

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Efecto del sustituyente sobre la reactividad redox de sistemas no conjugados: Estudio teórico de tres familias de nitroxidos

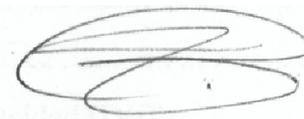
Tesis que para obtener el grado de:
Maestro en Ciencias (Química)

Presenta:

Hugo Andrés López Peña

Bajo la dirección de:

Jorge Garza Olguín



Departamento de Química
Área de Fisicoquímica Teórica



México, D. F., marzo de 2013

Índice

Resumen	v
1. Introducción	2
2. Antecedentes	5
2.1. Estructura de los nitróxidos	6
2.2. Nitróxidos como materiales electroactivos	8
2.3. Estudios teóricos previos	10
3. Marco teórico	12
3.1. Estimación de potenciales redox mediante el cálculo de la energía de ionización	12
3.2. Teoría de funcionales de la densidad (DFT)	13
3.2.1. Reactividad química en el marco de la DFT	16
4. Hipótesis de trabajo	19
5. Objetivos	19
6. Resultados	20
6.1. Detalles computacionales	20
6.2. Geometrías de las tres familias de nitróxidos	20
6.2.1. Derivados del 1,1,3,3-tetrametilisoindolina-2-iloxil (TMIO)	20
6.2.2. Derivados del 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-iloxil (TEMPO)	20
6.2.3. Derivados del 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina-1-iloxil (PROXYL)	24
6.3. Estimación de potenciales de oxidación	30
6.4. Cambios geométricos del centro redox tras la oxidación.	37
6.5. Sustituyentes electrodonadores y electroattractores	40
6.6. Correlación de sitios moleculares	44

7. Conclusiones y perspectivas	47
8. Bibliografía	52

Resumen

En la actualidad, existen innumerables esfuerzos que tienen como objetivo la sustitución de materiales inorgánicos usados en la fabricación de distintos tipos de dispositivos electrónicos por materiales orgánicos más benignos con el medio ambiente. En el caso particular de las baterías se ha propuesto la utilización de polímeros que tienen como bloque de construcción radicales orgánicos estables y dentro de las alternativas que se han explorado están los radicales de tipo nitróxido. Estos radicales presentan gran estabilidad química y una alta reversibilidad y rapidez asociadas con sus procesos redox, lo cual los hace candidatos ideales para ser utilizados como materiales electroactivos en baterías. Dependiendo de su estructura química, el grupo aminoxilo de los nitróxidos puede oxidarse para generar un catión oxoamonio o reducirse para dar lugar al anión aminoxilo. Razón por la cual resulta de enorme interés conocer el impacto que tienen diferentes modificaciones estructurales de los nitróxidos en la reactividad redox de estos sistemas.

El presente trabajo busca estudiar de manera cuantitativa el efecto de diversos sustituyentes en los procesos de oxidación de 22 radicales de tipo nitróxido, 10 de ellos derivados del 1,1,3,3-tetrametilisoindolina-2-iloxil (TMIO), 5 derivados del 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-iloxil (TEMPO) y 7 derivados del 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina-1-iloxil (PROXYL). Para conseguir ese objetivo, el presente estudio utiliza como herramienta cálculos de estructura electrónica basados en la teoría de funcionales de la densidad (DFT), en particular el método PBE/DZVP, y se divide en cuatro secciones. La primera consiste en la optimización de las geometrías de los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL y la medición de parámetros estructurales asociados al centro reactivo: la longitud del enlace N-O del grupo aminoxilo y el grado de piramidalización del nitrógeno en dicho grupo antes de la oxidación y la longitud del enlace N-O en el catión oxoamonio y la piramidalización del nitrógeno después de la oxidación.

La segunda sección describe un par de estrategias para la estimación del potencial de oxidación de los nitróxidos. Dichas estrategias consisten en la construcción de dos tipos de relaciones lineales: una entre el potencial de media onda ($E_{1/2}$) experimental y la energía de ionización (I) calculada computacionalmente y otra entre el potencial de media

onda experimental y la potencia electrodonadora global (ω^{\cdot}) calculada a partir de resultados computacionales de energía de ionización (I) y afinidad electrónica (A). A partir del uso de dichas relaciones se puede estimar $E_{1/2}$ si se calcula I y A (y por ende ω^{\cdot}) de forma computacional.

La tercera sección hace una clasificación de los distintos sustituyentes de acuerdo a su habilidad para facilitar o dificultar la oxidación, tomando como referencia, en cada una de las familias de nitroxidos estudiadas, a la especie que tiene al hidrógeno como sustituyente. Las cantidades que se consideran para tal clasificación son la energía de ionización y la potencia electrodonadora global.

Mientras que las primeras secciones de este trabajo sólo tratan con cantidades globales, que se refieren a la molécula como un todo ($E_{1/2}$, I , A y ω^{\cdot}), la cuarta sección hace uso de la función de Fukui, un descriptor local de la reactividad emanado de la DFT, para describir la correlación entre los átomos que conforman al centro reactivo de los nitroxidos y los átomos que forman parte del sustituyente.

1. Introducción

Existe un creciente interés en el uso de materiales orgánicos como elementos electroactivos para el transporte, separación, recombinación y almacenamiento de carga que ha conducido al desplazamiento de materiales inorgánicos en diversos dispositivos electrónicos tales como transistores, memorias reescribibles, diodos emisores de luz, celdas fotovoltaicas, celdas electrocrómicas y baterías.¹⁻⁵ Algunos de los motivos por los cuales se persigue la migración a materiales orgánicos pueden apreciarse claramente en el caso particular de las baterías. Debido al importante desarrollo de dispositivos electrónicos portátiles se hace cada vez más necesario contar con baterías de alta densidad energética. Los materiales basados en óxidos metálicos tales como el LiCoO_2 , LiMnO_2 y V_2O_5 , ampliamente utilizados en la actualidad, son problemáticos debido a la toxicidad de los metales pesados y a su limitada disponibilidad en la naturaleza. En cambio, los materiales orgánicos pueden resultar ambientalmente benignos y es posible producirlos a partir de fuentes más fácilmente disponibles. Además, los materiales para electrodo basados en moléculas orgánicas poseen, de forma inherente, varias ventajas con respecto a su contraparte inorgánica como son un bajo peso molecular, flexibilidad, facilidad de procesamiento y propiedades redox que pueden ser moduladas o ajustadas a voluntad mediante modificaciones estructurales *ad hoc*.

Ejemplos de moléculas orgánicas exitosamente empleadas en diversos tipos de dispositivos son los polímeros conductores con enlaces π conjugados donde los electrones tipo π actúan como los portadores de carga en la conducción eléctrica.⁵ Algunos de los polímeros de este tipo que más han sido utilizados en la construcción de baterías son poliacetileno, polianilina, polipirrol, politiofeno y polifenileno. Sin embargo, sus bajos niveles de dopado dan como resultado baterías con densidades energéticas pequeñas. Además, las velocidades de carga/descarga de los dispositivos resultantes se encuentran frecuentemente limitadas por la lenta cinética de sus reacciones electroquímicas.⁶ En la búsqueda de materiales electroactivos netamente orgánicos que no necesiten la participación de electrones π en la conducción eléctrica, ha surgido un concepto totalmente diferente de diseño molecular basado en la integración de orbitales moleculares ocupados por un electrón como rutas para la conducción electrónica a saltos.

Para que estos procesos se lleven a cabo se necesita una alta densidad de moléculas con electrones desapareados y para poder conseguirlo se ha planteado la posibilidad de utilizar cadenas poliméricas de radicales orgánicos estables, los llamados "polímeros radicales", que efectivamente se caracterizan por una alta densidad de electrones desapareados y una gran estabilidad química.^{7,8}

Una característica importante de los radicales orgánicos estables es que en muchos de los casos presentan propiedades redox reversibles⁹ (dichos radicales se representan aquí de manera general como R^\cdot), donde un radical neutro R^\cdot es oxidado a un catión R^+ o reducido a un anión R^- mediante reacciones monoelectrónicas. La reversibilidad electroquímica de estas reacciones redox tiene su origen en la estabilidad del reactivo R^\cdot y en la estabilidad que puedan tener los productos de capa cerrada R^+ y R^- , la estabilidad de estas especies dependerá de la estructura molecular y del medio en el cual se encuentren embebidas. La reacción involucra una transferencia monoelectrónica en la cual no se rompen enlaces químicos en R^\cdot ni se forman nuevos enlaces. Las reacciones electródicas de los polímeros radicales guardan reminiscencia al dopado tipo p y tipo n de los polímeros π -conjugados, aunque el nivel de dopado de los polímeros radicales es muchísimo más alto pudiendo llegar a extenderse a todas las unidades repetitivas, dando lugar a dispositivos con alta densidad energética. Además, las reacciones electródicas de los radicales estables pueden ser muy diferentes de aquellas de las moléculas orgánicas convencionales pues éstas se encuentran comúnmente acopladas a reacciones químicas homogéneas tales como la protonación, dimerización, rearrreglo y reacciones con electrófilos y nucleófilos.¹⁰

En este sentido, los polímeros radicales que contienen derivados del 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-iloxil (TEMPO) han sido los más investigados hasta el momento (Esquema 1).¹¹⁻¹⁵ Lo anterior se encuentra motivado por el hecho de que los derivados del TEMPO pueden oxidarse de manera reversible y que dicha oxidación está asociada con procesos cinéticos notablemente rápidos^{7,8,16} Este tipo de radicales pertenece a la clase de compuestos conocida como nitroxidos. En la mayoría de los casos, sólo se han descrito procesos reversibles de oxidación para este tipo de compuestos, pero existen reportes de que la reactividad de algunos nitroxidos puede ser modulada, mediante la inclusión de

ciertos sustituyentes o modificaciones estructurales, para que también presenten procesos de reducción reversibles o que incluso el mismo sistema pueda sufrir ambos procesos redox de manera reversible.^{17,18} En estos términos, los métodos de estructura electrónica pueden ser útiles en la racionalización del efecto que sufren las propiedades redox de un sistema en particular tras sufrir determinadas modificaciones en su estructura molecular y principalmente en la predicción de la magnitud de dicho efecto, con el enorme beneficio de poder dirigir los esfuerzos de síntesis de manera mucho más eficiente.

En este trabajo, se exploran los procesos de oxidación reversible de una familia de derivados del TEMPO y los de otras dos familias de radicales nitróxido, una derivada del 1,1,3,3-tetrametilisoindolina-2-iloxil (TMIO) y la otra del 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina-1-iloxil (PROXYL), Esquema 1, teniendo como marco la teoría de funcionales de la densidad (DFT). El estudio se encuentra dividido en las siguientes etapas:

- a) Optimización de las geometrías de los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL y medición de parámetros estructurales asociados al centro reactivo antes y después del proceso de oxidación.
- b) Estimación del potencial de oxidación utilizando la energía de ionización y la potencia electrodonadora.
- c) Clasificación del efecto de los distintos sustituyentes en la reactividad redox mediante el uso de la energía de ionización y la potencia electrodonadora.
- d) Utilización de la función de Fukui para describir de manera local la correlación entre el centro reactivo y los sustituyentes.

El presente estudio constituye una exploración inicial de un método computacional que permita una descripción cuantitativa del efecto de diversos sustituyentes en la reactividad redox de tres familias de nitróxidos con la perspectiva de lograr un diseño más racional de este tipo de radicales estables con propiedades redox determinadas para su posterior uso como materiales electroactivos en baterías u otros dispositivos electrónicos.

2. Antecedentes

Existen numerosos ejemplos de moléculas con electrones desapareados que tienen tiempos de vida suficientemente largos para ser observadas mediante el uso de métodos espectroscópicos convencionales. Otros radicales pueden ser aislados como compuestos puros y varios de éstos, adicionalmente, son estables al ser expuestos al aire y al agua.^{9,19}

La noción de que los radicales pueden ser estables y que pueden ser aislados es todavía nueva para el grueso de la comunidad química. Sin embargo, los radicales estables han sido reconocidos desde hace más de un siglo y de hecho, algunos fueron sintetizados hace más de 150 años.²⁰ También es evidente que ciertos tipos de arquitecturas moleculares constituyen un molde altamente versátil que puede dar pie a familias completas de compuestos estables con capa abierta, varias de las cuales se conocen desde hace décadas.

El reciente interés en los radicales estables emana de las cuestiones fundamentales de estructura electrónica y enlace químico que naturalmente surgen de este tipo de compuestos. Además, existen muchos campos del conocimiento que han tomado ventaja de las propiedades que surgen de la combinación entre capa abierta y estabilidad química. Por ejemplo, los radicales estables han sido ampliamente utilizados como sondas moleculares para obtener información estructural, dinámica y de reactividad, mediante el uso de resonancia de espín electrónico (ESR).²¹ Además, por el hecho de tener electrones desapareados, los radicales estables constituyen excelentes bloques de construcción a partir de los cuales se pueden desarrollar materiales con propiedades magnéticas relevantes.^{22,23}

En particular, los radicales estables de la familia de los nitroxidos han sido objeto de numerosos estudios. El primer nitroxido orgánico, 4-amino-2-imino-5,5-dimetil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol-1-iloxil, fue preparado por Piloty y Schwerin en 1901²⁴ y no fue sino hasta medio siglo después que su carácter radical fue elucidado por Holden y colaboradores²⁵ mediante ESR. La siguiente contribución importante para al desarrollo de la química de los nitroxidos vino por parte de los grupos de Wieland^{26,27} y Meyer²⁸ quienes trabajaron en la síntesis de diarilnitroxidos. La primera síntesis del 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona-1-iloxil (4-oxo-TEMPO) por parte de Lebedev y colaboradores²⁹

en 1959 marcó el inicio del desarrollo de los derivados del TEMPO, una familia de nitroxidos ampliamente utilizada.

Rozantsev y colaboradores contribuyeron enormemente al avance de este campo mostrando que los nitroxidos pueden participar en varias reacciones orgánicas sin el involucramiento directo del grupo aminoxilo.³⁰ Durante el período de 1960 a 1980 se exploraron muchas de las propiedades químicas y físicas fundamentales de los nitroxidos, en gran parte debido al trabajo pionero de Rozantsev³¹⁻³³ y Rassat.³⁴⁻³⁸ Desde entonces, el interés despertado por los nitroxidos ha seguido creciendo y ahora nos encontramos con múltiples aplicaciones en varios campos de la investigación química, física y biológica como puede verse por el número de libros que reseñan los avances en esta área.^{39-44,9}

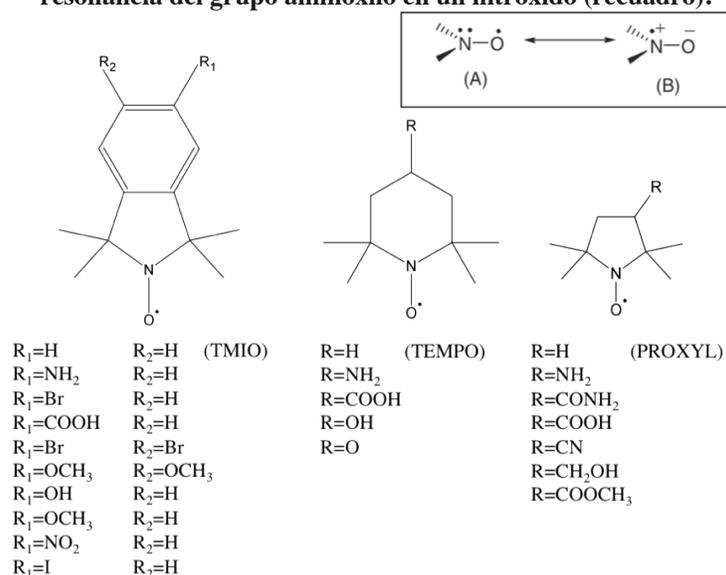
2.1. Estructura de los nitroxidos

El grupo aminoxilo de los nitroxidos se caracteriza por un enlace N-O que presenta cierto carácter de doble enlace. Dicho carácter de doble enlace puede justificarse por la presencia de un enlace σ formado por dos orbitales sp^2 y un enlace π que resulta del traslape parcial de los orbitales $2p_z$ de los átomos de nitrógeno y oxígeno. En términos de la teoría de enlace valencia la contribución de las dos principales estructuras mesoméricas (A) y (B), en el Esquema 1, debe ser considerada para una descripción completa de la estructura electrónica.

Como resultado de esta resonancia, el enlace N-O de un grupo aminoxilo tiene una energía de enlace de alrededor de 100 kcal/mol y una longitud de enlace entre 1.27 y 1.31 Å, las cuales se encuentran en un punto intermedio entre la energía y la longitud de un enlace N-OH sencillo (53 kcal/mol y 1.43 Å aproximadamente) y un enlace N=O doble (alrededor de 145 kcal/mol y 1.20 Å).⁴⁵⁻⁵⁵

La densidad de espín está principalmente distribuida en los átomos de nitrógeno y oxígeno, siendo ligeramente más alta en el último. La distribución del espín depende del grado de piramidalización del átomo de nitrógeno y de la polaridad del medio circundante.⁴⁴

Esquema 1. Familias de nitróxidos consideradas en este estudio y principales estructuras de resonancia del grupo aminoxilo en un nitróxido (recuadro).

