760075
O   -0.719169   -3.246402    0.042421
H   -1.464569    1.083656   -2.191863
H    4.015036    0.057007   -0.552970
H    3.123266   -2.194300   -1.294625
H    1.421264   -2.408354   -1.430567
H   -1.358985    1.488734    0.828642
H   -0.425165    3.661987   -0.942239
H   -0.813896    3.339392   -2.637334
H    4.091990    2.158412   -1.695439
H    2.353551    2.255018   -1.915487
H    3.060460    2.511808   -0.299213
H    2.056905   -3.522715    0.498670
H   -2.723117    4.497955   -1.191527
H   -3.173006    3.073054   -2.157591
H    4.300329   -2.411431    0.686623
H    3.556231   -1.106104    1.622048
H    3.550491   -2.770337    2.229290
H   -3.128275   -1.786816    0.318186
H   -2.115052   -1.395649   -1.101296
H   -5.022066    0.089874    0.046596
H   -4.653385    2.547757    0.973407
H   -4.868123    2.586824   -0.785218
H   -0.295395   -2.599194    3.185087
H    0.812162   -3.851733    2.612281
H    0.142657   -0.242217    1.958936
H    1.787510   -1.395389    3.591102

50
7
O    0.942849    1.977908    0.456972
C    1.056912    1.117889   -0.399811
O    0.144517    0.807980   -1.350908
C    2.262399    0.257583   -0.596604
C   -1.126860    1.472931   -1.384101
C    3.496510    0.794603   -0.490102
C    2.066691   -1.192066   -1.003008
C   -1.979539    1.387324   -0.107731
C   -1.086488    2.962354   -1.682811
C    3.872197    2.212405   -0.189628
C    2.013256   -2.281337    0.110958
C   -2.988740    0.280718   -0.119635
N   -2.772482    2.653279   -0.053335
C   -2.501966    3.377397   -1.304913
C    3.337856   -2.304196    0.892052
C    0.765471   -2.200293    1.040553
C   -2.560374   -1.142172   -0.242157
C   -4.221394    0.781222    0.014070
C   -4.187531    2.270561    0.111178
C    0.677403   -3.390245    2.020342
O    0.856074   -1.007578    1.825143
C   -0.522391   -2.265553    0.185704
O   -1.406060   -1.310267    0.584875
O   -0.415546   -3.185220    2.926096
O   -0.712725   -3.059672   -0.727926
H   -1.667278    0.994211   -2.213088
H    4.354404    0.143135   -0.651268
H    2.893938   -1.462695   -1.676889
H    1.183482   -1.292327   -1.643899
H   -1.379223    1.316392    0.804347
H   -0.342128    3.490197   -1.078004
H   -0.856837    3.161839   -2.734177
H    4.686414    2.518315   -0.855085
H    3.057237    2.922893   -0.342844
```

```
H     4.228672    2.294954    0.841312
H     1.957274   -3.240936   -0.424195
H    -2.583041    4.459019   -1.161874
H    -3.187801    3.082036   -2.109723
H     4.192816   -2.303725    0.207061
H     3.436287   -1.442713    1.559667
H     3.425481   -3.211624    1.496892
H    -3.343947   -1.823022    0.105907
H    -2.334398   -1.356218   -1.293075
H    -5.134140    0.204500    0.056741
H    -4.534285    2.582640    1.102095
H    -4.846358    2.726345   -0.635926
H     0.525393   -4.341129    1.499103
H     1.572826   -3.458396    2.643950
H     0.090516   -1.046196    2.435350
H    -0.405339   -3.933049    3.552351

50
8
O     1.289595    0.778249   -2.364942
C     1.344732    0.838539   -1.149011
O     0.343877    1.186966   -0.301889
C     2.491885    0.362968   -0.337379
C    -0.925381    1.453082   -0.917679
C     3.193813    1.211807    0.438301
C     2.795471   -1.116291   -0.434618
C    -2.036098    1.479880    0.151590
C    -0.985380    2.853913   -1.507486
C     2.992468    2.687745    0.584932
C     1.570989   -2.063933   -0.322179
C    -2.986720    0.318904    0.142267
N    -2.873520    2.683505   -0.133988
C    -2.471342    3.154504   -1.466769
C     1.941480   -3.441314   -0.896404
C     0.897259   -2.156053    1.090705
C    -2.551436   -1.099727    0.311116
C    -4.242944    0.763019    0.017861
C    -4.282969    2.249614   -0.087941
C     1.397260   -3.291318    1.998243
O     1.132797   -0.951150    1.848926
C    -0.619999   -2.338056    0.869540
O    -1.203025   -1.105647    0.785439
O     2.775288   -3.093297    2.328180
O    -1.199783   -3.401540    0.707465
H    -1.145675    0.698138   -1.685121
H     4.016314    0.810306    1.028982
H     3.542209   -1.404671    0.315301
H     3.275723   -1.272686   -1.410350
H    -1.609206    1.586792    1.157253
H    -0.412421    3.564625   -0.898872
H    -0.583537    2.889736   -2.524651
H     2.247962    3.093941   -0.104569
H     2.677792    2.919086    1.607092
H     3.936928    3.206601    0.392417
H     0.811950   -1.678201   -1.017100
H    -2.674720    4.222356   -1.589679
H    -2.976090    2.606194   -2.273082
H     2.244239   -3.349932   -1.945693
H     2.776621   -3.894871   -0.353468
H     1.088634   -4.126864   -0.865432
H    -3.194036   -1.614500    1.033990
H    -2.594206   -1.608141   -0.659010
H    -5.130919    0.146577    0.012729
H    -4.762493    2.668164    0.803532
H    -4.859330    2.570364   -0.962502
H     0.843681   -3.298179    2.944924
H     1.282217   -4.282532    1.550247
H     0.583588   -0.248503    1.444647
H     2.826458   -2.168173    2.644134
```

RSSR, conformaciones

```
50
1
O     0.631128    3.230656    0.055946
C     0.352428    2.178256   -0.493054
O     0.858528    0.959056   -0.208254
C    -0.670972    2.017556   -1.560854
C     1.668428    0.866556    0.967146
C    -0.599872    2.742956   -2.693054
C    -1.842072    1.121456   -1.214854
C     1.855728   -0.614544    1.333946
C     3.098028    1.331356    0.745646
C     0.490528    3.682656   -3.103854
C    -1.624272   -0.391644   -1.510054
C     1.019628   -1.098644    2.475346
N     3.273128   -0.777344    1.766346
C     3.840828    0.576456    1.835746
C    -1.814572   -0.648444   -3.014454
C    -2.561772   -1.271044   -0.624154
```

```
C   -0.470072   -1.024244    2.445046
C    1.807728   -1.586544    3.439746
C    3.249128   -1.468244    3.070046
C   -2.454672   -2.780644   -0.918054
O   -3.920772   -0.878044   -0.882054
C   -2.216572   -1.063144    0.873846
O   -0.911972   -1.367744    1.126846
O   -3.413672   -3.489944   -0.122754
O   -3.002372   -0.639344    1.714546
H    1.206128    1.421256    1.795646
H   -1.407672    2.648356   -3.417554
H   -2.064172    1.280256   -0.152554
H   -2.740072    1.469456   -1.743554
H    1.688728   -1.259344    0.461346
H    3.453928    1.056056   -0.254954
H    3.200628    2.415756    0.848546
H    0.106228    4.706656   -3.134954
H    1.357828    3.658556   -2.439454
H    0.839928    3.418856   -4.107254
H   -0.588572   -0.666344   -1.281254
H    4.920428    0.564056    1.659346
H    3.649828    1.058656    2.803346
H   -1.168672    0.002456   -3.611954
H   -1.546572   -1.675444   -3.279254
H   -2.849672   -0.472644   -3.324854
H   -0.911372   -1.722244    3.165246
H   -0.778072   -0.000944    2.690646
H    1.469528   -2.017044    4.371746
H    3.684028   -2.467144    2.958646
H    3.811028   -0.939444    3.847646
H   -2.711172   -2.999344   -1.958354
H   -1.457672   -3.176644   -0.700854
H   -4.462772   -1.480144   -0.330354
H   -3.343372   -4.431044   -0.369754

50
2
O   -0.654368    2.237243    0.886985
C   -0.094479    1.935720   -0.154515
O    1.160564    1.445650   -0.284999
C   -0.782249    1.912017   -1.470292
C    1.837735    1.143641    0.943126
C   -0.332036    2.601435   -2.535582
C   -2.055541    1.096544   -1.479630
C    1.875297   -0.375626    1.200630
C    3.310088    1.499743    0.804929
C    0.871235    3.488787   -2.603427
C   -1.769012   -0.424689   -1.630718
C    1.012965   -0.892440    2.312237
N    3.279772   -0.698875    1.606269
C    3.953946    0.587336    1.829547
C   -1.945302   -0.816875   -3.107147
C   -2.654638   -1.268245   -0.664337
C   -0.472178   -0.749439    2.306908
C    1.763970   -1.529742    3.217584
C    3.202961   -1.516448    2.831833
C   -2.492860   -2.790599   -0.855144
O   -4.032268   -0.948705   -0.917623
C   -2.275362   -0.950301    0.806690
O   -0.937394   -1.120306    1.005709
O   -3.411315   -3.481591    0.001183
O   -3.067867   -0.587963    1.668473
H    1.423529    1.691362    1.800031
H   -0.897509    2.540642   -3.464591
H   -2.608840    1.310374   -0.557269
H   -2.716776    1.440936   -2.285988
H    1.651372   -0.930096    0.280386
H    3.677087    1.292200   -0.208192
H    3.493587    2.558689    1.011669
H    1.328505    3.673849   -1.628097
H    1.624103    3.044785   -3.261522
H    0.584948    4.460410   -3.018964
H   -0.715879   -0.623473   -1.390201
H    5.034085    0.502081    1.678608
H    3.771088    0.985870    2.836064
H   -1.365085   -0.154623   -3.758738
H   -1.586845   -1.833772   -3.293203
H   -2.994195   -0.759560   -3.416041
H   -0.926540   -1.410247    3.054427
H   -0.747236    0.285697    2.531023
H    1.394311   -2.027040    4.103181
H    3.533132   -2.536492    2.607536
H    3.826341   -1.132488    3.646736
H   -2.754203   -3.089644   -1.874085
H   -1.477878   -3.131471   -0.627636
H   -4.535784   -1.520557   -0.301108
H   -3.306981   -4.433703   -0.182715

50
3
O   -0.698501    2.082094    0.914610
```

```
C   -0.096566    1.853304   -0.122374
O    1.183521    1.429485   -0.233779
C   -0.754895    1.844995   -1.453828
C    1.843049    1.117376    1.001760
C   -0.278460    2.531159   -2.510018
C   -2.037717    1.044662   -1.494120
C    1.898636   -0.405252    1.238532
C    3.311799    1.498707    0.892216
C    0.930068    3.412852   -2.555954
C   -1.768025   -0.481975   -1.619812
C    1.041784   -0.950924    2.341518
N    3.306355   -0.716422    1.642605
C    3.957130    0.574526    1.904521
C   -1.954599   -0.896212   -3.087271
C   -2.643578   -1.297880   -0.623011
C   -0.443936   -0.822701    2.343295
C    1.799588   -1.599432    3.233475
C    3.237557   -1.566578    2.846080
C   -2.542938   -2.828793   -0.780611
O   -4.030891   -0.954255   -0.839370
C   -2.240625   -0.989318    0.835236
O   -0.911429   -1.173358    1.036392
O   -3.302319   -3.290823   -1.900910
O   -3.052066   -0.643259    1.687092
H    1.405476    1.648676    1.857511
H   -0.826012    2.474295   -3.450073
H   -2.617355    1.275144   -0.591892
H   -2.669571    1.389301   -2.323468
H    1.682961   -0.949451    0.310130
H    3.695688    1.319597   -0.120129
H    3.475900    2.555641    1.124541
H    1.350198    3.623200   -1.569217
H    1.705022    2.951067   -3.174924
H    0.662243    4.374420   -3.005748
H   -0.714250   -0.684454   -1.384950
H    5.040302    0.509817    1.765827
H    3.754905    0.946677    2.917472
H   -1.367443   -0.252072   -3.750975
H   -1.608298   -1.920146   -3.256438
H   -3.003286   -0.828351   -3.394363
H   -0.889925   -1.503951    3.077396
H   -0.729783    0.203692    2.592368
H    1.436032   -2.117519    4.109658
H    3.573714   -2.578294    2.594448
H    3.860647   -1.200004    3.669181
H   -1.505734   -3.160310   -0.894694
H   -2.957949   -3.335089    0.098677
H   -4.422794   -0.812614    0.048838
H   -4.083632   -2.701250   -1.945447

50
4
O   -0.674387    2.131430    0.878851
C   -0.088655    1.870568   -0.159594
O    1.180421    1.416105   -0.278502
C   -0.758742    1.856569   -1.484853
C    1.848064    1.111461    0.954431
C   -0.290785    2.542566   -2.544938
C   -2.039396    1.052992   -1.512837
C    1.901252   -0.409382    1.201296
C    3.317175    1.487253    0.833027
C    0.917829    3.423627   -2.599240
C   -1.764902   -0.471445   -1.653585
C    1.043116   -0.943955    2.307967
N    3.308487   -0.720077    1.607447
C    3.964307    0.571579    1.852168
C   -1.965201   -0.872904   -3.124491
C   -2.636479   -1.305064   -0.666706
C   -0.442909   -0.813636    2.304624
C    1.799303   -1.583614    3.207440
C    3.237871   -1.555449    2.821393
C   -2.496090   -2.827363   -0.857307
O   -4.025909   -0.980660   -0.880842
C   -2.233214   -0.981498    0.790779
O   -0.907884   -1.185278    1.003445
O   -3.420918   -3.527950   -0.017549
O   -3.035013   -0.563373    1.620552
H    1.418148    1.648791    1.810264
H   -0.845186    2.485366   -3.480937
H   -2.607756    1.275570   -0.601713
H   -2.683320    1.401347   -2.331418
H    1.684455   -0.959710    0.276768
H    3.695272    1.296205   -0.179309
H    3.485629    2.546148    1.053280
H    1.353116    3.622900   -1.616847
H    1.683257    2.966703   -3.233659
H    0.645063    4.389807   -3.035834
H   -0.709285   -0.673946   -1.426718
H    5.046707    0.502012    1.709188
H    3.768018    0.955415    2.861962
H   -1.399038   -0.211918   -3.789701
```

```
H   -1.605097   -1.888866   -3.311553
H   -3.019582   -0.821537   -3.414828
H   -0.892021   -1.481710    3.048778
H   -0.725883    0.217576    2.536485
H    1.433844   -2.093098    4.087786
H    3.574483   -2.570022    2.582658
H    3.859569   -1.178671    3.640913
H   -2.741652   -3.129900   -1.879186
H   -1.487247   -3.182366   -0.625159
H   -4.363636   -0.648271   -0.021528
H   -4.305199   -3.190328   -0.262668

50
5
O    0.667690    3.185321    0.030147
C    0.374975    2.130080   -0.505727
O    0.861051    0.907024   -0.202502
C   -0.650701    1.970060   -1.572307
C    1.677632    0.819386    0.968977
C   -0.580082    2.694208   -2.705339
C   -1.824052    1.078072   -1.224225
C    1.871179   -0.660593    1.338287
C    3.105588    1.287414    0.742027
C    0.512071    3.630264   -3.120160
C   -1.614275   -0.435303   -1.523736
C    1.037681   -1.146146    2.480988
N    3.289269   -0.816703    1.770038
C    3.853231    0.538827    1.833226
C   -1.824148   -0.687576   -3.026257
C   -2.538830   -1.317795   -0.627512
C   -0.452216   -1.081371    2.449931
C    1.828430   -1.627545    3.446472
C    3.269248   -1.503143    3.075990
C   -2.440368   -2.824322   -0.927911
O   -3.911424   -0.930927   -0.855305
C   -2.180255   -1.108197    0.861205
O   -0.891252   -1.435069    1.133281
O   -3.407675   -3.551723   -0.161524
O   -2.976860   -0.633460    1.666722
H    1.216160    1.374611    1.797603
H   -1.389251    2.601428   -3.428729
H   -2.041546    1.236210   -0.160925
H   -2.723033    1.430830   -1.748089
H    1.706352   -1.307270    0.466694
H    3.459523    1.009428   -0.258450
H    3.205858    2.372392    0.841091
H    1.383416    3.600072   -2.461428
H    0.854187    3.367639   -4.126506
H    0.132267    4.655987   -3.146298
H   -0.576056   -0.711864   -1.307869
H    4.932442    0.529008    1.654279
H    3.663052    1.024045    2.799465
H   -1.191943   -0.029871   -3.630714
H   -1.552135   -1.711318   -3.299546
H   -2.865052   -0.518244   -3.320506
H   -0.890548   -1.778745    3.172321
H   -0.766329   -0.059083    2.691842
H    1.492729   -2.058412    4.379158
H    3.709268   -2.500302    2.967967
H    3.828351   -0.968821    3.851781
H   -2.670315   -3.043605   -1.974185
H   -1.449351   -3.228698   -0.700122
H   -4.249343   -0.595107    0.002234
H   -4.274610   -3.171092   -0.405858

50
6
O    1.769439    1.011699   -1.487904
C    0.775088    1.460784   -0.945421
O    0.571874    1.647437    0.378657
C   -0.474213    1.826011   -1.665013
C    1.536645    1.171817    1.329073
C   -0.458626    2.739158   -2.654574
C   -1.727974    1.104082   -1.219239
C    1.805169   -0.343379    1.288844
C    2.921416    1.793802    1.245597
C    0.716614    3.519289   -3.155398
C   -1.683202   -0.425271   -1.501114
C    1.066698   -1.138633    2.323264
N    3.253608   -0.514399    1.614552
C    3.743970    0.802029    2.053937
C   -1.958886   -0.671361   -2.994521
C   -2.667160   -1.196301   -0.569402
C   -0.422586   -1.132085    2.400454
C    1.933577   -1.810702    3.088731
C    3.340060   -1.541350    2.670435
C   -2.722349   -2.711071   -0.853491
O   -3.989079   -0.670041   -0.772018
C   -2.239581   -1.024113    0.910627
O   -0.934268   -1.376483    1.086691
O   -3.716772   -3.318667   -0.018876
```

```
O   -2.970343   -0.601893    1.800055
H    1.122064    1.442582    2.310037
H   -1.394762    2.963788   -3.164080
H   -1.867866    1.302031   -0.150432
H   -2.610075    1.538923   -1.707892
H    1.613531   -0.778401    0.302385
H    3.291889    1.870092    0.218994
H    2.940800    2.800799    1.674188
H    1.618080    3.384226   -2.552972
H    0.942852    3.228291   -4.185658
H    0.475000    4.587118   -3.148234
H   -0.669254   -0.798123   -1.307015
H    4.815460    0.910371    1.860789
H    3.564873    0.974119    3.123441
H   -1.286766   -0.079486   -3.624357
H   -1.791310   -1.718974   -3.261684
H   -2.987630   -0.408607   -3.261765
H   -0.784346   -1.918263    3.072222
H   -0.756610   -0.156968    2.774029
H    1.674111   -2.475930    3.900034
H    3.780406   -2.453903    2.254276
H    3.953651   -1.229737    3.522709
H   -3.036618   -2.908407   -1.882072
H   -1.761993   -3.202392   -0.667820
H   -4.563090   -1.211088   -0.190008
H   -3.751513   -4.262420   -0.263058

50
7
O    0.641801    3.174611    0.084166
C    0.363465    2.120815   -0.462069
O    0.860863    0.900572   -0.165999
C   -0.653690    1.959155   -1.535801
C    1.674763    0.813478    1.007270
C   -0.572105    2.679476   -2.670530
C   -1.830481    1.069281   -1.194735
C    1.869391   -0.666253    1.375882
C    3.102334    1.283417    0.782772
C    0.525083    3.612691   -3.078146
C   -1.620222   -0.445288   -1.486661
C    1.033885   -1.153725    2.516693
N    3.286559   -0.821009    1.810663
C    3.849337    0.535083    1.874717
C   -1.812656   -0.705918   -2.988385
C   -2.547662   -1.317420   -0.584878
C   -0.455693   -1.089718    2.484772
C    1.823378   -1.634995    3.483331
C    3.264973   -1.507813    3.116277
C   -2.485714   -2.831917   -0.863275
O   -3.917546   -0.911024   -0.812045
C   -2.190308   -1.125891    0.903984
O   -0.894070   -1.430255    1.163650
O   -3.233317   -3.181247   -2.031123
O   -3.003493   -0.723847    1.730273
H    1.211303    1.367336    1.835762
H   -1.374633    2.584689   -3.400894
H   -2.056536    1.229433   -0.133188
H   -2.724723    1.421396   -1.727249
H    1.707118   -1.312784    0.503658
H    3.458206    1.006248   -0.217261
H    3.200883    2.368524    0.882290
H    1.387608    3.588315   -2.407407
H    0.880475    3.342731   -4.077816
H    0.145163    4.638063   -3.116942
H   -0.583570   -0.719955   -1.261443
H    4.928721    0.526121    1.697160
H    3.657527    1.019915    2.840819
H   -1.169950   -0.055006   -3.589208
H   -1.539885   -1.732744   -3.249131
H   -2.848676   -0.533277   -3.297304
H   -0.893706   -1.794375    3.200324
H   -0.772777   -0.070131    2.734335
H    1.486979   -2.066196    4.415576
H    3.707219   -2.503983    3.009151
H    3.821136   -0.972441    3.893542
H   -1.455671   -3.182877   -0.984089
H   -2.932530   -3.394398   -0.035409
H   -4.325673   -0.794520    0.072364
H   -3.992885   -2.562341   -2.048442
```

RSSS, conformaciones

