

Estudio computacional del rearrreglo sigmatrópico [1,3] de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)bencilidén)tiocroman-4-ona

Jesús Núñez^{1*}, Edgar Márquez², Carlos Rivas³, Neudo Urdaneta⁴

¹⁾ Universidad Politécnica Territorial del Oeste de Sucre “Clodosbaldo Russian”,
Departamento de Biología, Edo. Sucre - Venezuela.

²⁾ Departamento de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de la Costa,
Calle 58 # 55-66, Barranquilla, Colombia.

³⁾ Universidad de Oriente, Núcleo de Monagas, Grupo de Química Ambiental, Edo. Monagas - Venezuela.

⁴⁾ Universidad Simón Bolívar, Departamento de Química, Laboratorio 210, Edo. Miranda - Venezuela.

(*) jnunez@uptos.edu.ve

Recibido: 19/10/2016

Revisado: 05/05/2017

Aceptado: 02/06/2017

Resumen

En el presente trabajo se realizó un estudio computacional de un rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno intramolecular para la (Z)-3-(4-(dimetilamino)-bencilidén)tiocroman-4-ona, aplicando la Teoría del Funcional de la Densidad con el funcional de intercambio-correlación B3LYP y el conjunto de funciones base 6-31G(d,p), a través del paquete computacional Gaussian 09W. Se evaluaron dos posibles migraciones suprafaciales y antarafaciales del átomo de hidrógeno unido al anillo tiopiran-4-ona de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)-bencilidén)tiocroman-4-ona, encontrando una energía de activación 4 Kcal/mol más favorable para un estado de transición con características de un desplazamiento suprafacial [1,2], en comparación con la energía de activación de un estado de transición de un desplazamiento antarafacial [1,3].

Palabras claves: 3-bencilidéntiocroman-4-ona; rearrreglo sigmatrópico; TFD; estado de transición

Abstract

Computational study of [1,3] sigmatropic rearrangement of the (Z)-3-(4-(dimethylamino)benzylidene)thiocroman-4-one. This research is based on a computational study of a [1,3] sigmatropic intramolecular hydrogen rearrangement for (Z)-3-(4-(dimethylamino)benzylidene)thiochroman-4-one, applying the Density Functional Theory with the exchange-correlation functional B3LYP and 6-31G(d,p) set basis using software package Gaussian 09W. Two possible suprafacial and antarafacial migrations of the hydrogen atom bonded to ring thiopyran-4-one of the (Z)-3-(4-(Dimethylamino)-benzylidene)thiochroman-4-one were evaluated, results show an activation energy of 4 Kcal/mol which is more favorable for a transition state featuring characteristics related to a [1,2] suprafacial shift, in comparison with the amount of activation energy of a [1,3] antarafacial shift transition state.

Key words: 3-Benzylidene-thiochroman-4-one; Sigmatropic rearrangement; DFT; Transition state

Introducción

Las (E)-3-bencilidénocroman-4-onas (figura 1) son una clase de homoisoflavonoides que pertenece a un pequeño grupo de heterociclos oxigenados de origen natural^{1,2}. Algunos homoisoflavonoides aislados o sintéticos, poseen varias propiedades biológicas tales como: anti-inflamatoria³, antiproliferativa⁴, antifúngica⁵, antioxidante⁶, antiviral⁷, anticancerígena⁸ y como inhibidores del HIV-1⁹.

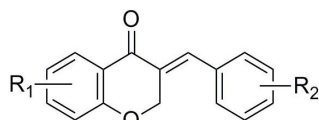
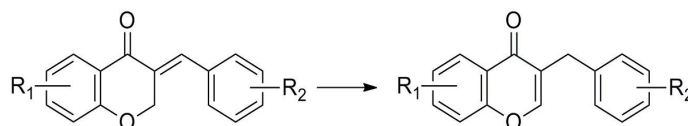


Fig. 1: Estructura de la (E)-3-bencilidénocroman-4-ona.

Algunas 3-bencilcroman-4-onas son obtenidas a partir de (E)-3-bencilidénocroman-4-onas bajo ciertas condiciones de reacción (esquema 1), usando piperidina¹⁰ o tricloruro de rodio¹¹, donde ocurre la migración o desplazamiento [1,3] de un átomo de hidrógeno.



Esquema 1

Un rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno es una reacción pericíclica concertada con un estado de transición (ET)

cíclico, donde un átomo de hidrógeno con un enlace σ migra hacia otro átomo de carbono del sistema conjugado con un desplazamiento simultáneo de los electrones π ¹².

Las reglas de selección de Woodward y Hoffmann establecen que de acuerdo a los principios de simetría orbital, un desplazamiento de hidrógeno [1,3] promovido por vía térmica es permitido por ruta antarafacial (figura 2b) y prohibido por una ruta suprafacial (figura 2a)^{13,14}, siempre que existan estados de transición poco polares o apolares. Estudios computacionales han encontrado que la estructura del ET del desplazamiento [1,3] de hidrógeno para el propeno sigue la ruta antarafacial y no existe la posibilidad de una ruta suprafacial¹⁵. Por otro lado, cabe la posibilidad de la existencia de un ET proveniente de un desplazamiento suprafacial [1,2] para formar una estructura como especie de trimetileno, la cual difiere entre 1-11 Kcal/mol de la ruta antarafacial [1,3], donde estas dos rutas para el propeno son fuertes competidores durante el proceso de disociación¹⁶. Adicionalmente, Domingo y colaboradores han encontrado evidencias computacionales donde estados de transición de alto espín podría estar tomando lugar en este tipo de reacciones¹⁷⁻²¹.