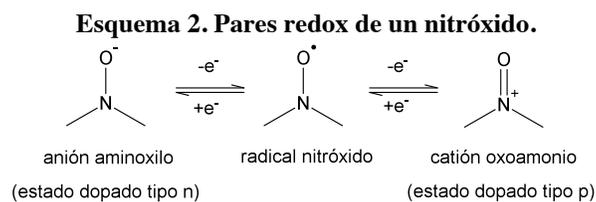


A partir de la energía de disociación del enlace O-H en las hidroxilaminas se ha estimado que la ganancia energética por la deslocalización del electrón desapareado entre los átomos de nitrógeno y oxígeno asciende a 30 kcal/mol.⁵⁶ Un valor más bajo de 23 kcal/mol, obtenido a partir de la espectroscopía fotoelectrónica de HeI/HeII, ha sido propuesto recientemente.⁵⁷ Se ha calculado que la energía ganada por la formación del enlace O-O es de alrededor de 35 kcal/mol,⁴⁴ entonces, la ganancia energética por la dimerización es más baja que la pérdida de energía de resonancia de los dos grupos aminoxilo, de tal forma que la dimerización se vuelve termodinámicamente no favorable. En general (aunque existen algunas excepciones) los nitróxidos con un átomo de hidrógeno en posición α al átomo de nitrógeno no son estables y fácilmente sufren reacciones de desproporción para formar la hidroxilamina y la nitrona correspondiente.⁵⁸⁻
⁶⁰ Por lo tanto, en la mayoría de los nitróxidos estables, los átomos de hidrógeno α al nitrógeno han sido sustituidos por grupos alquilo o arilo. Sin embargo, si la tensión estérica inducida por estos grupos se vuelve demasiado pronunciada, puede ocurrir un decaimiento unimolecular del nitróxido mediante una ruptura homolítica del enlace C-N(O) que conduce a la formación de un compuesto nitroso y un radical alquilo.^{61,62}
 Estudios de difracción de rayos X de algunos nitróxidos cíclicos representativos (anillos de 5, 6 y 7 miembros) han acompañado el desarrollo de la química de nitróxidos. Destaca que la longitud del enlace N-O no está significativamente influenciada por el

tamaño del anillo (aproximadamente 1.27 Å para anillos de 5 miembros, entre 1.27 y 1.31 Å para anillos de 6 miembros y 1.29 Å para anillos de 7 miembros). Sin embargo, mientras el grupo aminoxilo es prácticamente planar para los anillos de 5 miembros resulta claro que es ligeramente piramidal para anillos de 6 y 7 miembros.⁴⁵⁻⁵⁵

2.2. Nitróxidos como materiales electroactivos

Dependiendo de la estructura química de la molécula que contiene al radical nitróxido, éste puede oxidarse para generar el catión oxoamonio o reducirse para dar lugar al anión aminoxilo (Esquema 2). A estos procesos también se les conoce como dopado de tipo p y n respectivamente, dada la reminiscencia que presentan con el dopado que sufren los polímeros π -conjugados. La gran mayoría de los nitróxidos estables que se conocen presentan el proceso de oxidación de manera reversible, mientras que en contraste, la reducción es en general irreversible. En ese sentido se han realizado esfuerzos para la síntesis de polímeros radicales n-dopables para su posible uso como materiales electroactivos anódicos. El principal problema que presentan estos procesos de reducción es que el anión aminoxilo que se genera es poco estable en la mayoría de los casos conocidos, limitándose así la reversibilidad del proceso.⁶⁵ En algunos casos se ha demostrado que la inclusión de grupos electroattractores adecuados cercanos al centro redox de los nitróxidos da lugar a la reacción de tipo n mediante el desplazamiento de los potenciales redox hacia valores negativos (o menos positivos) y la estabilización del anión que se forma tras la reducción, de tal forma que es posible inducir la transición de un material de tipo p a un material de tipo n mediante el efecto del sustituyente.¹⁷ Recientemente, Nishide y colaboradores lograron la síntesis del polímero de nitronilnitroxilestireno, un material que presenta los dos procesos redox de manera totalmente reversible.¹⁸



El proceso electródico del polímero radical se inicia con las reacciones redox reversibles de los sitios radicales que se encuentran en la vecindad de la superficie del colector de corriente. Una gran concentración de sitios redox en el seno del polímero radical permite que se lleve a cabo eficientemente el transporte electrónico promovido por el gradiente redox a través de reacciones de autointercambio electrónico en presencia de electrolitos. El transporte electrónico continúa en el polímero hasta que todos los sitios redox cambian su estado de oxidación (Figura 1).^{7,8}

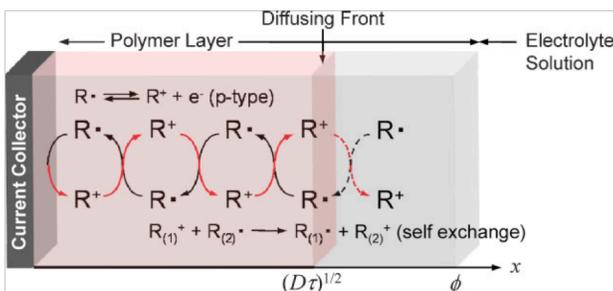


Figura 1. Propagación de la carga positiva durante la oxidación de un polímero radical de tipo p confinado a una superficie colectora de corriente y equilibrado con una solución que contiene electrolitos. Se muestra la dirección del transporte de carga en la capa polimérica. Figura tomada de la referencia 7.

Como se mencionó anteriormente la propagación de carga promovida por gradiente redox se basa en reacciones sucesivas de autointercambio electrónico y por esa razón el coeficiente de difusión aparente de la carga producida en la superficie del colector de corriente, D , está determinado por la constante bimolecular de la reacción de autointercambio (k_{ex}). Además, si los sitios radicales están inmovilizados, el proceso de propagación de carga debe involucrar un mecanismo de conducción a saltos con un coeficiente de difusión dado por la expresión $D = k_{ex} \delta^2 C / 6$,⁶³ donde δ es la distancia entre sitios (estimada como cercana a los 10 Å para un polímero radical típico) y C es la concentración de sitios en la capa polimérica (Figura1).

El comportamiento electroquímico de una capa de polímero radical unida a un colector de corriente ha revelado un eficiente proceso de propagación de carga con un coeficiente de difusión con orden de magnitud entre 10^{-8} y 10^{-10} $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$. A partir de lo anterior se estima un valor de la constante de autointercambio electrónico de entre 10^5 y 10^7 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$, un valor relativamente alto que refleja un comportamiento redox de esfera externa.^{7,8}

Una gran variedad de "esqueletos poliméricos" ha sido utilizada para incorporar estos radicales estables, ejemplos son los poliacrilatos, polimetacrilatos, derivados poliestirénicos, polivinil éteres, poliéteres y polinorbonenos. La capacidad redox teórica (típicamente dada en unidades de mA h g⁻¹) se basa en la masa molar de la unidad repetitiva y se calcula mediante la expresión $1000F(3600M)^{-1}$ (donde F es la constante de Faraday en C mol⁻¹ y M la masa molar en g mol⁻¹). Para maximizar la población de electrones desapareados por gramo de material, la masa molar del monómero debe ser lo más pequeña posible.

En este sentido, los polímeros radicales que contienen grupos 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-iloxil (TEMPO) han sido los más investigados hasta el momento.^{11,13-15} Lo anterior se encuentra motivado por el hecho de que el TEMPO puede oxidarse de manera reversible (Esquema 2) y que dicha oxidación está asociada con procesos cinéticos notablemente rápidos con una constante heterogénea de velocidad de $k_o=8.4 \times 10^{-1} \text{ cm s}^{-1}$ y un autointercambio electrónico con $k_{ex} \approx 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ en solución.^{7,8,16} Como ya se mencionó en la sección 2.1 el grupo aminoxilo de los nitroxidos se caracteriza por tener un cierto carácter de doble enlace y este hecho hace que el cambio estructural que la especie radical debe sufrir al oxidarse (formación de enlace doble N=O) sea muy pequeño. Se plantea que ese pequeño cambio estructural está asociado con procesos rápidos de transferencia electrónica.^{7,64}

2.3. Estudios teóricos previos

Los parámetros de EPR de un nitroxido dependen fuertemente de su geometría y de la naturaleza del medio en el cual se encuentran embebidos, particularmente de la polaridad y la presencia o ausencia de oxígeno molecular disuelto.⁶⁶ Los nitroxidos son ampliamente utilizados como moléculas reporteras para obtener información diversa: la dinámica de las biomoléculas (marcadores de espín), contenido de oxígeno de un medio (oximetría), formación de complejos de inclusión y demás. Por lo tanto, resulta importante entender la forma en la que la geometría molecular y el solvente ejercen su influencia en las constantes de acoplamiento hiperfino (hccs) de los nitroxidos. Kikuchi y colaboradores⁶⁷ exploraron el espacio conformacional de nitroxidos pequeños mediante

simulaciones tipo Monte Carlo (MC), obteniendo después los valores de las hccs promediando los resultados mecánico cuánticos calculados sobre las configuraciones arrojadas por las simulaciones tipo MC. Barone et. al.⁶⁸⁻⁷⁴ desarrollaron varias aproximaciones para estudiar las propiedades magnéticas de nitroxidos de gran tamaño en el vacío y en fase condensada. Demostraron que a nivel de la teoría de funcionales de la densidad (DFT),⁷³ el funcional de intercambio y correlación híbrido B3LYP acoplado con la base 6-31+G(d,p) era apropiado para reproducir las geometrías experimentales y las hccs de nitroxidos con precisión adecuada. Aún así, dicho grupo también desarrolló algunos conjuntos de base especiales como el EPRII, EPRIII y N07D.⁶⁶

Con respecto a los efectos ambientales en la magnitud de las hccs, debe considerarse una "supermolécula" compuesta del soluto y de moléculas de solvente fuertemente coordinadas al grupo aminoxilo. Añadiendo después efectos del solvente en bulto de alguna forma adecuada, por ejemplo, mediante el uso de modelos de continuo polarizable (PCM) puede obtenerse una buena concordancia entre los valores calculados y experimentales de las hccs. Sin embargo, el número y la posición de las moléculas de solvente en la primera esfera de solvatación de cualquier soluto es intrínsecamente dinámico. En este contexto, Barone y colaboradores⁷⁴ han llevado a cabo estudios de dinámica molecular (MD) de nitroxidos *in vacuo* y en solución acuosa en el marco de la técnica de Car-Parrinello. Estas aproximaciones, aunque se encuentran dentro del estado del arte de las técnicas de simulación molecular, son particularmente costosas computacionalmente y su aplicación a sistemas grandes puede ser muy tediosa. Ferré et. al.⁷⁵ desarrollaron una aproximación que combina el análisis de las trayectorias de MD generadas mediante el uso de un campo de fuerza clásico polarizable y cálculos cuánticos acoplados al potencial electrostático instantáneo del solvente para calcular constantes de acoplamiento hiperfino promedio. Esta aproximación puede ser usada fácilmente para estimar hccs de sistemas de decenas de átomos.

La literatura existente sobre espectros vibracionales de nitroxidos establece que cálculos a nivel de DFT, utilizando UB3LYP y la base 6-311++G(d,p) han arrojado una posición de la banda N-O del grupo aminoxilo entre 1450 y 1420 cm^{-1} para los nitroxidos con anillos de cinco miembros y entre 1395 y 1340 cm^{-1} para anillos de seis miembros y acíclicos.⁷⁶

3. Marco teórico

3.1. Estimación de potenciales de oxidación mediante el cálculo de la energía de ionización

El proceso de oxidación electroquímica de un radical nitróxido (R^{\cdot}) en solución, está representado por la siguiente ecuación química:



El cambio en la energía de Gibbs asociado al proceso anterior es proporcional al potencial de media onda del proceso de oxidación (E_{ox}). Por otro lado, la oxidación en fase gaseosa para el mismo radical queda descrita por la ecuación:



El cambio en la energía de Gibbs involucrado en esta reacción se conoce como energía de ionización (I). Los procesos químicos representados por la ecuación 1 y 2 guardan cierta analogía entre sí y resulta claro que los cambios energéticos asociados a ellos deben estar relacionados, la forma funcional de dicha relación fue establecida por Vernon D. Parker:⁷⁷

$$(3)$$

Donde ϕ representa la función trabajo asociada al electrodo de trabajo empleado para obtener los valores de potencial de oxidación (E_{ox}); $(\Delta\Delta G_{solv})^{+}$ es la diferencia entre las energías libres de solvatación del catión oxoamónico y del radical neutro y C es una constante asociada al valor de potencial del electrodo de referencia empleado respecto al valor de potencial del electrón en el vacío. La ecuación 3 pone en evidencia la conexión entre el potencial de oxidación y la energía de ionización y permite la posibilidad de construir relaciones lineales cuando se conocen varias parejas de dichas cantidades. La construcción de tales relaciones lineales presupone que ϕ , $(\Delta\Delta G_{solv})^{+}$ y C se mantienen constantes, es decir, que ni el electrodo de trabajo ni el electrodo de referencia cambian y que la diferencia entre las energías libres de solvatación de las especies involucradas se mantiene constante.

A 0 K el cambio en la energía de Gibbs asociado a la reacción 2 (definido como la energía de ionización) se reduce a la diferencia entre las energías electrónicas de la especie catiónica y la especie neutra ($I = E_{\text{catión}} - E_{\text{neutro}}$). Las energías electrónicas de la especie neutra (E_{neutro}) y de la especie catiónica ($E_{\text{catión}}$) pueden calcularse empleando métodos de estructura electrónica. En el presente trabajo se utilizará a la teoría de funcionales de la densidad, de la cuál se hace un breve esbozo en la sección 3.2, como marco para dichos cálculos de estructura electrónica. El cálculo de la energía de la especie neutra requiere que previamente se halla encontrado la posición de los núcleos atómicos que representa un mínimo global en la superficie de energía potencial del sistema, es decir, requiere de la optimización de la geometría del sistema. Para la estimación de la energía de la especie catiónica existen dos posibilidades: el cálculo puede hacerse de manera vertical (tomando como base la geometría optimizada para la especie neutra con la simple remoción de un electrón) o de manera adiabática (removiendo el electrón y permitiendo la subsecuente relajación o reacomodo de la geometría hasta alcanzar un mínimo global en la superficie de energía potencial de la especie catiónica). Las dos posibilidades anteriores dan lugar a que pueda hablarse de energía de ionización vertical (I_v) y adiabática (I_a). La aproximación vertical supone que la geometría del sistema no cambia significativamente durante el proceso de oxidación.

3.2. Teoría de funcionales de la densidad (DFT)

La DFT establece que la energía del estado base de un sistema de partículas interactuantes en un potencial externo es un funcional de su densidad electrónica y que tal densidad está unívocamente determinada por el potencial externo.⁷⁸ El potencial externo es aquel inducido por la presencia de núcleos atómicos.

También se encuentra demostrado que el mínimo global del funcional de la energía es la energía exacta del estado base del sistema. Esta energía está determinada por una densidad electrónica particular que resulta ser la del estado base.⁷⁸ Una vez determinada la densidad electrónica se conseguirá una descripción completa del sistema.

En el planteamiento original de la DFT se trata con sistemas de partículas interactuantes lo cual lleva a un problema de difícil resolución. Para superar esta dificultad, Kohn y

Sham⁷⁹ reemplazaron este sistema por otro de partículas independientes incorporando los efectos del sistema real, que no son descritos por este modelo, en un término adicional.

El encontrar la densidad electrónica en la aproximación de Kohn y Sham es equivalente a resolver un problema de valores propios autoconsistente que radica en resolver una ecuación de partículas independientes para cada estado electrónico j :

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ext}(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}[\rho] \right) \psi_j(\vec{r}) = \varepsilon \psi_j(\vec{r}) \quad (4)$$

La ecuación anterior está expresada en unidades atómicas y el conjunto $\{\psi_j\}$ es conocido como el conjunto de orbitales de Kohn-Sham. El primer término dentro de las llaves representa la derivada de la energía cinética de los electrones, el segundo contiene información del potencial externo creado por los núcleos atómicos, el tercer término proviene de la repulsión coulombica entre los electrones ($\rho(\vec{r}')$ es la densidad electrónica en la posición \vec{r}') y el último término es llamado el potencial de intercambio y correlación, relacionado con la corrección a la energía por tratar a los estados electrónicos en ecuaciones separadas como si fueran de partículas independientes.

La expresión del potencial de intercambio y correlación no es conocida con exactitud, sin embargo, se han realizado múltiples aproximaciones de ella. La primera aproximación, propuesta por Kohn y Sham,⁷⁹ se basó en la idea de que la energía de intercambio y correlación de un sistema de partículas interactuantes puede aproximarse como la de un gas electrónico de densidad homogénea en cada punto, asumiéndose así que los potenciales de intercambio y correlación dependen sólo de factores locales de la densidad:

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r})) d\vec{r} \quad (5)$$

Donde $\varepsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r}))$ es la energía de intercambio y correlación de un gas homogéneo que tiene la misma densidad que la del sistema real en el punto \vec{r} , y además

$$v_{xc} = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (6)$$

El potencial v_{xc} puede ser dividido en sus contribuciones de intercambio y correlación, de las cuales la primera es conocida de manera exacta para un gas de electrones gracias al modelo de Thomas-Fermi-Dirac⁸⁰ y la segunda sólo ha sido aproximada. Esta forma de

escribir el potencial de intercambio y correlación recibe el nombre de aproximación de la densidad local (LDA).

La siguiente aproximación al término de intercambio y correlación surge al tomar a la LDA como el primer término de una expansión en series de Taylor de la densidad y extender la serie con los siguientes términos. De esta manera, la energía de intercambio y correlación puede escribirse de forma general como:

$$E_{xc} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho) F_{xc}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r}), \nabla^2\rho(\vec{r}), \dots] d\vec{r} \quad (7)$$

Donde F_{xc} es un factor que modifica la expresión de la LDA de acuerdo a la variación de la densidad en la vecindad del punto considerado. Esta forma de expresar la energía de intercambio y correlación es llamada aproximación de expansión en gradientes (GEA).⁸¹ En particular, la expansión hasta el término de primer orden es conocida como la aproximación de gradiente generalizado (GGA).⁸² La forma general de un funcional GGA es:

$$E_{xc} \approx \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho, \nabla\rho) d\vec{r} \quad (8)$$

Un gran número de expresiones han sido propuestas para $\varepsilon_{xc}(\rho, \nabla\rho)$, en este trabajo se usó la expresión propuesta por Perdew, Burke y Ernzerhof (PBE).⁸³

Una de las mayores motivaciones para utilizar métodos basados en la DFT, además del menor costo computacional que tiene con respecto al de los métodos basados en la función de onda, es que las reacciones químicas suceden debido a la redistribución de la densidad electrónica entre las especies reaccionantes. Poner el foco de atención en los cambios de la densidad electrónica que acompañan la ruptura y formación de enlaces químicos, en lugar de los cambios en la función de onda, permiten utilizar el lenguaje tridimensional de densidad electrónica de uso tan frecuente entre los químicos. En este sentido, la DFT ofrece un marco teórico para cuantificar las posibles respuestas de un sistema a diversos cambios en la densidad. Además, conceptos que anteriormente eran netamente empíricos como electronegatividad, dureza y electrofilia, encuentran un marco teórico riguroso en la teoría de funcionales de la densidad y haciendo uso de ellos es posible explicar un gran número de eventos químicos de muy diversos tipos de manera sistemática. En la siguiente sección se explican de manera muy breve los descriptores de la reactividad química, emanados de la DFT, que serán utilizados en este trabajo.