```
50
1
O   -1.500060    1.751928   -0.754872
C   -1.667660    0.671128   -0.207572
O   -1.527660   -0.539972   -0.796972
C   -1.939160    0.545828    1.252528
C   -1.013160   -0.526472   -2.134672
C   -2.751660   -0.386972    1.790528
```

```
C   -1.300860    1.619728    2.111428
C    0.421940   -1.077472   -2.185072
C   -1.772660   -1.520572   -2.998272
C   -3.552860   -1.437872    1.089828
C   -0.115160    1.197628    3.025628
C    1.508940   -0.059872   -2.345972
N    0.500940   -1.945972   -3.400272
C   -0.775060   -1.788772   -4.110872
C    0.318040    2.425228    3.845328
C    1.064140    0.488728    2.293128
C    1.752040    0.996328   -1.320172
C    2.203640   -0.303972   -3.462572
C    1.663740   -1.491572   -4.185672
C    2.322440    0.334728    3.171028
O    0.617140   -0.849472    1.995828
C    1.498240    1.249628    1.017128
O    1.551440    0.393728   -0.040272
O    3.223740   -0.595972    2.554428
O    1.754940    2.445328    0.960828
H   -1.078760    0.463228   -2.606472
H   -2.877760   -0.387172    2.872728
H   -0.987860    2.470828    1.494128
H   -2.092960    2.034928    2.752428
H    0.629640   -1.703972   -1.308272
H   -2.011760   -2.433372   -2.438172
H   -2.714060   -1.103372   -3.368972
H   -3.050560   -2.406872    1.162328
H   -4.532560   -1.526672    1.571328
H   -3.740660   -1.205972    0.038628
H   -0.523760    0.474928    3.747528
H   -1.028260   -2.690072   -4.676872
H   -0.766060   -0.934572   -4.800372
H   -0.543960    2.873728    4.352128
H    1.034640    2.154128    4.626328
H    0.769740    3.197428    3.216128
H    2.778040    1.375128   -1.383872
H    1.048940    1.822728   -1.467772
H    3.060840    0.258128   -3.804772
H    2.417940   -2.285372   -4.206672
H    1.413640   -1.235872   -5.221072
H    2.853240    1.281728    3.311028
H    2.058140   -0.084372    4.147828
H    1.418540   -1.307272    1.664628
H    3.980240   -0.696972    3.161728

50
2
O   -1.286868    1.868182   -0.570995
C   -1.616506    0.775565   -0.139588
O   -1.569564   -0.402099   -0.803823
C   -1.966385    0.539843    1.284864
C   -0.979855   -0.357214   -2.111873
C   -3.114644   -0.052016    1.664239
C   -0.939521    1.070245    2.260081
C    0.449736   -0.936616   -2.103612
C   -1.731202   -1.313673   -3.025806
C   -4.219192   -0.544881    0.782665
C    0.291906    0.133307    2.360954
C    1.576321    0.030870   -2.314542
N    0.524547   -1.884585   -3.260384
C   -0.682670   -1.652134   -4.065236
C    0.148732   -0.789547    3.581670
C    1.651126    0.896575    2.299431
C    1.839778    1.171126   -1.390067
C    2.301749   -0.332957   -3.378268
C    1.760908   -1.572477   -4.002299
C    1.874217    1.935306    3.413020
O    2.723884   -0.068210    2.426012
C    1.792259    1.597181    0.927716
O    1.851184    0.651200   -0.056350
O    2.057324    1.301360    4.681513
O    1.827773    2.805342    0.743423
H   -1.010060    0.647919   -2.553189
H   -3.298657   -0.185769    2.729628
H   -0.651815    2.078282    1.939811
H   -1.393663    1.209214    3.249809
H    0.630867   -1.506427   -1.183296
H   -2.062937   -2.207084   -2.481680
H   -2.619017   -0.845518   -3.462378
H   -4.272757   -1.636738    0.828489
H   -5.174134   -0.141344    1.134488
H   -4.105283   -0.245885   -0.262340
H    0.287062   -0.554958    1.503199
H   -0.952966   -2.540713   -4.643376
H   -0.568585   -0.805962   -4.755486
H   -0.749876   -1.409230    3.486864
H    1.001814   -1.468589    3.674807
H    0.055408   -0.222976    4.512661
H    2.815559    1.624399   -1.598573
H    1.063121    1.932309   -1.511421
H    3.190359    0.168465   -3.735143
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H    2.476874   -2.391432   -3.873763
H    1.596172   -1.435438   -5.076651
H    2.786935    2.512411    3.224851
H    1.045894    2.644987    3.495186
H    2.664080   -0.655828    1.647281
H    2.680566    0.566209    4.507477

50
3
O   -2.889046    0.963294   -0.910592
C   -2.091706    0.399808   -0.181161
O   -1.017019   -0.323869   -0.561966
C   -2.107404    0.450751    1.307075
C   -0.698058   -0.323785   -1.957076
C   -3.193984    0.055213    1.996513
C   -0.897284    1.089914    1.954485
C    0.695192   -0.947879   -2.149792
C   -1.587249   -1.248535   -2.772127
C   -4.446342   -0.553832    1.447046
C    0.296876    0.125310    2.185916
C    1.801618    0.019685   -2.427269
N    0.612675   -1.828407   -3.349623
C   -0.697567   -1.567573   -3.961757
C    0.053402   -0.732149    3.438250
C    1.674903    0.859702    2.185816
C    2.134759    1.127048   -1.485448
C    2.391778   -0.286694   -3.587877
C    1.745235   -1.471282   -4.225527
C    1.853502    1.916056    3.291763
O    2.720294   -0.118804    2.388724
C    1.893672    1.547621    0.818106
O    2.119339    0.608616   -0.148763
O    1.962195    1.305297    4.579436
O    1.818435    2.752325    0.615353
H   -0.732799    0.699372   -2.355828
H   -3.187306    0.165817    3.080228
H   -0.602445    1.932646    1.318736
H   -1.187020    1.547553    2.909858
H    0.967704   -1.570285   -1.287506
H   -1.846622   -2.150949   -2.204790
H   -2.521470   -0.764483   -3.072419
H   -4.658432   -1.489403    1.974566
H   -5.289541    0.125317    1.605015
H   -4.384742   -0.786314    0.381043
H    0.342589   -0.600398    1.365233
H   -1.057209   -2.438454   -4.517546
H   -0.675857   -0.704006   -4.639452
H   -0.822011   -1.375579    3.300088
H    0.903390   -1.389021    3.647069
H   -0.131795   -0.115761    4.322951
H    3.131344    1.532426   -1.691364
H    1.389722    1.922181   -1.607279
H    3.229405    0.236840   -4.026646
H    2.454923   -2.304809   -4.258622
H    1.439618   -1.246447   -5.253153
H    2.781880    2.478916    3.139799
H    1.030526    2.636538    3.315236
H    2.699614   -0.714190    1.613721
H    2.578317    0.554666    4.451559

50
4
O   -1.422457    1.768635   -0.738959
C   -1.602041    0.687682   -0.197338
O   -1.457197   -0.522478   -0.788095
C   -1.875482    0.554572    1.261592
C   -0.961928   -0.507046   -2.133961
C   -2.693040   -0.378405    1.791456
C   -1.233867    1.618519    2.130309
C    0.469468   -1.064144   -2.199524
C   -1.734357   -1.498167   -2.989544
C   -3.500500   -1.418680    1.081918
C   -0.032091    1.185935    3.019413
C    1.561703   -0.054358   -2.368343
N    0.533813   -1.935885   -3.409953
C   -0.747774   -1.774638   -4.110382
C    0.403363    2.402410    3.853495
C    1.142444    0.507589    2.250141
C    1.816215    1.008223   -1.352897
C    2.246509   -0.306185   -3.489315
C    1.692069   -1.490445   -4.207651
C    2.423987    0.316242    3.083278
O    0.690902   -0.833727    1.941259
C    1.555601    1.283171    0.979475
O    1.645708    0.408557   -0.063909
O    2.156386   -0.453582    4.258479
O    1.784083    2.481242    0.912846
H   -1.028921    0.483971   -2.602308
H   -2.822466   -0.384770    2.873521
H   -0.936087    2.482349    1.523380
H   -2.019281    2.016441    2.790121
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H    0.682109   -1.689762   -1.323208
H   -1.974202   -2.408539   -2.426011
H   -2.676256   -1.075913   -3.353166
H   -3.005904   -2.391883    1.149706
H   -4.482282   -1.502821    1.559881
H   -3.682990   -1.178788    0.031518
H   -0.427466    0.446858    3.731703
H   -1.010275   -2.676351   -4.671437
H   -0.740595   -0.922283   -4.802090
H   -0.456318    2.844719    4.369366
H    1.121938    2.121577    4.629091
H    0.853552    3.182061    3.232392
H    2.838288    1.393610   -1.435626
H    1.105117    1.829040   -1.492288
H    3.102752    0.251032   -3.842083
H    2.440504   -2.289442   -4.235606
H    1.433511   -1.232797   -5.240456
H    3.175043   -0.238700    2.508501
H    2.878879    1.266184    3.380421
H    1.200573   -1.129393    1.160752
H    1.569259   -1.181436    3.970140

50
5
O   -1.618950    1.718282   -0.829065
C   -1.673582    0.644365   -0.250134
O   -1.427049   -0.569901   -0.798624
C   -1.852080    0.526493    1.224525
C   -0.954813   -0.560279   -2.152499
C   -2.587385   -0.439732    1.811517
C   -1.206442    1.632422    2.032626
C    0.482567   -1.095835   -2.221164
C   -1.712154   -1.568835   -2.999533
C   -3.381687   -1.527495    1.159365
C   -0.044959    1.236325    2.988857
C    1.548547   -0.058107   -2.365168
N    0.566278   -1.945165   -3.442795
C   -0.726822   -1.820303   -4.129840
C    0.359795    2.493932    3.777682
C    1.160506    0.524859    2.298040
C    1.767797    0.994372   -1.330577
C    2.238415   -0.271420   -3.491109
C    1.705975   -1.449772   -4.237802
C    2.411724    0.393694    3.189710
O    0.757670   -0.844916    2.058607
C    1.622522    1.249526    1.013147
O    1.486683    0.410274   -0.052511
O    2.106065   -0.335003    4.382701
O    2.030985    2.399469    0.951872
H   -1.034650    0.426601   -2.627531
H   -2.659317   -0.436875    2.899154
H   -0.857506    2.437309    1.373485
H   -2.003508    2.098376    2.630659
H    0.703799   -1.730923   -1.353606
H   -1.924424   -2.484676   -2.433901
H   -2.666789   -1.169017   -3.354908
H   -2.850909   -2.480665    1.239101
H   -4.343916   -1.630311    1.672007
H   -3.604307   -1.327375    0.108409
H   -0.466990    0.532883    3.721093
H   -0.969852   -2.729605   -4.687260
H   -0.749851   -0.969214   -4.822693
H   -0.518631    2.963258    4.234819
H    1.044328    2.252620    4.595996
H    0.837227    3.239815    3.135445
H    2.803311    1.352154   -1.354218
H    1.083741    1.831695   -1.505958
H    3.079344    0.314475   -3.834363
H    2.473230   -2.229203   -4.294946
H    1.431312   -1.168550   -5.260187
H    3.195392   -0.169490    2.668831
H    2.838916    1.361940    3.467982
H    0.508674   -0.911480    1.116187
H    1.591770   -1.110988    4.078574

50
6
O   -1.492236    1.766123   -0.735485
C   -1.647001    0.685824   -0.184857
O   -1.487352   -0.526342   -0.767831
C   -1.905149    0.558198    1.277390
C   -0.988300   -0.512595   -2.111999
C   -2.707313   -0.380595    1.820179
C   -1.265653    1.633916    2.132589
C    0.443788   -1.067998   -2.171192
C   -1.755506   -1.505176   -2.970285
C   -3.508752   -1.434221    1.123477
C   -0.073227    1.213780    3.039748
C    1.533300   -0.054426   -2.331304
N    0.515675   -1.935685   -3.384347
C   -0.764329   -1.777746   -4.088310
```

```
C     0.362444    2.444046    3.854696
C     1.103975    0.506253    2.300136
C     1.779169    1.004123   -1.308771
C     2.223524   -0.299733   -3.450236
C     1.675439   -1.482692   -4.175634
C     2.359142    0.349719    3.179066
O     0.656031   -0.832988    1.994568
C     1.530018    1.275093    1.025352
O     1.581261    0.404819   -0.024742
O     3.247034   -0.628427    2.625200
O     1.773227    2.471174    0.958113
H    -1.053508    0.477695   -2.582180
H    -2.826639   -0.382804    2.903276
H    -0.958067    2.485351    1.513005
H    -2.055052    2.047066    2.778139
H     0.653126   -1.696038   -1.295750
H    -1.994384   -2.416652   -2.408092
H    -2.697460   -1.085282   -3.336487
H    -3.004142   -2.401946    1.195968
H    -4.486833   -1.524326    1.608052
H    -3.699803   -1.204617    0.072361
H    -0.475915    0.490717    3.764485
H    -1.022278   -2.679769   -4.650868
H    -0.757622   -0.924863   -4.779430
H    -0.496998    2.889283    4.368649
H     1.087443    2.177900    4.629455
H     0.804913    3.217628    3.220642
H     2.805068    1.382844   -1.375469
H     1.074873    1.829311   -1.456864
H     3.080315    0.261034   -3.796290
H     2.426640   -2.279090   -4.204587
H     1.419634   -1.221302   -5.208272
H     2.915281    1.287588    3.275919
H     2.094449   -0.001760    4.182594
H     1.179582   -1.114020    1.216886
H     2.798168   -1.488393    2.739337

50
7
O    -1.694634    1.719183   -0.804402
C    -1.716098    0.648383   -0.217838
O    -1.437504   -0.563506   -0.756235
C    -1.885605    0.534492    1.257963
C    -0.968380   -0.553288   -2.111119
C    -2.616303   -0.432676    1.848706
C    -1.236355    1.642948    2.058601
C     0.465894   -1.096286   -2.182748
C    -1.731909   -1.554373   -2.961000
C    -3.409705   -1.522658    1.198858
C    -0.076598    1.248320    3.017394
C     1.534253   -0.060984   -2.324883
N     0.544240   -1.941533   -3.407548
C    -0.748589   -1.806701   -4.093117
C     0.337496    2.508395    3.798386
C     1.124175    0.517062    2.338790
C     1.753867    0.988703   -1.287362
C     2.222634   -0.273182   -3.451823
C     1.686595   -1.448578   -4.200752
C     2.355557    0.403932    3.260264
O     0.722735   -0.850724    2.093443
C     1.588890    1.246119    1.053916
O     1.468223    0.403042   -0.011791
O     3.272866   -0.571872    2.750253
O     1.962978    2.408125    0.988466
H    -1.041213    0.435713   -2.582879
H    -2.684707   -0.429640    2.936520
H    -0.884481    2.441452    1.393400
H    -2.031250    2.116056    2.653728
H     0.685653   -1.734786   -1.317366
H    -1.948492   -2.471282   -2.398641
H    -2.684607   -1.148148   -3.314145
H    -2.883085   -2.476954    1.290634
H    -4.376448   -1.617617    1.704607
H    -3.622438   -1.331004    0.144286
H    -0.500756    0.552900    3.756199
H    -0.996972   -2.712443   -4.654139
H    -0.767298   -0.952736   -4.782576
H    -0.535594    2.974243    4.269136
H     1.037582    2.270810    4.604777
H     0.800788    3.256285    3.148338
H     2.790231    1.344324   -1.307296
H     1.071341    1.827252   -1.463617
H     3.064863    0.311543   -3.793948
H     2.451113   -2.230449   -4.258487
H     1.413428   -1.165059   -5.222917
H     2.895445    1.350312    3.362675
H     2.062469    0.058270    4.257665
H     0.444709   -0.902508    1.158048
H     2.720996   -1.358873    2.561576

50
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
8
O   -2.900268    0.993851   -0.876630
C   -2.113469    0.412386   -0.150130
O   -1.043496   -0.316732   -0.533550
C   -2.141939    0.436596    1.339408
C   -0.715923   -0.308832   -1.926962
C   -3.235033    0.029277    2.011611
C   -0.935490    1.059595    2.009120
C    0.670393   -0.951161   -2.115748
C   -1.614572   -1.215101   -2.752728
C   -4.483306   -0.566474    1.438522
C    0.261428    0.090915    2.205250
C    1.791408   -0.001133   -2.396484
N    0.577744   -1.835916   -3.312166
C   -0.721468   -1.547739   -3.935707
C    0.043128   -0.779875    3.454659
C    1.642735    0.817056    2.203904
C    2.135365    1.110747   -1.463674
C    2.382500   -0.324981   -3.551919
C    1.723492   -1.506467   -4.181939
C    1.808403    1.840547    3.340857
O    2.687697   -0.166229    2.381153
C    1.830078    1.524450    0.836942
O    2.137727    0.599115   -0.123928
O    3.185392    2.213178    3.478692
O    1.647487    2.714512    0.618841
H   -0.734685    0.717911   -2.317165
H   -3.238955    0.118782    3.097110
H   -0.648840    1.925932    1.403346
H   -1.224767    1.482478    2.980637
H    0.934049   -1.573367   -1.250485
H   -1.895588   -2.114091   -2.190332
H   -2.537010   -0.712893   -3.059541
H   -4.700678   -1.512968    1.944024
H   -5.327169    0.110059    1.603967
H   -4.413182   -0.775982    0.368242
H    0.295191   -0.625758    1.376575
H   -1.093198   -2.410056   -4.496917
H   -0.676778   -0.683009   -4.610672
H   -0.858521   -1.391976    3.346190
H    0.879974   -1.466957    3.614258
H   -0.077420   -0.173662    4.357416
H    3.130377    1.513460   -1.681439
H    1.392420    1.907066   -1.588660
H    3.229054    0.183753   -3.990991
H    2.420576   -2.351040   -4.198976
H    1.430136   -1.289456   -5.214778
H    1.218293    2.748235    3.182708
H    1.520128    1.412677    4.305039
H    2.676092   -0.729511    1.581971
H    3.680489    1.368788    3.441084

50
9
O   -1.696682   -1.834170   -0.145716
C   -1.702314   -0.628915    0.032653
O   -1.353740    0.334797   -0.851495
C   -2.018079    0.020749    1.335127
C   -0.808855   -0.025363   -2.131461
C   -3.167336   -0.249522    1.982979
C   -0.965523    0.963201    1.878171
C    0.505760   -0.826971   -2.078082
C   -1.716122   -0.848759   -3.033435
C   -4.278284   -1.146787    1.533152
C    0.379474    0.252594    2.181350
C    1.747951   -0.029873   -2.352597
N    0.425416   -1.823542   -3.188934
C   -0.718226   -1.424066   -4.025397
C    0.275085   -0.547618    3.490024
C    1.599938    1.222565    2.132369
C    2.115532    1.166974   -1.542530
C    2.417256   -0.565332   -3.379735
C    1.708269   -1.762992   -3.915364
C    1.548353    2.396051    3.126881
O    2.797640    0.475145    2.447241
C    1.741451    1.795602    0.704137
O    2.088126    0.795255   -0.159663
O    1.694180    1.940688    4.473629
O    1.533936    2.957942    0.384071
H   -0.632802    0.931045   -2.642207
H   -3.344612    0.230599    2.944562
H   -0.829446    1.770582    1.150087
H   -1.330040    1.456369    2.788807
H    0.630751   -1.361631   -1.130427
H   -2.242768   -1.644415   -2.498604
H   -2.475705   -0.227556   -3.518727
H   -4.340945   -2.018685    2.191190
H   -5.228728   -0.606528    1.592071
H   -4.166607   -1.496397    0.504109
H    0.561736   -0.505002    1.406700
H   -1.131673   -2.279990   -4.567174
```

```
H   -0.446888   -0.649327   -4.754734
H   -0.475034   -1.340686    3.397867
H    1.223264   -1.031991    3.742529
H   -0.023762    0.085517    4.330489
H    3.127535    1.509134   -1.784228
H    1.409407    1.975012   -1.764090
H    3.354769   -0.204868   -3.778723
H    2.292935   -2.663241   -3.697264
H    1.581589   -1.698948   -5.001538
H    2.377108    3.090451    2.946115
H    0.617734    2.966056    3.049908
H    2.897890   -0.201041    1.748731
H    2.441087    1.307886    4.447175