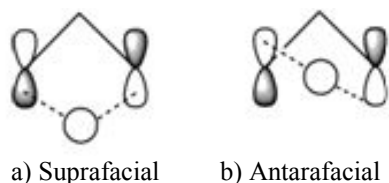
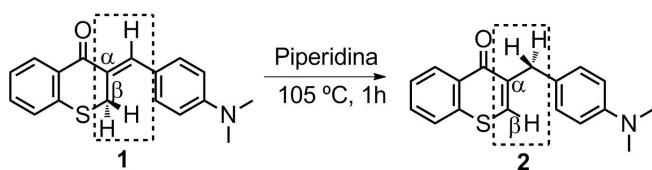


Fig. 2: Desplazamiento de hidrógeno [1,3]: a) Suprafacial, b) Antarafacial.

Recientemente se han reportado rearrreglos sigmatrópicos [1,3] de hidrógeno intramolecular de una serie de derivados de 3-bencilidéntiocroman-4-onas en condiciones térmicas²² lo cual sugiere un mecanismo no concertado, en desacuerdo con las reglas de selección de Woodward y Hoffman. Considerando la importancia de los mecanismos de reacción en química orgánica, así como el fallo de las reglas de selección en este tipo de reacciones químicas, el presente trabajo tiene como objeto realizar un estudio computacional para evaluar la posibilidad de la existencia de un rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno intramolecular, partiendo de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)bencilidén)-trocroman-4-ona **1** para obtener la 3-(4-(dimetilamino)bencil)-4H-trocroman-4-ona **2** (esquema 2) bajo condiciones térmicas siguiendo las reglas de Woodward y Hoffmann.



Esquema 2

Estos desplazamientos sigmatrópicos son un ejemplo de la clase de reacciones pericíclicas, que pueden ser descritas cualitativamente a través de las consideraciones de simetría orbital, las cuales junto con la determinación de la superficie de energía potencial, son de gran utilidad e importancia para la descripción de una reacción química, ya que durante la migración, la reacción puede dar lugar a la retención o inversión de la configuración de un átomo quiral durante la formación del producto.

Parte experimental

Métodos computacionales

Todos los cálculos fueron realizados con el paquete computacional Gaussian 09 para Windows²³. La optimización de las estructuras **1** y **2**, ET y cálculos de frecuencia, se realizaron usando la Teoría del Funcional de la Densidad (TFD), empleando el nivel de teoría B3LYP/6-31G (d,p). Este conjunto de método/base fue usado debido a que ha demostrado gran exactitud con los valores experimentales en reacciones orgánicas que involucran desplazamientos de hidrógeno^{24,25}. Los mínimos de energía y ET fueron verificados con el cálculo de frecuencia. Los ET fueron obtenidos usando el método TSQ (Transito Sincrónico Cuadrático), caracterizados en el análisis vibracional con valores de frecuencias imaginarias. Estas estructuras fueron confirmadas por los cálculos IRC²⁶. Los parámetros termodinámicos, tales como: entropía (S), energía libre (G) y entalpía (H), fueron obtenidos a partir de los cálculos de frecuencia.

Análisis del orden de enlace

Los orbitales naturales de enlace (NBO²⁷, por sus siglas en inglés), fueron usados empleando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) para estudiar el progreso del rearrreglo con respecto a la superficie de energía potencial. A través de los índices de enlace de Wiberg²⁸ se obtuvieron los órdenes de enlace, el proceso de ruptura y formación de enlaces, durante el desplazamiento del átomo de hidrógeno en posición β (esquema 2), utilizando el concepto de evolución de enlace²⁹, como se muestra en la Ec. 1.

$$\delta B_i = \frac{B_i^{ET} - B_i^R}{B_i^P - B_i^R} \quad (\text{Ec. 1})$$

δB_i es la variación relativa del índice de enlace de Wiberg en el ET para cada enlace (i) y los superíndices R, ET y P son reactante, estado de transición y producto, respectivamente. El porcentaje de evolución de enlace se puede obtener como se muestra en la Ec. 2.

$$\%Ev = \delta B_i 100 \quad (\text{Ec. 2})$$

El valor relativo promedio (δB_{av}) es:

$$\delta B_{av} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta B_i}{n} \quad (\text{Ec. 3})$$

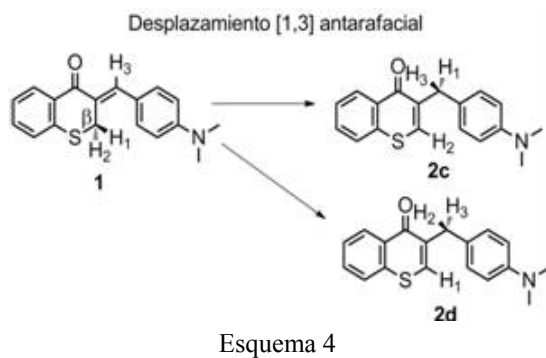
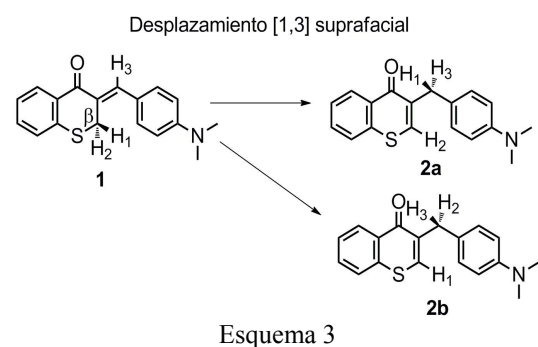
donde el límite de la suma se realiza hasta el número total (n) de enlaces involucrados en la reacción. De acuerdo a esta definición, δB_{av} puede ser usada para cuantificar un ET anticipado o retardado. La sincronicidad de la reacción (S_y), se puede obtener a través de la Ec. 4:

$$S_y = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n |\delta B_i - \delta B_{av}|}{2n - 2} \quad (\text{Ec. 4})$$

Si todos los enlaces que intervienen durante la reacción se rompen y forman con el mismo grado de extensión, entonces la reacción es sincrónica ($S_y = 1$). Por otro lado, si uno de los enlaces se rompe durante el ET, mientras los otros ($n-1$) enlaces permanecen sin cambio alguno, entonces la reacción es asincrónica ($S_y = 0$).