3.2.1. Reactividad química en el marco de la DFT

Existen dos conjuntos de descriptores de la reactividad química dentro de la teoría de funcionales de la densidad, un conjunto denominado global y otro local.^{84,85} Dentro de los descriptores globales, el potencial químico, μ , relacionado con la electronegatividad se define como

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (9)$$

mientras que la dureza, η , se define

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v \quad (10)$$

En ambas expresiones deben evaluarse derivadas de la energía total, E , con respecto al número de electrones, N , manteniendo un potencial externo, $v(\mathbf{r})$, fijo.

Una forma de estimar el cambio de energía (ΔE) debido a una transferencia electrónica (ΔN) es realizar una expansión en series de Taylor de la energía con respecto al número de electrones. Cuando dicha expansión se hace hasta segundo orden, se encuentra que

$$\Delta E \approx \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta (\Delta N)^2 \quad (11)$$

Dentro de este esquema, Parr y colaboradores definieron la cantidad denominada electrofilia, la cual describe el cambio en energía cuando un electrófilo es saturado con electrones.⁸⁶ Para esto consideraron a una especie electrófila inmersa en un mar de electrones libres idealizado con potencial químico igual a cero. En dichas circunstancias, la especie electrófila es saturada con electrones hasta que su potencial químico es igual al del mar de electrones. En este punto se tiene que la transferencia electrónica, ΔN , que conduce a un mínimo en la ecuación 11 está dada por $\Delta N = -\mu/\eta$ y que entonces el cambio en la energía es $\Delta E = -\mu^2/2\eta$, lo cual sugiere la siguiente definición para la electrofilia

$$\omega \equiv \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (12)$$

Adicionalmente, Gázquez y colaboradores proponen dividir los procesos de donación de carga de los de aceptación de carga, lo cual implica que las derivadas que aparecen en la ecuación 11 deben evaluarse por el lado izquierdo y por el derecho.⁸⁷

$$\Delta E^- \approx \mu^- \Delta N + \frac{1}{2} \eta^- (\Delta N)^2 \quad (13)$$

$$\Delta E^+ \approx \mu^+ \Delta N + \frac{1}{2} \eta^+ (\Delta N)^2 \quad (14)$$

Tomando en cuenta lo anterior se define la potencia electrodonadora como

$$\omega^- \equiv \frac{(\mu^-)^2}{2\eta^-} \quad (15)$$

y la potencia electroaceptora como

$$\omega^+ \equiv \frac{(\mu^+)^2}{2\eta^+} \quad (16)$$

Estas potencias están asociadas tanto con procesos de donación de electrones (-) como con procesos de aceptación de electrones (+) y por tanto, estos parámetros de reactividad nos ayudan a entender como responde un sistema ante un evento de transferencia electrónica.

Entre las cantidades locales se encuentran también las funciones de Fukui, f^\pm , que son ampliamente utilizadas como descriptores de sitios selectivos en sistemas moleculares y se definen como⁸⁸⁻⁹⁰

$$f^\pm(\bar{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\bar{r})}{\partial N} \right)_v^\pm \quad (17)$$

A partir de la potencia electrodonadora y electroaceptora global junto con las funciones de Fukui, se define la potencia electrodonadora y electroaceptora local como⁸⁷

$$\omega^-(\bar{r}) = \frac{(\mu^-)^2}{2\eta^-} f^-(\bar{r}) = \omega^- f^-(\bar{r}) \quad (18)$$

y

$$\omega^+(\bar{r}) = \frac{(\mu^+)^2}{2\eta^+} f^+(\bar{r}) = \omega^+ f^+(\bar{r}) \quad (19)$$

Una manera de estimar los descriptores de reactividad que surgen en el marco de la teoría de funcionales de la densidad se basa en la interpolación de Hermite para evaluar las

derivadas con respecto al número de electrones. De esta forma Gázquez y colaboradores, asumiendo que $\eta^- = \eta^+ = \eta$ y que $\eta = \mu^+ - \mu^-$, obtienen⁸⁷

$$\mu^- = -\frac{(3I + A)}{4} \quad (20)$$

$$\mu^+ = -\frac{(I + 3A)}{4} \quad (21)$$

y

$$\eta = \frac{(I - A)}{2} \quad (22)$$

Donde I es el potencial de ionización y A la afinidad electrónica. La afinidad electrónica se calcula como la diferencia entre la energía de la especie neutra menos la energía de la especie aniónica ($A = E_{neutro} - E_{anión}$). Insertando las ecuaciones 20 y 22 en la ecuación 15 se obtiene una expresión para estimar la potencia electrodonadora

$$\omega^- \approx \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)} \quad (23)$$

Análogamente, se obtiene una expresión para estimar la potencia electroaceptora

$$\omega^+ \approx \frac{(I + 3A)^2}{16(I - A)} \quad (24)$$

En el contexto de las diferencias finitas, la función de Fukui para el ataque electrofílico (donación de electrones) se obtiene

$$f^-(\vec{r}) = \rho_{neutro}(\vec{r}) - \rho_{catión}(\vec{r}) \approx \rho_{HOMO}(\vec{r}) \quad (25)$$

y para el ataque nucleofílico (aceptación de electrones)

$$f^+(\vec{r}) = \rho_{anión}(\vec{r}) - \rho_{neutro}(\vec{r}) \approx \rho_{LUMO}(\vec{r}) \quad (26)$$

Adicionalmente, un análisis condensado de estas cantidades puede resultar útil y para este fin se recurre a un análisis de población (q_i) para poder evaluar las funciones de Fukui condensadas.⁹¹

$$f_i^- = q_i(neutro) - q_i(catión) \quad (27)$$

$$f_i^+ = q_i(anión) - q_i(neutro) \quad (28)$$

En este punto es importante enfatizar que en las ecuaciones correspondientes a esta sección, cuando se hace referencia a la energía de ionización (I) y a la afinidad electrónica (A), se trata de cantidades verticales pues las derivadas parciales en las

ecuaciones 9 y 10, de las cuales parte toda la argumentación, se realizan a potencial externo constante, es decir, sin permitir el movimiento o relajación de los núcleos atómicos tras el cambio en el número de electrones, N .

4. Hipótesis de trabajo

La energía de ionización y la potencia electrodonadora global son cantidades que pueden ser utilizadas para obtener estimaciones del potencial de oxidación de radicales nitróxido alicíclicos. Además, la función de Fukui, un descriptor local de la reactividad, puede ser utilizada para describir la correlación entre los átomos que constituyen el centro reactivo de los nitróxidos y los átomos que forman parte de los sustituyentes.

5. Objetivos

Generar estrategias teóricas con un costo computacional no muy elevado para la estimación de potenciales de oxidación de radicales nitróxido alicíclicos para poder describir y predecir cuantitativamente la influencia de distintos sustituyentes en la reactividad redox de dichos sistemas.

Obtener una clasificación de los efectos de los sustituyentes en la reactividad redox de los nitróxidos alicíclicos, de acuerdo a su capacidad para facilitar o dificultar los procesos de oxidación.

Encontrar un descriptor de la reactividad que sea capaz de cuantificar la propensión del grupo aminoxilo de los nitróxidos para transferir electrones y cómo se modifica dicha propensión con la inclusión de diferentes sustituyentes en la estructura.

6. Resultados

6.1. *Detalles computacionales*

En el marco del modelo de Kohn-Sham se empleó el funcional de intercambio y correlación PBE. Con este funcional se calculó la energía de ionización, I , como la diferencia entre la energía de la especie catiónica menos la energía de la especie neutra ($I = E_{\text{catión}} - E_{\text{neutro}}$). La afinidad electrónica, A , se calculó como la diferencia entre la energía de la especie neutra menos la energía de la especie aniónica ($A = E_{\text{neutro}} - E_{\text{anión}}$). El conjunto de funciones de base utilizado para la optimización de todos los sistemas fue el DZVP. Los mínimos en la superficie de energía potencial fueron caracterizados mediante un análisis de frecuencias. Todos los cálculos fueron realizados con el código NWChem 6.1.⁹²

6.2. *Geometrías de las tres familias de nitróxidos*

6.2.1. *Derivados del 1,1,3,3-tetrametilisoindolina-2-iloxil (TMIO)*

Las geometrías encontradas para el TMIO, 5-amino-TMIO, 5-bromo-TMIO, 5-carboxi-TMIO, 5,6-dibromo-TMIO, 5,6-dimetoxi-TMIO, 5-hidroxi-TMIO, 5-metoxi-TMIO, 5-nitro-TMIO y 5-yodo-TMIO se presentan en la Figura 2.

6.2.2. *Derivados del 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-iloxil (TEMPO)*

La estructura obtenida para el TEMPO presenta la bien conocida conformación de silla (Figura 3). Resulta claro que existen dos formas de colocar un sustituyente en la posición 4 del anillo: la sustitución axial y la ecuatorial. Tomando en cuenta lo anterior se construyeron y optimizaron las formas axiales y ecuatoriales de los siguientes derivados: 4-amino-TEMPO, 4-carboxi-TEMPO y 4-hidroxi-TEMPO. Además, se optimizó la estructura del 4-oxo-TEMPO que por tener un doble enlace en la posición 4 no admite

esta distinción entre sustitución axial y ecuatorial. Las estructuras optimizadas de los derivados antes mencionados se presentan en la Figura 4.

La existencia de conformaciones axiales y ecuatoriales para tres de los derivados del TEMPO daba pie a la disyuntiva de cuál de las dos conformaciones debía ser considerada en análisis subsecuentes o incluso si debía considerarse una mezcla de ellas. La respuesta a esta disyuntiva se planteó en términos de conocer la población de cada una de las conformaciones mediante la función de distribución de Boltzmann:

$$P_i = \frac{e^{-\Delta G_i / RT}}{\sum_i e^{-\Delta G_i / RT}} \quad (29)$$

Dado que las mediciones experimentales de potencial de oxidación se realizan a temperatura ambiente, que se asume como 298.15 K, se calcularon las energías de Gibbs de los conformeros axiales y ecuatoriales a dicha temperatura. Enseguida, tomando como referencia al conformero más estable se hizo una comparación de la energía de Gibbs relativa (ΔG) de un conformero con respecto al otro. Los tres casos susceptibles de este análisis indican que la sustitución ecuatorial es la más estable. Las energías de Gibbs relativas se reportan en la Tabla 1 junto con las poblaciones correspondientes a cada conformero.

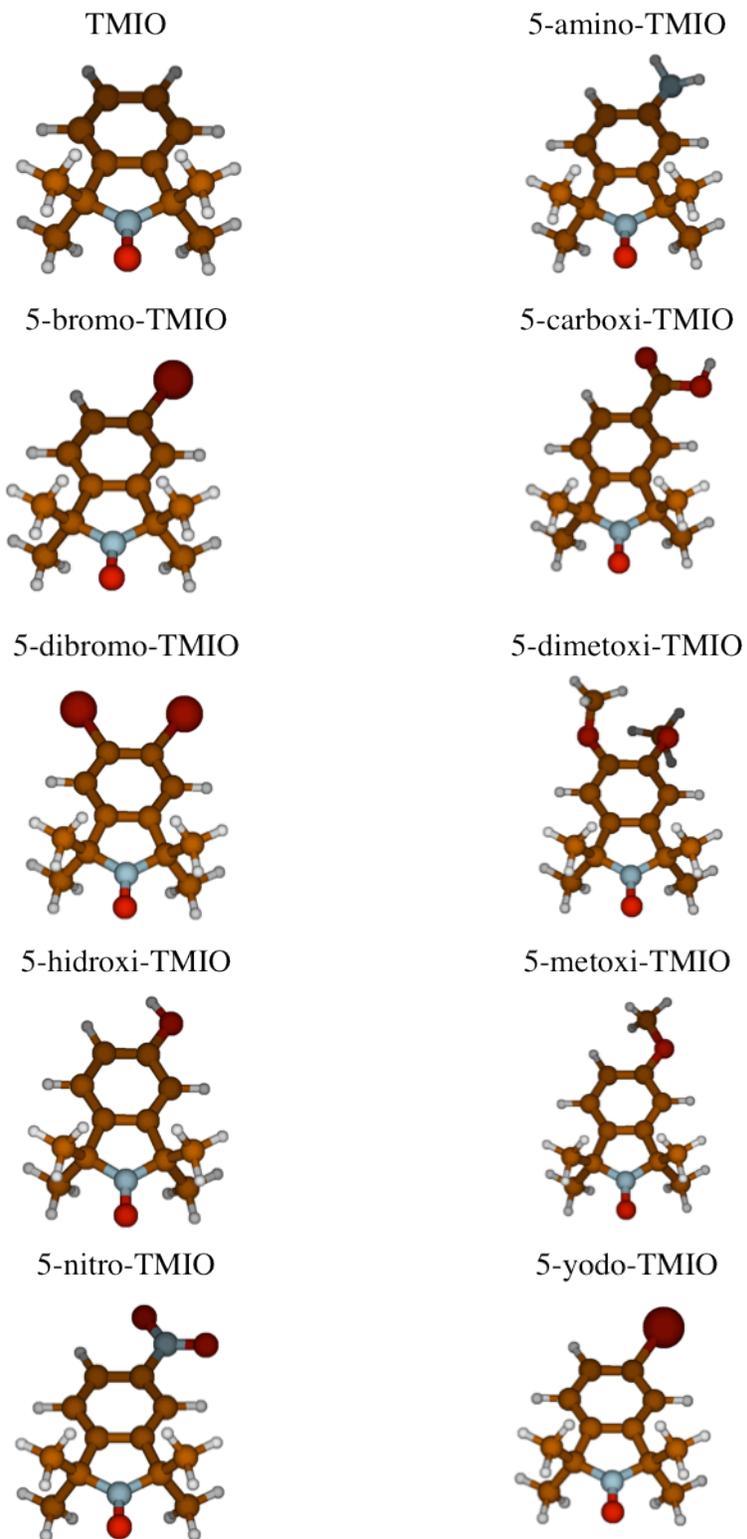


Figura 2. Geometrías optimizadas del TMIO y sus derivados.

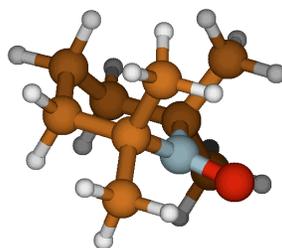
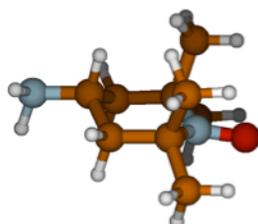
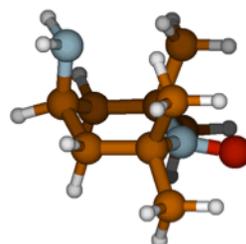


Figura 3. Geometría optimizada de TEMPO.

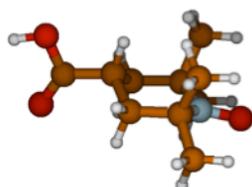
4-amino-TEMPO (ec)



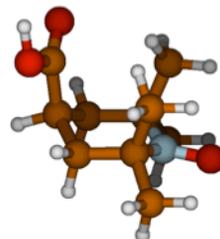
4-amino-TEMPO (ax)



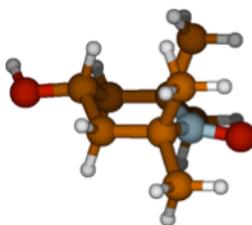
4-carboxi-TEMPO (ec)



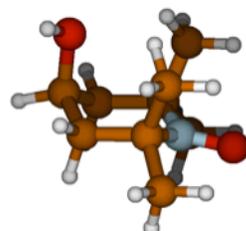
4-carboxi-TEMPO (ax)



4-hidroxi-TEMPO (ec)



4-hidroxi-TEMPO (ax)



4-oxo-TEMPO

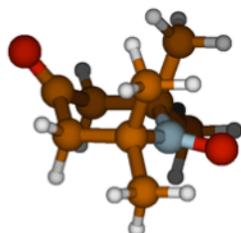


Figura 4. Geometría optimizada de los derivados del TEMPO. Se denota al conformero ecuatorial como (ec) y al axial como (ax).

Tabla 1. Energía de Gibbs relativa (ΔG) de la conformación axial y ecuatorial de tres derivados del TEMPO y sus respectivas poblaciones (p_i).

Sustituyente	Sistema	$\Delta G / \text{kcal mol}^{-1}$	P_i
amino	4-amino-TEMPO ecuatorial	0.00	98.4%
	4-amino-TEMPO axial	2.44	1.6%
carboxi	4-carboxi-TEMPO ecuatorial	0.00	98.9%
	4-carboxi-TEMPO axial	2.68	1.1%
hidroxi	4-hidroxi-TEMPO ecuatorial	0.00	93.1%
	4-hidroxi-TEMPO axial	1.54	6.9%

El análisis mediante la función de distribución de Boltzmann arroja como resultado que, a 298.15 K, la población de la conformación ecuatorial es del 98.4, 98.9 y 93.1% para los sustituyentes amino, carboxi e hidroxi respectivamente (Tabla 1). De tal forma que queda justificado que en lo sucesivo sólo se consideren las conformaciones ecuatoriales del 4-amino-TEMPO, 4-carboxi-TEMPO y 4-hidroxi-TEMPO.

6.2.3. Derivados del 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina-1-iloxil (PROXYL)

La búsqueda conformacional para el PROXYL condujo a la obtención de dos estructuras con la misma energía pero con geometrías que no pueden superponerse. Dichas estructuras fueron denominadas PROXYL1 y PROXYL2 (Figura 5).

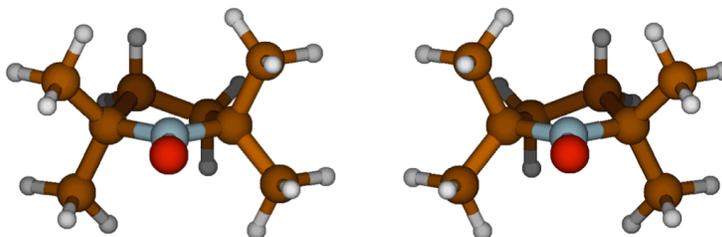


Figura 5. Geometrías optimizadas de PROXYL. Ambas estructuras tienen la misma energía pero no es posible superponerlas. El confórmero de la izquierda fue denominado PROXYL1 y el de la derecha PROXYL2.