50
10
O   -1.359424    1.875521   -0.555710
C   -1.654216    0.778027   -0.112845
O   -1.572118   -0.405972   -0.762514
C   -1.999173    0.543128    1.313076
C   -0.988611   -0.361337   -2.073537
C   -3.157040   -0.030133    1.691064
C   -0.957112    1.046876    2.285570
C    0.440426   -0.942595   -2.071204
C   -1.744732   -1.316802   -2.984483
C   -4.268967   -0.500284    0.805973
C    0.263020    0.093123    2.355609
C    1.566095    0.024813   -2.285896
N    0.509876   -1.889202   -3.229364
C   -0.701001   -1.655771   -4.028571
C    0.121303   -0.856738    3.557400
C    1.633619    0.836318    2.321057
C    1.831353    1.164368   -1.360934
C    2.285958   -0.336422   -3.354185
C    1.742766   -1.575721   -3.976793
C    1.835844    1.829550    3.478833
O    2.694782   -0.142343    2.425549
C    1.762110    1.568885    0.961029
O    1.887534    0.635334   -0.031897
O    3.220854    2.175858    3.605311
O    1.705305    2.775903    0.779881
H   -1.017805    0.643525   -2.514978
H   -3.343225   -0.166938    2.755554
H   -0.662532    2.057216    1.979850
H   -1.397977    1.172135    3.283176
H    0.624754   -1.513120   -1.152026
H   -2.074819   -2.210278   -2.439245
H   -2.634142   -0.847767   -3.416961
H   -4.353897   -1.589699    0.863093
H   -5.214573   -0.065933    1.145947
H   -4.137739   -0.217707   -0.241551
H    0.248565   -0.573277    1.481078
H   -0.974424   -2.543999   -4.605722
H   -0.589592   -0.809485   -4.719147
H   -0.806656   -1.434119    3.481418
H    0.946558   -1.574354    3.598860
H    0.093804   -0.313094    4.506361
H    2.792914    1.637757   -1.589267
H    1.037117    1.910523   -1.460954
H    3.172073    0.166327   -3.715035
H    2.459718   -2.394416   -3.852285
H    1.572940   -1.437993   -5.050214
H    1.259606    2.750911    3.353466
H    1.554453    1.383345    4.436675
H    2.643330   -0.693570    1.619636
H    3.703099    1.329625    3.499851
```

B.6. QUININA (QNN 6)

Coordenadas de las 6 conformaciones calculadas para la **QUININA 6**. Dos conjuntos de estructuras optimizadas por DFT:

- ***geom1***: coordenadas optimizadas (DFT) sin restricciones en el anillo de quinuclidina.
- ***geom2***: reoptimización (DFT) imponiendo restricciones en el anillo de quinuclidina.

Cada familia de geometrías pueden estar superpuesta en un sistema de referencia común según tres criterios o modos: ***super1***, ***super2*** y ***super3***.

geom1 / super1

```
48
A1 AG-
C     -5.241396   -2.274957   -0.483915
C     -4.307038   -1.467645    0.232482
C     -4.572313   -0.079792    0.380581
C     -5.708150    0.476226   -0.163779
C     -6.635726   -0.327449   -0.873865
C     -6.403831   -1.664504   -1.025730
O     -6.041677    1.787098   -0.082213
C     -3.156529   -2.117836    0.763765
C     -3.026480   -3.473544    0.551733
C     -4.006549   -4.173872   -0.175108
N     -5.082510   -3.609972   -0.681537
C     -2.072749   -1.400724    1.541052
C     -0.821906   -1.174643    0.690359
O     -1.631103   -2.178390    2.645578
C      0.358162   -0.570217    1.477201
N     -1.103536   -0.374051   -0.508832
C     -0.010123   -0.595419   -1.459617
C      1.385236   -0.305222   -0.824200
C      1.116667    0.372548    0.536224
C     -1.151515    1.059534   -0.183484
C      0.227019    1.587470    0.272349
C      2.241287   -1.527122   -0.711872
C      3.480023   -1.629194   -1.195165
C     -5.140786    2.661822    0.568228
H     -3.870200    0.543323    0.921883
H     -7.520847    0.150340   -1.286447
H     -7.100218   -2.300537   -1.566774
H     -2.168994   -4.008272    0.953763
H     -3.890136   -5.245693   -0.339626
H     -2.443428   -0.431059    1.911682
H     -0.538850   -2.176415    0.327038
H     -2.382677   -2.354161    3.224093
H      1.003673   -1.359949    1.878860
H     -0.007814    0.000584    2.344394
H     -0.180570    0.055693   -2.326864
H     -0.067186   -1.631787   -1.820070
H      1.925831    0.421166   -1.451360
H      2.070664    0.677561    0.985461
H     -1.900285    1.213031    0.603848
H     -1.520683    1.592580   -1.069516
H      0.681757    2.226936   -0.497162
H      0.130728    2.195432    1.181551
H      1.806588   -2.390422   -0.198737
H      4.066052   -2.538619   -1.086590
H      3.950760   -0.798245   -1.721045
H     -5.581458    3.657796    0.508359
H     -4.163085    2.666198    0.067078
H     -5.009129    2.386849    1.623278

48
A2 AG+
C     -4.636500   -3.293592   -0.504326
C     -3.446730   -3.042295    0.241548
C     -2.471447   -4.069689    0.350251
C     -2.658422   -5.275265   -0.289012
C     -3.832598   -5.518406   -1.044873
C     -4.794954   -4.553292   -1.140157
O     -1.779963   -6.306734   -0.255331
C     -3.309299   -1.751729    0.834499
C     -4.349814   -0.862902    0.686040
```

```
C     -5.491739   -1.219968   -0.057731
N     -5.640669   -2.386338   -0.645698
C     -2.075367   -1.301933    1.582925
C     -0.835015   -1.159031    0.699081
O     -1.699244   -2.194724    2.624420
C      0.373307   -0.586497    1.471020
N     -1.101256   -0.371795   -0.511694
C     -0.006389   -0.613008   -1.453370
C      1.386788   -0.293441   -0.828332
C      1.116420    0.372852    0.537463
C     -1.150081    1.065585   -0.209606
C      0.216225    1.585335    0.295438
C      2.261988   -1.502105   -0.725041
C      3.500692   -1.586476   -1.211643
C     -0.566121   -6.117381    0.446327
H     -1.602722   -3.899917    0.974602
H     -3.942427   -6.484779   -1.530843
H     -5.708007   -4.720441   -1.706599
H     -4.291721    0.129720    1.129865
H     -6.306428   -0.503685   -0.170363
H     -2.303126   -0.313232    2.021153
H     -0.587243   -2.170384    0.343758
H     -2.426980   -2.264194    3.253640
H      1.022835   -1.391393    1.835711
H      0.035886   -0.034908    2.361981
H     -0.181993    0.007641   -2.341581
H     -0.056350   -1.661722   -1.780024
H      1.909556    0.444706   -1.456884
H      2.070030    0.681622    0.985384
H     -1.939979    1.240395    0.531460
H     -1.464934    1.585297   -1.123234
H      0.680565    2.256048   -0.440896
H      0.099078    2.159261    1.224290
H      1.837308   -2.373602   -0.216207
H      4.098151   -2.489226   -1.109852
H      3.959893   -0.746804   -1.733773
H     -0.746519   -5.940462    1.514566
H      0.003960   -5.274848    0.030214
H      0.006556   -7.037623    0.323925

48
B1 G-G-
C     -2.362166   -4.820611    2.803212
C     -2.425852   -3.695750    1.931943
C     -2.815101   -3.884309    0.578518
C     -3.124275   -5.145695    0.116994
C     -3.064722   -6.265358    0.985384
C     -2.695488   -6.102233    2.290761
O     -3.497910   -5.430757   -1.152027
C     -2.087926   -2.422860    2.478343
C     -1.719033   -2.362794    3.802323
C     -1.686616   -3.541718    4.575162
N     -1.994650   -4.733021    4.110330
C     -2.114432   -1.181508    1.615584
C     -0.864720   -1.125749    0.724852
O     -2.203869    0.002107    2.390089
C      0.405752   -0.630675    1.454840
N     -1.102108   -0.368888   -0.516907
C      0.001289   -0.655276   -1.436341
C      1.385774   -0.248998   -0.846202
C      1.114922    0.371007    0.540095
C     -1.134669    1.081222   -0.269880
C      0.193759    1.577358    0.349542
C      2.339277   -1.399290   -0.796331
C      3.560363   -1.400357   -1.332544
C     -3.566092   -4.363099   -2.079184
H     -2.864475   -3.031218   -0.091397
H     -3.319299   -7.242316    0.581970
H     -2.643742   -6.947962    2.972253
H     -1.453114   -1.410029    4.253032
H     -1.390781   -3.486169    5.623462
H     -2.980818   -1.234969    0.935667
H     -0.697048   -2.160728    0.390140
H     -3.058433    0.013462    2.837428
H      1.059340   -1.474535    1.710921
H      0.146787   -0.130505    2.396524
H     -0.190858   -0.119332   -2.374769
H     -0.017527   -1.729623   -1.672068
H      1.837612    0.535539   -1.474076
H      2.067767    0.682631    0.988453
H     -1.983083    1.301025    0.384375
H     -1.330909    1.567170   -1.234405
H      0.679336    2.320629   -0.297832
H      0.013427    2.060465    1.319143
H      1.988262   -2.301125   -0.283966
H      4.216158   -2.265159   -1.266688
H      3.945481   -0.527435   -1.860069
H     -2.588627   -3.875833   -2.195706
H     -4.309247   -3.616415   -1.770556
H     -3.867397   -4.802133   -3.030964
```

```
48
B2 G-G+
C     -1.910876   -4.419384    3.779769
C     -1.674024   -3.069572    3.376286
C     -0.817728   -2.256574    4.165746
C     -0.215275   -2.769076    5.292762
C     -0.449700   -4.108707    5.692264
C     -1.277467   -4.905971    4.953673
O      0.621021   -2.072961    6.100603
C     -2.319721   -2.622383    2.184947
C     -3.128919   -3.518911    1.520119
C     -3.292687   -4.830434    2.005106
N     -2.710923   -5.280196    3.095506
C     -2.145946   -1.249406    1.561775
C     -0.855626   -1.144531    0.721010
O     -2.209934   -0.185636    2.500710
C      0.390621   -0.603138    1.461517
N     -1.098240   -0.372218   -0.512791
C     -0.000717   -0.632488   -1.445673
C      1.389920   -0.270631   -0.842740
C      1.117242    0.372154    0.530997
C     -1.148158    1.069197   -0.230370
C      0.204956    1.581654    0.318049
C      2.305018   -1.450607   -0.763258
C      3.537954   -1.491568   -1.269941
C      0.941152   -0.744811    5.731411
H     -0.670516   -1.225629    3.871774
H      0.041678   -4.472827    6.591223
H     -1.472986   -5.936407    5.240482
H     -3.645441   -3.217869    0.610123
H     -3.935438   -5.527211    1.466009
H     -2.963957   -1.136391    0.831382
H     -0.651063   -2.168986    0.372716
H     -3.069835   -0.212909    2.937071
H      1.042842   -1.425763    1.784102
H      0.098551   -0.051288    2.363813
H     -0.189091   -0.049433   -2.356496
H     -0.034578   -1.693391   -1.731986
H      1.877816    0.490388   -1.472329
H      2.069576    0.681931    0.981704
H     -1.958815    1.249265    0.483795
H     -1.420159    1.578482   -1.163778
H      0.675516    2.287222   -0.380741
H      0.063550    2.113525    1.268618
H      1.916122   -2.338580   -0.254474
H      4.165661   -2.375233   -1.183970
H      3.961400   -0.634037   -1.793358
H      0.045669   -0.109788    5.708735
H      1.431343   -0.716246    4.748775
H      1.629462   -0.372011    6.491029

48
C1 G+G- hb
C     -2.890865    0.497921    4.581347
C     -2.263484   -0.472496    3.744900
C     -1.247960   -1.301734    4.295094
C     -0.863766   -1.154753    5.609216
C     -1.477093   -0.177833    6.434613
C     -2.462917    0.621323    5.930442
O      0.093910   -1.891293    6.221153
C     -2.711705   -0.566480    2.393873
C     -3.752727    0.249306    2.008984
C     -4.302310    1.173598    2.916608
N     -3.892154    1.314068    4.159616
C     -2.120989   -1.572196    1.424757
C     -0.809742   -1.186026    0.689461
O     -3.054020   -1.943436    0.434989
C      0.346713   -0.565333    1.486520
N     -1.100314   -0.370288   -0.508696
C     -0.009452   -0.593557   -1.466725
C      1.382153   -0.308620   -0.822995
C      1.112691    0.367709    0.538243
C     -1.149786    1.069865   -0.192805
C      0.227737    1.586251    0.276998
C      2.237972   -1.531546   -0.711265
C      3.482832   -1.626473   -1.179482
C      0.771006   -2.868484    5.454605
H     -0.774393   -2.053269    3.672651
H     -1.144206   -0.093788    7.466141
H     -2.952492    1.371024    6.547396
H     -4.158525    0.175981    1.003309
H     -5.117218    1.822161    2.592932
H     -1.892353   -2.481128    2.002543
H     -0.473327   -2.151842    0.281997
H     -2.790145   -1.436610   -0.358658
H      0.995902   -1.348698    1.901263
H     -0.014404    0.027805    2.338137
H     -0.179531    0.063317   -2.329237
H     -0.068228   -1.627699   -1.832199
H      1.925974    0.419291   -1.445004
H      2.066686    0.667974    0.989893
```

```
H     -1.912370    1.228955    0.575304
H     -1.493331    1.593718   -1.093173
H      0.691471    2.230489   -0.482589
H      0.125608    2.186070    1.190602
H      1.799082   -2.399922   -0.210309
H      4.069980   -2.534998   -1.070365
H      3.957777   -0.790325   -1.693029
H      1.294519   -2.411126    4.603879
H      0.077645   -3.636297    5.086992
H      1.500544   -3.330619    6.120777

48
C2 G+G+ hb
C     -4.173164    1.159296    3.215739
C     -3.736626    0.327500    2.138077
C     -4.336842    0.503435    0.861391
C     -5.307223    1.459051    0.666462
C     -5.744988    2.275675    1.739208
C     -5.190334    2.122340    2.977150
O     -5.914609    1.704679   -0.520072
C     -2.701017   -0.616010    2.419231
C     -2.222723   -0.660825    3.713236
C     -2.720062    0.208950    4.699779
N     -3.665235    1.095084    4.474971
C     -2.083362   -1.604678    1.441143
C     -0.803906   -1.184389    0.683734
O     -2.992239   -2.120202    0.492252
C      0.344492   -0.563827    1.488347
N     -1.105576   -0.370542   -0.510306
C     -0.011839   -0.585468   -1.469226
C      1.380769   -0.313663   -0.821047
C      1.114718    0.366110    0.539636
C     -1.150953    1.067379   -0.180592
C      0.232294    1.584401    0.269454
C      2.228085   -1.542680   -0.709909
C      3.469917   -1.647196   -1.184171
C     -5.505309    0.944447   -1.641175
H     -4.018015   -0.125996    0.042880
H     -6.520189    3.013050    1.545968
H     -5.505067    2.736069    3.817652
H     -1.456369   -1.385576    3.985699
H     -2.321532    0.157686    5.713572
H     -1.764790   -2.451772    2.069921
H     -0.458064   -2.147052    0.275290
H     -2.754393   -1.691177   -0.350120
H      0.986328   -1.348194    1.910732
H     -0.028364    0.030290    2.335110
H     -0.177800    0.082776   -2.323923
H     -0.072776   -1.614835   -1.847876
H      1.931013    0.410237   -1.442088
H      2.069719    0.666011    0.989263
H     -1.897375    1.218659    0.604343
H     -1.517221    1.602214   -1.066428
H      0.692588    2.215755   -0.503092
H      0.137965    2.198384    1.174360
H      1.786833   -2.407096   -0.204288
H      4.051387   -2.559410   -1.075424
H      3.948322   -0.815612   -1.701913
H     -5.709530   -0.123947   -1.492706
H     -4.434570    1.084204   -1.845472
H     -6.086721    1.309637   -2.488756
```

geom2 / super1

```
48
AGminus A1
C     -5.309029   -2.173353   -0.423320
C     -4.381564   -1.346151    0.279335
C     -4.682367    0.034346    0.441258
C     -5.840182    0.562328   -0.083162
C     -6.755281   -0.259250   -0.788475
C     -6.492636   -1.588625   -0.948929
O     -6.211315    1.862877    0.015260
C     -3.208492   -1.972530    0.787848
C     -3.060286   -3.327770    0.584173
C     -4.039401   -4.046941   -0.125753
N     -5.128797   -3.502959   -0.621119
C     -2.128442   -1.233708    1.546103
C     -0.825735   -1.136012    0.753153
O     -1.772935   -1.922681    2.738369
C      0.310179   -0.440262    1.540093
N     -1.016997   -0.515447   -0.561980
C      0.180382   -0.780008   -1.358926
C      1.473625   -0.205651   -0.696111
C      1.028182    0.521732    0.589835
C     -1.188580    0.937462   -0.458143
C      0.038947    1.618185    0.192082
C      2.503548   -1.258096   -0.445170
C      3.758429   -1.216619   -0.891798
```

```
C     -5.338195    2.752644    0.670621
H     -3.995520    0.671590    0.987296
H     -7.656014    0.202276   -1.185100
H     -7.175686   -2.244847   -1.482380
H     -2.188590   -3.846421    0.978193
H     -3.909891   -5.117798   -0.288433
H     -2.468981   -0.218084    1.808674
H     -0.538775   -2.181534    0.554925
H     -2.574330   -2.105847    3.241354
H      0.998055   -1.189345    1.949987
H     -0.091777    0.117222    2.398576
H      0.033909   -0.349197   -2.358007
H      0.266842   -1.867077   -1.494837
H      1.916007    0.553685   -1.361022
H      1.901016    0.963853    1.088426
H     -2.105824    1.150748    0.103679
H     -1.365479    1.314319   -1.473901
H      0.515395    2.325202   -0.501205
H     -0.253463    2.189994    1.083804
H      2.181138   -2.121246    0.146454
H      4.471277   -2.009708   -0.681113
H      4.115717   -0.378828   -1.490522
H     -5.803534    3.738257    0.615194
H     -4.357327    2.787198    0.174707
H     -5.200449    2.476888    1.725728

48
AGplus A2
C     -4.499126   -3.489477   -0.434664
C     -3.371534   -3.120646    0.358003
C     -2.399395   -4.108253    0.674453
C     -2.531653   -5.390249    0.190379
C     -3.639879   -5.750704   -0.616712
C     -4.597342   -4.823389   -0.912030
O     -1.656283   -6.397102    0.432497
C     -3.295986   -1.761766    0.785971
C     -4.336154   -0.924736    0.450937
C     -5.413508   -1.399827   -0.322654
N     -5.500083   -2.632533   -0.765395
C     -2.128168   -1.193089    1.556441
C     -0.828054   -1.131553    0.753563
O     -1.810894   -1.940844    2.724146
C      0.313468   -0.442880    1.539712
N     -1.015217   -0.514527   -0.563338
C      0.181676   -0.781525   -1.358037
C      1.473906   -0.205754   -0.696162
C      1.028373    0.521352    0.590348
C     -1.190299    0.937793   -0.461087
C      0.036148    1.617094    0.195000
C      2.505538   -1.257587   -0.448688
C      3.765493   -1.205420   -0.879858
C     -0.518685   -6.106303    1.212438
H     -1.581105   -3.844293    1.334007
H     -3.701015   -6.775289   -0.974908
H     -5.464386   -5.072100   -1.518775
H     -4.324827    0.117326    0.768284
H     -6.229371   -0.724982   -0.585571
H     -2.399982   -0.162100    1.852905
H     -0.545526   -2.174765    0.550149
H     -2.604940   -2.024617    3.263753
H      1.003179   -1.192752    1.945646
H     -0.084830    0.112987    2.401302
H      0.033443   -0.352597   -2.357615
H      0.266820   -1.869254   -1.492159
H      1.916600    0.553585   -1.360916
H      1.902385    0.962361    1.087810
H     -2.111057    1.148378    0.096657
H     -1.360682    1.314884   -1.477698
H      0.512154    2.327227   -0.495400
H     -0.258503    2.186879    1.087203
H      2.180761   -2.132601    0.123903
H      4.478229   -1.999596   -0.672855
H      4.127183   -0.357985   -1.462096
H     -0.797993   -5.779651    2.223420
H      0.099691   -5.327860    0.741896
H      0.054938   -7.032418    1.277302

48
GminusGminus B1
C     -2.207915   -4.726520    3.075914
C     -2.283096   -3.699623    2.091886
C     -2.530236   -4.049902    0.737244
C     -2.692056   -5.372057    0.383119
C     -2.621136   -6.394447    1.363417
C     -2.387393   -6.075741    2.671371
O     -2.923556   -5.808606   -0.876688
C     -2.101444   -2.355428    2.531358
C     -1.861340   -2.137162    3.868266
C     -1.803782   -3.229803    4.757656
N     -1.969879   -4.482689    4.393177
C     -2.149998   -1.208882    1.546935
```