Resultados y discusión

Todos los cálculos de estructura electrónica estudiados se realizaron en fase gaseosa a 298,15 K y 1 atm de presión. Se puede observar en el esquema 2 que durante el desplazamiento del hidrógeno en posición β de **1**, el doble enlace exocíclico migra para formar un doble enlace endocíclico en el anillo tiopiran-4-ona. De acuerdo a este esquema, si el desplazamiento del átomo de hidrógeno se da por vía suprafacial (migración de H_1 o H_2 , de acuerdo al esquema 3) o antarafacial (migración de H_1 o H_2 , de acuerdo al esquema 4), existe la posibilidad de migración de cualquiera de los dos átomos de hidrógenos en posición β : H_1 en posición ecuatorial (H_{ec}) y H_2 en posición axial (H_{ax}) en el anillo tiopiran-4-ona, resultando 4 posibles maneras de migración (**2a-d**).



Parámetros termodinámicos

Los desplazamientos o rearreglos sigmatrópicos [1,3] de hidrógeno, fueron estudiados de acuerdo a los esquemas 3-4, considerando la migración de los átomos H_1 y H_2 en posición β en la estructura **1**.

En la tabla 1 se muestran los distintos parámetros termodinámicos obtenidos para los distintos desplazamientos. Se puede observar que la energía de activación (E_a) para ambos desplazamientos no muestra ninguna variación, al considerar las distintas posiciones de los átomos de hidrógeno migrantes H_{ec} y H_{ax} , en el anillo tiopiran-4-ona. Sin embargo, la E_a del desplazamiento antarafacial resultó ser 4,1 Kcal/mol mayor que el valor de la E_a correspondiente al desplazamiento suprafacial.

Tabla 1: Parámetros termodinámicos de activación (Kcal/mol) obtenidos para el rearreglo sigmatrópico [1,3] del compuesto **1**.

Desp. ^a	H_x	E_a	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
S ^b	H_{ec}	72,8	72,2	71,9
	H_{ax}	72,8	72,2	71,9
A ^b	H_{ec}	76,9	76,3	76,1
	H_{ax}	76,9	76,3	76,3

^a Desp.= Desplazamiento, ^b S=Suprafacial y A=Antarafacial.

En 2011, Francia reportó experimentalmente el desplazamiento [1,3] de hidrógeno para el compuesto **1** por vía fotoquímica³⁰, a una longitud de onda de 420 nm con una energía de 68,10 Kcal/mol, siendo comparable con la energía E_a del desplazamiento suprafacial (tabla 1), la cual resultó ser la más favorable energéticamente.

De acuerdo al esquema 2 y tomando en cuenta únicamente los átomos que están involucrados en el rearreglo del compuesto **1**, la zona donde ocurre la isomerización posee una estructura similar a la del propeno, por lo tanto, se esperaría que este compuesto experimente un rearreglo similar al del propeno. Hudson y colaboradores³¹ reportan una $E_a \sim 80$ Kcal/mol para el desplazamiento [1,3] de hidrógeno del propeno usando el nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p). Al igual que en la E_a , se observaron (tabla 1) diferencias de energías similares para entalpía (ΔH^\ddagger) y energía libre de activación (ΔG^\ddagger), entre los desplazamientos antarafaciales y suprafaciales.

En la tabla 2 se muestra que los valores de la entropía rotacional (ΔS_{Rot}^\ddagger) y traslacional (ΔS_{Tras}^\ddagger) de activación permanecieron constantes para ambos desplazamientos. La mayor contribución para la entropía de activación total ($\Delta S_{Total}^\ddagger$) es aportada por la entropía vibracional de activación (ΔS_{Vib}^\ddagger), donde se observa un ligero aumento para los desplazamientos suprafaciales y el desplazamiento antarafacial que lleva al producto **2c**, traducándose consecuentemente como un aumento en los grados de libertad de ETS1, ETS2 y ETA1

(figuras 4-5 y 6a). Sin embargo, se observó una pequeña disminución de $\Delta S_{\text{vib}}^\ddagger$ para el desplazamiento antarafacial que lleva al producto **2d**, lográndose una pequeña pérdida de los grados de libertad y un pequeño ordenamiento en el ETA2 cíclico de cuatro miembros (figura 5 y 6b).

Tabla 2: Contribuciones a la entropía de activación ΔS^\ddagger (cal/mol K) para el desplazamiento [1,3] de hidrógeno del compuesto **1**.

Desp.	H _x	$\Delta S_{\text{Rot}}^\ddagger$	$\Delta S_{\text{Vib}}^\ddagger$	$\Delta S_{\text{Tras}}^\ddagger$	$\Delta S_{\text{Total}}^\ddagger$
S	H _{cc}	0,05	1,08	0	1,13
	H _{ax}	0,05	1,08	0	1,13
A	H _{cc}	0,04	0,61	0	0,65
	H _{ax}	0,04	-0,19	0	-0,15

Estados de transición y mecanismo

Los cálculos IRC han demostrado que la estructura del ET se encuentra conectada con el reactante y producto durante el curso del rearrreglo (figura 3).