Motivados por el hallazgo de energías diferentes según el tipo de sustitución (axial o ecuatorial) en el TEMPO y reconociendo que la estructura del PROXYL admite cuatro posibilidades de sustitución en la posición 3 del anillo, se decidió realizar una sustitución sistemática de las estructuras encontradas previamente (PROXYL1 y PROXYL2). Para ello se etiquetaron los átomos de hidrógeno, que serían sistemáticamente sustituidos,

como se muestra en la Figura 6. Cabe aclarar que con sustitución sistemática nos referimos al intercambio de cada uno de los hidrógenos por un sustituyente determinado uno a la vez hasta agotar las cuatro posibilidades de sustitución.

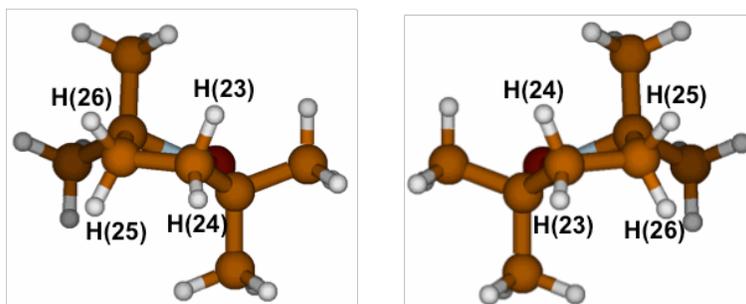


Figura 6. Etiquetado de los hidrógenos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina que fueron sustituidos sistemáticamente en PROXYL1 y PROXYL2.

Los derivados que se generaron fueron los siguientes: 3-amino-PROXYL, 3-carbamoil-PROXYL, 3-carboxi-PROXYL, 3-ciano-PROXYL, 3-hidroximetil-PROXYL y 3-metoxicarbonil-PROXYL. Se obtuvo un conjunto de 48 estructuras optimizadas (24 derivadas de PROXYL1 y 24 de PROXYL2). Para el sustituyente amino, por ejemplo, se obtuvieron 4 estructuras derivadas del PROXYL1 (según se sustituyera el hidrógeno 23, 24, 25 o 26) y 4 estructuras provenientes de PROXYL2. Una situación análoga se presentó con cada uno de los cinco sustituyentes restantes. La comparación de las estructuras resultantes tras la optimización mostró que, para cada sustituyente, se generaba exactamente la misma estructura cuando se sustituía el hidrógeno 23 o el 25 y que por otra parte también se obtenían estructuras idénticas cuando se sustituía el hidrógeno 24 o 26. Es decir, para cada sustituyente, había dos estructuras efectivamente diferentes derivadas de PROXYL1 y dos derivadas de PROXYL2. Lo anterior redujo el conjunto de sistemas, de 48 a 24 estructuras (12 provenientes de PROXYL1 y 12 de PROXYL2, Figura 7).

La nomenclatura que se siguió para identificar cada uno de los confórmeros obtenidos se ejemplifica de la siguiente manera: en el caso del sustituyente amino se obtuvieron dos confórmeros derivados del PROXYL1 que se denominaron 3-amino-PROXYL1_1 y 3-amino-PROXYL1_2. De manera similar se nombraron a los dos confórmeros

provenientes del PROXYL2 como 3-amino-PROXYL2_1 y 3-amino-PROXYL2_2 (Figura 7).

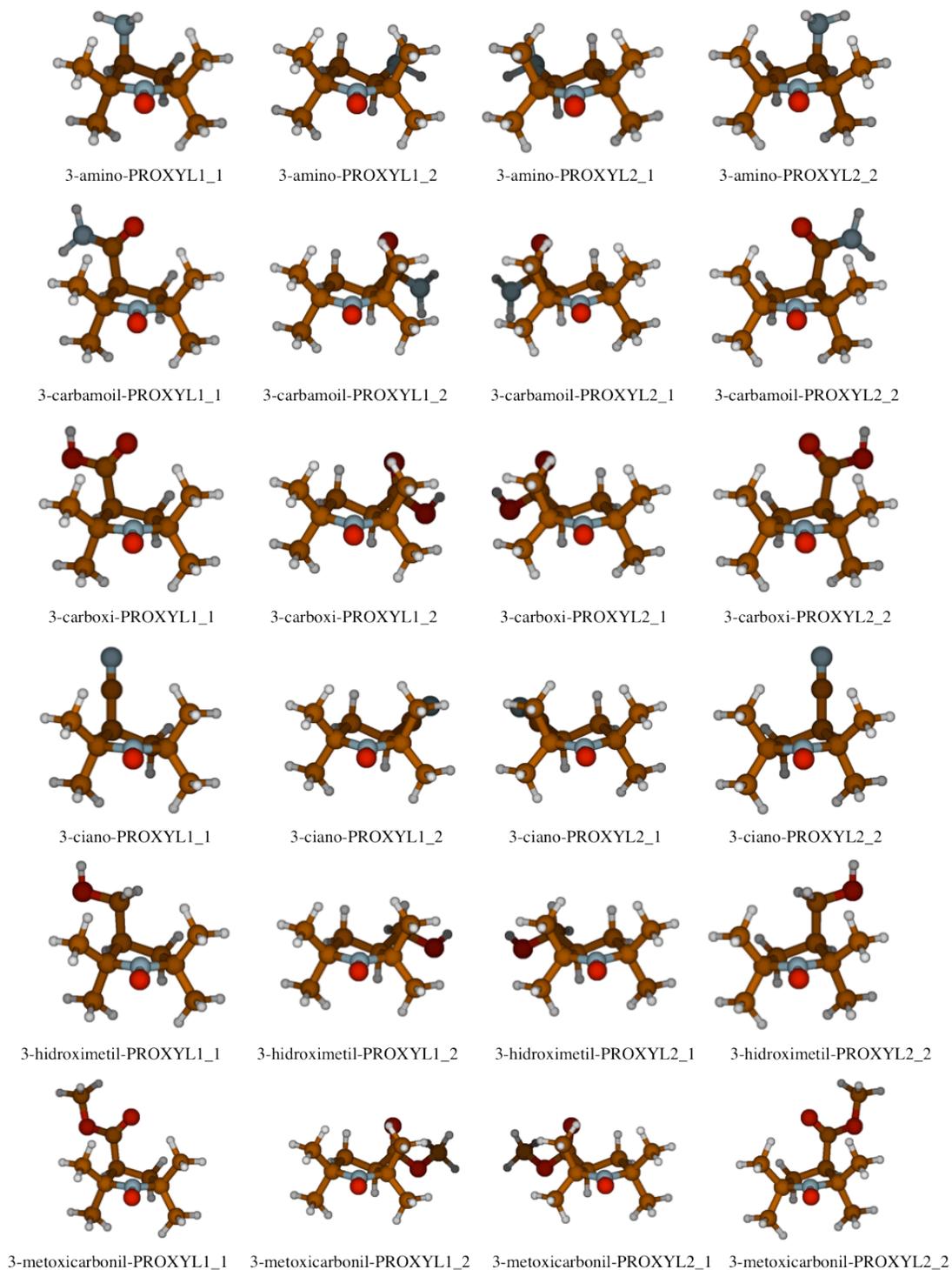


Figura 7. Geometrías optimizadas de los derivados de PROXYL1 y PROXYL2.

En lo que respecta a la energía, se realizó una comparación de la energía de Gibbs relativa (a 298.15 K) de la misma manera que se hizo con los conformeros axial y ecuatorial del TEMPO (tomando al conformero más estable como referencia). Los resultados para los derivados del PROXYL1 y PROXYL2 se resumen en la Tabla 2 y 3 respectivamente.

Del análisis de las Tablas 2 y 3 resulta claro que, para los seis sustituyentes estudiados, la diferencia energética entre los conformeros de tipo PROXYL1_1 y PROXYL1_2 y aquella entre los conformeros de tipo PROXYL2_1 y PROXYL2_2 es de la misma magnitud. Adicionalmente, la energía del conformero PROXYL1_1 es idéntica a la del conformero PROXYL2_2 mientras que lo mismo sucede entre los conformeros PROXYL1_2 y PROXYL2_1 para todas las sustituciones en cuestión. Las consideraciones energéticas recién expuestas junto con una observación minuciosa de las geometrías mostradas en la Figura 7 (en todos los casos los sustituyentes de los conformeros tipo PROXYL1_1 y PROXYL2_2 se encuentran casi perpendiculares al "plano" del anillo mientras que los sustituyentes de los conformeros tipo PROXYL1_2 y PROXYL2_1 yacen aproximadamente en el mismo "plano" del anillo) hacen evidente la analogía que existe entre las conformaciones axial y ecuatorial del TEMPO y las dos diferentes conformaciones que tienen lugar en PROXYL1 y PROXYL2. Dicho en otras palabras, la conformaciones tipo PROXYL1_1 y PROXYL2_2 guardan analogía con la conformación de tipo axial del TEMPO mientras que las conformaciones tipo PROXYL1_2 y PROXYL2_1 se asemejan a las conformaciones de tipo ecuatorial del TEMPO. Esta analogía no sólo se basa en criterios geométricos sino también en criterios energéticos puesto que las diferencias energéticas tienen magnitudes muy similares (Tablas 1, 2 y 3). Un análisis más detallado revela que las especies denominadas 3-amino-PROXYL1_1 y 3-amino-PROXYL2_2 son enantiómeros debido a la presencia de un centro quiral en la posición 3 del anillo, siendo el primero el enantiómero *S* y el segundo el enantiómero *R* según el sistema de nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog.⁹³ Las especies denominadas 3-amino-PROXYL1_2 y 3-amino-PROXYL2_1 también son enantiómeros entre sí (el primero es el enantiómero *R* y el segundo el *S*). La situación recién descrita queda confirmada por la discusión en términos energéticos recién expuesta y por el hecho de que las cuatro especies pertenecen al grupo de simetría C₁,

recordando que una molécula es quiral si carece de ejes de rotación-reflexión (S_n), centros de simetría (i) o planos de reflexión (σ).⁹⁴ Lo anterior se ejemplificó para el caso del sustituyente amino pero se presentan situaciones completamente análogas con el resto de los sustituyentes. En vista de lo anterior, es posible nombrar a los compuestos de tipo 3-x-PROXYL1_1 y 3-x-PROXYL2_2 (donde x=amino, carbamoil, carboxi, ciano, hidroximetil, metoxicarbonil) como (S)-3-x-PROXYL axial y (R)-3-x-PROXYL axial respectivamente. De la misma manera, los compuestos de tipo 3-x-PROXYL1_2 y 3-x-PROXYL2_1 pueden ser llamados (R)-3-x-PROXYL ecuatorial y (S)-3-x-PROXYL ecuatorial respectivamente. Un hecho que llama la atención es que los enantiómeros de tipo (S)-3-x-PROXYL axial proceden de PROXYL1 y los enantiómeros de tipo (R)-3-x-PROXYL axial provienen de PROXYL2 (con una situación análoga para los enantiómeros ecuatoriales).

Puesto que la descripción energética para un par de enantiómeros dado es idéntica, queda establecido que para fines de análisis subsecuentes en términos energéticos, basta con seguir considerando uno de los enantiómeros ecuatoriales y uno de los enantiómeros axiales, por ejemplo, se puede hacer la elección arbitraria de los compuestos de tipo (S)-3-x-PROXYL axial y (R)-3-x-PROXYL ecuatorial. La incógnita que surge ahora es cuál de los dos tipos de conformación, axial o ecuatorial, ha de considerarse en lo que resta de este trabajo. Nuevamente, como en el caso del TEMPO, la respuesta está dada por la función de distribución de Boltzmann. La Tabla 2 muestra que, a 298.15 K, las poblaciones asociadas a las conformaciones ecuatoriales son superiores al 90% para los seis sustituyentes considerados y que en cinco de esos casos las poblaciones correspondientes son mayores al 96% justificando que en lo sucesivo sólo se consideren las conformaciones de tipo (R)-3-x-PROXYL ecuatorial que por simplicidad sólo se denotarán como 3-x-PROXYL (con x=amino, carbamoil, carboxi, ciano, hidroximetil, metoxicarbonil).

Tabla 2. Energía de Gibbs relativa (ΔG) a 298.15 K de los conformeros derivados de PROXYL1 para seis sustituyentes distintos y sus respectivas poblaciones (p_i).

Sustituyente	H sustituido	Sistema	ΔG (kcal mol ⁻¹)	p_i
amino	23/25	3-amino-PROXYL1_1 / (S)-3-amino-PROXYL axial	1.92	3.8%
	24/26	3-amino-PROXYL1_2 / (R)-3-amino-PROXYL ecuatorial	0.00	96.2%
carbamoil	23/25	3-carbamoil-PROXYL1_1 / (S)-3-carbamoil-PROXYL axial	2.90	0.7%
	24/26	3-carbamoil-PROXYL1_2 / (R)-3-carbamoil-PROXYL ecuatorial	0.00	99.3%
carboxi	23/25	3-carboxi-PROXYL1_1 / (S)-3-carboxi-PROXYL axial	2.64	1.1%
	24/26	3-carboxi-PROXYL1_2 / (R)-3-carboxi-PROXYL ecuatorial	0.00	98.9%
ciano	23/25	3-ciano-PROXYL1_1 / (S)-3-ciano-PROXYL axial	1.55	6.8%
	24/26	3-ciano-PROXYL1_2 / (R)-3-ciano-PROXYL ecuatorial	0.00	93.2%
hidroximetil	23/25	3-hidroximetil-PROXYL1_1 / (S)-3-hidroximetil-PROXYL axial	2.82	0.8%
	24/26	3-hidroximetil-PROXYL1_2 / (R)-3-hidroximetil-PROXYL ecuatorial	0.00	99.2%
metoxicarbonil	23/25	3-metoxicarbonil-PROXYL1_1 / (S)-3-metoxicarbonil-PROXYL axial	2.51	1.4%
	24/26	3-metoxicarbonil-PROXYL1_2 / (R)-3-metoxicarbonil-PROXYL ecuatorial	0.00	98.6%

Tabla 2. Energía de Gibbs relativa (ΔG) a 298.15 K de los conformeros derivados de PROXYL2 para seis sustituyentes distintos y sus respectivas poblaciones (p_i).

Sustituyente	H sustituido	Sistema	ΔG (kcal mol ⁻¹)	p_i
amino	23/25	3-amino-PROXYL2_1 / (S)-3-amino-PROXYL ecuatorial	0.00	96.2%
	24/26	3-amino-PROXYL2_2 / (R)-3-amino-PROXYL axial	1.92	3.8%
carbamoil	23/25	3-carbamoil-PROXYL2_1 / (S)-3-carbamoil-PROXYL ecuatorial	0.00	99.3%
	24/26	3-carbamoil-PROXYL2_2 / (R)-3-carbamoil-PROXYL axial	2.90	0.7%
carboxi	23/25	3-carboxi-PROXYL2_1 / (S)-3-carboxi-PROXYL ecuatorial	0.00	98.9%
	24/26	3-carboxi-PROXYL2_2 / (R)-3-carboxi-PROXYL axial	2.64	1.1%
ciano	23/25	3-ciano-PROXYL2_1 / (S)-3-ciano-PROXYL ecuatorial	0.00	93.2%
	24/26	3-ciano-PROXYL2_2 / (R)-3-ciano-PROXYL axial	1.55	6.8%
hidroximetil	23/25	3-hidroximetil-PROXYL2_1 / (S)-3-hidroximetil-PROXYL ecuatorial	0.00	99.2%
	24/26	3-hidroximetil-PROXYL2_2 / (R)-3-hidroximetil-PROXYL axial	2.82	0.8%
metoxicarbonil	23/25	3-metoxicarbonil-PROXYL2_1 / (S)-3-metoxicarbonil-PROXYL ecuatorial	0.00	98.6%
	24/26	3-metoxicarbonil-PROXYL2_2 / (R)-3-metoxicarbonil-PROXYL axial	2.51	1.4%

6.3. *Estimación de potenciales de oxidación*

El análisis de frecuencias realizado para todas las estructuras optimizadas garantiza que las geometrías encontradas representan mínimos en sus respectivas superficies de energía potencial pero, al no haberse realizado una búsqueda conformacional exhaustiva, no es posible afirmar con total certeza que se trata de mínimos globales. La confirmación de que se trata de mínimos globales debería venir de la comparación de la energía de ionización experimental con la energía de ionización calculada a partir de las geometrías encontradas teóricamente pero, infortunadamente, no se cuenta con datos experimentales que permitan realizar dicha comparación. En vista de lo anterior, el presente trabajo utilizó como argumento para soportar que las geometrías obtenidas teóricamente efectivamente representan mínimos globales, la calidad de las estimaciones de potencial de oxidación que de ellas surgen. Es decir, si las geometrías obtenidas son correctas, las energías de ionización estimadas con dichas geometrías deben correlacionar con el potencial de oxidación como lo garantiza la ecuación 3. Los valores calculados de energía de ionización, tanto vertical como adiabática, se muestran en la Tabla 4 junto con los valores de afinidad electrónica vertical. El objetivo que se perseguía al calcular la afinidad electrónica vertical fue poder utilizar dicha cantidad, en conjunto con la energía de ionización vertical, para poder estimar la potencia electrodonadora global mediante el uso de la ecuación 23. Este descriptor resulta importante para entender la forma en la que las distintas sustituciones sobre una especie "madre" modifican la reactividad original. En particular, dado que la oxidación es un proceso de donación de electrones, la potencia electrodonadora puede ayudarnos a explicar como se ve modificado el potencial de oxidación de la especie "madre" con las distintas sustituciones y por esa razón se busca establecer una relación entre ambas cantidades de manera tal que el cálculo de la potencia electrodonadora pueda dar lugar a una estimación del potencial de oxidación.

Por la manera en la que se encuentra definida la potencia electroaceptora, la ganancia de un electrón es esencialmente estabilizadora en todos los casos.⁸⁷ En consecuencia, entre mayor sea la potencia electroaceptora, mayor es la estabilización del sistema y esa mayor estabilización del sistema se traduce en una mayor proclividad a aceptar electrones. Por el contrario, el proceso de donación de un electrón es desestabilizador y una mayor potencia

electrodonadora significa mayor desestabilización.⁸⁷ Por ende, una potencia electrodonadora mayor refleja una menor propensión a la donación de electrones. De tal forma que entre mayor sea la potencia electrodonadora, el proceso de donación de carga u oxidación es menos favorable, lo cual se refleja en un potencial de media onda más positivo. Los valores de potencia electrodonadora obtenidos mediante la ecuación 23 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Energía de ionización vertical (I_v) y adiabática (I_a), afinidad electrónica vertical (A_v) y potencia electrodonadora global (ω^-) calculadas por el método PBE/DZVP. Todas las cantidades están reportadas en kcal mol⁻¹.