```
C     -0.832763   -1.125346    0.761947
O     -2.406078    0.029894    2.186198
C      0.321010   -0.450820    1.540344
N     -1.016454   -0.514055   -0.566111
C      0.186080   -0.785637   -1.356691
C      1.473037   -0.202118   -0.698383
C      1.026878    0.519508    0.589944
C     -1.189554    0.944071   -0.472272
C      0.031767    1.614398    0.201222
C      2.508545   -1.251845   -0.452169
C      3.769570   -1.193634   -0.882289
C     -2.993425   -4.844122   -1.910638
H     -2.587484   -3.272071   -0.018196
H     -2.757267   -7.424189    1.042330
H     -2.329450   -6.844963    3.437731
H     -1.716307   -1.125900    4.239651
H     -1.610599   -3.048726    5.815686
H     -2.943302   -1.404416    0.806526
H     -0.551383   -2.168037    0.549933
H     -3.296052    0.006503    2.557575
H      1.015024   -1.204245    1.934742
H     -0.062913    0.110942    2.401175
H      0.037546   -0.360544   -2.357710
H      0.276530   -1.874790   -1.482028
H      1.914966    0.556916   -1.363549
H      1.906131    0.956840    1.081576
H     -2.109341    1.147499    0.083407
H     -1.335688    1.316756   -1.494385
H      0.512327    2.333714   -0.476254
H     -0.275279    2.168977    1.097996
H      2.186805   -2.129026    0.118859
H      4.484883   -1.985647   -0.674133
H      4.128900   -0.343480   -1.462558
H     -2.052378   -4.283966   -1.994888
H     -3.820071   -4.141602   -1.742738
H     -3.169611   -5.396737   -2.834215

48
GminusGplus B2
C     -2.047590   -4.054662    4.117465
C     -1.824915   -2.754779    3.568288
C     -1.084083   -1.806862    4.324742
C     -0.580409   -2.145696    5.559884
C     -0.801538   -3.435243    6.105023
C     -1.517504   -4.359173    5.399621
O      0.143190   -1.313489    6.348129
C     -2.369734   -2.494146    2.275459
C     -3.074691   -3.507235    1.661294
C     -3.230465   -4.755630    2.294282
N     -2.739789   -5.033772    3.480304
C     -2.193528   -1.202073    1.499967
C     -0.839773   -1.128432    0.762874
O     -2.383539   -0.034058    2.288069
C      0.316435   -0.445774    1.537327
N     -1.010246   -0.515365   -0.566754
C      0.189479   -0.782072   -1.357696
C      1.477876   -0.199768   -0.701273
C      1.028536    0.519616    0.585183
C     -1.193233    0.937216   -0.460921
C      0.030926    1.614579    0.201261
C      2.514153   -1.247487   -0.452734
C      3.777534   -1.184076   -0.872337
C      0.457820   -0.036474    5.838893
H     -0.947549   -0.814108    3.915763
H     -0.387978   -3.654614    7.086136
H     -1.703588   -5.356322    5.790430
H     -3.510705   -3.347301    0.675990
H     -3.788887   -5.548628    1.795122
H     -2.943912   -1.219863    0.691684
H     -0.566652   -2.175485    0.558372
H     -3.248105   -0.088151    2.710721
H      1.008731   -1.197131    1.940506
H     -0.067927    0.137517    2.382228
H      0.036737   -0.356616   -2.358130
H      0.281204   -1.870107   -1.487376
H      1.921038    0.561112   -1.364100
H      1.904154    0.958420    1.082349
H     -2.108400    1.133839    0.107268
H     -1.359987    1.317056   -1.477348
H      0.505307    2.336492   -0.477978
H     -0.271919    2.164134    1.102891
H      2.190712   -2.127778    0.112370
H      4.494056   -1.974316   -0.663014
H      4.138566   -0.331098   -1.446973
H     -0.448821    0.551022    5.636749
H      1.048169   -0.112962    4.914604
H      1.049294    0.464525    6.607009

48
GplusGminus C1
C     -2.944826    1.046647    4.368489
```

```
C     -2.348179   -0.036486    3.657248
C     -1.391975   -0.850809    4.326120
C     -1.028265   -0.576750    5.625125
C     -1.602544    0.517417    6.320661
C     -2.535611    1.300749    5.705601
O     -0.122941   -1.289222    6.339792
C     -2.766517   -0.248727    2.309835
C     -3.774612    0.554624    1.824715
C     -4.301587    1.590719    2.618700
N     -3.900810    1.853321    3.842913
C     -2.195740   -1.370645    1.461088
C     -0.822919   -1.141335    0.758596
O     -3.109497   -1.787760    0.478306
C      0.304914   -0.441303    1.545943
N     -1.010993   -0.512694   -0.564227
C      0.184502   -0.782129   -1.365140
C      1.470672   -0.206704   -0.696114
C      1.022341    0.519290    0.591004
C     -1.184533    0.946727   -0.469169
C      0.036016    1.618150    0.199105
C      2.498944   -1.262700   -0.446938
C      3.765195   -1.205385   -0.857821
C      0.513081   -2.373217    5.702829
H     -0.947468   -1.692845    3.805707
H     -1.281998    0.697714    7.343580
H     -3.001853    2.139534    6.216419
H     -4.175908    0.374473    0.830696
H     -5.089466    2.228558    2.215517
H     -2.041426   -2.225527    2.140153
H     -0.506986   -2.172484    0.535047
H     -2.740936   -1.475263   -0.369759
H      1.018891   -1.183191    1.930359
H     -0.071169    0.130456    2.402234
H      0.036271   -0.352996   -2.364413
H      0.272103   -1.869110   -1.499904
H      1.918850    0.556246   -1.352647
H      1.900982    0.951545    1.087191
H     -2.103669    1.155766    0.084386
H     -1.340010    1.315905   -1.490806
H      0.517607    2.333597   -0.481223
H     -0.270507    2.179865    1.092476
H      2.164015   -2.145343    0.107908
H      4.474092   -2.002494   -0.649063
H      4.136572   -0.351170   -1.423656
H      1.072418   -2.041342    4.815729
H     -0.211580   -3.144286    5.405851
H      1.208588   -2.794017    6.430797

48
GplusGplus C2
C     -4.249512    1.639467    2.730577
C     -3.830342    0.616250    1.824172
C     -4.445461    0.555075    0.543054
C     -5.397922    1.476959    0.176980
C     -5.804200    2.496904    1.073493
C     -5.245214    2.565852    2.316027
O     -6.019701    1.499386   -1.027944
C     -2.799631   -0.267696    2.269401
C     -2.343470   -0.097136    3.561841
C     -2.833984    0.940456    4.374806
N     -3.750314    1.795317    3.982911
C     -2.162660   -1.404904    1.479555
C     -0.814690   -1.139557    0.757731
O     -3.019433   -2.028112    0.552919
C      0.307362   -0.440612    1.548288
N     -1.016287   -0.515692   -0.563529
C      0.181375   -0.780980   -1.366348
C      1.467750   -0.206220   -0.696780
C      1.023335    0.520601    0.591575
C     -1.186381    0.944757   -0.465479
C      0.037534    1.617704    0.194543
C      2.498843   -1.260241   -0.451149
C      3.768692   -1.189802   -0.848630
C     -5.644144    0.528093   -1.978609
H     -4.162091   -0.242797   -0.128164
H     -6.563445    3.200785    0.741993
H     -5.535999    3.331260    3.031079
H     -1.599106   -0.780210    3.970437
H     -2.450229    1.059716    5.388948
H     -1.914450   -2.159919    2.244439
H     -0.489343   -2.168579    0.536151
H     -2.692761   -1.756896   -0.323826
H      1.019952   -1.182918    1.931644
H     -0.076040    0.130299    2.403198
H      0.032782   -0.348647   -2.364088
H      0.270907   -1.867723   -1.503414
H      1.912484    0.558466   -1.353476
H      1.903665    0.953782    1.084035
H     -2.102112    1.160192    0.089414
H     -1.351338    1.316398   -1.485428
H      0.519198    2.328351   -0.490891
```

```
H     -0.267427    2.185611    1.084472
H      2.164924   -2.149950    0.092361
H      4.481408   -1.983773   -0.641115
H      4.139129   -0.327020   -1.402127
H     -5.853856   -0.487899   -1.617261
H     -4.575637    0.606993   -2.229013
H     -6.240312    0.725010   -2.871350
```

geom2 / super2

```
48
AGminus
C     -0.299088   -0.740805   -0.343058
C      0.628377    0.086397    0.359597
C      0.327574    1.466894    0.521520
C     -0.830241    1.994876   -0.002900
C     -1.745340    1.173298   -0.708213
C     -1.482695   -0.156077   -0.868667
O     -1.201374    3.295425    0.095522
C      1.801449   -0.539982    0.868110
C      1.949655   -1.895222    0.664435
C      0.970540   -2.614393   -0.045491
N     -0.118856   -2.070411   -0.540857
C      2.881499    0.198840    1.626365
C      4.184206    0.296536    0.833415
O      3.237006   -0.490133    2.818631
C      5.320120    0.992286    1.620355
N      3.992944    0.917101   -0.481718
C      5.190323    0.652540   -1.278664
C      6.483566    1.226897   -0.615849
C      6.038123    1.954280    0.670097
C      3.821361    2.370010   -0.377881
C      5.048888    3.050733    0.272344
C      7.513489    0.174452   -0.364908
C      8.768370    0.215929   -0.811536
C     -0.328254    4.185192    0.750883
H      1.014421    2.104138    1.067558
H     -2.646073    1.634824   -1.104838
H     -2.165745   -0.812299   -1.402118
H      2.821351   -2.413873    1.058455
H      1.100050   -3.685250   -0.208171
H      2.540960    1.214464    1.888936
H      4.471166   -0.748986    0.635187
H      2.435611   -0.673299    3.321616
H      6.007996    0.243203    2.030249
H      4.918164    1.549770    2.478838
H      5.043850    1.083351   -2.277745
H      5.276783   -0.434529   -1.414575
H      6.925948    1.986233   -1.280760
H      6.910957    2.396401    1.168688
H      2.904117    2.583296    0.183941
H      3.644462    2.746867   -1.393639
H      5.525336    3.757750   -0.420943
H      4.756478    3.622542    1.164066
H      7.191079   -0.688698    0.226716
H      9.481218   -0.577160   -0.600851
H      9.125658    1.053720   -1.410260
H     -0.793593    5.170805    0.695456
H      0.652614    4.219746    0.254969
H     -0.190508    3.909436    1.805990

48
AGplus
C     -0.303263   -0.742248   -0.335583
C      0.618709    0.085058    0.372478
C      0.336677    1.471706    0.507492
C     -0.827453    1.995050   -0.008497
C     -1.754712    1.168554   -0.691566
C     -1.491169   -0.161193   -0.853367
O     -1.186180    3.300074    0.074407
C      1.780864   -0.547696    0.905804
C      1.953478   -1.889892    0.653750
C      0.985922   -2.609186   -0.075152
N     -0.112871   -2.070227   -0.549764
C      2.807661    0.168418    1.750603
C      2.283736    0.613258    3.116734
O      3.308428    1.351259    1.139493
C      3.393527    1.242897    3.992685
N      1.593416   -0.467567    3.827548
C      0.872344    0.124160    4.952403
C      1.824410    0.868368    5.941936
C      3.259617    0.675671    5.407763
C      2.536854   -1.460474    4.351381
C      3.542509   -0.826736    5.342897
C      1.452428    2.304171    6.120709
C      1.216709    2.889708    7.294464
C     -0.320626    4.177991    0.757838
H      1.070734    2.110817    0.983919
H     -2.659528    1.627658   -1.081887
H     -2.176937   -0.818375   -1.382137
```

```
H       2.833205   -2.409571    1.031565
H       1.132212   -3.673670   -0.263953
H       3.646875   -0.534075    1.914725
H       1.511997    1.370530    2.915612
H       3.639919    1.130246    0.262013
H       3.308482    2.336304    3.988070
H       4.390031    1.006118    3.591585
H       0.324306   -0.675057    5.468172
H       0.117087    0.813608    4.549115
H       1.777698    0.380590    6.929034
H       3.974237    1.167649    6.080911
H       3.051953   -1.942119    3.511196
H       1.942749   -2.248166    4.832325
H       3.447818   -1.272955    6.342619
H       4.578079   -0.992967    5.015081
H       1.363350    2.901194    5.207135
H       0.947885    3.940213    7.370164
H       1.283771    2.329670    8.227110
H       0.664472    4.227696    0.274196
H      -0.190378    3.874058    1.806853
H      -0.790475    5.162360    0.723183

48
GminusGminus
C      -0.308877   -0.744913   -0.340418
C       0.612608    0.080675    0.365096
C       0.328570    1.463814    0.523447
C      -0.827207    1.997519   -0.004778
C      -1.746825    1.174861   -0.703942
C      -1.491511   -0.157975   -0.863050
O      -1.184918    3.299527    0.085231
C       1.788551   -0.540048    0.879739
C       1.960250   -1.887079    0.659197
C       0.984209   -2.610183   -0.056804
N      -0.114851   -2.076198   -0.543716
C       2.824475    0.269681    1.626207
C       3.685339    1.071743    0.639344
O       3.655787   -0.546116    2.433794
C       4.788764    0.238314   -0.053425
N       4.236878    2.293725    1.250672
C       4.739604    3.148545    0.172983
C       5.851155    2.450634   -0.668144
C       6.079676    1.060743   -0.039201
C       5.353431    1.988772    2.159084
C       6.500679    1.261644    1.417690
C       5.504590    2.385461   -2.120889
C       6.276857    2.838411   -3.109331
C      -0.307544    4.183528    0.758223
H       1.027450    2.099128    1.059107
H      -2.647678    1.635048   -1.102302
H      -2.183961   -0.805297   -1.395831
H       2.845167   -2.394155    1.035238
H       1.128771   -3.677320   -0.229591
H       2.311641    1.007642    2.265100
H       2.986883    1.437649   -0.128511
H       3.118450   -0.935403    3.133969
H       4.490743   -0.025238   -1.076449
H       4.961849   -0.704116    0.481245
H       5.120072    4.074392    0.623377
H       3.890474    3.429894   -0.467303
H       6.793453    3.013406   -0.571990
H       6.867048    0.537001   -0.597580
H       4.970449    1.384051    2.986011
H       5.693569    2.943006    2.581821
H       7.431833    1.843332    1.461503
H       6.705356    0.286844    1.880195
H       4.538013    1.936021   -2.371420
H       5.977531    2.765221   -4.152084
H       7.242024    3.301899   -2.903851
H       0.676127    4.213883    0.270463
H      -0.182367    3.894203    1.809741
H      -0.767786    5.170911    0.706527

48
GminusGplus
C      -0.300167   -0.741442   -0.341018
C       0.624134    0.087757    0.365363
C       0.332146    1.470605    0.513934
C      -0.830139    1.994143   -0.004792
C      -1.747128    1.171631   -0.705941
C      -1.483199   -0.158006   -0.867970
O      -1.196894    3.295355    0.094364
C       1.795869   -0.540879    0.883066
C       1.951976   -1.891525    0.655252
C       0.972923   -2.615127   -0.052764
N      -0.119522   -2.072511   -0.539493
C       2.864026    0.151876    1.708306
C       2.476977    0.282789    3.196404
O       3.250550    1.418937    1.191949
C       1.766484    1.600666    3.597673
N       3.649069    0.039444    4.056522
```

```
C      3.183160   -0.178668    5.424520
C      2.395826    1.043015    5.988018
C      2.410086    2.120490    4.886550
C      4.561906    1.188918    4.045820
C      3.866669    2.467995    4.571636
C      1.015594    0.677133    6.428979
C      0.508699    0.931284    7.635082
C     -0.363168    4.156962    0.837073
H      1.052872    2.098128    1.022101
H     -2.649153    1.631554   -1.101617
H     -2.166775   -0.814595   -1.400212
H      2.834759   -2.408288    1.029631
H      1.108921   -3.683883   -0.223374
H      3.738712   -0.520155    1.711772
H      1.801340   -0.564293    3.393138
H      3.519115    1.305295    0.273258
H      0.688039    1.435707    3.724595
H      1.895511    2.367081    2.824510
H      4.058767   -0.398351    6.049232
H      2.553731   -1.080212    5.433955
H      2.928252    1.458251    6.859095
H      1.873308    3.010957    5.240623
H      4.931955    1.332019    3.025225
H      5.427578    0.920189    4.665179
H      4.365842    2.854182    5.471218
H      3.896122    3.263247    3.814426
H      0.391852    0.156734    5.694814
H     -0.504425    0.644949    7.905809
H      1.098543    1.437505    8.399246
H      0.641860    4.222870    0.397089
H     -0.275785    3.821547    1.880401
H     -0.834605    5.140769    0.810307

48
GplusGminus
C     -0.294173   -0.739878   -0.355457
C      0.634840    0.086527    0.343842
C      0.325671    1.463794    0.523807
C     -0.834157    1.992660    0.004281
C     -1.742646    1.174772   -0.714381
C     -1.476107   -0.153002   -0.883189
O     -1.209043    3.290583    0.117572
C      1.820949   -0.531457    0.840647
C      1.940530   -1.894278    0.681307
C      0.955555   -2.616849   -0.018210
N     -0.121419   -2.072873   -0.540221
C      2.877028    0.254186    1.597165
C      3.919882    1.071963    0.775939
O      3.589566   -0.567242    2.487301
C      3.433812    1.874478   -0.449489
N      5.085304    0.234221    0.428950
C      6.209089    1.125252    0.134945
C      5.890151    2.086327   -1.051459
C      4.478739    1.720549   -1.560247
C      4.837315   -0.603761   -0.756524
C      4.493444    0.255652   -1.993578
C      6.020624    3.524364   -0.664696
C      6.767205    4.421628   -1.307374
C     -0.339875    4.170684    0.792303
H      1.011336    2.099497    1.074429
H     -2.643691    1.636875   -1.109600
H     -2.158499   -0.807668   -1.419502
H      2.791103   -2.414723    1.114007
H      1.071263   -3.693662   -0.149485
H      2.334484    0.995020    2.207555
H      4.299297    1.779007    1.530385
H      4.481661   -0.657335    2.101614
H      3.322868    2.936722   -0.190133
H      2.466267    1.523229   -0.826400
H      7.091105    0.509983   -0.084518
H      6.443194    1.697142    1.043515
H      6.588227    1.892721   -1.881639
H      4.220521    2.368742   -2.407728
H      4.032672   -1.307247   -0.527206
H      5.743111   -1.201616   -0.918728
H      5.227237    0.106329   -2.797251
H      3.510839   -0.023001   -2.399080
H      5.460666    3.841704    0.221212
H      6.826909    5.457605   -0.983825
H      7.350078    4.145230   -2.185802
H      0.642034    4.216892    0.298679
H     -0.203578    3.872759    1.841370
H     -0.808371    5.155522    0.755633

48
GplusGplus
C     -0.296104   -0.739938   -0.336878
C      0.631631    0.088563    0.368202
C      0.334869    1.473312    0.501547
C     -0.830694    1.993818   -0.009920
C     -1.753938    1.168340   -0.699334
```

```
C     -1.484068   -0.159307   -0.859441
O     -1.196492    3.295945    0.088110
C      1.792146   -0.545568    0.909533
C      1.949013   -1.892672    0.648231
C      0.975426   -2.612481   -0.067392
N     -0.121789   -2.070012   -0.542659
C      2.899072    0.111075    1.725846
C      2.838320    0.006370    3.273040
O      3.143577    1.459712    1.405693
C      2.560311   -1.374023    3.897324
N      1.974468    1.049332    3.857476
C      2.373907    1.222577    5.257378
C      2.233038   -0.102052    6.069133
C      1.646835   -1.162029    5.110776
C      0.551531    0.667139    3.832273
C      0.300463   -0.645340    4.607398
C      3.523539   -0.524382    6.694185
C      3.685215   -0.813472    7.984826
C     -0.335994    4.168842    0.785111
H      1.054080    2.110181    0.996080
H     -2.659937    1.624669   -1.090134
H     -2.166621   -0.820996   -1.386692
H      2.844397   -2.412091    0.988980
H      1.118483   -3.678007   -0.252225
H      3.807185   -0.452606    1.453272
H      3.863379    0.305900    3.543909
H      2.814175    1.969806    2.167436
H      3.500892   -1.841673    4.217285
H      2.065831   -2.058363    3.196627
H      1.759582    2.018540    5.697291
H      3.413499    1.578445    5.277851
H      1.494628    0.038350    6.874626
H      1.517923   -2.107686    5.653233
H      0.224274    0.580894    2.793838
H     -0.012113    1.505371    4.262733
H     -0.382340   -0.484293    5.452788
H     -0.167103   -1.395651    3.954781
H      4.388751   -0.589881    6.026648
H      4.646182   -1.120030    8.389776
H      2.852640   -0.749952    8.685369
H      0.648902    4.230131    0.302395
H     -0.204826    3.849877    1.829951
H     -0.811300    5.151090    0.763787
```

geom2 / super3