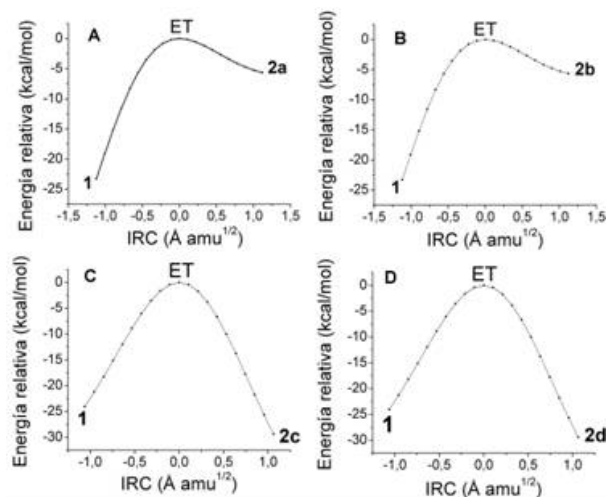


Fig. 3: IRC para los desplazamientos [1,3] de hidrógeno del compuesto **1**: A) Suprafacial (H_{cc} migrante); B) Suprafacial (H_{ax} migrante); C) Antarafacial (H_{cc} migrante); D) Antarafacial (H_{ax} migrante).

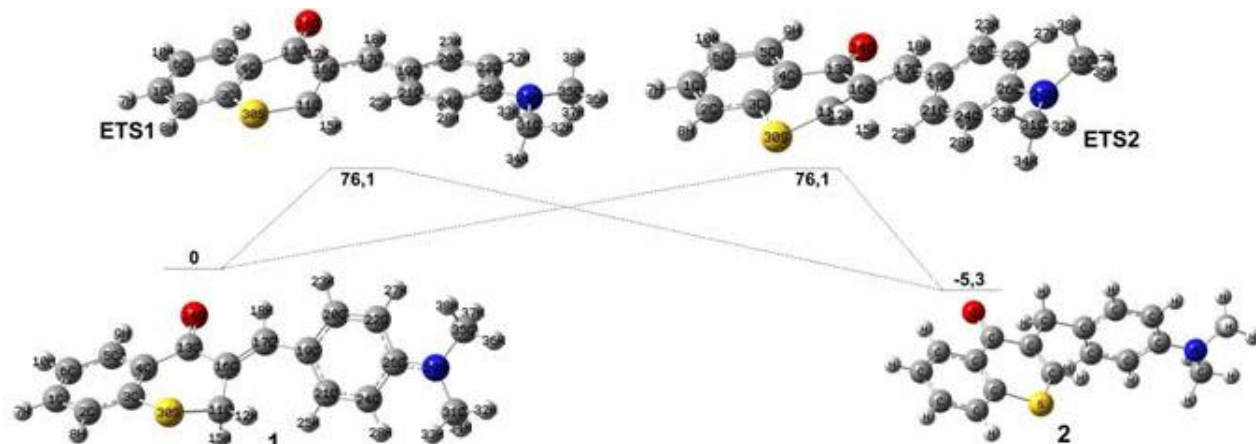


Fig. 4: Energías relativas (Kcal/mol) para el desplazamiento [1,3] de H₁₂ (ETS1 = ET suprafacial 1) y H₁₅ (ETS2 = ET-suprafacial 2) en el compuesto **1**.

Las figuras 4-5, muestran la estructura optimizada del compuesto **1**, donde se pueden observar las posiciones de los átomos de hidrógenos migrantes (H_{cc} = H₁₂ y H_{ax} = H₁₅). Esta estructura es consistente con los reportes experimentales de estructuras análogas, donde se exhibe el plegamiento del anillo tiopiran-4-ona debido a la flexibilidad que tiene el átomo de carbono C₁₁^{22,32}. El átomo de nitrógeno N₂₉ muestra hibridación *sp*² por la planaridad del grupo dimetilamino, debido a la deslocalización del par de electrones solitarios del átomo de nitrógeno en la alta conjugación de la estructura del compuesto **1**, lo cual también se ha encontrado en estructuras similares caracterizadas por difracción de rayos-X²².

Los valores de frecuencia imaginaria (valores de número de ondas negativas) confirmaron los cuatro posibles estados de transición (ETS1, ETS2, ETA1 y ETA2) para los desplazamientos suprafaciales y antarafaciales. Ambas estructuras suprafaciales fueron simétricas y sus energías relativas no presentaron ninguna diferencia con respecto al desplazamiento de los hidrógenos migrantes (H₁₂ y H₁₅) como se muestra en la figura 4. Los átomos de hidrógeno migrante se ubicaron muy cerca del átomo de carbono en posición α (C₁₆), a una distancia de 1,16 Å y haciendo un ángulo de 73° a través de C₁₁-C₁₆-H₁₂ (ETS1) y C₁₁-C₁₆-H₁₅ (ETS2). Estos valores y tipos de estructuras de estado de transición, coinciden con estudios computacionales previos realizados para desplazamiento [1,2] de hidrógeno con ruta suprafacial para el propeno^{16,33}.

Tanto la estructura del ETS1 como ETS2 son casi planas, ya que los ángulos diedrales de C₃-C₄-C₁₉-C₂₁ y C₁₃-C₁₆-C₁₇-C₁₉ son 9° y 178°, respectivamente, siendo el anillo benceno adyacente al heterociclo tiopiran-4-ona casi coplanar con el anillo fenil del grupo bencilidén. Durante los ETS1 y ETS2, se forma un anillo de cuatro miembros no plano conformado por los 3 átomos de carbono C₁₁, C₁₆, C₁₇ y el átomo de hidrógeno migrante (figura 6a). Este anillo flexionado presentó un ángulo de 124° entre sus alas de plegamiento para el ETS1.