Sistema	I_v	I_a	A_v	ω^-
TMIO	162.1	157.0	-1.1	90.2
5-amino-TMIO	154.9	150.1	-4.1	83.4
5-bromo-TMIO	165.2	159.6	5.7	98.4
5-carboxi-TMIO	165.9	160.5	12.3	105.8
5,6-dibromo-TMIO	165.4	161.1	10.6	103.7
5,6-dimetoxi-TMIO	158.8	153.7	-0.3	89.0
5-hidroxi-TMIO	159.4	154.9	-1.4	88.4
5-metoxi-TMIO	157.6	153.2	-1.8	87.0
5-nitro-TMIO	171.3	165.8	26.0	125.5
5-yodo-TMIO	163.5	158.9	7.0	98.9
TEMPO	166.0	155.0	-13.6	81.6
4-amino-TEMPO	164.7	155.3	-11.7	82.5
4-carboxi-TEMPO	169.2	158.4	-5.6	90.1
4-hidroxi-TEMPO	168.4	157.9	-10.4	85.6
4-oxo-TEMPO	175.5	164.5	2.6	101.2
PROXYL	161.5	155.2	-18.3	75.5
3-amino-PROXYL	161.4	152.5	-15.9	77.3
3-carbamoil-PROXYL	162.3	155.2	-12.5	80.5
3-carboxi-PROXYL	165.5	158.7	-8.8	85.3
3-ciano-PROXYL	172.9	166.1	-3.5	94.1
3-hidroximetil-PROXYL	159.1	152.5	-17.7	74.6
3-metoxicarbonil-PROXYL	163.5	156.7	-10.1	83.1

Los valores de energía de ionización vertical (I_v) y adiabática (I_a) y la potencia electrodonadora global (ω^-) fueron comparados con los valores de potencial de media onda ($E_{1/2}$) experimentales de los que se dispone (Figuras 8, 9 y 10), poniendo especial atención en el hecho de que la ecuación 3 garantiza la correlación entre los valores de I y $E_{1/2}$ siempre y cuando ϕ , C y $(\Delta\Delta G_{solv})^+$ se mantengan constantes, es decir, que ni el electrodo de trabajo ni el electrodo de referencia utilizados en las mediciones experimentales cambien y que la diferencia entre las energías libres de solvatación de las especies involucradas se mantenga constante. Sería deseable tener una sola relación lineal

entre I y $E_{1/2}$ (o entre ω^- y $E_{1/2}$) que tuviera validez para todos los sistemas considerados en este estudio pero, al carecer de un conjunto de mediciones experimentales de potencial de media onda bajo las mismas condiciones (mismos electrodos de trabajo y de referencia y mismo solvente) que abarcara una buena parte de los sistemas de interés, se decidió tomar tres conjuntos de datos experimentales independientes y continuar el análisis por familias de compuestos.

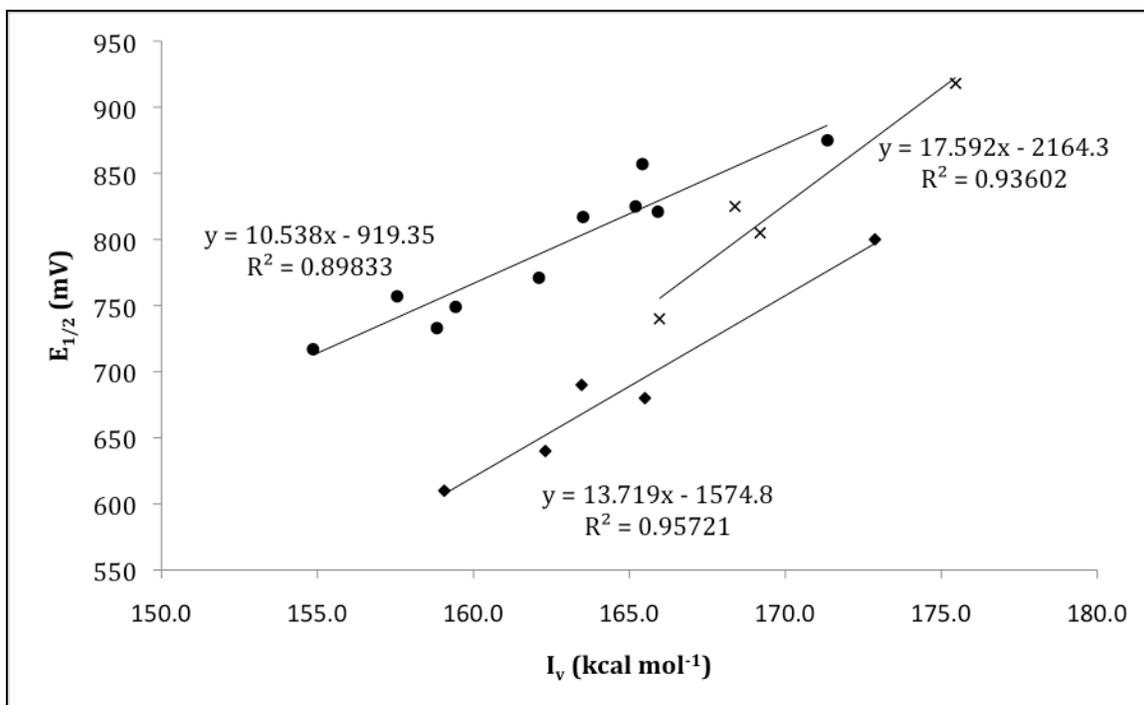


Figura 8. Potencial de media onda vs energía de ionización vertical para los derivados del TMIO (•), TEMPO (×) y PROXYL (♦). La línea sólida corresponde al ajuste lineal (se muestra la ecuación resultante de dicho ajuste junto con el coeficiente de correlación, R^2).

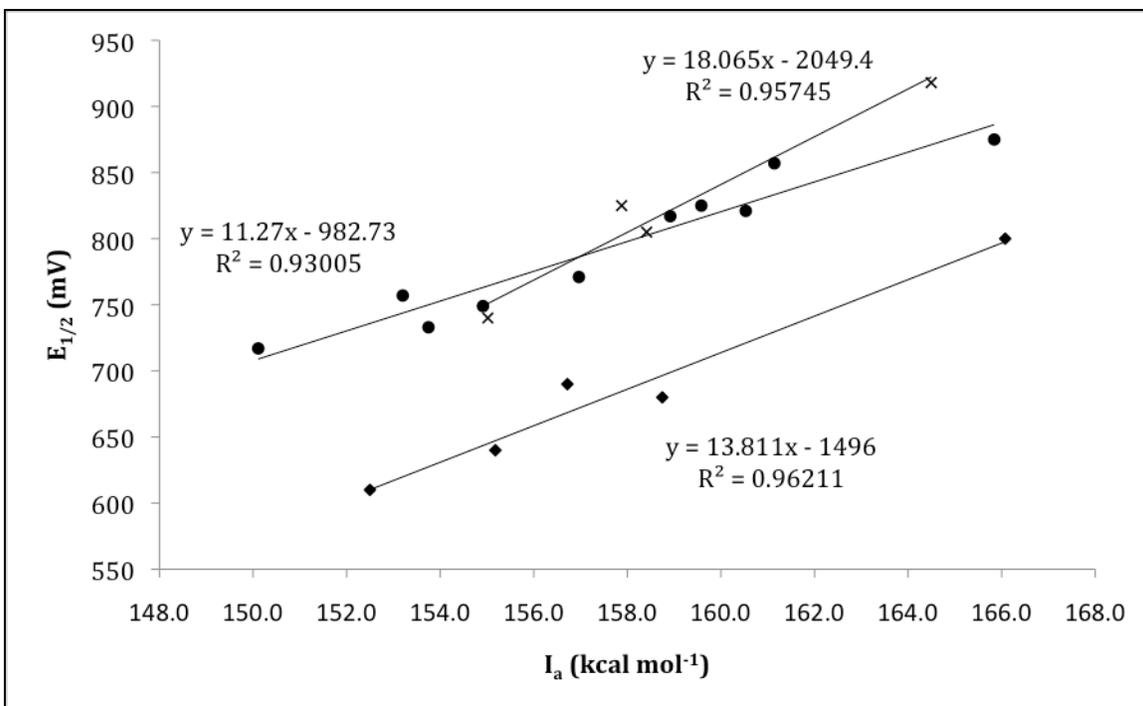


Figura 9. Potencial de media onda vs energía de ionización adiabática para los derivados del TMIO (•), TEMPO (×) y PROXYL (♦). La línea sólida corresponde al ajuste lineal (se muestra la ecuación resultante de dicho ajuste junto con el coeficiente de correlación, R^2).

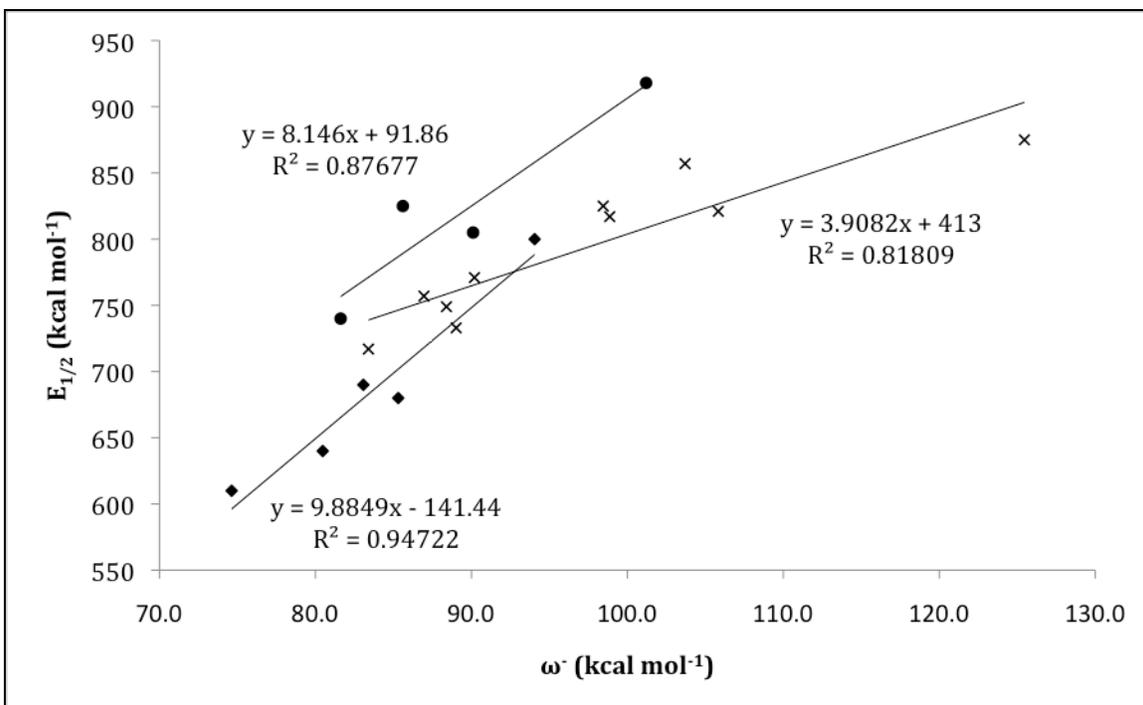


Figura 10. Potencial de media onda vs potencia electrodonadora global para los derivados del TMIO (×), TEMPO (•) y PROXYL (♦). La línea sólida corresponde al ajuste lineal (se muestra la ecuación resultante de dicho ajuste junto con el coeficiente de correlación, R^2).

La Tabla 5 da cuenta de los parámetros de las relaciones lineales entre I y $E_{1/2}$ en el caso vertical y adiabático, mientras que la Tabla 6 resume los parámetros correspondientes para las relaciones lineales entre ω y $E_{1/2}$. En todos los casos se muestran las desviaciones estándar en la determinación de la pendiente (m) y la ordenada al origen (b). Para las relaciones $E_{1/2}=mI_v+b$ tenemos incertidumbres aceptables ya que en el peor de los casos, el correspondiente a la familia de derivados del TMIO, la incertidumbre en la pendiente representa el 1.13% del valor de la pendiente mientras que la incertidumbre en la ordenada al origen representa el 10.27% de la magnitud de la ordenada al origen. En el caso de las relaciones $E_{1/2}=mI_a+b$ se tienen incertidumbre aún más pequeñas, siendo nuevamente la peor de las situaciones aquella que corresponde a los derivados del TMIO, con incertidumbres que representan el 0.86% y el 7.83% de los valores de la pendiente y la ordenada al origen respectivamente. En general, la correlación entre los valores de I y $E_{1/2}$ es buena pues se observan coeficientes de correlación (R^2) que en cinco de los seis casos son superiores a 0.93000. Llama la atención que para las tres familias de nitróxidos estudiadas la correlación con las cantidades adiabáticas es sólo ligeramente mejor que con las cantidades verticales sugiriendo que los efectos de reorganización tras la pérdida de un electrón no son tan dramáticos en este tipo de sistemas y que además, las mediciones experimentales del potencial de media onda se dan en un tiempo tal que permite la relajación de los diferentes sistemas. El asunto de qué tanto se modifica la geometría tras el proceso de oxidación se discutirá en la siguiente sección.

Por otro lado, las cantidades ω y $E_{1/2}$ presentan correlaciones de regulares a buenas como puede juzgarse de los coeficientes de correlación (0.81809, 0.87677 y 0.94722 para las familias de derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL respectivamente). La desviación estándar en las pendientes de las relaciones $E_{1/2}=m\omega+b$ es aceptable pues en el peor de los casos dicha desviación representa el 4.27% del valor de la pendiente. En cambio, la desviación estándar en la ordenada al origen es demasiado grande en los tres casos (con valores que representan el 32.03, 237.84 y 66.18% del valor de la ordenada para los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL respectivamente).

Tabla 5. Parámetros de la relación lineal $E_{1/2}=mI+b$ para las tres familias de nitróxidos. Caso vertical y adiabático.

Familia		m / mV kcal ⁻¹ mol	b / mV	R ²
TMIO	vertical	10.538 ± 0.119	-919.35 ± 94.40	0.89833
	adiabático	11.270 ± 0.097	-982.73 ± 76.97	0.93005
TEMPO	vertical	17.592 ± 0.185	-2164.30 ± 152.38	0.93602
	adiabático	18.065 ± 0.149	-2049.40 ± 122.89	0.95745
PROXYL	vertical	13.719 ± 0.122	-1574.8 ± 83.84	0.95721
	adiabático	13.811 ± 0.115	-1496.0 ± 78.71	0.96211

Tabla 6. Parámetros de la relación lineal $E_{1/2}=m\omega+b$ para las tres familias de nitróxidos.

Familia	m / mV kcal ⁻¹ mol)	b / mV	R ²
TMIO	3.9082 ± 0.167	413.00 ± 132.30	0.81809
TEMPO	8.1460 ± 0.265	91.86 ± 218.48	0.87677
PROXYL	9.8849 ± 0.136	-141.44 ± 93.61	0.94722

En las Tablas 7, 8 y 9 se muestran las estimaciones de potencial de media onda para los derivados de TMIO, TEMPO y PROXYL resultantes de utilizar las ecuaciones $E_{1/2}=mI+b$ (con energías de ionización tanto adiabáticas como verticales) y $E_{1/2}=m\omega+b$. En todos casos en los que estaba disponible la medición experimental del potencial de media onda se calculó la desviación relativa de las estimaciones con respecto a la cantidad experimental. Para el caso de las estimaciones a partir de la energía de ionización se tuvieron desviaciones relativas promedio de 1.8, 1.7 y 1.6 % para las cantidades verticales y de 1.6, 1.4 y 1.4% para las adiabáticas para los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL respectivamente. Para las estimaciones con base en la potencia electrodonadora, las desviaciones relativas promedio fueron 2.3, 2.3 y 2.1% para las familias de derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL. De los datos anteriores puede verse que la energía de ionización adiabática ofrece el mejor medio para la estimación de potenciales de media onda aunque las otras dos cantidades no muestran un mal desempeño.

Tabla 7. Valores de potencial de media onda ($E_{1/2}$) experimentales para la oxidación de los derivados del TMIO y estimaciones de $E_{1/2}$ a partir de el empleo de la energía de ionización vertical (I_v), adiabática (I_a) y potencia electrodonadora (ω) calculadas por el método PBE/DZVP con sus respectivas desviaciones relativas (DR) respecto al valor experimental.

Sistema	$E_{1/2}$ / mV (experimental) ^b	$E_{1/2}$ / mV (I_v) ^c	DR (I_v) ^d	$E_{1/2}$ / mV (I_a) ^e	DR (I_a) ^d	$E_{1/2}$ / mV (ω) ^f	DR (ω) ^d
TMIO	771	789	2.3	786	2.0	765	0.7
5-amino-TMIO	717	713	0.6	709	1.1	739	3.1
5-bromo-TMIO	825	822	0.4	816	1.1	798	3.3
5-carboxi-TMIO	821	829	1.0	826	0.7	827	0.7
5,6-dibromo-TMIO	857	824	3.9	833	2.8	818	4.5
5,6-dimetoxi-TMIO	733	754	2.9	750	2.3	761	3.8
5-hidroxi-TMIO	749	761	1.6	763	1.9	758	1.3
5-metoxi-TMIO	757	741	2.1	744	1.7	753	0.5
5-nitro-TMIO	875	886	1.3	886	1.3	903	3.2
5-yodo-TMIO	817	804	1.6	808	1.1	799	2.2

^b Potenciales de oxidación determinados experimentalmente en tetrafluoroborato de tetrabutilamonio 0.1 M en acetonitrilo. E_T : Pt; E_{Aux} : Pt; E_{Ref} : Ag/AgCl. Valores tomados de la referencia 95.

^c Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(10.538 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) I_v - 919.35 \text{ mV}$

^d Desviación relativa respecto al valor de potencial de oxidación experimental.

^e Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(11.270 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) I_a - 982.73 \text{ mV}$

^f Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(3.9082 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) \omega + 413 \text{ mV}$

Tabla 8. Valores de potencial de media onda ($E_{1/2}$) experimentales para la oxidación de los derivados del TEMPO y estimaciones de $E_{1/2}$ a partir de el empleo de la energía de ionización vertical (I_v), adiabática (I_a) y potencia electrodonadora (ω) calculadas por el método PBE/DZVP con sus respectivas desviaciones relativas (DR) respecto al valor experimental.