```
48
AGminus A1
C     -1.572497   -1.738831    1.729187
C     -0.480404   -0.864933    1.443156
C     -0.309220    0.299913    2.240842
C     -1.190078    0.583493    3.259660
C     -2.279150   -0.281063    3.535932
C     -2.458773   -1.409387    2.789885
O     -1.112810    1.668338    4.069596
C      0.381828   -1.232298    0.371413
C      0.114993   -2.407289   -0.298153
C     -0.992993   -3.193459    0.068144
N     -1.818718   -2.882207    1.042509
C      1.575735   -0.410229   -0.059987
C      1.374648    0.229000   -1.433417
O      2.734024   -1.222160   -0.207305
C      2.612338    1.020218   -1.918949
N      0.161807    1.051479   -1.495062
C     -0.121624    1.324206   -2.903649
C      1.052198    2.074921   -3.610938
C      2.126006    2.335298   -2.533764
C      0.338273    2.333524   -0.804854
C      1.485632    3.167644   -1.421953
C      1.579022    1.328385   -4.792671
C      1.669650    1.823168   -6.026730
C     -0.078897    2.595903    3.836851
H      0.525529    0.964240    2.046267
H     -2.948837   -0.015699    4.350020
H     -3.282478   -2.093182    2.978798
H      0.764996   -2.733514   -1.107583
H     -1.200543   -4.117987   -0.472358
H      1.785725    0.380497    0.679646
H      1.199252   -0.619332   -2.114832
H      2.858955   -1.733538    0.599951
H      3.180766    0.423651   -2.642350
H      3.295386    1.231472   -1.083385
H     -1.047630    1.910837   -2.963572
H     -0.323346    0.366325   -3.403086
H      0.697117    3.058483   -3.958677
H      2.970641    2.881123   -2.974865
H      0.512026    2.145538    0.261421
H     -0.620493    2.865048   -0.862560
H      1.112678    4.118512   -1.827265
H      2.243664    3.415689   -0.665977
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
H      1.903760    0.298612   -4.610719
H      2.061439    1.237818   -6.854617
H      1.349561    2.840780   -6.250401
H     -0.211606    3.395472    4.567688
H     -0.141935    3.017922    2.823366
H      0.910770    2.138611    3.977246

48
AGplus A2
C     -1.099500   -1.874892    1.898213
C     -1.144689   -0.625440    1.210717
C     -1.207289    0.575694    1.968295
C     -1.188133    0.528486    3.344063
C     -1.119512   -0.711853    4.026953
C     -1.083270   -1.878181    3.318273
O     -1.238357    1.617055    4.150997
C     -1.123467   -0.668421   -0.215159
C     -1.115632   -1.905016   -0.819797
C     -1.090088   -3.079405   -0.041978
N     -1.071774   -3.079436    1.270555
C     -1.079926    0.564157   -1.086749
C      0.225341    1.353511   -0.977667
O     -2.108257    1.499449   -0.784917
C      0.273935    2.543905   -1.965582
N      1.407479    0.497309   -1.117121
C      2.573352    1.269750   -0.693491
C      2.768941    2.564113   -1.545440
C      1.658453    2.562849   -2.617406
C      1.609889    0.075507   -2.506889
C      1.805892    1.287364   -3.449788
C      2.776171    3.802042   -0.709174
C      3.746155    4.715960   -0.709345
C     -1.288031    2.886625    3.540484
H     -1.312258    1.519023    1.445423
H     -1.107478   -0.698199    5.113914
H     -1.041940   -2.845231    3.813113
H     -1.112113   -1.983576   -1.906327
H     -1.079152   -4.053317   -0.533454
H     -1.194724    0.230054   -2.135515
H      0.263448    1.739180    0.051555
H     -2.958855    1.048167   -0.824025
H      0.063697    3.483680   -1.440782
H     -0.499141    2.440401   -2.741215
H      3.457667    0.622881   -0.761734
H      2.448741    1.520774    0.369453
H      3.732684    2.508421   -2.077012
H      1.761856    3.448401   -3.258466
H      0.759607   -0.542607   -2.820221
H      2.484931   -0.586971   -2.519112
H      2.794389    1.260625   -3.929038
H      1.059244    1.285047   -4.256021
H      1.916169    3.947095   -0.047097
H      3.703471    5.600988   -0.079692
H      4.624616    4.605188   -1.344958
H     -2.189932    3.000358    2.923686
H     -0.400866    3.063857    2.914944
H     -1.309765    3.617192    4.350877

48
GminusGminus B1
C     -1.242174   -2.090956    1.861076
C     -0.768331   -0.812519    1.449308
C     -1.639977    0.307625    1.515185
C     -2.931514    0.153214    1.971006
C     -3.402342   -1.118953    2.384774
C     -2.577025   -2.206584    2.331254
O     -3.839111    1.152561    2.065099
C      0.577371   -0.729962    0.985342
C      1.326393   -1.883622    0.959860
C      0.755486   -3.099669    1.388214
N     -0.479150   -3.216964    1.826477
C      1.151528    0.587184    0.514722
C      0.648888    0.911804   -0.899586
O      2.568758    0.585101    0.530713
C      1.392647    0.149688   -2.021228
N      0.622422    2.361947   -1.159474
C     -0.174896    2.588217   -2.366930
C      0.412513    1.855965   -3.611471
C      1.698689    1.144061   -3.143995
C      1.973936    2.895934   -1.390055
C      2.655539    2.203591   -2.594479
C     -0.575363    0.926218   -4.239560
C     -0.931818    0.948146   -5.524486
C     -3.443307    2.448822    1.656187
H     -1.285522    1.284873    1.201598
H     -4.426784   -1.196692    2.740408
H     -2.919154   -3.190236    2.643894
H      2.355605   -1.859577    0.610924
H      1.355045   -4.010391    1.362722
H      0.783776    1.394059    1.170070
H     -0.409300    0.609421   -0.911071
```

```
H       2.866211    0.517294    1.445833
H       0.789434   -0.692899   -2.383218
H       2.336539   -0.269612   -1.650742
H      -0.224435    3.670458   -2.543288
H      -1.202516    2.249137   -2.169022
H       0.705747    2.598364   -4.370903
H       2.152696    0.622212   -3.996989
H       2.558073    2.763973   -0.474882
H       1.868542    3.975586   -1.558005
H       2.901808    2.929846   -3.381393
H       3.596102    1.727233   -2.287134
H      -1.034939    0.184412   -3.578084
H      -1.655894    0.246787   -5.932034
H      -0.506513    1.676351   -6.215446
H      -3.149769    2.458581    0.597801
H      -2.610493    2.820601    2.267145
H      -4.311738    3.093379    1.796884

48
GminusGplus B2
C      -1.112343   -2.002302    2.086352
C      -0.981763   -0.800353    1.325337
C      -0.797197    0.430586    2.011140
C      -0.732699    0.456370    3.385639
C      -0.862566   -0.736033    4.140832
C      -1.048877   -1.928889    3.503470
O      -0.551023    1.578297    4.124401
C      -1.045223   -0.921151   -0.095066
C      -1.236806   -2.180182   -0.622939
C      -1.349277   -3.300649    0.222833
N      -1.291018   -3.229307    1.532906
C      -0.870262    0.223363   -1.075558
C       0.611992    0.564681   -1.335957
O      -1.584576    1.398137   -0.713439
C       1.221110    1.668268   -0.433910
N       0.825436    0.878632   -2.760281
C       2.261027    0.845589   -3.032399
C       3.054940    1.873572   -2.170491
C       2.015286    2.630784   -1.321880
C       0.312326    2.213486   -3.091278
C       1.025916    3.313536   -2.268749
C       4.119841    1.224654   -1.346934
C       5.403896    1.581605   -1.343620
C      -0.347521    2.791704    3.434975
H      -0.731644    1.340547    1.428784
H      -0.809734   -0.664693    5.224278
H      -1.151430   -2.860255    4.054563
H      -1.295725   -2.314771   -1.702257
H      -1.498319   -4.291053   -0.209289
H      -1.241487   -0.141098   -2.048222
H       1.157310   -0.377464   -1.169444
H      -2.511717    1.165707   -0.589252
H       1.854719    1.224626    0.345889
H       0.434206    2.244359    0.066810
H       2.407135    1.040935   -4.102775
H       2.623295   -0.175526   -2.844947
H       3.541494    2.612251   -2.827978
H       2.526605    3.378314   -0.700445
H      -0.768163    2.226562   -2.914066
H       0.461450    2.359154   -4.169124
H       1.555065    4.021809   -2.921368
H       0.298538    3.890533   -1.681674
H       3.803275    0.392077   -0.710169
H       6.140159    1.076892   -0.723231
H       5.763762    2.397729   -1.970165
H      -1.215065    3.051345    2.812106
H       0.547468    2.740478    2.798546
H      -0.207289    3.559681    4.197464

48
GplusGminus C1
C      -1.604174   -1.397507    1.696706
C      -0.316002   -0.852418    1.416492
C       0.259837    0.057135    2.347062
C      -0.429207    0.426500    3.480020
C      -1.721275   -0.095595    3.742213
C      -2.285600   -0.983939    2.873360
O       0.033023    1.290141    4.417274
C       0.329329   -1.272907    0.215529
C      -0.302071   -2.235944   -0.540026
C      -1.571560   -2.714339   -0.164333
N      -2.222336   -2.308089    0.903249
C       1.700178   -0.754800   -0.180952
C       1.790553    0.632092   -0.887408
O       2.388975   -1.682660   -0.980598
C       0.913853    1.789297   -0.363729
N       1.649716    0.484150   -2.349837
C       2.233488    1.669193   -2.980828
C       1.521683    2.978906   -2.521557
C       0.376090    2.560333   -1.574375
C       0.241010    0.384435   -2.767768
```

```
C     -0.563510    1.633496   -2.343817
C      2.472324    3.950670   -1.899852
C      2.618313    5.220640   -2.275835
C      1.298139    1.874064    4.207973
H      1.249158    0.461391    2.159282
H     -2.229026    0.227554    4.647410
H     -3.269551   -1.410009    3.052753
H      0.191875   -2.639904   -1.420026
H     -2.066082   -3.466351   -0.780834
H      2.273929   -0.648209    0.754576
H      2.848713    0.896549   -0.734393
H      2.405851   -1.293611   -1.875619
H      1.509014    2.462329    0.269317
H      0.064957    1.437625    0.234003
H      2.169698    1.548962   -4.069933
H      3.302893    1.702248   -2.730542
H      1.053804    3.469210   -3.390282
H     -0.160401    3.456812   -1.237391
H     -0.188091   -0.526195   -2.341674
H      0.240812    0.254055   -3.857358
H     -0.977118    2.154898   -3.217723
H     -1.412627    1.350560   -1.706214
H      3.092688    3.567994   -1.082664
H      3.325685    5.886846   -1.788711
H      2.030052    5.638339   -3.092691
H      1.319040    2.454858    3.274064
H      2.090414    1.112949    4.178299
H      1.472811    2.542906    5.052298

48
GplusGplus C2
C     -0.653043   -1.562464    2.100265
C     -1.088850   -0.825729    0.955040
C     -1.985923    0.260524    1.151738
C     -2.398482    0.610042    2.416134
C     -1.956664   -0.115291    3.550935
C     -1.112337   -1.174486    3.388669
O     -3.236889    1.639694    2.691533
C     -0.570821   -1.226952   -0.314850
C      0.255543   -2.333467   -0.332802
C      0.613916   -2.992416    0.856932
N      0.189445   -2.624943    2.043869
C     -0.853880   -0.581163   -1.666022
C      0.171333    0.440089   -2.226776
O     -2.131072   -0.001479   -1.783700
C      1.663902    0.060624   -2.199385
N     -0.053777    1.793397   -1.685058
C      0.557275    2.749669   -2.613201
C      2.086128    2.493289   -2.787294
C      2.460275    1.323850   -1.850248
C      0.575463    1.972383   -0.364650
C      2.100498    1.733043   -0.423295
C      2.461374    2.247158   -4.213148
C      3.416863    2.901344   -4.872351
C     -3.694516    2.420765    1.610458
H     -2.350986    0.792121    0.284809
H     -2.312551    0.194742    4.530230
H     -0.757242   -1.756338    4.235463
H      0.631860   -2.715863   -1.281367
H      1.275968   -3.858464    0.816608
H     -0.816034   -1.420658   -2.380527
H     -0.148332    0.501736   -3.279321
H     -1.978099    0.960521   -1.794207
H      1.977164   -0.316602   -3.181898
H      1.885043   -0.714797   -1.455325
H      0.370610    3.764190   -2.238530
H      0.040617    2.670204   -3.579930
H      2.647882    3.372921   -2.434503
H      3.536497    1.124050   -1.933748
H      0.097813    1.300219    0.351540
H      0.338407    2.992017   -0.033328
H      2.656732    2.636316   -0.137739
H      2.393936    0.939532    0.277937
H      1.894168    1.472046   -4.738472
H      3.653883    2.681373   -5.910066
H      3.997297    3.687794   -4.390095
H     -4.276600    1.818585    0.899577
H     -2.856598    2.895001    1.077893
H     -4.334627    3.193930    2.039005
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

C. Apéndice: Ficheros de entrada y salida de los ajustes de RDC

C.1. 8-FENILMENTOL (8PM) EN PELG

A continuación se muestran los ficheros empleados como entrada de los RDC experimentales de la asignación I empleados en este capítulo para el PELG. La asignación II es exactamente igual salvo que se intercambian los valores de RDC de los metilos Me9 y Me10.

C.1.1. FICHEROS DE ENTRADA

Metilenos promediados

Para el PELG. Asignación I

```
rdc_data {
#C1
4 23 113.5
#C2
3 22 114.3
#C3 ax
#2 20 54.9
#C3 eq
#2 21 54.9
#C4 ax
1 18 59.8
#C4 eq
1 19 59.8
#C5
6 26 103.8
#C6 ax
5 25 60.2
#C6 eq
5 24 60.2
#Me7
9 28 33.9
```

```
9 29 33.9
9 30 33.9
#Me pro-R
10 31 -13.0
10 32 -13.0
10 33 -13.0
#Me pro-S
11 34 -32.6
11 35 -32.6
11 36 -32.6
#orto
17 41 105.3
13 37 105.3
#meta
16 40 102.4
14 38 102.4
#para
15 39 -16.9
}
```

Metilenos no promediados

Para el PELG. Asignación I

```
rdc_data {
#C1
4 23 113.5
#C2
3 22 114.3
#C3 ax
#2 20 111.8
#C3 eq
#2 21 -2.0
#C4 ax
1 18 112.0
#C4 eq
1 19 7.7
#C5
6 26 103.8
#C6 ax
5 25 112.4
#C6 eq
5 24 8.1
#Me7
9 28 33.9
9 29 33.9
9 30 33.9
#Me pro-R
10 31 -13.0
10 32 -13.0
10 33 -13.0
#Me pro-S
11 34 -32.6
11 35 -32.6
11 36 -32.6
#orto
17 41 105.3
13 37 105.3
#meta
16 40 102.4
14 38 102.4
#para
15 39 -16.9
}
```

C.1.1. FICHEROS DE SALIDA DEL MSPIN . TENSOR DE ALINEAMIENTO CALCULADO PARA LA ASIGNACIONES II EN PELG.

```
Assignment I
Qc =0.048

Populations:
Anti 0%
G+ 38 %
G-HB 62 %

Alignment tensor
Axx=-0.00151405
Ayy=-0.00242062
Azz=0.00393467
(-0.424763,-0.480155,0.767481,)
(0.633415,0.448069,0.630888,)
(-0.646809,0.754112,0.113814,)
```

```
SVD condition number is 29.9315
Axial component Aa=0.00590201
rhombic component Ar=0.000906575
rhombicity R=0.153605
Asimmetry parameter etha=0.230407
GDO=0.00690491
Euler Angles
Set 1
(81.4174,40.3014,123.845)
Set 2
(-98.5826,139.699,-56.1545)
Grid points: 1024

Assignment II
Qc =0.023

Populations
%Anti=10%
%G+=13%
%G-HB=76%

Alignment tensor
Axx=-0.0016148
Ayy=-0.00214704
Azz=0.00376183
(-0.119333,-0.216328,0.969,)
(0.744014,0.62676,0.231549,)
(-0.657421,0.748581,0.0861579,)
SVD condition number is 20.9743
Axial component Aa=0.00564275
rhombic component Ar=0.000532241
rhombicity R=0.094323
Asimmetry parameter etha=0.141485
GDO=0.00654821
Euler Angles
Set 1
(83.4344,41.1035,99.1121)
Set 2
(-96.5656,138.897,-80.8879)
Grid points: 1024
```

C.2. 8-FENILMENTOL (8PM) EN PDMS

A continuación se muestran los ficheros empleados como entrada de los RDC experimentales de la asignación I empleados en este capítulo para el PDMS 200 kGy y PDMs 480 kGy. La asignación II es exactamente igual salvo que se intercambian los valores de RDC de los metilos Me9 y Me10.

C.2.1. FICHEROS DE ENTRADA

Metilenos promediados (semisuma):

- Para el PDMS 200 kGy. Asignación I

```
rdc_data {
#C1
4 23 16.4
#C2
3 22 17.7
#C3 ax
#2 20 3.3
#C3 eq
#2 21 3.3
#C4 ax
1 18 6.3
#C4 eq
1 19 6.3
#C5
6 26 16.7
#C6 ax
5 25 5.3
#C6 eq
5 24 5.3
```

```
#Me7
9 28 0.8
9 29 0.8
9 30 0.8
#Me pro-R
10 31 -1.7
10 32 -1.7
10 33 -1.7
#Me pro-S
11 34 -3.9
11 35 -3.9
11 36 -3.9
#ortho
17 41 11.5
13 37 11.5
#meta
16 40 11.6
14 38 11.6
#para
15 39 -5.7
}
```

- Para el PDMS 480 kGy. Asignación I

```
rdc_data {
#C1
4 23 20.1
#C2
3 22 21.0
#C3 ax
#2 20 4.8
#C3 eq
#2 21 4.8
#C4 ax
1 18 7.0
#C4 eq
1 19 7.0
#C5
6 26 18.4
#C6 ax
5 25 6.9
#C6 eq
5 24 6.9
#Me7
9 28 2.3
9 29 2.3
9 30 2.3
#Me pro-R
10 31 -1.6
10 32 -1.6
10 33 -1.6
#Me pro-S
11 34 -4.5
11 35 -4.5
11 36 -4.5
#orto
17 41 9.5
13 37 9.5
#meta
16 40 10.7
14 38 10.7
#para
15 39 -4.4
}
```

Metilenos sin promediar

- Para el PDMS 200 kGy. Asignación I

```
rdc_data {
#C1
4 23 16.4
#C2
3 22 17.7
#C3 ax
#2 20 10.3
#C3 eq
#2 21 -3.7
#C4 ax
1 18 13.6
#C4 eq
1 19 -0.9
#C5
6 26 16.7
#C6 ax
5 25 15.0
#C6 eq
```

```
5 24 -4.3
#Me7
9 28 0.8
9 29 0.8
9 30 0.8
#Me pro-R
10 31 -1.7
10 32 -1.7
10 33 -1.7
#Me pro-S
11 34 -3.9
11 35 -3.9
11 36 -3.9
#ortho
17 41 11.5
13 37 11.5
#meta
16 40 11.6
14 38 11.6
#para
15 39 -5.7
}
```

- Para el PDMS 480KGy. Asignación I

```
rdc_data {
#C1
4 23 20.1
#C2
3 22 21.0
#C3 ax
#2 20 13.6
#C3 eq
#2 21 -4.0
#C4 ax
1 18 15.0
#C4 eq
1 19 -0.9
#C5
6 26 18.4
#C6 ax
5 25 15.2
#C6 eq
5 24 -1.3
#Me7
9 28 2.3
9 29 2.3
9 30 2.3
#Me pro-R
10 31 -1.6
10 32 -1.6
10 33 -1.6
#Me pro-S
11 34 -4.5
11 35 -4.5
11 36 -4.5
#orto
17 41 9.5
13 37 9.5
#meta
16 40 10.7
14 38 10.7
#para
15 39 -4.4
}
```

C.2.2. Ficheros de salida del ajuste con RdcFit/python . Tensor de alineamiento calculado para las asignaciones I y II en PDMS.

Metilenos no promediados.