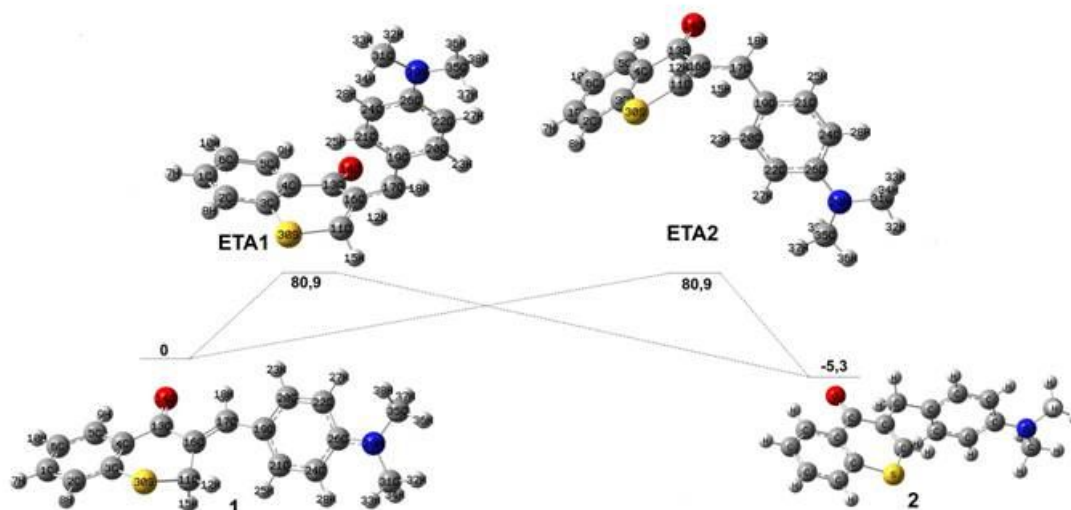


Fig. 5. Energías relativas (Kcal/mol) para el desplazamiento [1,3] de H₁₂ (ETA1 = ET-antarafacial 1) y H₁₅ (ETA2 = ET-antarafacial 2) en el compuesto **1**.

Al igual que en los desplazamientos suprafaciales, las estructuras de los desplazamientos antarafaciales (ETA1 y ETA2) fueron simétricas y sus energías relativas no presentaron ninguna diferencia con respecto al desplazamiento de los hidrógenos migrantes (H₁₂ y H₁₅) como se muestra en la figura 5, pero sus energías relativas fueron 4,8 Kcal/mol mayores que la de los desplazamientos suprafaciales.

Las estructuras de los ETA1 y ETA2 no presentaron planaridad (figura 5), y sus ángulos diedrales C₃-C₄-C₁₉-C₂₁ y C₁₃-C₁₆-C₁₇-C₁₉ fueron -59,8° y 95,8°, respectivamente. Sin embargo, el anillo de cuatro miembros formado por los 3 átomos de carbono C₁₁, C₁₆, C₁₇ y el átomo de hidrógeno migrante resultó ser plano (figura 6b). Este tipo de estructuras de estados de transición planos, también se han hallado en estudios computacionales realizados para desplazamientos [1,3] de hidrógeno en el propeno^{15,16}.

En las tablas 3-4, se observan algunos parámetros estructurales como longitud de enlace (Å) y ángulos diedrales (°) para los dos posibles desplazamientos suprafaciales y antarafaciales que pueden ocurrir en el compuesto **1**. Los valores de longitud de enlace muestran como los átomos de hidrógeno migrante se desplazan entre los átomos de carbono C₁₁, C₁₆ y C₁₇.

Los valores de los ángulos diedrales para el desplazamiento suprafacial indican un anillo de cuatro miembros (H_x-C₁₁-C₁₆-C₁₇) en la estructura del ET no plano, mientras que para el desplazamiento antarafacial estos valores dan indicios de un ET plano. Los valores de frecuencia (1.076 - 1.705 cm⁻¹) están de acuerdo con la formación de los estados de transición de cuatro miembros de naturaleza concertada involucrados en la isomerización del compuesto **1**.

Tabla 3: Parámetros geométricos (Å,°) obtenidos para el desplazamiento suprafacial del compuesto **1**.

Especie	H _x	C ₁₁ -H ₁₂	C ₁₆ -H ₁₂	C ₁₇ -H ₁₂
1		1,09	2,15	2,69
ETS1	H _{ec}	1,61	1,16	2,07
2		3,22	2,12	1,10
		<u>H₁₂-C₁₁-C₁₆-C₁₇</u>		<u>C₁₆-C₁₇-H₁₂-C₁₁</u>
ETS1		97,35		47,83
Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 1.076				
		C ₁₁ -H ₁₅	C ₁₆ -H ₁₅	C ₁₇ -H ₁₅
1		1,10	2,17	3,19
ETS2	H _{ax}	1,61	1,16	2,07
2		3,22	2,12	1,10
		<u>H₁₅-C₁₁-C₁₆-C₁₇</u>		<u>C₁₆-C₁₇-H₁₅-C₁₁</u>
ETS2		-97,35		-47,83
Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 1.076				

Tabla 4: Parámetros geométricos (Å,°) obtenidos para el desplazamiento antarafacial del compuesto **1**.