Sistema	$E_{1/2}$ / mV (experimental) ^b	$E_{1/2}$ / mV (I_v) ^c	DR (I_v) ^d	$E_{1/2}$ / mV (I_a) ^e	DR (I_a) ^d	$E_{1/2}$ / mV (ω) ^f	DR (ω) ^d
TEMPO	740	755	2.1	751	1.5	757	2.3
4-amino-TEMPO		733		755		764	
4-carboxi-TEMPO	805	812	0.9	812	0.9	826	2.6
4-hidroxi-TEMPO	825	798	3.3	803	2.7	789	4.3
4-oxo-TEMPO	918	922	0.5	922	0.5	916	0.2

^b Potenciales de oxidación determinados experimentalmente en solución acuosa con amortiguador de fosfatos con una concentración entre 4 y 100 mM. E_T : Grafito (ultra trace graphite); E_{Aux} : Pt; E_{Ref} : Ag/AgCl (3.5 M NaCl). Los potenciales medidos fueron corregidos por el potencial de Ag/AgCl en 3.5 M NaCl, +205 mV, para ser reportados respecto al electrodo normal de hidrógeno (NHE). Valores tomados de la referencia 96.

^c Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(17.592 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) I_v - 2164.3 \text{ mV}$

^d Desviación relativa respecto al valor de potencial de oxidación experimental.

^e Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(18.065 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) I_a - 2049.4 \text{ mV}$

^f Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(8.146 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) \omega + 91.86 \text{ mV}$

Tabla 9. Valores de potencial de media onda ($E_{1/2}$) experimentales para la oxidación de los derivados del PROXYL y estimaciones de $E_{1/2}$ a partir de el empleo de la energía de ionización vertical (I_v), adiabática (I_a) y potencia electrodonadora (ω) calculadas por el método PBE/DZVP con sus respectivas desviaciones relativas (DR) respecto al valor experimental.

Sistema	$E_{1/2}$ / mV (experimental) ^b	$E_{1/2}$ / mV (I_v) ^c	DR (I_v) ^d	$E_{1/2}$ / mV (I_a) ^e	DR (I_a) ^d	$E_{1/2}$ / mV (ω) ^f	DR (ω) ^d
PROXYL		641		647		605	
3-amino-PROXYL		639		610		623	
3-carbamoil-PROXYL	640	652	1.9	647	1.1	654	2.2
3-carboxi-PROXYL	680	696	2.3	696	2.4	702	3.2
3-ciano-PROXYL	800	797	0.4	798	0.3	788	1.5
3-hidroximetil-PROXYL	610	607	0.4	610	0.0	596	2.3
3-metoxycarbonil-PROXYL	690	668	3.2	668	3.1	680	1.5

^b Potenciales de oxidación determinados experimentalmente en solución acuosa con amortiguador de fosfatos con una concentración 100 mM (pH 7.4). E_T : CV; E_{Aux} : Pt; E_{Ref} : Ag/AgCl. Valores tomados de la referencia 97.

^c Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(13.719 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) I_v - 1574.8 \text{ mV}$

^d Desviación relativa respecto al valor de potencial de oxidación experimental.

^e Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(13.811 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) I_a - 1496 \text{ mV}$

^f Potenciales de oxidación determinados mediante la ecuación $E_{1/2}=(9.8849 \text{ mV kcal}^{-1} \text{ mol}) \omega - 141.44 \text{ mV}$

6.4. Cambios geométricos del centro redox tras la oxidación

En la sección 2.1 se mencionó que el enlace N-O en el grupo aminoxilo de los nitroxidos presenta cierto carácter de enlace doble, principalmente con base en los siguientes argumentos: la longitud y la energía del enlace N-O del grupo aminoxilo (1.27-1.31 Å y alrededor de 100 kcal/mol) es intermedia entre la longitud y la energía del doble enlace N-O de los cationes oxoamonio (aproximadamente 1.20 Å y 145 kcal/mol) y del enlace sencillo N-O de las hidroxilaminas (alrededor de 1.43 Å y 53 kcal/mol). Adicionalmente, Nishide y colaboradores⁶⁴ mostraron, mediante el estudio de difracción de rayos X de un nitroxido derivado de la 3-pirrolina, que el grado de piramidalización del nitrógeno del grupo aminoxilo en dicho sistema es intermedio entre el grado de piramidalización del nitrógeno sp^2 de un catión oxoamónico y el nitrógeno sp^3 de una amina. La forma en la que midieron el grado de piramidalización está basada en plantear que un átomo de nitrógeno está enlazado a tres átomos, situación que se representa de forma genérica como NR_3 . Los átomos R enlazados al nitrógeno no necesariamente tienen que ser iguales y sirven para definir un plano: aquel que contiene a los tres átomos R. La menor distancia entre dicho plano y el átomo de nitrógeno constituye la medida del grado de piramidalización. Ahora, centrando la discusión en el sistema particular que fue estudiado por Nishide y colaboradores,⁶⁴ haremos referencia a la Figura 11a, en ella se

muestra una representación de la estructura obtenida mediante difracción de rayos X del 3-carbamoil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-oxil y la numeración de los distintos átomos; los átomos marcados como C3, C6 y O2 definen un plano que en lo sucesivo llamaremos plano C₂O. La distancia del plano C₂O al átomo de nitrógeno etiquetado como N1 es precisamente la medida de la piramidalización bajo la estrategia recién descrita. En el caso del 3-carbamoil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-oxil, la distancia N1-C₂O es 0.037 Å. Bajo el mismo esquema el grupo de Nishide midió la piramidalización en la estructura cristalina del catión 3-carbamoil-2,2,5,5-tetrametil-1-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrolio (el catión oxoamonio producto de la oxidación del 3-carbamoil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-oxil) obteniendo un valor de 0.010 Å (Figura 11b). Por otro lado, el mismo grupo establece que la medida de la piramidalización de un átomo de nitrógeno con hibridación sp³ (como en una amina) es 0.58 Å.

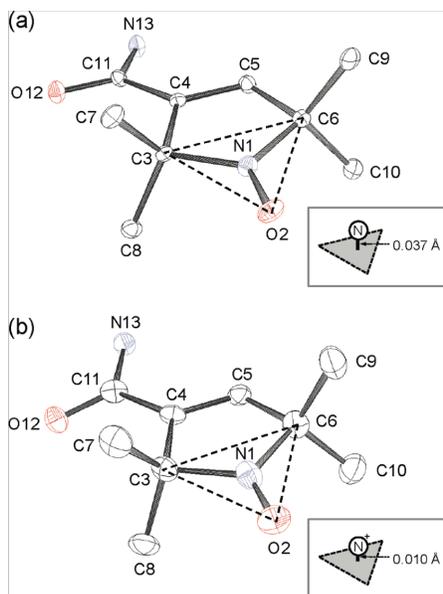


Figura 11. Representaciones de las estructuras cristalinas del 3-carbamoil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-oxil (a) y el hexafluorofosfato de 3-carbamoil-2,2,5,5-tetrametil-1-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrolio (b), se muestra la distancia de N1 al plano definido por C3, C6 y O2. El anión en (b) se omite para mayor claridad. La distancia de enlace media (Å) N1-O2 es de 1.267 en (a) y 1.187 en (b). Figura tomada de la referencia 64.

Los resultados experimentales de medición del grado de piramidalización recién descritos junto con los valores reportados de energías y longitudes de enlace sustentan la afirmación de que el enlace N-O en el grupo aminoxilo de los nitroxidos presenta cierto

carácter de enlace doble con una piramidalización del nitrógeno que se encuentra entre la de un nitrógeno sp^2 y la de un nitrógeno sp^3 .

A la luz de las consideraciones anteriores resulta importante conocer si nuestros estudios computacionales son capaces de describir la estructura electrónica y la geometría de los sistemas estudiados antes y después del proceso de oxidación y, particularmente, si han sido capaces de captar el carácter parcial de enlace doble del grupo aminoxilo. Para llevar a cabo dicho análisis se midió, a partir de la geometrías optimizadas de los sistemas tanto neutros como catiónicos, la longitud del enlace N-O y el grado de piramidalización del nitrógeno (distancia N-C₂O), los resultados se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Longitud promedio del enlace N-O y distancia promedio N-C₂O para las tres familias de nitroxidos estudiadas (especies neutras y catiónicas). Se muestran las desviaciones estándar en torno al valor promedio.

Familia		Longitud enlace N-O / Å	Distancia N-C ₂ O / Å
TMIO	neutro	1.2825 ± 0.0007	0.0030 ± 0.0071
	catión	1.2151 ± 0.0050	0.0004 ± 0.0010
TEMPO	neutro	1.2945 ± 0.0006	0.1736 ± 0.0033
	catión	1.2148 ± 0.0026	0.0086 ± 0.0036
PROXYL	neutro	1.2847 ± 0.0009	0.0330 ± 0.0242
	catión	1.2105 ± 0.0050	0.0141 ± 0.0268

La desviación estándar de la longitud del enlace N-O para los sistemas neutros representa, en el peor de los casos, el 0.07% del valor promedio, de donde puede inferirse que la longitud del enlace N-O del grupo aminoxilo es prácticamente igual para los miembros de una familia de derivados, es decir, que la longitud de dicho enlace no está influida por el sustituyente. Algo similar sucede en el caso del enlace N-O en los sistemas catiónicos pues la desviación representa, a lo más, el 0.41% del valor promedio.

Al comparar la longitud del enlace N-O del grupo aminoxilo entre las tres familias de nitroxidos se puede observar que no hay variaciones significativas, es decir, que la longitud del enlace no depende de la naturaleza del anillo que contiene al grupo aminoxilo. Se aprecia un resultado análogo para la longitud del enlace N-O en los cationes oxoamónicos.

En cuanto al acortamiento del enlace N-O tras la oxidación se tiene que, tomando como referencia al sistema neutro, hay un acortamiento del 5.26, 6.16 y 5.78% para la familia de derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL respectivamente. En el trabajo

experimental del grupo de Nishide, al que ya se ha hecho referencia, se da un acortamiento del 6.31% en la longitud de enlace (de 1.267 Å en la especie neutra a 1.187 Å en la especie catiónica).⁶⁴

En el caso de la distancia N-C₂O podríamos suponer la situación extrema en la que la desviación estándar se suma al promedio y obtendríamos valores de 0.0101 y 0.0014 Å para las especies neutras y catiónicas derivadas del TMIO y valores de 0.0572 y 0.0409 Å para las especies neutras y catiónicas derivadas del PROXYL, es decir, aún con esa suposición seguiríamos teniendo estructuras prácticamente planas para las especies neutras y catiónicas de los nitróxidos con anillos de 5 miembros (derivados del TMIO y del PROXYL). Por otro lado, para los derivados del TEMPO se observa la planarización del nitrógeno tras el proceso de oxidación pues pasa de una distancia N-C₂O promedio de 0.1736 ± 0.0033 Å a 0.0086 ± 0.0036 Å. Las dos situaciones recién descritas concuerdan con los resultados experimentales reportados en la literatura.⁴⁵⁻⁵⁵

Los pequeños cambios estructurales que se presentan en el enlace N-O y en la piramidalización del nitrógeno durante las reacciones de oxidación de los nitróxidos están asociados a procesos rápidos de transferencia electrónica,^{7,64} hecho que tiene una importancia primordial si se piensa en las aplicaciones que se plantean para este tipo de moléculas.

6.5. *Sustituyentes electrodonadores y electroattractores*

Cuando se trata la sustitución electrofílica aromática, se clasifica a los sustituyentes como activadores o desactivadores según su capacidad para aumentar o disminuir la reactividad de los arenos tomando como referencia al areno que tiene como sustituyente al hidrógeno. Este hecho tiene que ver con la estabilización o desestabilización del carbocatión intermediario mediante un efecto electrodonador o electroattractor por parte del sustituyente.^{98,99} En el caso de las reacciones de oxidación de arenos, sucede un proceso análogo de estabilización o desestabilización del catión que se genera tras la oxidación de la especie neutra. Lo anterior se refleja experimentalmente en los valores de potencial de media onda: los sustituyentes electrodonadores, al estabilizar al catión generado tras la oxidación, facilitan dicho proceso y por lo tanto desplazan el potencial a

valores menos positivos; mientras que los sustituyentes electroattractores, por el contrario, dificultan la oxidación desplazando los potenciales a valores más positivos. En compuestos aromáticos estos procesos de electrodonación o electroatracción se explican a través de efectos de resonancia y de campo.¹⁰⁰

Los compuestos estudiados en este trabajo tienen la característica de ser alicíclicos (PROXYL, TEMPO y sus derivados) o de tener un entorno alifático rodeando al grupo electroactivo a pesar de contar con una región aromática dentro de la misma molécula (TMIO y sus derivados). No obstante, en vista de que ya se ha mostrado una influencia efectiva de los sustituyentes en la reactividad redox de estos compuestos, se exploró si esta clasificación de los sustituyentes en electrodonadores y electroattractores opera de forma análoga a como lo hace en compuestos aromáticos. Para ello, dentro de cada familia de nitróxidos, se tomó a la molécula "madre" (cuyo sustituyente es el hidrógeno) como referencia para definir escalas relativas de energía de ionización adiabática y de potencia electrodonadora global con la finalidad de discernir entre aquellos sustituyentes que facilitan la oxidación (mediante electrodonación) y aquellos que la dificultan (mediante electroatracción). El resultado de este análisis para las tres familias de nitróxidos puede apreciarse en las Figuras 12, 13 y 14, los puntos que se encuentran por debajo del eje horizontal corresponden a sustituyentes electrodonadores o activadores mientras que los puntos por encima corresponden a sustituyentes electroattractores o desactivadores.

En el caso de PROXYL y sus derivados ambos análisis nos conducen a una clasificación similar de los diferentes sustituyentes salvo en dos casos particulares. La escala relativa de energía de ionización clasifica al grupo amino (un sustituyente que típicamente se clasifica como fuertemente electrodonador en compuestos aromáticos^{98,99}) como un grupo electrodonador moderado mientras que la escala relativa de potencia electrodonadora lo clasifica como un sustituyente ligeramente electroattractor. La otra diferencia se da para el carbamoil: la escala de energía de ionización pone a este sustituyente exactamente a la par del hidrógeno mientras que la escala de potencia electrodonadora lo ubica como electroattractor (que es como comúnmente se le clasifica en compuestos aromáticos⁹⁸). Otro hecho que llama la atención es que, para la familia de derivados del PROXYL e incluso para las otras dos familias de nitróxidos, la escala de potencia electrodonadora

ofrece una mayor "resolución" o diferenciación de los efectos de los sustituyentes con respecto a la escala de energía de ionización (nótese en la Figura 12 que la escala de energía de ionización junta por un lado al hidrógeno y al carbamoil y por otro lado al amino y al hidroximetil).

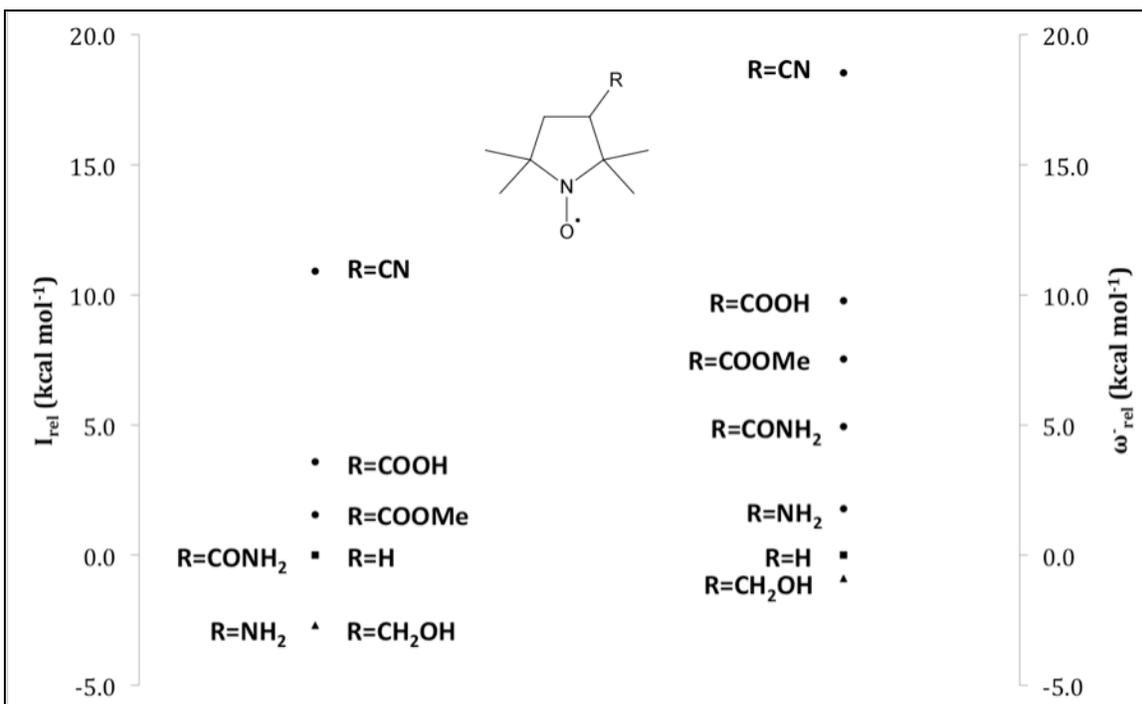


Figura 12. Escalas relativas de energía de ionización y de potencia electrodonadora global para PROXYL y sus derivados. En ambas escalas se toma como referencia a la especie que tiene como sustituyente al hidrógeno (■), se muestran los sustituyentes que facilitan la oxidación (▲) y aquellos que la dificultan (●).

En el caso del TEMPO y sus derivados ambas descripciones de los sustituyentes coinciden cualitativamente y sólo resulta contrastante el hecho de que ambas escalas coinciden en señalar al grupo amino como ligeramente electroatractor siendo que, como ya se dijo con anterioridad, típicamente se le toma como un sustituyente fuertemente electrodonador en compuestos aromáticos^{98,99} (Figura 13).