Asignación I, geometría ABD en PDMS-200.

```
('opening geometry :', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
('input file ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms200_1.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms200_1.c3n.axy.rdc', '
parsed')
True
final averaging matrix
[17, 41, 11.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
```

```
[13, 37, 11.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[16, 40, 11.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[14, 38, 11.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
####
('extra average indexes (in the self.rdcs matrix)', [])
PyRDC: Python RDC alignment tensor optimizer
Armando Navarro-Vázquez
Universidade de Vigo
0.1
('XYZ file = ', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
('RDC file = ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms200_1.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms200_1.c3n.axy.rdc')
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.127168
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1384
grid:   1 of  16,penalty= 0.127 ; best penalty=10000000000.000
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094069
         Iterations: 18
         Function evaluations: 2158
grid:   2 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.127
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094066
         Iterations: 20
         Function evaluations: 2417
grid:   3 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094073
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2262
grid:   4 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.126196
         Iterations: 15
         Function evaluations: 1762
grid:   5 of  16,penalty= 0.126 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094066
         Iterations: 17
         Function evaluations: 1950
grid:   6 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094068
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2410
grid:   7 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094066
         Iterations: 23
         Function evaluations: 2862
grid:   8 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094067
         Iterations: 23
         Function evaluations: 2472
grid:   9 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094066
         Iterations: 20
         Function evaluations: 2387
grid:  10 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.126808
         Iterations: 10
         Function evaluations: 1254
grid:  11 of  16,penalty= 0.127 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.127015
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1391
grid:  12 of  16,penalty= 0.127 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094068
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2571
grid:  13 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094138
         Iterations: 15
         Function evaluations: 1785
grid:  14 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.127347
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1396
grid:  15 of  16,penalty= 0.127 ; best penalty= 0.094
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.094066
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2137
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
grid:  16 of  16,penalty= 0.094 ; best penalty= 0.094
Computation State
('Penalty function: ', 'q')
('Adaptative Grid = ', False)
('Grid Points = ', 16)
('Bootstrapping = ', False)
('Optimize populations = ', True)
Initial populations
Conformer #  1 pop =    0.500
Conformer #  2 pop =    0.500
Conformer #  3 pop =    0.000
Final populations
Conformer #  1 pop =    1.000
Conformer #  2 pop =    0.000
Conformer #  3 pop =    0.000
Alignment tensor
[[  9.51838492e-05  -1.34010115e-04  -1.12006615e-04]
 [ -1.34010115e-04  -1.08664481e-04  -1.15189346e-04]
 [ -1.12006615e-04  -1.15189346e-04   1.34806320e-05]]
('GDO (*1.0e6)=', 403.5998366058536)
Ordered alignment tensor ( |Ax| < |Ay| < |Az| )
Ax = 7.741e-05
Ay = 1.845e-04
Az = -2.619e-04
Principal frame eigenvectors
X'= [ 0.194,-0.614, 0.765]
Y'= [-0.878, 0.239, 0.415]
Z'= [-0.437,-0.753,-0.493]
#####
Experimental and back calculated RDCs
 I    J    RDC(exp) RDC(calc) weight   std err
   4   23    16.40    15.86    1.000     1.50
   3   22    17.70    15.91    1.000     1.50
   1   18    13.60    14.83    1.000     1.50
   1   19    -0.90    -1.28    1.000     1.50
   6   26    16.70    15.90    1.000     1.50
   5   25    15.00    16.63    1.000     1.50
   5   24    -4.30    -5.03    1.000     1.50
   9   28     0.80     2.71    0.333     1.50
   9   29     0.80     2.71    0.333     1.50
   9   30     0.80     2.71    0.333     1.50
  10   31    -1.70    -0.72    0.333     1.50
  10   32    -1.70    -0.72    0.333     1.50
  10   33    -1.70    -0.72    0.333     1.50
  11   34    -3.90    -3.18    0.333     1.50
  11   35    -3.90    -3.18    0.333     1.50
  11   36    -3.90    -3.18    0.333     1.50
  17   41    11.50    11.67    0.500     1.50
  13   37    11.50    11.67    0.500     1.50
  16   40    11.60    11.30    0.500     1.50
  14   38    11.60    11.30    0.500     1.50
  15   39    -5.70    -5.62    1.000     1.50
####
#####
Experimental and back calculated distances
 I    J    distance(exp) distance(calc) weight   std err
####
#####
Experimental and back calculated jcouplings
('Equation: ', 'Karplus')
 I    J    jcoupling(exp) jcoupling(calc) weight   std err
####
Fitting scores
RMSD =    0.823 Hz
Cornilescu Q factor =    0.094
Cornilescu Q factor with experimental errors =    0.094
Cornilescu Q factor,<r3> averaged =    0.094
Cornilescu Q factor <r3> averaged, with experimental errors =    0.094
Chi^2 =    6.325
('Number of rdcs in input = ', 21)
('Number of rdcs for fit = ', 21)
('Number of non equivalent rdcs=', 13)
('n/Chi^2', 2.055209356221077)
('Number of parameters k =', 7)
AIC = Chi^2 +2k =   20.325
```

Asignación I, geometría ABD en PDMS-200.

```
('opening geometry :', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
('input file ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms200_2.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms200_2.c3n.axy.rdc', '
parsed')
True
final averaging matrix
[17, 41, 11.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[13, 37, 11.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[16, 40, 11.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[14, 38, 11.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
####
('extra average indexes (in the self.rdcs matrix)', [])
```

```
PyRDC: Python RDC alignment tensor optimizer
Armando Navarro-Vázquez
Universidade de Vigo
0.1
('XYZ file = ', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
('RDC file = ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms200_2.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms200_2.c3n.axy.rdc')
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105967
         Iterations: 13
         Function evaluations: 1575
grid:   1 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty=10000000000.000
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.106037
         Iterations: 12
         Function evaluations: 1565
grid:   2 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105947
         Iterations: 13
         Function evaluations: 1584
grid:   3 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105959
         Iterations: 12
         Function evaluations: 1469
grid:   4 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105947
         Iterations: 13
         Function evaluations: 1583
grid:   5 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105948
         Iterations: 13
         Function evaluations: 1580
grid:   6 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105947
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2648
grid:   7 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.106292
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1387
grid:   8 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.106346
         Iterations: 10
         Function evaluations: 1256
grid:   9 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105949
         Iterations: 15
         Function evaluations: 1759
grid:  10 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.106056
         Iterations: 10
         Function evaluations: 1235
grid:  11 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105952
         Iterations: 12
         Function evaluations: 1535
grid:  12 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105947
         Iterations: 16
         Function evaluations: 2049
grid:  13 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105964
         Iterations: 10
         Function evaluations: 1357
grid:  14 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.105947
         Iterations: 17
         Function evaluations: 2107
grid:  15 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.106018
         Iterations: 10
         Function evaluations: 1359
grid:  16 of  16,penalty= 0.106 ; best penalty= 0.106
Computation State
('Penalty function: ', 'q')
('Adaptative Grid = ', False)
('Grid Points = ', 16)
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
('Bootstrapping = ', False)
('Optimize populations = ', True)
Initial populations
Conformer #  1 pop =    0.500
Conformer #  2 pop =    0.500
Conformer #  3 pop =    0.000
Final populations
Conformer #  1 pop =    0.223
Conformer #  2 pop =    0.777
Conformer #  3 pop =    0.000
Alignment tensor
[[ -2.60016505e-05  -3.51506120e-04  -1.71640809e-04]
 [ -3.51506120e-04   2.05384259e-04  -3.58871942e-05]
 [ -1.71640809e-04  -3.58871942e-05  -1.79382608e-04]]
('GDO (*1.0e6)=', 758.5976410509055)
Ordered alignment tensor ( |Ax| < |Ay| < |Az| )
Ax = -6.825e-05
Ay = -3.998e-04
Az = 4.681e-04
Principal frame eigenvectors
X'= [-0.422,-0.438, 0.794]
Y'= [ 0.678, 0.429, 0.597]
Z'= [-0.602, 0.790, 0.116]
#####
Experimental and back calculated RDCs
 I    J    RDC(exp) RDC(calc) weight   std err
   4   23    16.40    15.33    1.000     1.50
   3   22    17.70    16.43    1.000     1.50
   1   18    13.60    15.70    1.000     1.50
   1   19    -0.90    -1.56    1.000     1.50
   6   26    16.70    14.78    1.000     1.50
   5   25    15.00    16.72    1.000     1.50
   5   24    -4.30    -4.54    1.000     1.50
   9   28     0.80     2.41    0.333     1.50
   9   29     0.80     2.41    0.333     1.50
   9   30     0.80     2.41    0.333     1.50
  10   31    -3.90    -3.57    0.333     1.50
  10   32    -3.90    -3.57    0.333     1.50
  10   33    -3.90    -3.57    0.333     1.50
  11   34    -1.70    -0.81    0.333     1.50
  11   35    -1.70    -0.81    0.333     1.50
  11   36    -1.70    -0.81    0.333     1.50
  17   41    11.50    11.82    0.500     1.50
  13   37    11.50    11.82    0.500     1.50
  16   40    11.60    11.41    0.500     1.50
  14   38    11.60    11.41    0.500     1.50
  15   39    -5.70    -5.36    1.000     1.50
####
#####
Experimental and back calculated distances
 I    J    distance(exp) distance(calc) weight   std err
####
#####
Experimental and back calculated jcouplings
('Equation: ', 'Karplus')
 I    J    jcoupling(exp) jcoupling(calc) weight   std err
####
Fitting scores
RMSD =    0.927 Hz
Cornilescu Q factor =    0.106
Cornilescu Q factor with experimental errors =    0.106
Cornilescu Q factor,<r3> averaged =    0.106
Cornilescu Q factor <r3> averaged, with experimental errors =    0.106
Chi^2 =    8.024
('Number of rdcs in input = ', 21)
('Number of rdcs for fit = ', 21)
('Number of non equivalent rdcs=', 13)
('n/Chi^2', 1.6201176583005021)
('Number of parameters k =', 7)
AIC = Chi^2 +2k =   22.024
```

Asignación I, geometría ABD en PDMS-480.

```
('opening geometry :', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
('input file ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms480_1.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms480_1.c3n.axy.rdc', '
parsed')
True
final averaging matrix
[17, 41, 9.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[13, 37, 9.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[16, 40, 10.7, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[14, 38, 10.7, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
####
('extra average indexes (in the self.rdcs matrix)', [])
PyRDC: Python RDC alignment tensor optimizer
Armando Navarro-Vázquez
Universidade de Vigo
0.1
('XYZ file = ', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
```

```
('RDC file = ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms480_1.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms480_1.c3n.axy.rdc')
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.168276
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1332
grid:   1 of  16,penalty= 0.168 ; best penalty=10000000000.000
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142069
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2153
grid:   2 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.168
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142070
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2639
grid:   3 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142069
         Iterations: 18
         Function evaluations: 2291
grid:   4 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142069
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2142
grid:   5 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142071
         Iterations: 24
         Function evaluations: 2657
grid:   6 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142070
         Iterations: 18
         Function evaluations: 2112
grid:   7 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142071
         Iterations: 22
         Function evaluations: 2494
grid:   8 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142069
         Iterations: 18
         Function evaluations: 2276
grid:   9 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142069
         Iterations: 22
         Function evaluations: 2600
grid:  10 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142072
         Iterations: 24
         Function evaluations: 3058
grid:  11 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.168239
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1322
grid:  12 of  16,penalty= 0.168 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142070
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2591
grid:  13 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142072
         Iterations: 17
         Function evaluations: 1956
grid:  14 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142072
         Iterations: 20
         Function evaluations: 2594
grid:  15 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.142069
         Iterations: 17
         Function evaluations: 2004
grid:  16 of  16,penalty= 0.142 ; best penalty= 0.142
Computation State
('Penalty function: ', 'q')
('Adaptative Grid = ', False)
('Grid Points = ', 16)
('Bootstrapping = ', False)
('Optimize populations = ', True)
Initial populations
Conformer #  1 pop =    0.500
Conformer #  2 pop =    0.500
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
Conformer #  3 pop =    0.000
Final populations
Conformer #  1 pop =    1.000
Conformer #  2 pop =    0.000
Conformer #  3 pop =    0.000
Alignment tensor
[[  1.61635529e-04  -1.38725198e-04  -4.66890670e-05]
 [ -1.38725198e-04  -2.11417681e-04  -9.23179248e-05]
 [ -4.66890670e-05  -9.23179248e-05   4.97821525e-05]]
('GDO (*1.0e6)=', 446.9832882247046)
Ordered alignment tensor ( |Ax| < |Ay| < |Az| )
Ax = 7.908e-05
Ay = 2.093e-04
Az = -2.884e-04
Principal frame eigenvectors
X'= [ 0.017,-0.310, 0.951]
Y'= [-0.951, 0.289, 0.111]
Z'= [-0.309,-0.906,-0.290]
#####
Experimental and back calculated RDCs
 I    J    RDC(exp) RDC(calc) weight   std err
   4   23    20.10    17.96    1.000     1.50
   3   22    21.00    17.43    1.000     1.50
   1   18    15.00    17.28    1.000     1.50
   1   19    -0.90    -1.47    1.000     1.50
   6   26    18.40    18.38    1.000     1.50
   5   25    15.20    18.16    1.000     1.50
   5   24    -1.30    -2.45    1.000     1.50
   9   28     2.30     4.15    0.333     1.50
   9   29     2.30     4.15    0.333     1.50
   9   30     2.30     4.15    0.333     1.50
  10   31    -1.60    -1.01    0.333     1.50
  10   32    -1.60    -1.01    0.333     1.50
  10   33    -1.60    -1.01    0.333     1.50
  11   34    -4.50    -4.05    0.333     1.50
  11   35    -4.50    -4.05    0.333     1.50
  11   36    -4.50    -4.05    0.333     1.50
  17   41     9.50    10.28    0.500     1.50
  13   37     9.50    10.28    0.500     1.50
  16   40    10.70     9.97    0.500     1.50
  14   38    10.70     9.97    0.500     1.50
  15   39    -4.40    -3.96    1.000     1.50
####
#####
Experimental and back calculated distances
 I    J    distance(exp) distance(calc) weight   std err
####
#####
Experimental and back calculated jcouplings
('Equation: ', 'Karplus')
 I    J    jcoupling(exp) jcoupling(calc) weight   std err
####
Fitting scores
RMSD =    1.349 Hz
Cornilescu Q factor =    0.142
Cornilescu Q factor with experimental errors =    0.142
Cornilescu Q factor,<r3> averaged =    0.142
Cornilescu Q factor <r3> averaged, with experimental errors =    0.142
Chi^2 =   16.993
('Number of rdcs in input = ', 21)
('Number of rdcs for fit = ', 21)
('Number of non equivalent rdcs=', 13)
('n/Chi^2', 0.7650278912920551)
('Number of parameters k =', 7)
AIC = Chi^2 +2k =   30.993
```

Asignación I, geometría ABD en PDMS-480.

```
('opening geometry :', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
('input file ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms480_2.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms480_2.c3n.axy.rdc', '
parsed')
True
final averaging matrix
[17, 41, 9.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[13, 37, 9.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[16, 40, 10.7, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[14, 38, 10.7, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
####
('extra average indexes (in the self.rdcs matrix)', [])
PyRDC: Python RDC alignment tensor optimizer
Armando Navarro-Vázquez
Universidade de Vigo
0.1
('XYZ file = ', '/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/geoms/b3lyp_ABD.xyz')
('RDC file = ',
'/Users/rsf/Documents/phm.rdcFit.rev57/ch2_noaver/pdms480_2.c3n.axy/temp.3conf.s.pdms480_2.c3n.axy.rdc')
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.146887
         Iterations: 12
```

```
         Function evaluations: 1541
grid:   1 of  16,penalty= 0.147 ; best penalty=10000000000.000
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.146974
         Iterations: 15
         Function evaluations: 1847
grid:   2 of  16,penalty= 0.147 ; best penalty= 0.147
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.146729
         Iterations: 12
         Function evaluations: 1550
grid:   3 of  16,penalty= 0.147 ; best penalty= 0.147
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145728
         Iterations: 20
         Function evaluations: 2378
grid:   4 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.147
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145730
         Iterations: 15
         Function evaluations: 1835
grid:   5 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145728
         Iterations: 16
         Function evaluations: 1920
grid:   6 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145728
         Iterations: 17
         Function evaluations: 2104
grid:   7 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145762
         Iterations: 16
         Function evaluations: 1929
grid:   8 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145730
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2342
grid:   9 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145728
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2271
grid:  10 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145729
         Iterations: 16
         Function evaluations: 1907
grid:  11 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145728
         Iterations: 18
         Function evaluations: 2152
grid:  12 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145731
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2338
grid:  13 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145729
         Iterations: 22
         Function evaluations: 2625
grid:  14 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145730
         Iterations: 19
         Function evaluations: 2340
grid:  15 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.145744
         Iterations: 17
         Function evaluations: 1963
grid:  16 of  16,penalty= 0.146 ; best penalty= 0.146
Computation State
('Penalty function: ', 'q')
('Adaptative Grid = ', False)
('Grid Points = ', 16)
('Bootstrapping = ', False)
('Optimize populations = ', True)
Initial populations
Conformer #  1 pop =    0.500
Conformer #  2 pop =    0.500
Conformer #  3 pop =    0.000
Final populations
Conformer #  1 pop =    0.137
Conformer #  2 pop =    0.863
Conformer #  3 pop =    0.000
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
Alignment tensor
[[  6.85315548e-05  -3.22590999e-04  -1.40933271e-04]
 [ -3.22590999e-04   7.22209543e-05  -3.11831470e-05]
 [ -1.40933271e-04  -3.11831470e-05  -1.40752509e-04]]
('GDO (*1.0e6)=', 647.5215430369433)
Ordered alignment tensor ( |Ax| < |Ay| < |Az| )
Ax = -7.139e-05
Ay = -3.330e-04
Az = 4.044e-04
Principal frame eigenvectors
X'= [-0.296,-0.487, 0.821]
Y'= [ 0.632, 0.545, 0.551]
Z'= [-0.716, 0.682, 0.146]
#####
Experimental and back calculated RDCs
 I    J    RDC(exp) RDC(calc) weight   std err
   4   23    20.10    17.44    1.000     1.50
   3   22    21.00    18.15    1.000     1.50
   1   18    15.00    17.68    1.000     1.50
   1   19    -0.90    -1.85    1.000     1.50
   6   26    18.40    17.22    1.000     1.50
   5   25    15.20    18.43    1.000     1.50
   5   24    -1.30    -1.45    1.000     1.50
   9   28     2.30     3.99    0.333     1.50
   9   29     2.30     3.99    0.333     1.50
   9   30     2.30     3.99    0.333     1.50
  10   31    -4.50    -4.57    0.333     1.50
  10   32    -4.50    -4.57    0.333     1.50
  10   33    -4.50    -4.57    0.333     1.50
  11   34    -1.60    -0.79    0.333     1.50
  11   35    -1.60    -0.79    0.333     1.50
  11   36    -1.60    -0.79    0.333     1.50
  17   41     9.50    10.50    0.500     1.50
  13   37     9.50    10.50    0.500     1.50
  16   40    10.70    10.19    0.500     1.50
  14   38    10.70    10.19    0.500     1.50
  15   39    -4.40    -3.87    1.000     1.50
####
#####
Experimental and back calculated distances
 I    J    distance(exp) distance(calc) weight   std err
####
#####
Experimental and back calculated jcouplings
('Equation: ', 'Karplus')
 I    J    jcoupling(exp) jcoupling(calc) weight   std err
####
Fitting scores
RMSD =    1.384 Hz
Cornilescu Q factor =    0.146
Cornilescu Q factor with experimental errors =    0.146
Cornilescu Q factor,<r3> averaged =    0.146
Cornilescu Q factor <r3> averaged, with experimental errors =    0.146
Chi^2 =   17.880
('Number of rdcs in input = ', 21)
('Number of rdcs for fit = ', 21)
('Number of non equivalent rdcs=', 13)
('n/Chi^2', 0.7270881535070473)
('Number of parameters k =', 7)
AIC = Chi^2 +2k =   31.880
```

C.3. DERIVADOS DEL 8-FENILMENTOL: PHQ 2 Y PHP 3

A continuación se muestran los ficheros empleados como entrada de los RDC experimentales de la asignación I empleados en este capítulo para ambos derivados. La asignación II es exactamente igual salvo que se intercambian los valores de RDC de los metilos Me9 y Me10.

C.3.1. FICHEROS DE ENTRADA

Fichero 1. PHQ: asignación I, metilenos no promediados.

```
rdc_data {
#C1-H1, menthol
```

```
18 42 13.4
#C2-H2, menthol
23 50 13.4
#C3-H3, menthol
22 48 14.1
22 49 -6.9
#C4-H4, menthol
21 46 -19.15
21 47 12.86
#C5-H5, menthol
20 45 11.4
#C6-H6, menthol
19 43 -4.15
19 44 9.16
#C7-H7,CH3 menthol
24 51 -5.5
24 52 -5.5
24 53 -5.5
#C9-H9, ch3 ProR
33 62 0.1
33 63 0.1
33 64 0.1
#C10-H10 , ch3 ProS
26 54 -1.2
26 55 -1.2
26 56 -1.2
#C12/16-H12/16, ph
28 57 5.4
32 61 5.4
#C13/15-H13/15, ph
29 58 5.4
31 60 5.4
#C14-H14, ph
30 59 -16.2
#C24-H14, quinolina
#10 38 1.7
#C25-H25, quinolina
#9 37 -10.2
#C26-H26, quinolina
#3 35 4.0
#C27-H27, quinolina
#2 34 -7.6
#C29-H29, quinolina
#6 36 2.4
#C33-H33, ch3 quinolina
#14 39 8.6
#14 40 8.6
#14 41 8.6
}
```

Fichero 2. PHQ: asignación I, metilenos promediados.

```
rdc_data {
#C1
18 42 13.4
#C2
23 50 13.4
#C3 ax
22 48 3.6
#C3 eq
22 49 3.6
#C4 ax
21 46 -3.1
#C4 eq
21 47 -3.1
#C5
20 45 11.4
#C6 ax
19 43 2.5
#C6 eq
19 44 2.5
#Me7
24 51 -5.5
24 52 -5.5
24 53 -5.5
#Me pro-R
33 62 0.1
33 63 0.1
33 64 0.1
#Me pro-S
26 54 -1.2
26 55 -1.2
26 56 -1.2
#orto
28 57 5.4
32 61 5.4
#meta
29 58 5.4
31 60 5.4
#para
```

```
30 59 -16.2
}
```

Fichero 3. PHP: asignación I, metilenos promediados

```
rdc_data {
#C1
14 36 12.0
#C2
19 44 8.9
#C3
18 42 1.0
18 43 1.0
#C4
17 40 -3.6
17 41 -3.6
#C5
16 39 7.4
#C6
15 37 0.9
15 38 0.9
#C7
20 45 -3.7
20 46 -3.7
20 47 -3.7
#C9
29 56 -0.9
29 57 -0.9
29 58 -0.9
#C10
22 48 -2.3
22 49 -2.3
22 50 -2.3
#C12
24 51 4.2
28 55 4.2
#C13
25 52 4.1
27 54 4.1
#C14
26 53 -14.7
#C21
#1 30 -4.3
#C23
#6 32 -2.9
#C24
#5 31 -5.7
#C31
#10 33 5.5
#10 34 5.5
#10 35 5.5
}
```

C.3.2. FICHEROS DE SALIDA DEL AJUSTE CON RDCFIT/PYTHON.