Especie	H _x	C ₁₁ -H ₁₂	C ₁₆ -H ₁₂	C ₁₇ -H ₁₂
1		1,09	2,15	2,69
ETA1	H _{ec}	1,42	1,82	1,51
2		3,22	2,12	1,10
		<u>H₁₂-C₁₁-C₁₆-C₁₇</u>		<u>C₁₆-C₁₇-H₁₂-C₁₁</u>
ETA1		2,61		2,45
Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 1.795				
		C ₁₁ -H ₁₅	C ₁₆ -H ₁₅	C ₁₇ -H ₁₅
1		1,10	2,17	3,19
ETA2	H _{ax}	1,42	1,82	1,51
2		3,22	2,12	1,10
		<u>H₁₅-C₁₁-C₁₆-C₁₇</u>		<u>C₁₆-C₁₇-H₁₅-C₁₁</u>
ETA2		-2,60		-2,44
Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 1.795				

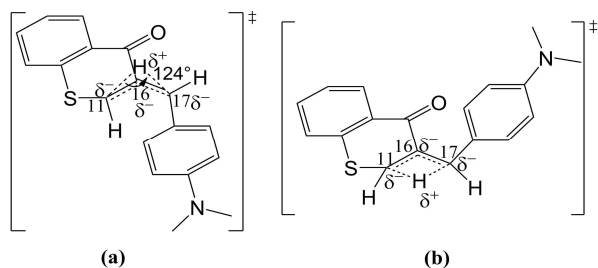


Fig. 6: Estructura de: a) ETS1 y b) ETA1 para el compuesto 1.

Análisis de carga NBO

En la tabla 5 se muestra el análisis de carga NBO para los átomos de hidrógenos desplazados y los átomos de carbono que rompen y forman nuevos enlaces con estos átomos de hidrógenos durante el rearrreglo sigmatrópico, desde el compuesto **1**, pasando por el estado de transición, hasta llegar al compuesto **2**. Se puede observar un aumento de carga parcial (δ^+) de los átomos de hidrógenos migrantes (H_{12} y H_{15}) durante ETS1 y ETS2, una ligera disminución de la carga en el átomo de carbono C_{11} y un aumento en el átomo de carbono C_{16} . La disminución de la carga en los átomos de hidrógenos migrantes obedece a que estos están abandonando su lugar de enlace inicial con el átomo de carbono C_{11} , distribuyendo su densidad electrónica de enlace entre los átomos de carbono C_{11} y C_{16} (figura 6a), pero mayoritariamente hacia el átomo de carbono C_{16} , lo cual corresponde a un aumento de carga negativa para el átomo de carbono C_{16} y una ligera disminución para el átomo de carbono C_{11} .

Tabla 5: Valores de cargas NBO para los átomos que están relacionados con el desplazamiento de hidrógeno en las especies **1**, ET y **2**.

Especie	H_{12}	H_{15}	C_{11}	C_{16}	C_{17}
1	0,27	0,26	-0,61	-0,15	-0,13
ETS1	0,42	0,26	-0,55	-0,40	-0,23
ETS2	0,26	0,42	-0,55	-0,40	-0,23
ETA1	0,27	0,29	-0,57	-0,10	-0,28
ETA2	0,29	0,27	-0,57	-0,10	-0,28
2	0,27	0,27	-0,38	-0,11	-0,49

Además de la densidad de carga electrónica aportada por los átomos de hidrógenos migrantes, el átomo de carbono C_{16} presenta un gran aumento de su carga negativa, debido al desplazamiento o migración de la carga negativa proveniente del doble enlace $C_{16}=C_{17}$, el cual estaría pasando de un doble enlace a un enlace sencillo. Este razonamiento contradice un poco el ligero aumento de carga negativa que presenta el átomo de carbono C_{17} durante estos desplazamientos. Sin embargo, tenemos que tomar en cuenta que existe un par de electrones solitarios del átomo de nitrógeno del grupo dimetilamino, que se encuentran deslocalizados en toda la alta conjugación de la molécula. Es posible que parte de esta densidad electrónica deslocalizada, se encuentre compensando el déficit de carga negativa que

pueda estar experimentando el átomo de carbono C_{17} , durante la migración del doble enlace $C_{16}=C_{17}$.

Durante los desplazamientos antarafaciales, las cargas de los átomos de hidrógenos migrantes permanecieron casi constantes en los ETA1 y ETA2. A diferencia de los desplazamientos suprafaciales, en estos desplazamientos los átomos de hidrógenos migrantes se encuentran más cercanos al átomo de carbono C_{11} de enlace inicial y del átomo de carbono C_{17} de enlace final (tablas 3 y 4). La disminución de la carga negativa en el átomo de carbono C_{16} y el aumento de esta en el átomo de carbono C_{17} , evidencian la migración del par de electrones que forman el doble enlace $C_{16}=C_{17}$, desde el átomo de carbono C_{17} hacia el átomo de carbono C_{11} , sin pasar por el átomo de carbono C_{16} , sirviendo el átomo de hidrógeno migrante como puente de conducción (figura 6b).

Análisis de orden de enlace

En la tabla 6 se pueden observar los valores de los índices de enlace de Wiberg, donde $B_{11-12/15}$ representa el índice de enlace del átomo de carbono C_{11} con el átomo de hidrógeno H_{12} o el átomo de hidrógeno H_{15} , B_{11-16} el índice de enlace del átomo de carbono C_{11} con el átomo de carbono C_{16} , y así sucesivamente. Además, se muestran el valor del porcentaje de evolución de enlace ($\%Ev$), el valor promedio de los índices de enlace de Wiberg (δB_{av}) y la sincronización que ocurre durante el rearrreglo sigmatrópico de hidrógeno para el compuesto **1**.

Tabla 6: Índices de enlace de Wiberg, porcentaje de evolución, valor promedio de los índices de enlace de Wiberg y sincronización durante el proceso de isomerización del compuesto **1**.