Para el TMIO y sus derivados ambas escalas tienen la misma tendencia salvo por el pequeño detalle de que la escala de energía de ionización describe al bromo ligeramente más electroatractor que el yodo mientras que la otra escala lo hace al revés (Figura 14). Además, cabe señalar que la clasificación que arrojan ambas escalas concuerda perfectamente con la clasificación de los sustituyentes que comúnmente se hace cuando se habla de sustitución electrofílica aromática.^{98,99}

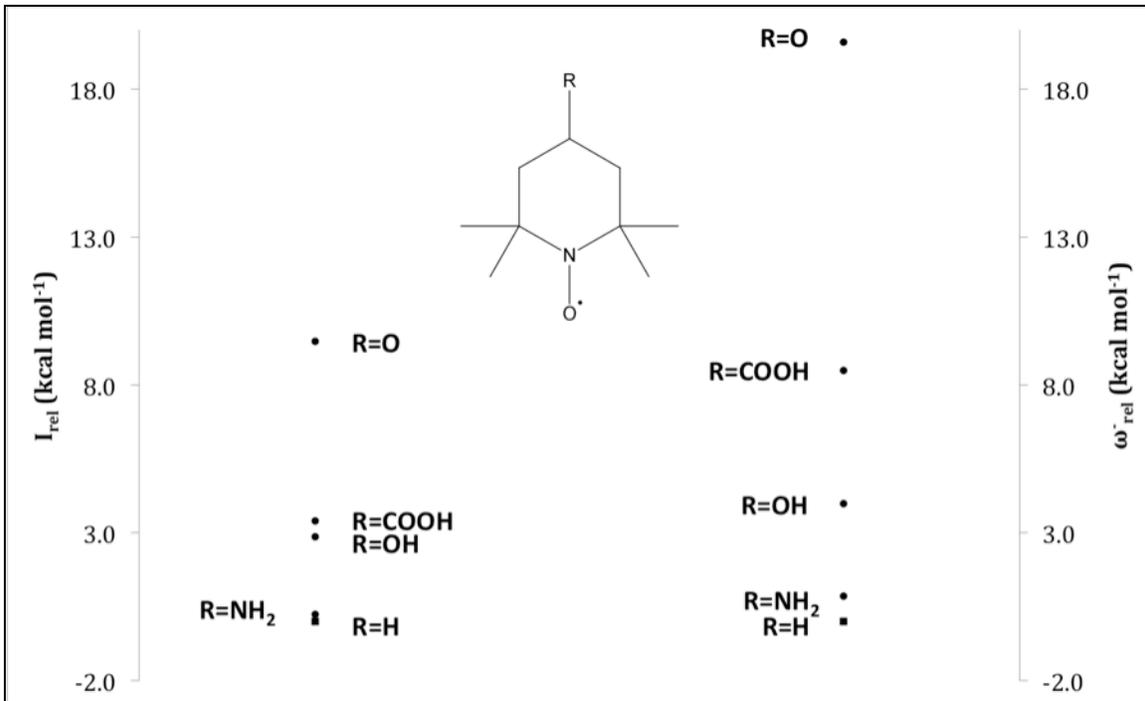


Figura 13. Escalas relativas de energía de ionización y de potencia electrodonadora global para TEMPO y sus derivados. En ambas escalas se toma como referencia a la especie que tiene como sustituyente al hidrógeno (■), se muestran los sustituyentes que dificultan la oxidación (●).

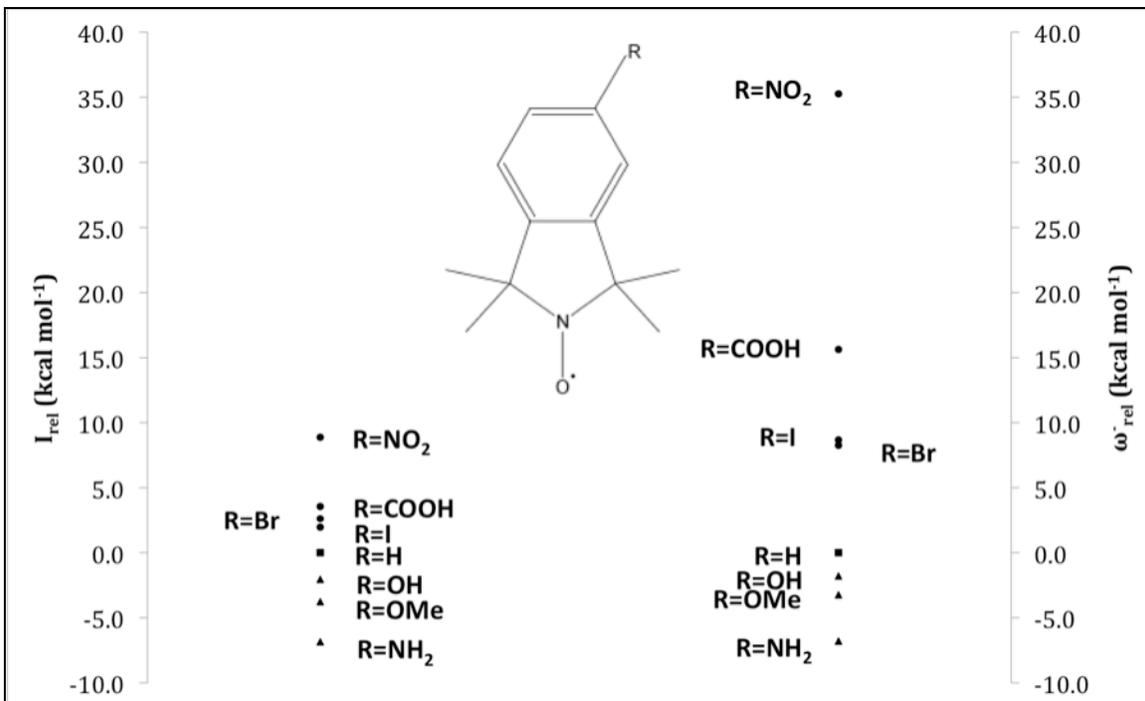


Figura 14. Escalas relativas de energía de ionización y de potencia electrodonadora global para TMIO y sus derivados. En ambas escalas se toma como referencia a la especie que tiene como sustituyente al hidrógeno (■), se muestran los sustituyentes que facilitan la oxidación (▲) y aquellos que la dificultan (●).

6.6. Correlación de sitios moleculares

La función de Fukui para el ataque electrofílico o electrodonación, $f^-(\mathbf{r})$, es un descriptor local de la reactividad química dentro de la teoría de funcionales de la densidad como se mencionó en la sección 3.2.1. Se trata de una función normalizada a la unidad, es decir, si se realiza la integración de esta función sobre todo el espacio el resultado es igual a uno. Expresado en palabras llanas, se trata de un uno repartido entre toda la molécula. La interpretación que se le da es la de ser una función que establece qué sitios de la molécula son más propensos a donar electrones o, dicho de otra forma, de qué regiones de la molécula es más probable que salga un electrón que ha de ser cedido en un proceso de transferencia electrónica. La función de Fukui, $f^-(\mathbf{r})$, se calcula mediante la diferencia de las densidades electrónicas de la especie neutra y la especie catiónica (ecuación 25). Dado que se trata de una función que depende de la posición, es posible visualizarla mediante el uso de isosuperficies. Esta visualización se presenta en la Figura 15 tomando en cuenta un isovalor de la función de Fukui de 0.005 para dos de los sistemas estudiados: PROXYL y 3-ciano-PROXYL. Llama la atención que para el caso del 3-ciano-PROXYL existe una contribución a la función de Fukui sobre el sustituyente a diferencia de lo que sucede con el PROXYL (donde el hidrógeno se considera como sustituyente).

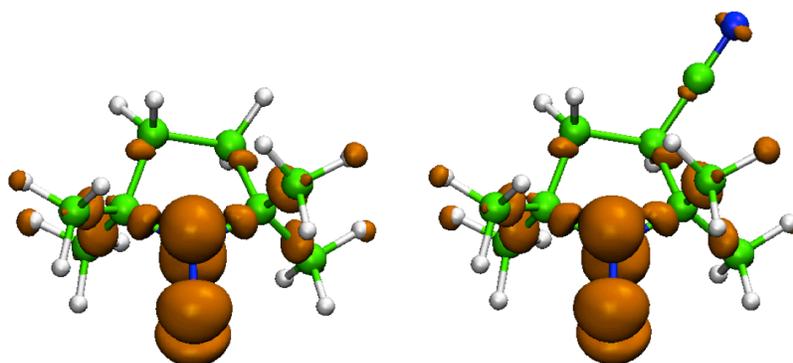


Figura 15. Isosuperficie con un valor de la función de Fukui de 0.005 para el PROXYL (izquierda) y para el 3-ciano-PROXYL (derecha).

El análisis anterior presenta un carácter meramente cualitativo. Con la finalidad de llevarlo al terreno cuantitativo se recurrió al cálculo de las funciones de Fukui

condensadas (f_i^{\cdot}) para todas las especies consideradas en este estudio. La suma de las funciones de Fukui condensadas nuevamente es igual a la unidad, pero ahora, dichas funciones establecen la contribución de cada uno de los átomos del sistema a la suma.

Un resultado general que se obtuvo para los nitróxidos estudiados es que la mayor contribución a la función de Fukui se encuentra repartida entre los átomos que constituyen al grupo aminoxilo. Este hecho se encuentra de acuerdo a lo esperado puesto que es entre esos átomos que se encuentra localizado el electrón desapareado que es donado en el proceso de transferencia electrónica.

En la Tabla 11 se reportan los parámetros de la relación lineal entre la suma de las funciones de Fukui condensadas correspondientes a los átomos del grupo aminoxilo y la suma de las funciones de Fukui condensadas correspondientes a los átomos del sustituyente ($f_N^{\cdot} + f_O^{\cdot} = m \sum f_i^{\cdot} + b$) para las tres familias de nitróxidos estudiadas. La Figura 16 muestra la gráfica de dicha relación para las tres familias de nitróxidos. De los coeficientes de correlación cercanos a la unidad y las desviaciones estándar tan pequeñas respecto a los parámetros de las relaciones lineales, puede verse que la correlación es excelente.

Tabla 11. Parámetros de la relación lineal $f_N^{\cdot} + f_O^{\cdot} = m \sum f_i^{\cdot} + b$ para las tres familias de nitróxidos.

Familia	m	b	R²
TMIO	-2.4889 ± 0.0033	0.8449 ± 0.0026	0.99993
TEMPO	-1.3938 ± 0.0163	0.8467 ± 0.0137	0.99920
PROXYL	-0.9883 ± 0.0130	0.8451 ± 0.0108	0.99915

La pendiente negativa en todas las relaciones lineales indica que, entre mayor es la suma de las funciones de Fukui condensadas correspondientes a los átomos del sustituyente, menor es la suma de dichas funciones sobre los átomos del grupo aminoxilo. Es como si se tratara de una especie de "subibaja" o "balancín" electrónico en el que la propensión del sitio redox a donar electrones disminuye en la medida en la que la propensión del sustituyente a donar electrones aumenta.

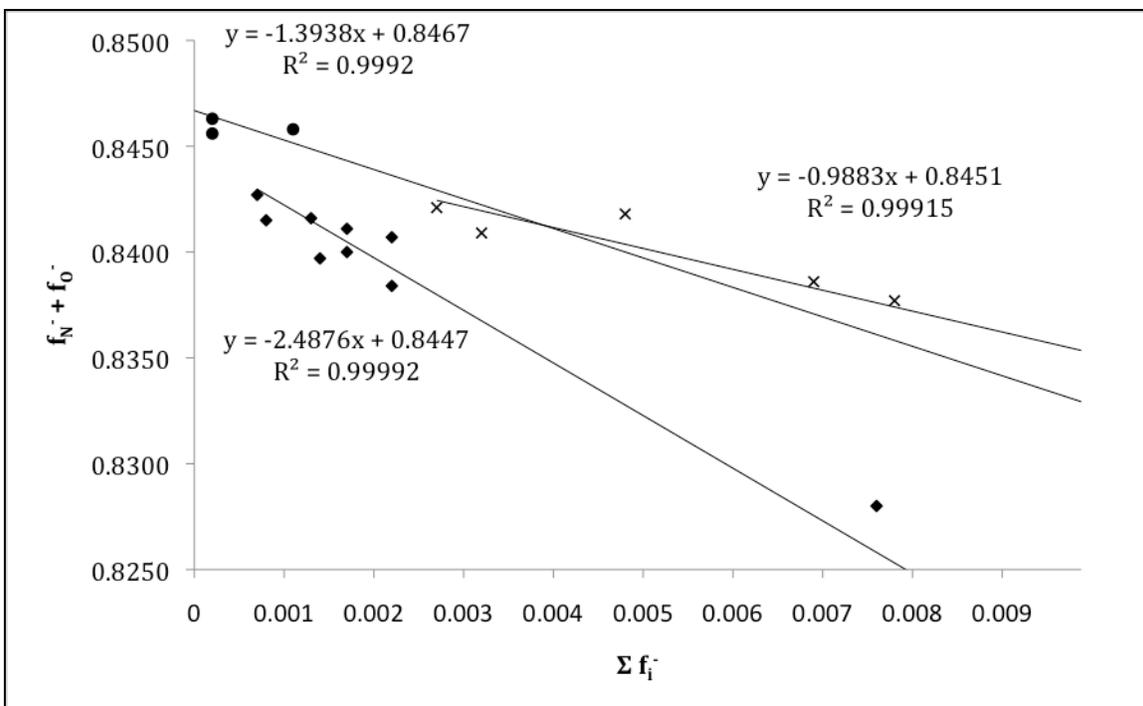


Figura 16. Suma de las funciones de Fukui condensadas correspondientes a los átomos del grupo aminoxilo vs suma de las funciones de Fukui condensadas correspondientes a los átomos del sustituyente para los derivados del TMIO (♦), TEMPO (•) y PROXYL (x). Por cuestiones de escala sólo se muestra una región del gráfico. La línea sólida corresponde al ajuste lineal que considera a todos los sistemas dentro de la familia de derivados (se muestra la ecuación resultante de dicho ajuste junto con R^2).

El conjunto de hechos expuestos pone en evidencia que, para el caso de las tres familias de nitróxidos estudiadas, existe una correlación entre sitios moleculares que se encuentran a varios enlaces de distancia y que dicha correlación modifica la reactividad redox como puede apreciarse en el hecho experimental de que los potenciales de media onda se ven fuertemente modificados de acuerdo al sustituyente presente.

7. Conclusiones y perspectivas

Se optimizó la geometría del TMIO y la de nueve de sus derivados: 5-amino-TMIO, 5-bromo-TMIO, 5-carboxi-TMIO, 5,6-dibromo-TMIO, 5,6-dimetoxi-TMIO, 5-hidroxi-TMIO, 5-metoxi-TMIO, 5-nitro-TMIO y 5-yodo-TMIO.

También se obtuvieron las estructuras del TEMPO, 4-oxo-TEMPO, 4-amino-TEMPO, 4-carboxi-TEMPO y 4-hidroxi-TEMPO. Para los tres últimos sistemas se realizó la optimización con el sustituyente en posición axial y ecuatorial. Los conformeros ecuatoriales fueron más estables por 2.44, 2.68 y 1.54 kcal mol⁻¹ respectivamente. Un análisis mediante la función de distribución de Boltzmann, a 298.15 K, dio como resultado que la conformación ecuatorial tiene una población igual al 98.4, 98.9 y 93.1% en cada caso. Con base en esas poblaciones se prosiguió el estudio considerando sólo las conformaciones ecuatoriales del 4-amino-TEMPO, 4-carboxi-TEMPO y 4-hidroxi-TEMPO.

La búsqueda conformacional para el PROXYL condujo a la obtención de dos estructuras con la misma energía pero con geometrías que no pueden superponerse (denominadas PROXYL1 y PROXYL2). A partir de esas dos estructuras se obtuvieron los sistemas tipo 3-x-PROXYL1_1, 3-x-PROXYL2_2, 3-x-PROXYL1_2 y 3-x-PROXYL2_1 (con x=amino, carbamoil, carboxi, ciano, hidroximetil, metoxicarbonil) que bien pueden nombrarse como (S)-3-x-PROXYL axial, (R)-3-x-PROXYL axial, (R)-3-x-PROXYL ecuatorial y (S)-3-x-PROXYL ecuatorial respectivamente, dada la analogía geométrica y energética que presentan con las sustituciones axial y ecuatorial de los derivados del TEMPO. También en este caso los conformeros ecuatoriales fueron más estables que los axiales por energías que van desde 1.55 hasta 2.90 kcal mol⁻¹. Las poblaciones de las conformaciones ecuatoriales a 298.15 K son superiores al 90% para los seis sustituyentes considerados y en cinco de esos casos son mayores al 96%. Debido a estos resultados y a que la descripción en términos energéticos es idéntica para dos enantiómeros se continuó el estudio considerando sólo las conformaciones de tipo (R)-3-x-PROXYL ecuatorial que por simplicidad se denominan 3-x-PROXYL (con x=amino, carbamoil, carboxi, ciano, hidroximetil, metoxicarbonil).

Se construyeron dos tipos de relaciones lineales para cada familia de nitróxidos: una entre el potencial de media onda ($E_{1/2}$) experimental y la energía de ionización (I) calculada computacionalmente y otra entre el potencial de media onda experimental y la potencia electrodonadora global (ω) calculada a partir de resultados computacionales de energía de ionización y afinidad electrónica (A). En las relaciones de tipo $E_{1/2}=mI+b$ se consideró a la energía de ionización vertical (I_v) y adiabática (I_a) de tal forma que para cada familia de nitróxidos se tenía una relación de la forma $E_{1/2}=mI_v+b$ y otra de la forma $E_{1/2}=mI_a+b$. Para las relaciones $E_{1/2}=mI_v+b$ se obtuvieron coeficientes de correlación de 0.89833, 0.93602 y 0.95721 para los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL respectivamente, con incertidumbres en la pendiente y la ordenada al origen que en el peor de los casos representan el 1.13% del valor de la pendiente y el 10.27% de la magnitud de la ordenada al origen. Para el caso de las relaciones $E_{1/2}=mI_a+b$ se tienen coeficientes de correlación de 0.93005, 0.95745 y 0.96211 para las familias de derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL con incertidumbres en la pendiente y la ordenada al origen que a lo más representan el 0.86% y el 7.83% de los valores de la pendiente y la ordenada al origen. De los resultados anteriores se aprecia que existe una buena correlación entre el potencial de media onda y la energía de ionización (tanto vertical como adiabática) y que dicha correlación es ligeramente mejor para el caso adiabático. Las estimaciones del potencial de media onda que surgen del uso de las ecuaciones de la forma $E_{1/2}=mI_v+b$ presentan desviaciones relativas promedio respecto a los valores experimentales de 1.8, 1.7 y 1.6% para los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL respectivamente. Las estimaciones que provienen de las relaciones de la forma $E_{1/2}=mI_a+b$ tienen desviaciones promedio de 1.6, 1.4 y 1.4% para las familias de derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL. De forma tal que las relaciones lineales recién descritas producen estimaciones adecuadas del potencial de media onda con un desempeño ligeramente mejor para el caso adiabático. Para las relaciones de la forma $E_{1/2}=m\omega+b$ se obtuvieron coeficientes de correlación de 0.81809, 0.87677 y 0.94722 para los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL con desviaciones estándar en la pendiente que representan a lo más el 4.27% del valor de la pendiente y desviaciones estándar en la ordenada al origen que representan el 32.03, 237.84 y 66.18% del valor de la ordenada al origen para los derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL. El conjunto de resultados anteriores refleja que la correlación entre

$E_{1/2}$ y ω es regular, aún así se exploró la calidad de las predicciones de $E_{1/2}$ correspondientes con el resultado de que presentan desviaciones relativas promedio respecto a los valores experimentales de 2.3, 2.3 y 2.1% para las familias de derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL. La calidad de las predicciones no es mala pero no puede perderse de vista que se tienen desviaciones estándar muy grandes en la ordenada al origen de las relaciones lineales y coeficientes de correlación regulares en dos de los casos. Bajo este panorama, resulta preferible el uso de la energía de ionización para la estimación de potenciales de media onda.