Archivo 1. PHQ, ABD, asignación II, metilenos promediados

```
opening geometry : /Users/rsf/Documents/phQ.rdcFit.rev60/geoms/phq_ABDsZ.xyz
input file  /Users/rsf/Documents/phQ.rdcFit.rev60/ch2_aver/phq_aver_y_2/temp.3conf.s.phq_aver_y_2.rdc
parsed
True
final averaging matrix
[22, 48, 3.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[22, 49, 3.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[21, 46, -3.1, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[21, 47, -3.1, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[19, 43, 2.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[19, 44, 2.5, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[28, 57, 5.4, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[32, 61, 5.4, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[29, 58, 5.4, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[31, 60, 5.4, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
####
extra average indexes (in the self.rdcs matrix) []
PyRDC: Python RDC alignment tensor optimizer
Armando Navarro-VÃ¡zquez
Universidade de Vigo
0.1
XYZ file =  /Users/rsf/Documents/phQ.rdcFit.rev60/geoms/phq_ABDsZ.xyz
RDC file =  /Users/rsf/Documents/phQ.rdcFit.rev60/ch2_aver/phq_aver_y_2/temp.3conf.s.phq_aver_y_2.rdc
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.055948
```

```
         Iterations: 35
         Function evaluations: 4218
grid:   1 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty=10000000000.000
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.055948
         Iterations: 33
         Function evaluations: 3942
grid:   2 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.055948
         Iterations: 37
         Function evaluations: 4155
grid:   3 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.057388
         Iterations: 25
         Function evaluations: 2719
grid:   4 of  16,penalty= 0.057 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.056002
         Iterations: 26
         Function evaluations: 2911
grid:   5 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.055949
         Iterations: 38
         Function evaluations: 4259
grid:   6 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.056009
         Iterations: 25
         Function evaluations: 2928
grid:   7 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.055964
         Iterations: 30
         Function evaluations: 3585
grid:   8 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.217670
         Iterations: 30
         Function evaluations: 3699
grid:   9 of  16,penalty= 0.218 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.056136
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1483
grid:  10 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.055950
         Iterations: 33
         Function evaluations: 3540
grid:  11 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.120427
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2633
grid:  12 of  16,penalty= 0.120 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.056400
         Iterations: 25
         Function evaluations: 3102
grid:  13 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.120432
         Iterations: 18
         Function evaluations: 2156
grid:  14 of  16,penalty= 0.120 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.055986
         Iterations: 51
         Function evaluations: 5786
grid:  15 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.056061
         Iterations: 25
         Function evaluations: 2959
grid:  16 of  16,penalty= 0.056 ; best penalty= 0.056
Computation State
Penalty function:  q
Adaptative Grid =  False
Grid Points =  16
Bootstrapping =  False
Optimize populations =  True
Initial populations
Conformer #  1 pop =    0.330
Conformer #  2 pop =    0.330
Conformer #  3 pop =    0.340
Final populations
Conformer #  1 pop =    0.215
Conformer #  2 pop =    0.742
```

```
Conformer #  3 pop =    0.043
Alignment tensor
[[  2.80462286e-04  -6.10378845e-05  -8.46796675e-05]
 [ -6.10378845e-05  -4.59142213e-04  -1.69113897e-05]
 [ -8.46796675e-05  -1.69113897e-05   1.78679928e-04]]
GDO (*1.0e6)= 718.082562795
Ordered alignment tensor ( |Ax| < |Ay| < |Az| )
Ax = 1.341e-04
Ay = 3.309e-04
Az = -4.650e-04
Principal frame eigenvectors
X'= [-0.476, 0.074,-0.876]
Y'= [ 0.875,-0.057,-0.480]
Z'= [-0.086,-0.996,-0.037]
#####
Experimental and back calculated RDCs
 I    J    RDC(exp) RDC(calc) weight   std err
  18   42    13.40    12.44    1.000     1.50
  23   50    13.40    14.12    1.000     1.50
  22   48     3.60     3.14    0.500     1.50
  22   49     3.60     3.14    0.500     1.50
  21   46    -3.10    -3.70    0.500     1.50
  21   47    -3.10    -3.70    0.500     1.50
  20   45    11.40    11.77    1.000     1.50
  19   43     2.50     2.65    0.500     1.50
  19   44     2.50     2.65    0.500     1.50
  24   51    -5.50    -4.83    0.333     1.50
  24   52    -5.50    -4.83    0.333     1.50
  24   53    -5.50    -4.83    0.333     1.50
  33   62    -1.20    -1.43    0.333     1.50
  33   63    -1.20    -1.43    0.333     1.50
  33   64    -1.20    -1.43    0.333     1.50
  26   54     0.10     0.14    0.333     1.50
  26   55     0.10     0.14    0.333     1.50
  26   56     0.10     0.14    0.333     1.50
  28   57     5.40     5.56    0.500     1.50
  32   61     5.40     5.56    0.500     1.50
  29   58     5.40     5.42    0.500     1.50
  31   60     5.40     5.42    0.500     1.50
  30   59   -16.20   -16.09    1.000     1.50
####
#####
Experimental and back calculated distances
 I    J    distance(exp) distance(calc) weight   std err
####
#####
Experimental and back calculated jcouplings
Equation:  Karplus
 I    J    jcoupling(exp) jcoupling(calc) weight   std err
####
Fitting scores
RMSD =    0.344 Hz
Cornilescu Q factor =    0.056
Cornilescu Q factor with experimental errors =    0.056
Cornilescu Q factor,<r3> averaged =    0.056
Cornilescu Q factor <r3> averaged, with experimental errors =    0.056
Chi^2 =    1.211
Number of rdcs in input =  23
Number of rdcs for fit =  23
Number of non equivalent rdcs= 12
n/Chi^2 9.91057516908
Number of parameters k = 7
AIC = Chi^2 +2k =   15.211
```

Archivo 2. PHP, ABD=AB, asignacion II, metilenos promediados

```
opening geometry : /Users/rsf/Documents/phP.rdcFit.rev60/geoms/php_ABsZ.xyz
input file  /Users/rsf/Documents/phP.rdcFit.rev60/ch2_aver/php_aver_2/temp.2conf.s.php_aver_2.rdc  parsed
True
final averaging matrix
[18, 42, 1.0, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[18, 43, 1.0, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[17, 40, -3.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[17, 41, -3.6, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[15, 37, 0.9, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[15, 38, 0.9, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[24, 51, 4.2, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[28, 55, 4.2, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[25, 52, 4.1, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
[27, 54, 4.1, 0.0, 0.5, 1.5, 179.99648534683521]
####
extra average indexes (in the self.rdcs matrix) []
PyRDC: Python RDC alignment tensor optimizer
Armando Navarro-VÃ¡zquez
Universidade de Vigo
0.1
XYZ file =  /Users/rsf/Documents/phP.rdcFit.rev60/geoms/php_ABsZ.xyz
RDC file =  /Users/rsf/Documents/phP.rdcFit.rev60/ch2_aver/php_aver_2/temp.2conf.s.php_aver_2.rdc
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160655
```

```
         Iterations: 24
         Function evaluations: 2360
grid:   1 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty=10000000000.000
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160649
         Iterations: 14
         Function evaluations: 1478
grid:   2 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160652
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2105
grid:   3 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160653
         Iterations: 14
         Function evaluations: 1596
grid:   4 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160649
         Iterations: 15
         Function evaluations: 1599
grid:   5 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.264121
         Iterations: 20
         Function evaluations: 2396
grid:   6 of  16,penalty= 0.264 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.247444
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2303
grid:   7 of  16,penalty= 0.247 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160654
         Iterations: 20
         Function evaluations: 2100
grid:   8 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160650
         Iterations: 26
         Function evaluations: 2689
grid:   9 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.619208
         Iterations: 11
         Function evaluations: 1282
grid:  10 of  16,penalty= 0.619 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160649
         Iterations: 10
         Function evaluations: 1159
grid:  11 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.240483
         Iterations: 15
         Function evaluations: 1639
grid:  12 of  16,penalty= 0.240 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160654
         Iterations: 21
         Function evaluations: 2156
grid:  13 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160651
         Iterations: 30
         Function evaluations: 3367
grid:  14 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.160650
         Iterations: 17
         Function evaluations: 1758
grid:  15 of  16,penalty= 0.161 ; best penalty= 0.161
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.240228
         Iterations: 17
         Function evaluations: 1860
grid:  16 of  16,penalty= 0.240 ; best penalty= 0.161
Computation State
Penalty function:  q
Adaptative Grid =  False
Grid Points =  16
Bootstrapping =  False
Optimize populations =  True
Initial populations
Conformer #  1 pop =    0.500
Conformer #  2 pop =    0.500
Final populations
Conformer #  1 pop =    0.157
Conformer #  2 pop =    0.843
Alignment tensor
```

```
[[  2.30130673e-04   7.39302867e-05   6.94280026e-06]
 [  7.39302867e-05  -3.48459215e-05  -2.27544167e-04]
 [  6.94280026e-06  -2.27544167e-04  -1.95284751e-04]]
GDO (*1.0e6)= 557.078505494
Ordered alignment tensor ( |Ax| < |Ay| < |Az| )
Ax = 1.023e-04
Ay = 2.580e-04
Az = -3.603e-04
Principal frame eigenvectors
X'= [ 0.390,-0.727, 0.565]
Y'= [ 0.917, 0.362,-0.167]
Z'= [-0.083, 0.584, 0.808]
#####
Experimental and back calculated RDCs
 I    J    RDC(exp) RDC(calc) weight   std err
  14   36    12.00     9.14    1.000     1.50
  19   44     8.90    10.29    1.000     1.50
  18   42     1.00     1.71    0.500     1.50
  18   43     1.00     1.71    0.500     1.50
  17   40    -3.60    -3.69    0.500     1.50
  17   41    -3.60    -3.69    0.500     1.50
  16   39     7.40     8.19    1.000     1.50
  15   37     0.90     1.58    0.500     1.50
  15   38     0.90     1.58    0.500     1.50
  20   45    -3.70    -4.14    0.333     1.50
  20   46    -3.70    -4.14    0.333     1.50
  20   47    -3.70    -4.14    0.333     1.50
  29   56    -2.30    -2.03    0.333     1.50
  29   57    -2.30    -2.03    0.333     1.50
  29   58    -2.30    -2.03    0.333     1.50
  22   48    -0.90     0.61    0.333     1.50
  22   49    -0.90     0.61    0.333     1.50
  22   50    -0.90     0.61    0.333     1.50
  24   51     4.20     4.62    0.500     1.50
  28   55     4.20     4.62    0.500     1.50
  25   52     4.10     4.35    0.500     1.50
  27   54     4.10     4.35    0.500     1.50
  26   53   -14.70   -14.53    1.000     1.50
####
#####
Experimental and back calculated distances
 I    J    distance(exp) distance(calc) weight   std err
####
#####
Experimental and back calculated jcouplings
Equation:  Karplus
 I    J    jcoupling(exp) jcoupling(calc) weight   std err
####
Fitting scores
RMSD =    0.795 Hz
Cornilescu Q factor =    0.161
Cornilescu Q factor with experimental errors =    0.161
Cornilescu Q factor,<r3> averaged =    0.162
Cornilescu Q factor <r3> averaged, with experimental errors =    0.162
Chi^2 =    6.459
Number of rdcs in input =  23
Number of rdcs for fit =  23
Number of non equivalent rdcs= 12
n/Chi^2 1.85798878034
Number of parameters k = 6
AIC = Chi^2 +2k =   18.459
```

C.4. OCTAHIDROFENANTRENODIONA (BBC3 4)

C.4.1. FICHEROS DE ENTRADA

```
rdc_data {
#C1  H1
3    49   -14.28
#C2  H2
4    50   -2.56
#C4  H4
12   61   10.32
#C5  H5
13   62   -8.95
#C7  H7
5    51   -3.13
#C8  H8
6    52   -11.65
#C9  H9
1    48   -2.75
```

```
#C11 H11
7    53   -6.25
7    54   -6.25
#C12 H12
8    55   -8.86
8    56   -8.86
#C13 H13
9    57   -0.2
9    58   -0.2
#C14 H14
10   59   -6.15
10   60   -6.15
}
```

C.4.2. FICHEROS DE SALIDA DEL MSPIN

Configuración RRRR

```
Alignment tensor
A'x=-2.498e-05
A'y=-1.424e-04
A'z= 1.674e-04
Saupe tensor
S'x=-3.747e-05
S'y=-2.136e-04
S'z= 2.511e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=(-0.155, 0.925,-0.348)
e[y]=( 0.493, 0.378, 0.784)
e[z]=( 0.856,-0.050,-0.514)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[ 8.751e-05,-3.010e-05,-1.301e-04]
[-3.010e-05,-4.124e-05,-2.982e-05]
[-1.301e-04,-2.982e-05,-4.627e-05]

SVD condition number is 8.004e+00
Axial component Aa = 2.511e-04
Rhombic component Ar = 1.175e-04
rhombicity R = 4.677e-01
Asimmetry parameter etha =7.016e-01
GDO = 3.237e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(-174.4,-58.9,107.5)
Set 2
(5.6,238.9,-72.5)
```

Configuración RRSR

```
Alignment tensor
A'x=-5.958e-05
A'y=-1.764e-04
A'z= 2.360e-04
Saupe tensor
S'x=-8.938e-05
S'y=-2.646e-04
S'z= 3.540e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=( 0.879,-0.432,-0.202)
e[y]=( 0.409, 0.901,-0.146)
e[z]=( 0.245, 0.046, 0.969)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[-6.147e-05,-3.976e-05,7.705e-05]
[-3.976e-05,-1.537e-04,2.854e-05]
[ 7.705e-05,2.854e-05,2.152e-04]

SVD condition number is 4.632e+00
Axial component Aa = 3.540e-04
Rhombic component Ar = 1.168e-04
rhombicity R = 3.300e-01
Asimmetry parameter etha =4.951e-01
GDO = 4.331e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(2.7,-14.2,25.0)
Set 2
(-177.3,194.2,-155.0)
```

Configuración RSRR

```
Alignment tensor
A'x=-5.967e-05
A'y=-3.685e-04
A'z= 4.282e-04
Saupe tensor
S'x=-8.950e-05
S'y=-5.527e-04
S'z= 6.422e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=(-0.180,-0.760, 0.624)
e[y]=( 0.857,-0.433,-0.279)
e[z]=( 0.482, 0.485, 0.730)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[-1.732e-04,2.287e-04,2.454e-04]
[ 2.287e-04,-2.699e-06,1.354e-04]
[ 2.454e-04,1.354e-04,1.759e-04]

SVD condition number is 4.719e+00
Axial component Aa = 6.422e-04
Rhombic component Ar = 3.088e-04
rhombicity R = 4.809e-01
Asimmetry parameter etha =7.213e-01
GDO = 8.325e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(33.6,-28.8,101.9)
Set 2
(-146.4,208.8,-78.1)
```

Configuración RSSR, confórmero a

```
Alignment tensor
A'x= 2.406e-04
A'y= 2.887e-04
A'z=-5.294e-04
Saupe tensor
S'x= 3.609e-04
S'y= 4.331e-04
S'z=-7.940e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=( 0.151, 0.978, 0.142)
e[y]=(-0.637,-0.014, 0.771)
e[z]=( 0.756,-0.207, 0.621)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[-1.802e-04,1.209e-04,-3.851e-04]
[ 1.209e-04,2.077e-04,9.837e-05]
[-3.851e-04,9.837e-05,-2.750e-05]

SVD condition number is 1.170e+01
Axial component Aa = -7.940e-04
Rhombic component Ar = -4.811e-05
rhombicity R = 6.059e-02
Asimmetry parameter etha =9.088e-02
GDO = 9.188e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(-18.4,-49.1,-76.7)
Set 2
(161.6,229.1,103.3)
```

Configuración RSSR, confórmero b

```
Alignment tensor
A'x= 4.501e-05
A'y= 9.232e-05
A'z=-1.373e-04
Saupe tensor
S'x= 6.752e-05
S'y= 1.385e-04
S'z=-2.060e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=( 0.019,-0.435, 0.900)
e[y]=( 0.909,-0.367,-0.196)
e[z]=( 0.416, 0.822, 0.388)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[ 5.256e-05,-7.816e-05,-3.791e-05]
[-7.816e-05,-7.188e-05,-5.483e-05]
[-3.791e-05,-5.483e-05,1.932e-05]

SVD condition number is 4.699e+00
Axial component Aa = -2.060e-04
```

```
Rhombic component Ar = -4.731e-05
rhombicity R = 2.297e-01
Asimmetry parameter etha =3.445e-01
GDO = 2.448e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(64.7,-24.6,88.8)
Set 2
(-115.3,204.6,-91.2)
```

Configuración RSSR, ambos confórmeros, ajuste con tensor único

```
Quality factors for all conformers in solution 1
Conformer<Q>     Highest Q        Lowest Q
1        0.833282 1.11945e-275     1.25251e-312
2        1.24994  1.11945e-275     1.25251e-312


Conformational averaged solution
Alignment tensor
A'x= 2.412e-04
A'y= 2.887e-04
A'z=-5.299e-04
Saupe tensor
S'x= 3.618e-04
S'y= 4.330e-04
S'z=-7.948e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=( 0.150, 0.978, 0.144)
e[y]=(-0.637,-0.016, 0.771)
e[z]=( 0.756,-0.207, 0.620)
Alignment tensor in laboratory coordinates:
[-1.807e-04,1.213e-04,-3.852e-04]
[ 1.213e-04,2.081e-04,9.848e-05]
[-3.852e-04,9.848e-05,-2.737e-05]
SVD condition number is 1.170e+01
Axial component Aa = -7.948e-04
Rhombic component Ar = -4.752e-05
rhombicity R = 5.979e-02
Asimmetry parameter etha =8.968e-02
GDO = 9.196e-04
Euler Angles (degrees)
Set 1
(-18.5,-49.2,-76.8)
Set 2
(161.5,229.2,103.2)
Grid points: 64
```

Configuración SRSR

```
Alignment tensor
A'x= 1.460e-04
A'y= 2.550e-04
A'z=-4.010e-04
Saupe tensor
S'x= 2.190e-04
S'y= 3.825e-04
S'z=-6.015e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=( 0.315, 0.903, 0.292)
e[y]=(-0.054,-0.290, 0.955)
e[z]=( 0.947,-0.317,-0.043)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[-3.447e-04,1.661e-04,1.656e-05]
[ 1.661e-04,1.002e-04,-3.764e-05]
[ 1.656e-05,-3.764e-05,2.445e-04]

SVD condition number is 4.690e+00
Axial component Aa = -6.015e-04
Rhombic component Ar = -1.090e-04
rhombicity R = 1.813e-01
Asimmetry parameter etha =2.719e-01
GDO = 7.073e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(-97.7,-71.3,-9.7)
Set 2
(82.3,251.3,170.3)
Grid points: 8
```

Configuración SSRR

```
Alignment tensor
A'x= 1.058e-04
```

```
A'y= 1.573e-04
A'z=-2.631e-04
Saupe tensor
S'x= 1.588e-04
S'y= 2.359e-04
S'z=-3.947e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=( 0.111, 0.811, 0.574)
e[y]=(-0.264,-0.533, 0.804)
e[z]=( 0.958,-0.241, 0.155)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[-2.293e-04,9.234e-05,-6.561e-05]
[ 9.234e-05,9.905e-05,-8.294e-06]
[-6.561e-05,-8.294e-06,1.303e-04]

SVD condition number is 6.231e+00
Axial component Aa = -3.947e-04
Rhombic component Ar = -5.145e-05
rhombicity R = 1.303e-01
Asimmetry parameter etha =1.955e-01
GDO = 4.601e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(-57.3,-73.4,-67.1)
Set 2
(122.7,253.4,112.9)
Grid points: 8
```