	Desp.	$B_{11-12/15}$	B_{11-16}	B_{16-17}	$B_{12/15-17}$
1	-	0,898	1,021	1,689	0,002
ETS1	S1	0,180	0,995	1,228	0,009
ETS2	S2	0,180	0,995	1,228	0,009
ETA1	A1	0,457	1,342	1,279	0,384
ETA2	A2	0,457	1,342	1,279	0,383
2	S1	0,017	1,689	0,995	0,885
	S2	0,017	1,689	0,995	0,885
	A1	0,002	1,689	0,995	0,885
	A2	0,002	1,689	0,995	0,885
$\%Ev$	S1	81,50	3,79	66,49	0,75
	S2	81,50	3,79	66,49	0,75
	A1	49,22	48,11	59,10	43,21
	A2	49,22	48,11	59,10	43,21
δB_{av}	S1		0,362		
	S2		0,362		
	A1		0,499		
	A2		0,499		
S_y	S1		0,305		
	S2		0,305		
	A1		0,939		
	A2		0,939		

Los índices de los enlaces C₁₁-H₁₂, C₁₁-H₁₅ y C₁₆-C₁₇, de los estados de transición suprafaciales (tabla 6), son los que muestran un mayor porcentaje de evolución en comparación con los índices de los enlaces C₁₁-C₁₆, H₁₂-C₁₇ y H₁₅-C₁₇, durante el proceso del desplazamiento del átomo de hidrógeno. Los estados de transición suprafaciales presentan un ligero avance ($\delta B_{av} = 0,362$) y una baja sincronicidad ($S_v = 0,305$), debido al desplazamiento [1,2] que ocurre durante este proceso (figuras 4 y 6a).

Sin embargo, todos los índices de enlace de los estados de transición antarafaciales mostraron porcentajes de evolución que se situaron entre 43-59 %, lo cual podemos decir que aproximadamente los enlaces que se están fraccionando (C₁₁-H₁₂ y C₁₁-H₁₅) y desplazando (C₁₆ = C₁₇), lo hacen con el mismo grado o extensión, como los enlaces que se están formando (C₁₇-H₁₂, C₁₇-H₁₅ y C₁₁ = C₁₆) durante el estado de transición antarafacial. Esta afirmación es acompañada de un valor $\delta B_{av} = 0,499$, donde los estados de transición antarafaciales poseen estructuras intermedias (figuras 5 y 6b) entre las estructuras de los compuestos **1** y **2**, con tendencia a la sincronicidad ($S_v = 0,939$).

Finalmente, hemos encontrado que la migración del átomo de hidrógeno en posición β en la (Z)-3-(4-(dimetilamino)encilidén)tiocroman-4-ona **1** puede ocurrir por vía térmica, independientemente si éste se ubica en posición axial o ecuatorial en el anillo tiopiran-4-ona, obteniendo estados de transición geoméricamente simétricos e isoenergéticos, y un desplazamiento suprafacial ligeramente más estable que el desplazamiento antarafacial.

Conclusiones

El valor de la energía de activación no mostró ninguna dependencia con la ubicación del átomo de hidrógeno migrante (posición axial o ecuatorial) en el anillo tiopiran-4-ona de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)encilidén)tiocroman-4-ona **1**, durante el desplazamiento suprafacial o antarafacial. El estado de transición del desplazamiento suprafacial se caracterizó por la formación de un anillo de cuatro miembros, de 124° de plegamiento durante el desplazamiento del átomo de hidrógeno, mientras que en el estado de transición del desplazamiento antarafacial este anillo resultó ser plano. La energía de activación del desplazamiento suprafacial [1,3] de hidrógeno para el compuesto **1**, resultó ser relativamente 4 Kcal/mol menor que la del desplazamiento antarafacial, siendo más estable el desplazamiento prohibido según las reglas de selección de Woodward y Hoffmann por vía térmica, donde los estados de transición de los desplazamientos suprafacial [1,2] y antarafacial [1,3], son competidores durante el rearrreglo sigmatrópico.

Referencias

1. P Böhrer, Ch Tamm. The homo-isoflavones, a new class of natural product. Isolation and structure of eucomin and eucomol. **Tetrahedron Letters**, **8**, 3479-3483 (1967).
2. RE Finckh, Ch Tamm. The homo-isoflavones III. Isolation and structure of punctatin, 3,9-Dihydro-Punctatin, 4'-O-Methyl-3,9-

dihydro-punctatin, 4'-Demethyl-eucomin and 4'-Demethyl-5-O-methyl-3,9-dihydro-eucomin. **Experientia**, **26**, 472-473 (1970).