La desviación estándar de la longitud del enlace N-O para los sistemas neutros representa, en el peor de los casos, el 0.07% del valor promedio, de donde puede inferirse que la longitud del enlace N-O del grupo aminoxilo es prácticamente igual para los miembros de una familia de derivados, es decir, que la longitud de dicho enlace no está influida por el sustituyente. Algo similar sucede en el caso del enlace N-O en los sistemas catiónicos pues la desviación representa, a lo más, el 0.41% del valor promedio.

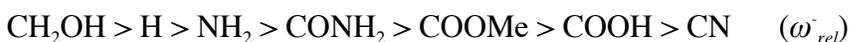
Al comparar la longitud del enlace N-O del grupo aminoxilo entre las tres familias de nitroxidos se puede observar que no hay variaciones significativas, es decir, que la longitud del enlace no depende de la naturaleza del anillo que contiene al grupo aminoxilo. Se aprecia un resultado análogo para la longitud del enlace N-O en los cationes oxoamónicos.

En cuanto al acortamiento del enlace N-O tras la oxidación se tiene que, tomando como referencia al sistema neutro, hay un acortamiento del 5.26, 6.16 y 5.78% para la familia de derivados del TMIO, TEMPO y PROXYL respectivamente. En el trabajo experimental del grupo de Nishide, referido en el texto, se verifica un acortamiento del 6.31% en la longitud de enlace (de 1.267 Å en la especie neutra a 1.187 Å en la especie catiónica), lo cual respalda que los resultados obtenidos computacionalmente son razonables.

En el caso de la distancia N-C₂O, suponiendo los mayores valores posibles de acuerdo a los resultados obtenidos, se tienen distancias de 0.0101 y 0.0014 Å para las especies neutras y catiónicas derivadas del TMIO y valores de 0.0572 y 0.0409 Å para las especies neutras y catiónicas derivadas del PROXYL, es decir, aún con esa suposición se tienen estructuras prácticamente planas para las especies neutras y catiónicas de los nitroxidos

con anillos de 5 miembros (derivados del TMIO y del PROXYL). Por otro lado, para los derivados del TEMPO se observa la planarización del nitrógeno tras el proceso de oxidación pues pasa de una distancia N-C₂O promedio de 0.1736 ± 0.0033 Å a 0.0086 ± 0.0036 Å. Las dos situaciones recién descritas concuerdan con los resultados experimentales reportados en la literatura.

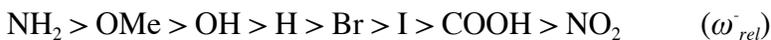
Se definieron escalas relativas de energía de ionización adiabática (I_{rel}) y de potencia electrodonadora global (ω_{rel}^-) tomando como referencia aquellas moléculas cuyo sustituyente es el hidrógeno para discernir entre aquellos sustituyentes que facilitan la oxidación y aquellos que la dificultan. Para los derivados del PROXYL se obtuvo el siguiente orden de mayor a menor facilidad de oxidación (sólo se muestran los sustituyentes):



Para los derivados del TEMPO:



Para los derivados del TMIO:



Llama la atención que en el caso de los derivados del PROXYL, la escala de energía de ionización clasifica al grupo amino, un sustituyente que típicamente se clasifica como fuertemente electrodonador en compuestos aromáticos, como un grupo electrodonador moderado mientras que la escala de potencia electrodonadora lo clasifica como ligeramente electroattractor. Además, la escala de energía de ionización pone al carbamoil a la par del hidrógeno mientras que la otra escala lo ubica como electroattractor, que es como comúnmente se le clasifica en compuestos aromáticos. En el caso de los derivados del TEMPO ambas escalas coinciden cualitativamente y sólo resulta contrastante el hecho de que las dos escalas coinciden en señalar al grupo amino como muy ligeramente electroattractor siendo que se le toma como un sustituyente fuertemente electrodonador en compuestos aromáticos. Para los derivados del TMIO ambas escalas siguen la misma tendencia con la salvedad de que la escala de energía de ionización describe al bromo

como ligeramente más electroattractor que el yodo mientras que la otra escala lo hace a la inversa. Cabe señalar que la clasificación de los sustituyentes que arrojan ambas escalas concuerda con la clasificación que se hace cuando se habla de sustitución electrofílica aromática.

Desde el punto de vista local se obtuvo que, para todos los nitroxidos considerados en este estudio, la mayor contribución a la función de Fukui condensada para la electrodonación (f_i^-) se encuentra localizada en los átomos correspondientes al grupo aminoxilo pues es de esa región de la molécula que saldrá el electrón que será donado en el proceso de transferencia electrónica. Además, entre mayor es la suma de las funciones de Fukui condensadas correspondientes a los átomos del sustituyente, menor es la suma de las funciones de Fukui condensadas correspondientes a los átomos del grupo aminoxilo. En otras palabras, la propensión del sitio redox a donar electrones disminuye en la medida en la que la propensión del sustituyente a donar electrones aumenta. Lo anterior puede corroborarse de manera contundente atendiendo al hecho de que los coeficientes de correlación son muy cercanos a la unidad para las relaciones lineales de la forma $f_N^- + f_O^- = m \sum f_i^- + b$ que fueron construidas para cada familia de nitroxidos. Estos hechos ponen en evidencia que, para las tres familias de nitroxidos estudiadas, existe una correlación entre sitios moleculares que se encuentran a varios enlaces de distancia y que dicha correlación modifica la reactividad redox.

Como trabajo a futuro deberá incluirse el efecto del solvente en los cálculos computacionales y explorarse la consideración de sistemas periódicos para poder simular las propiedades redox de moléculas poliméricas.

8. Bibliografía

- (1) Scott, J. C.; Bozano, L. D. *Adv. Mater.* 2007, 19, 1452-1463.
- (2) Newman, C. R.; Frisbie, C. D.; da Silva Filho, D. A.; et al. *Chem. Mater.* 2004, 16, 4436-4451.
- (3) Kelley, T. W.; Baude, P. F.; Gerlach, C.; et al. *Chem. Mater.* 2004, 16, 4413-4422.
- (4) Chen, C.-T. *Chem. Mater.* 2004, 16, 4389-4400.
- (5) Roncali, J. *Chem. Rev.* 1997, 97, 173-205.
- (6) Novák, P.; Müller, K.; Santhanam, K. S. V.; Haas, O. *Chem. Rev.* 1997, 97, 207-282.
- (7) Oyaizu, K.; Nishide, H. *Adv. Mater.* 2009, 21, 2339-2344.
- (8) Oyaizu, K.; Ando, Y.; Konishi, H.; Nishide, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14459-14461.
- (9) *Stable Radicals. Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; Hicks, R. G., Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: U. K., 2010.
- (10) Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*, 2nd Edn.; Wiley: New York, 2001.
- (11) Nakahara, K.; Iwasa, S.; Satoh, M.; Morioka, Y.; Iriyama, J.; Suguro, M.; Hasegawa, E. *Chem. Phys. Lett.* 2002, 359, 351-354.
- (12) Nishide, H.; Oyaizu, K. *Science* 2008, 319, 737-738.
- (13) Nishide, H.; Suga, T. *Electrochem. Soc. Interface* 2005, 14, 32-36.
- (14) Oyaizu, K.; Suga, T.; Yoshimura, K.; Nishide, H. *Macromolecules* 2008, 41, 6646-6652.
- (15) Nishide, H.; Iwasa, S.; Pu, Y.-J.; Suga, T.; Nakahara, K.; Satoh, M. *Electrochim. Acta* 2004, 50, 827-831.
- (16) Grampp, G.; Rasmussen, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002, 4, 5546-5549.
- (17) Suga, T.; Pu, Y.-J.; Kasatori, S.; Nishide, H. *Macromolecules* 2007, 40, 3167-3173.
- (18) Suga, T.; Sugita, S.; Ohshiro, H.; Oyaizu, K.; Nishide, H. *Adv. Mater.* 2011, 23, 751-754.
- (19) Hicks, R. G. *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 1321-1338.
- (20) Rozantsev, E. G.; Loshadkin, D. V. *Designed Monomers and Polymers* 2001, 4, 281-300.

- (21) Berliner, L. J. *Spin Labelling: Theory and Applications*; Academic Press: New York, 2001.
- (22) Rajca, A. *Chem. Rev.* 1994, 94, 871–893.
- (23) *Magnetic Properties of Organic Materials*, Lahti, P. M., Ed.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1999.
- (24) Piloty, O.; Schwerin, B. G. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1901, 34, 1870-1887.
- (25) Holden, A. N.; Yager, W. A.; Merity, F. R. *J. Chem. Phys.* 1951, 19, 1319.
- (26) Wieland, H.; Offenbächer, M. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1914, 47, 2111–2115.
- (27) Wieland, H.; Roth, K. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1920, 53, 210–230.
- (28) Meyer, K. H.; Reppe, W. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1921, 54, 327 – 337.
- (29) Lebedev, O. L.; Khidekel, M. I.; Razuvaev, G. A. *Doklady Akademii Nauk SSSR* 1961, 140, 1327–1329.
- (30) Neiman, M. B.; Rozantsev, E. G.; Mamedova, Y. G.; *Nature* 1962, 196, 472-474.
- (31) Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* 1971, 4, 190-202.
- (32) Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* 1971, 8, 401-414.
- (33) Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* 1984, 11, 895-916.
- (34) Brunel, Y.; Lemaire, H.; Rassat, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 8, 1895-1899.
- (35) Dupeyre, R. M.; Rassat, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3180–3181.
- (36) Ramasseul, R.; Rassat, A. *Tet. Lett.* 1971, 48, 4623–4624.
- (37) Dupeyre, R. M.; Rassat, A. Ronzaud, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6559–6568.
- (38) Michon, P.; Rassat, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 696–700.
- (39) Forrester, A. R.; Hay, J. M.; Thomson, R. H. *Organic Chemistry of Stable Free Radicals*; Academic Press: New York, 1968.
- (40) Rozantsev, E. G. *Free Nitroxyl Radicals*; Plenum Press: New York, 1970.
- (41) Volodarsky, L. B. *Imidazoline Nitroxides*; CRC Press Inc.: Boca Raton, 1988.
- (42) Breuer, E.; Aurich, H. G.; Nielsen, A. *Nitrones, Nitronates, and Nitroxides*; John Wiley and Sons Ltd.: Chichester, 1989.

- (43) Volodarsky, L. B.; Reznikov, V. A.; Ovcharenko, V. I. *Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides*; CRC Press Inc.: Boca Raton, 1994.
- (44) Likhtenshtein, G. I.; Yamauchi, J.; Nakatsuji, S.; Smirnov, A. I.; Tamura, R. *Nitroxides: Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.
- (45) Turley, J. W.; Boer, F. P. *Acta Cryst. Sect. B* 1972, 28, 1641–1644.
- (46) Ament, S. S.; Wetherington, J. B.; Moncrief, J. W.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7896–7897.
- (47) Boeyens, J. C. A.; Kruger, G. J. *Acta Cryst. Sect. B* 1970, 26, 668–672.
- (48) Chion, B.; Capiomont, A.; Lajz rowicz, J. *Acta Cryst. Sect. B* 1972, 28, 618–619.
- (49) Bordeaux, D.; Lajz rowicz, J. *Acta Cryst. Sect. B* 1977, 33, 1837–1840.
- (50) Wetherington, J. B.; Ament, S. S.; Moncrief, J. W. *Acta Cryst. Sect. B* 1974, 30, 568–573.
- (51) Berliner, L. J. *Acta Cryst. Sect. B* 1970, 26, 1198–1202.
- (52) Lajz rowicz-Bonneteau, J. *Acta Cryst. Sect. B* 1968, 24, 196–199.
- (53) Bordeaux, D.; Lajz rowicz, J. *Acta Cryst. Sect. B* 1974, 30, 790–792.
- (54) Capiomont, A. *Acta Cryst. Sect. B* 1972, 28, 2298–2301.
- (55) Grand, A.; Rey, P. *Acta Cryst. Sect. B* 1979, 35, 2149 – 2153.
- (56) Mahoney, L. R.; Mendenhall, G. D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8610-8614.
- (57) Novak, I.; Harrison, L. J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7628-7634.
- (58) Bowman, D. F.; Gillan, T.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 6555-6561.
- (59) Adamic, K.; Bowman, D. F.; Gillan, T.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 902-908.
- (60) Bowman, D. F.; Brokenshire, J. L.; Gillan, T.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 6551-6555.
- (61) Lissa, E. A.; Rubio, M. A.; Araya, D.; Zanocco, G. *Int. J. Chem. Kinet.* 1980, 12, 871-881.
- (62) Jousset, S.; Catala, J. M. *Macromolecules* 2000, 33, 4705–4710.
- (63) *Molecular Design of Electrode Surfaces*, Murray, R. W., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1992.

- (64) Oyaizu, K.; Kawamoto, T.; Suga, T.; Nishide, H. *Macromolecules* 2010, 43, 10382-10389.
- (65) Fish, J. R.; Swarts, S. G.; Sevilla, M. D.; Malinski, T. *J. Phys. Chem.* 1988, 92, 3745-3751.
- (66) Barone, V.; Cimino, P.; Stendardo, E. *J. Chem. Theory and Comput.* 2008, 4, 751-764.
- (67) Yagi, T.; Kikuchi, O. *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 9132-9137.
- (68) Barone, V.; Bencini, A.; di Matteo, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10831-10837.
- (69) Barone, V.; Bencini, A.; Cossi, M.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 7069-7078.
- (70) Improta, R.; Scalmani, G.; Barone, V. *Chem. Phys. Lett.* 2001, 336, 349-356.
- (71) Saracino, G. A. A.; Tedeschi, A.; D'Errico, G.; *et al.* *J. Phys. Chem. A* 1997, 106, 10700-10706.
- (72) Pavone, M.; Benzi, C.; De Angelis, F.; Barone, V. *Chem. Phys. Lett.* 2004, 395, 120-126.
- (73) Improta, R.; Barone, V. *Chem. Rev.* 2004, 104, 1231-1253.
- (74) Pavone, M.; Cimino, P.; Crescenzi, O.; *et al.* *J. Phys. Chem. B* 2007, 111, 8928-8939.
- (75) Houriez, C.; Ferré, N.; Masella, M.; Siri, D. *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 244504.
- (76) Rintoul, L.; Micallef, A. S.; Bottle, S. E. *Spectrochimica Acta Part A* 2008, 70, 713-717.
- (77) Parker, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 98-103.
- (78) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* 1964, 136, B864-B871.
- (79) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A* 1965, 140, A1133-A1138.
- (80) Dirac, P. A. M. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 1930, 26, 376-385.
- (81) Tal, Y.; Bader, R. F. W. *Int. J. Quantum Chem. Symp.* 1978, 12, 153-168.
- (82) Perdew, J. P.; Yue, W. *Phys. Rev. B* 1986, 33, 8800-8802.
- (83) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865-3868.
- (84) Gázquez, J. L. *J. Mex. Chem. Soc.* 2008, 52, 3-10.
- (85) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793-1873.
- (86) Parr, R. G.; Von Szentpaly, L.; Liu, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922-1924.
- (87) Gázquez, J. L.; Cedillo, A.; Vela, A. *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 1966-1970.

- (88) Parr, R. G.; Yang, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4049-4050.
- (89) De Proft, F.; Van Alsenoy, C.; Peeters, A.; Langenaeker, W.; Geerlings, P. *J. Comput. Chem.* 2002, 23, 1198-1209.
- (90) Galván, M.; Dalpino, A.; Joannopoulos, J. D. *Phys. Rev. Lett.* 1993, 70, 21-24.
- (91) Yang, W.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5708-5711.
- (92) Valiev, M.; Bylaska, E. J.; Govind, N.; Kowalski, K.; Straatsma, T. P.; van Dam, H. J. J.; Wang, D.; Nieplocha, J.; Apra, E.; Windus, T. L.; de Jong, W. A. *Comput. Phys. Commun.* 2010, 181, 1477-1489.
- (93) Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Experientia* 1956, 12, 81-94.
- (94) Juaristi, E. *Introduction to stereochemistry and conformational analysis*; John Wiley & Sons: New York, 1991.
- (95) Blinco, J. P.; Hodgson, J. L.; Morrow, B. J.; Walker, J. R.; Will, G. D.; Coote, M. L.; Bottle, S. E. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6763-6771.
- (96) Goldstein, S.; Samuni, A.; Hideg, K.; Merenyi, G. *J. Phys. Chem. A* 2006, 110, 3679-3685.
- (97) Manda, S.; Nakanishi, I.; Ohkubo, K.; Yakumar, H.; Matsumoto, K.; Ozawa, T.; Ikota, N.; Fukuzumi, S.; Anzai, K. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 3951-3955.
- (98) Carey, F.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 4th Edn.; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2000.
- (99) Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organic Chemistry. Structure and Function*, 5th Edn.; W. H. Freeman and Company: New York, 2007.
- (100) Zuman, P. *Substituent effects in organic polarography*; Plenum Press: New York, 1967.