Configuración SSSR

```
Alignment tensor
A'x= 1.397e-04
A'y= 2.787e-04
A'z=-4.185e-04
Saupe tensor
S'x= 2.096e-04
S'y= 4.181e-04
S'z=-6.277e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=(-0.315, 0.257, 0.913)
e[y]=( 0.005,-0.962, 0.273)
e[z]=( 0.949, 0.091, 0.302)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[-3.629e-04,-4.878e-05,-1.599e-04]
[-4.878e-05,2.638e-04,-5.176e-05]
[-1.599e-04,-5.176e-05,9.909e-05]

SVD condition number is 8.150e+00
Axial component Aa = -6.277e-04
Rhombic component Ar = -1.390e-04
rhombicity R = 2.214e-01
Asimmetry parameter etha =3.322e-01
GDO = 7.445e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(16.7,-71.6,179.0)
Set 2
(-163.3,251.6,-1.0)
Grid points: 8
```

Configuración SRRR

```
Alignment tensor
A'x= 1.431e-04
A'y= 3.184e-04
A'z=-4.614e-04
Saupe tensor
S'x= 2.146e-04
S'y= 4.775e-04
S'z=-6.922e-04
Alignment tensor eigenvectors
e[x]=(-0.361,-0.211, 0.909)
e[y]=( 0.932,-0.056, 0.357)
e[z]=(-0.025, 0.976, 0.217)

Alignment tensor in laboratory coordinates:
[ 2.951e-04,5.516e-06,6.161e-05]
[ 5.516e-06,-4.322e-04,-1.313e-04]
[ 6.161e-05,-1.313e-04,1.371e-04]

SVD condition number is 6.868e+00
Axial component Aa = -6.922e-04
Rhombic component Ar = -1.753e-04
rhombicity R = 2.533e-01
```

```
Asimmetry parameter etha =3.799e-01
GDO = 8.276e-04

Euler Angles (degrees)
Set 1
(77.5,1.4,111.1)
Set 2
(-102.5,178.6,-68.9)
```

C.5. RETRORSINA (RTRO 5)

C.5.1. FICHEROS DE ENTRADA

```
rdc_data {
#CH 2
8 26 8.2
#CH2 3
9   27 -3.1
9   28 -3.1
#CH2 5
10   29 -2.5
10   30 -2.5
#CH2 6
11  31 -1.5
11  32 -1.5
#CH 7
12   33 -0.5
#CH 8
13 34  -4.5
#CH2 9
14 35 2.3
14 36 2.3
#CH 13
17 37 -1.9
#CH2 14
18 38  -2.9
18 39  -2.9
#CH2 18
#21  40 -2.6
#21  41 -2.6
#CH3 19
22   42 1.5
22   43 1.5
22   44 1.5
#CH 20
23   45 -3.6
#CH3 21
24   46 -2.1
24   47 -2.1
24   48 -2.1
}
```

C.5.2. FICHEROS DE SALIDA

```
solving:  retrorsine_RRRS-out-aligned_2.xyz
True
final averaging matrix
[19, 45, -3.05, -3.8766276549121246, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[19, 46, -3.05, -3.8766276549121246, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[14, 37, -2.49, -2.9067804623441313, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[14, 38, -2.49, -2.9067804623441313, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[9, 31, -1.49, -1.2216913755476839, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[9, 32, -1.49, -1.2216913755476839, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[7, 28, -2.92, -2.7815976003001084, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[7, 29, -2.92, -2.7815976003001084, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[20, 47, -2.61, -2.6094408939331797, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[20, 48, -2.61, -2.6094408939331797, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[17, 42, 2.25, 2.5521166946652087, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
[17, 43, 2.25, 2.5521166946652087, 0.5, 0.5, 179.99648534683521, 179.99648534683521]
####
extra average indexes (in the self.rdcs matrix) []
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.128211
         Iterations: 7
         Function evaluations: 938
grid:   1 of   8,penalty= 0.128 ; best penalty=10000000000.000
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.130288
```

```
         Iterations: 7
         Function evaluations: 962
grid:   2 of   8,penalty= 0.130 ; best penalty= 0.128
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.128211
         Iterations: 6
         Function evaluations: 807
grid:   3 of   8,penalty= 0.128 ; best penalty= 0.128
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.128212
         Iterations: 9
         Function evaluations: 1225
grid:   4 of   8,penalty= 0.128 ; best penalty= 0.128
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.128211
         Iterations: 7
         Function evaluations: 906
grid:   5 of   8,penalty= 0.128 ; best penalty= 0.128
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.128211
         Iterations: 7
         Function evaluations: 940
grid:   6 of   8,penalty= 0.128 ; best penalty= 0.128
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.128211
         Iterations: 8
         Function evaluations: 1015
grid:   7 of   8,penalty= 0.128 ; best penalty= 0.128
Optimization terminated successfully.
         Current function value: 0.128211
         Iterations: 9
         Function evaluations: 1125
grid:   8 of   8,penalty= 0.128 ; best penalty= 0.128
Computation State
Penalty function:  q
Adaptative Grid =  False
Grid Points =  8
Bootstrapping =  False
Optimize populations =  True
Initial populations
Conformer #  1 pop =    0.500
Conformer #  2 pop =    0.500
Final populations
Conformer #  1 pop =    1.000
Conformer #  2 pop =    0.000
Alignment tensor
[[  4.43518155e-05   2.97323288e-06  -3.52248763e-05]
 [  2.97323288e-06  -1.02623005e-04   4.74185748e-05]
 [ -3.52248763e-05   4.74185748e-05   5.82711895e-05]]
GDO (*1.0e6)= 185.298688957
Ordered alignment tensor ( |Ax| < |Ay| < |Az| )
Ax = 2.270e-05
Ay = 9.381e-05
Az = -1.165e-04
Principal frame eigenvectors
X'= [ 0.823, 0.218, 0.524]
Y'= [ 0.563,-0.186,-0.806]
Z'= [-0.078, 0.958,-0.276]
#####
Experimental and back calculated RDCs
 I    J    RDC(exp) RDC(calc) weight   std err
  18   44     8.19     7.48    1.000     0.50
  19   45    -3.05    -3.79    0.500     0.50
  19   46    -3.05    -3.79    0.500     0.50
  14   37    -2.49    -2.90    0.500     0.50
  14   38    -2.49    -2.90    0.500     0.50
   9   31    -1.49    -1.24    0.500     0.50
   9   32    -1.49    -1.24    0.500     0.50
   5   26    -0.46    -0.48    1.000     0.50
   8   30    -4.49    -4.81    1.000     0.50
   6   27    -3.59    -3.55    1.000     0.50
  10   33    -2.12    -2.15    0.333     0.50
  10   34    -2.12    -2.15    0.333     0.50
  10   35    -2.12    -2.15    0.333     0.50
   7   28    -2.92    -2.52    0.500     0.50
   7   29    -2.92    -2.52    0.500     0.50
  11   36    -1.94    -1.37    1.000     0.50
  15   39     1.54     1.09    0.333     0.50
  15   40     1.54     1.09    0.333     0.50
  15   41     1.54     1.09    0.333     0.50
  20   47    -2.61    -3.18    0.500     0.50
  20   48    -2.61    -3.18    0.500     0.50
  17   42     2.25     2.48    0.500     0.50
  17   43     2.25     2.48    0.500     0.50
####
#####
Experimental and back calculated distances
 I    J    distance(exp) distance(calc) weight   std err
####
#####
Experimental and back calculated jcouplings
```

```
Equation:  Karplus
 I    J    jcoupling(exp) jcoupling(calc) weight   std err
####
Fitting scores
RMSD =    0.326 Hz
Cornilescu Q factor =    0.128
Cornilescu Q factor with experimental errors =    0.128
Cornilescu Q factor,<r3> averaged =    0.130
Cornilescu Q factor <r3> averaged, with experimental errors =    0.130
Chi^2 =    9.803
Number of rdcs in input =  23
Number of rdcs for fit =  23
Number of non equivalent rdcs= 13
n/Chi^2 1.32613370088
Number of parameters k = 6
AIC = Chi^2 +2k =   21.803
```

C.6. QUININA (QNN 6)

Se han empleado dos ficheros de entrada diferentes: RDC1, que incluye todos los RDC experimentale. Y RDC2, que incluye sólo los RDC del anillo de la quinuclidina con sus CH21.

C.6.1. FICHEROS DE ENTRADA

RDC1

```
##QUinine-RDCs
rdc_data {
#C14
10 29 63.6
#C21
6 27 29.2
#C15
9 28 25.9
#C20
5 26 24.3
#C18
3 25 28.4
#C10
#22 43 13.4
#C9
12 30 29.7
#C24
#24 46 -7.3
#24 47 -7.3
#24 48 -7.3
#C8
13 31 3.6
#C3
18 37 3.5
#C6
19 38 17.7
#C11
#23 44 -0.5
#23 45 -0.5
#C4
20 39 -13.7
20 40 -13.7
#C2
17 35 15.5
17 36 15.5
#C5
21 41 -0.2
21 42 -0.2
#C7
15 33 -9.6
15 34 -9.6
}
```

RDC2

```
#QUinine-RDCs
rdc_data {
```

```
#C14
#10 29 63.6
#C21
#6 27 29.2
#C15
#9 28 25.9
#C20
#5 26 24.3
#C18
#3 25 28.4
#C10
#22 43 13.4
#C9
#12 30 29.7
#C24
#24 46 -7.3
#24 47 -7.3
#24 48 -7.3
#C8
13 31 3.6
#C3
18 37 3.5
#C6
19 38 17.7
#C11
#23 44 -0.5
#23 45 -0.5
#C4
20 39 -13.7
20 40 -13.7
#C2
17 35 15.5
17 36 15.5
#C5
21 41 -0.2
21 42 -0.2
#C7
15 33 -9.6
15 34 -9.6
}
```

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

D. Apéndice: Ecuaciones para el promediado de rotores simétricos

D.1. Rotores simétricos. Grupo metilo

Consideramos un modelo de salto entre tres posiciones (*three–fold jumping*) para el grupo metilo. Nosotros expresamos cada vector C–H como una suma de los vectores paralelos y perpendiculares al eje de rotación u

$$v_1 = v_\perp + v_\parallel \tag{D.1}$$

$$v_2 = \frac{-1}{2} v_\perp + \frac{\sqrt{3}}{2} v_\dashv + v_\parallel \tag{D.2}$$

$$v_3 = \frac{-1}{2} v_\perp - \frac{\sqrt{3}}{2} v_\dashv + v_\parallel \tag{D.3}$$

Donde $v_\parallel$ es $(u \wedge v_\perp)$

Si obtenemos solamente la parte angular del acoplamiento dipolar D, tenemos

$$D = v \hat{A} v \tag{D.4}$$

Y por lo tanto el acoplamiento dipolar promedio es

$$<D>=\frac{D_1+D_2+D_3}{3} \tag{D.5}$$

Calculando los tres términos

$$D_1=(v_\perp+v_\parallel)\hat{A}(v_\perp+v_\parallel)=v_\perp\hat{A}\,v_\perp+v_\perp\hat{A}\,v_\parallel+v_\parallel\hat{A}\,v_\perp+v_\parallel\hat{A}\,v_\parallel \tag{D.6}$$

$$\begin{aligned}D_2&=(\frac{-1}{2}v_\perp+\frac{\sqrt{3}}{2}v_\dashv+v_\parallel)\,\hat{A}\,(\frac{-1}{2}v_\perp+\frac{\sqrt{3}}{2}v_\dashv+v_\parallel)\\&=\frac{1}{4}v_\perp\hat{A}\,v_\perp-\frac{\sqrt{3}}{4}v_\perp\hat{A}\,v_\dashv-\frac{1}{2}v_\perp\hat{A}\,v_\parallel-\frac{\sqrt{3}}{4}v_\dashv\hat{A}\,v_\perp\\&+\frac{3}{4}v_\dashv\hat{A}\,v_\dashv+\frac{\sqrt{3}}{2}v_\dashv\hat{A}\,v_\parallel-\frac{1}{2}v_\parallel\hat{A}\,v_\perp+\frac{\sqrt{3}}{2}v_\parallel\hat{A}\,v_\dashv+v_\parallel\text{what}\end{aligned} \tag{D.7}$$

$$\begin{aligned}D_3&=(\frac{-1}{2}v_\perp+\frac{\sqrt{3}}{2}v_\dashv+v_\parallel)\,\hat{A}(\frac{-1}{2}v_\perp+\frac{\sqrt{3}}{2}(u\wedge v_\perp)+v_\parallel)\\&=\frac{1}{4}v_\perp\hat{A}\,v_\perp+\frac{\sqrt{3}}{4}v_\perp\hat{A}\,v_\dashv-\frac{1}{2}v_\perp\hat{A}\,v_\parallel+\frac{\sqrt{3}}{4}v_\dashv\hat{A}\,v_\perp\\&+\frac{3}{4}v_\dashv\hat{A}\,v_\dashv-\frac{\sqrt{3}}{2}v_\dashv\hat{A}\,v_\parallel-\frac{1}{2}v_\parallel\hat{A}\,v_\perp-\frac{\sqrt{3}}{2}v_\parallel\hat{A}(u\|v_\perp)+v\end{aligned} \tag{D.8}$$

$$<D>=\frac{1}{2}v_\perp\hat{A}\,v_\perp+\frac{1}{2}v_\dashv\hat{A}\,v_\dashv+v_\parallel\hat{A}\,v_\parallel \tag{D.9}$$

Si expresamos la matriz A en las bases $(\|,\perp,\perp)$, tomamos la traza del vector $A_{\dashv\dashv}=-A_{\|\|}-A_{\perp\perp}$ y el vector $v_\parallel$ como $\cos^2(\phi)$ y $v_\perp$ y $v_\dashv$ como $\sin^2(\phi)$, donde ϕ es el ángulo formado por el vector CH y el eje de rotación.

$$<D>=A_{\|\|}\cos^2(\phi)+\frac{1}{2}A_{\perp\perp}\sin^2(\phi)+\frac{1}{2}A_{\dashv\dashv}\sin^2(\phi) \tag{D.10}$$

$$<D>=A_{\|\|}\cos^2(\phi)-\frac{1}{2}A_{\|\|}\sin^2(\phi)=\frac{(3\cos^2(\phi)-1)}{2}A_{\|\|} \tag{D.11}$$

Para un tetraedro perfecto $\phi=\pi-\phi_{tet}$ desde que $\cos^2(\phi_{tet})=\frac{-1}{3},\cos(\phi)=\frac{1}{3}$, por tanto

$$<D>\;=\;\frac{\frac{1}{3}\;-1}{2}A_{\|\|}\;=\;-\frac{1}{3}A_{\|\|} \tag{D.12}$$

D.2. ROTORES SIMÉTRICOS. GRUPO FENILO

Tenemos dos posiciones en intercambio para el grupo fenilo. Expresamos cada vector C–H como una suma de los vectores paralelos y perpendiculares al eje de rotación u.

$$v_1 = v_{\parallel} + v_{\perp}\cos\alpha + v_{\dashv}\sin\alpha \tag{D.13}$$

$$v_2 = v_{\parallel} + v_{\perp}\cos(\alpha+\pi) + v_{\dashv}\sin(\alpha+\pi) \tag{D.14}$$

Lo que hacemos es integrar entre α y -α , según la siguiente ecuación

$$v = \frac{\int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_1 \hat{A} v_1 \; d\alpha}{\int_{(-\alpha)}^{\alpha} d\alpha} + \frac{\int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_2 \hat{A} v_2 \; d\alpha}{\int_{(-\alpha)}^{\alpha} d\alpha} \tag{D.15}$$

Resolvemos el primer sumando de la ecuación y tenemos,

$$\begin{aligned}\int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_1 \hat{A} v_1 \; d\alpha \;=\; & \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\parallel} A v_{\parallel} \; d\alpha + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\parallel} A v_{\perp} \; d\alpha \\ & + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\parallel} A v_{\dashv} \; d\alpha + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\perp} A v_{\parallel} \cos\alpha \; d\alpha \\ & + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\perp} A v_{\perp} \cos\alpha \; d\alpha + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\perp} A v_{\dashv} \cos\alpha \sin\alpha \; d\alpha \\ & + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\dashv} A v_{\parallel} \sin\alpha \; d\alpha + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\dashv} A v_{\perp} \cos\alpha \; d\alpha \\ & + \int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_{\dashv} A v_{\dashv} \sin^2\alpha \; d\alpha\end{aligned} \tag{D.16}$$

$$\begin{aligned}\int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_1 \hat{A} v_1 \; d\alpha \;=\; & 2\alpha\, v_{\parallel} A v_{\parallel} + v_{\parallel} A v_{\perp} [\sin\alpha]_{(-\alpha)}^{\alpha} \\ & + v_{\parallel} A v_{\dashv} [-\cos\alpha]_{(-\alpha)}^{\alpha} + v_{\perp} A v_{\parallel} [\sin\alpha]_{(-\alpha)}^{\alpha} \\ & + v_{\perp} A v_{\perp} \left[\frac{1}{2}(\alpha + \cos\alpha\sin\alpha)\right]_{(-\alpha)}^{\alpha} \\ & + v_{\perp} A v_{\dashv} \left[\frac{1}{2}(\cos^2\alpha)\right]_{(-\alpha)}^{\alpha} + v_{\dashv} A v_{\parallel} \left[\frac{1}{2}(-\cos\alpha)\right]_{(-\alpha)}^{\alpha} \\ & + v_{\dashv} A v_{\perp} \left[\frac{1}{2}(\cos^2\alpha)\right]_{(-\alpha)}^{\alpha} + v_{\dashv} A v_{\dashv} \left[\frac{1}{2}(\alpha - \cos\alpha\sin\alpha)\right]_{(-\alpha)}^{\alpha}\end{aligned} \tag{D.17}$$

Reorganizando la ecuación queda

$$\begin{aligned}\int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_1 \hat{A} v_1 \; d\alpha \;=\; & 2\alpha\, v_{\parallel} \hat{A} v_{\parallel} + 2\sin\alpha\, v_{\perp} \hat{A} v_{\parallel} \\ & + v_{\perp} A v_{\perp} \left[\frac{1}{2}(\alpha + \cos\alpha\sin\alpha)\right]_{(-\alpha)}^{\alpha} + v_{\dashv} A v_{\dashv} \left[\frac{1}{2}(\alpha - \cos\alpha\sin\alpha)\right]_{(-\alpha)}^{\alpha}\end{aligned} \tag{D.18}$$

Resolvemos la integral del segundo sumando de la ecuación (D.15). El procedimiento es el mismo que el que acabamos de ver, por tanto, pongo la solución es 9

$$\int_{(-\alpha)}^{\alpha} v_2 \hat{A} v_2 \; d\alpha \;=\; 2\alpha v_{\parallel} \hat{A} v_{\parallel} \;+\; 2\sin\alpha v_{\perp} \hat{A} v_{\perp} + \; v_{\perp} A v_{\perp} [\frac{1}{2}(\alpha+\sin\alpha\cos\alpha)]_{(-\alpha)}^{\alpha} \;+\; v_{\dashv} A v_{\dashv} [\frac{1}{2}(\alpha-\sin\alpha\cos\alpha)]_{(-\alpha)}^{\alpha} \tag{D.19}$$

Por tanto

$$\langle D\rangle = v_{\parallel} \hat{A} v_{\parallel} \;-\; v_{\perp} \hat{A} v_{\perp} \frac{(\alpha+\sin\alpha\cos\alpha)}{2\alpha} \;+\; v_{\dashv} \hat{A} v_{\dashv} \frac{(\alpha-\sin\alpha\cos\alpha)}{2\alpha} \tag{D.20}$$

Hasta aquí estamos tanto en el caso estático como en el dinámico, a continuación se desarrolla para el caso estático. Para ello le hacemos la derivada a (D.20).

En la ecuación (D.20) resulta en una indeterminación, para poder resolverla le aplicamos la regla de l'hopital.

$$\lim_{\alpha\to 0} \frac{(\sin\alpha\cos\alpha)}{2\alpha} = \lim_{\alpha\to 0} \frac{(\cos^2\alpha - sin2\alpha)}{2\alpha} = \frac{\cos^2\alpha(1-\cos^2\alpha)}{2} = \frac{(2\cos^2\alpha-1)}{2} = \frac{1}{2} \tag{D.21}$$

De esta forma la ecuación (D.20) queda de la siguiente forma,

$$\lim_{\alpha\to 0} \langle D\rangle = v_{\parallel} \hat{A} v_{\parallel} \;+\; v_{\perp} \hat{A} v_{\perp} \tag{D.22}$$

Definimos ϑ como el ángulo entre el protón en orto/para con respecto al protón en meta y sustituimos en la ecuación anterior,

$$\begin{aligned} \langle D\rangle &= A_{\parallel\parallel}\cos^2\vartheta + A_{\perp\perp}\sin^2\vartheta \\ &= A_{\parallel\parallel}\cos^2 60 + A_{\perp\perp}\sin^2 60 \\ &= \frac{1}{2} A_{\parallel\parallel} \;+\; \frac{\sqrt{3}}{2} A_{\perp\perp} \end{aligned} \tag{D.23}$$