3. TM Hung, CV Thu, NT Dat, SW Ryoo, JH Lee, JC Kim, M Na, HJ Jung, K Bae, BS Min. Homoisoflavonoid derivatives from the roots of *Ophiopogon japonicus* and their in vitro anti-inflammation activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **20**, 2412-2416 (2010).
4. P Perjési, U Das, ED Clercq, J Balzarini, M Kawase, H Sakagami, JP Stables, T Lorand, Z Rozmer, JR Dimmock. Design, synthesis and antiproliferative activity of some 3-benzylidene-2,3-dihydro-1-benzopyran-4-ones which display selective toxicity for malignant cells. **Eur. J. Medicinal Chemistry**, **43**, 839-845 (2008).
5. T Al Nakib, V Bezjak, MJ Meegan, R Chandy. Synthesis and antifungal activity of some 3-benzylidenechroman-4-ones, 3-benzylidenethiochroman-4-ones and 2-benzylidene-1-tetralones. **Eur. J. Medicinal Chemistry**, **25**, 455-462 (1990).
6. YF Li, ZQ Liu, XY Luo. Properties of synthetic homoisoflavonoids to reduce oxidants and to protect linoleic acid and DNA against oxidation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **58**, 4126-4131 (2010).
7. S Tait, AL Salvati, N Desideri, L Fiore. Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses. **Antiviral Research**, **72**, 252-255 (2006).
8. AT Nguyen, J Fontaine, H Malonne, P Duez. Homoisoflavanones from *Disporopsis aspera*. **Phytochemistry**, **67**, 2159-2163 (2006).
9. T Ishikawa, Y Oku, T Tanaka, T Kumamoto. An approach to Anti-HIV-1 active Calophyllum Coumarin synthesis: An enantioselective construction of 2,3-Dimethyl-4-chromanone ring by Quinine-assisted intramolecular Michael-type addition. **Tetrahedron Letters**, **40**, 3777-3780 (1999).
10. A Lévai, Z Dinya, JB Schág, G Tóth, Á Szöllösy. Synthesis of 3-Benzyl-4-chromones and 3-Benzyl-1-thio-4-chromones. **Pharmazie**, **36**, 465-466 (1981).
11. J Andrieux, DRH Barton, H Patin. Rhodium-catalysed isomerisation of some unsaturated organic substrates. **J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1**, **4**, 359-363 (1977).
12. J McMurry. Química Orgánica. Sexta Edición. Thomson (2004).
13. RB Woodward, R Hoffmann. Selection rules for sigmatropic reactions. **J. Amer. Chem. Soc.**, **87**, 2511-2513 (1965).
14. GB Gill. The application of the Woodward-Hoffman Orbital symmetry rules to concerted organic reactions. **Quarterly Reviews Chemical Society**, **22**, 338-389 (1968).
15. WR Rodwell, WJ Bouma, L Radom. Ab initio studies of 1,3-sigmatropic rearrangements: Effect of basis set and electron correlation. **Int. J. Quantum Chemistry**, **18**, 107-116 (1980).
16. Jr B A Hess, LJ Schaad, J Pancir. Theoretical Studies of [1,n]-sigmatropic rearrangements involving hydrogen transfer in simple methyl-substituted conjugated polyenes. **J. Amer. Chem. Soc.**, **107**, 149-154 (1985).

17. LR Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez. Understanding the Polar Mechanism of the Ene Reaction. A DFT Study. **Org. Biomol. Chem.**, **12**, 7581-7590 (2014)
18. LR Domingo. Why Diels-Alder reactions are non-concerted processes. **J. Chil. Chem. Soc.**, **59**, 2615-2518 (2014)
19. LR Domingo, MJ Aurell, P Pérez. The mechanism of ionic Diels-Alder reactions. A DFT study of the oxa-Povarov reaction. **RSC Adv.**, **4**, 16567-16577 (2014).
20. D Yepes, JS Murray, P Pérez, LR Domingo, P Politzer, P Jaque. Complementarity of reaction force and electron localization function analyses of asynchronicity in bond formation in Diels-Alder reactions. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, **16**, 6726-6734 (2014).
21. LR Domingo. State of the Art of the Bonding Changes along the Diels-Alder Reaction between Butadiene and Ethylene. Refuting the Pericyclic Mechanism. *Organic Chemistry: Current Research*, **2**, 120 (2013).
22. A Valkonen, K Laihia, E Kolehmainen, R Kauppinen, P Perjési. Structural studies of seven homoisoflavonoids, six thiohomoisoflavonoids, and four structurally related compounds. **Structural Chemistry**, **23**, 209-217 (2012).
23. Gaussian 09W, Revision A.02, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (2009).
24. E Márquez, J Mora, T Cordoba, G Chuchani. Theoretical Study of the Mechanism for the Gas-Phase Pyrolysis Kinetics of 2-Methylbenzyl Chloride. **Int. J. Chemical Kinetics**, **3**, 537-546 (2011).
25. E Marquez, T Cordova, G Chuchani. DFT Study of the Gas-Phase Thermal Decomposition Kinetics of 2-Ethoxypyridine into 2-Pyridone. **Int. J. Quantum Chemistry**, **112**, 724-730 (2012)
26. K Fukui. Formulation of the reaction coordinate. **J. Physical Chemistry**, **74**, 4161-4163 (1970).
27. JP Foster, F Weinhold. Natural hybrid orbitals. **J. Amer. Chem. Soc.**, **102**, 7211-7218 (1980).
28. KB Wiberg. Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbiny and cyclobutyl cation and to bicyclobutane. **Tetrahedron**, **24**, 1083-1096 (1968).
29. A Moyano, MA Pericas, E Valenti. A theoretical study on the mechanism of the thermal and the acid-catalyzed decarboxylation of 2-Oxetanones (β -Lactones). **J. Org. Chem.**, **54**, 573-582 (1989).
30. O Francia. Síntesis y fotoquímica de tiocromonas para su posible uso en terapia fotodinámica antimicrobiana. Tesis de Licenciatura, Universidad Simón Bolívar, Sartenejas, Venezuela (2011).
31. CE Hudson, D J McAdoo. An ab initio study of substituent effects in [1,3]-hydrogen shifts. **J. Org. Chem.**, **68**, 2735-2740 (2003).
32. G Tóth, Á Szöllosy, A Lévai, G Oszbach, W Dietrich, H Kühne. Stereochemistry of 3-Arylidene flavanones and their thio analogues by the use of $^3J(\text{CH})$ Couplings. **Magnetic Resonance in Chemistry**, **29**, 801-804 (1991).
33. F Bernardi, MA Robb, HB Schlegel, G Tonachini. An MC-SCF study of [1,3] and [1,2] sigmatropic shifts in propene. **J. Amer. Chem. Soc.**, **106**, 1198-1202 (1984).