

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

T E S I S

***"MÉTODOS FISICOQUÍMICOS PARA EL ESTUDIO
DEL AZUL DE TIMOL EN SOLUCIÓN"***

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN QUÍMICA

PRESENTA:

Q.F.B. PATRICIA BALDERAS HERNÁNDEZ

ASESORES:

Dra. María Teresa Ramírez Silva

Dr. Marcelo Galván Espinosa.

**"MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS PARA EL
ESTUDIO DEL AZUL DE TIMOL EN
SOLUCIÓN"**

TESIS QUE PRESENTA:

Q.F.B. PATRICIA BALDERAS HERNÁNDEZ

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN QUÍMICA

SEPTIEMBRE DE 1998

ESTA TESIS SE REALIZÓ EN LAS ÁREAS DE ELECTROQUÍMICA Y
FISICOQUÍMICA TEÓRICA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA DIVISIÓN DE
CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA

AGRADECIMIENTOS

AGRADEZCO A EL CONSEJO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA CONACyT POR LA
BECA QUE SE ME OTORGÓ PARA REALIZAR MIS ESTUDIOS DE MAESTRÍA
EN QUÍMICA, ASÍ COMO POR SU FINANCIAMIENTO A TRAVÉS DEL
PROYECTO No. 400200-5-4264PA.

- Agradezco principalmente a Dios que me permite seguir aprendiendo más sobre las cosas tan hermosas que ha creado para nosotros.
- Agradezco y dedico esta tesis a mis padres Evangelina Hernández Guzmán y Lucio Balderas Manzano, por todo lo buenos que son y por todo el apoyo que me dan.
- A Vero y Lucio, mis hermanos, como a Lulú y al pequeño Lucio les agradezco por ser como son conmigo y por el apoyo que me han brindado.
- Agradezco también a mi novio Coque porque me ha apoyado y ayudado en los momentos difíciles de esta etapa y ha compartido conmigo los momentos de alegría, además de alentarme a ser mejor.
- También agradezco a Tere Ramírez por todas las cosas en las que me ha dado, por todo su apoyo y motivación, por toda su preocupación y ayuda a lo largo de esta etapa, por su dirección en esta tesis y por muchas otras cosas más que no terminaría de escribir en esta tesis, gracias.
- Agradezco a Manuel Palomar por toda la ayuda y apoyo que me ha brindado, por sus asesorías y tiempo que me ha dedicado para poder llegar a obtener el grado, gracias Manuel.
- También agradezco a Ady Morales por toda su ayuda y apoyo.
- Agradezco a Alberto Rojas todo su tiempo, apoyo, ayuda y asesorías que me ha proporcionado, así como todo el conocimiento que me ha

brindado para hacer de mí una mejor química y una mejor persona, gracias Alberto y toda mi admiración para ti.

- Agradezco al Dr. Marcelo Galván por todo el tiempo que me ha dedicado, así como por los conocimientos que ha compartido conmigo en esta parte de la química, (química teórica), que es otro mundo de cosas tan interesantes y hermosas sobre las moléculas, gracias por ser mi asesor y por su apoyo.
- Agradezco profundamente a mis sinodales y asesores por todos sus comentarios y apoyo para la presentación de la tesis.
- Finalmente agradezco a mis amigos Margarita Marmolejo y Arturo Pérez por su apoyo, y amistad, así como a todos los que me ayudan a ser una mejor persona.

INDICE

INDICE

CAPITULO	TÍTULO	PÁGINA
	Agradecimientos.....	v
	Índice.....	ix
I	INTRODUCCIÓN.....	1
II	ANTECEDENTES	5
	2.1. Sulfonftaleínas. Azul de timol.....	5
	2.2. Determinación de constantes de acidez.	
	Estudios previos.....	7
	2.3. Programas computacionales para el	
	cálculo de datos termodinámicos.....	9
	2.3.1. Breve descripción de los programas.....	10
	2.3.1.1. SQUAD.....	10
	2.3.1.2. SUPERQUAD.....	12
	2.3.1.3. SIBYLA.....	12
	2.4. Química teórica.....	13
	2.4.1. Mecánica Molecular.....	12
	2.4.2. Métodos Mecánico Cuánticos.....	16

III	OBJETIVOS	19
-----	-----------	----

PRIMER BLOQUE

**EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE UN ESQUEMA DE DIMERIZACIÓN PARA EL
AZUL DE TIMOL**

IV	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	21
	4.1. Purificación.....	21
	4.1.1. Recristalización.....	21
	4.1.2. Resonancia Magnética Nuclear.....	21
	4.2. Determinaciones espectrofotométricas.....	22
	4.2.1. Estudio de estabilidad.....	22
	4.2.2. Datos espectrofotométricos.....	22
	4.3. Determinación potenciométrica.....	23
	4.4. Determinación conductimétrica.....	24
V	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS EXPERIMENTALES.	25
	5.1. PURIFICACIÓN.....	25
	5.1.1. Recristalización.....	25
	5.1.2. Resonancia Magnética Nuclear.....	26

5.2. DETERMINACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA.....	28
5.2.1. Estudio de estabilidad.	
(absorbancia vs tiempo).....	28
5.2.2. Estudio espectrofotométrico.....	28
5.2.3. Determinación del número de especies	
absorbentes de radiación electromagnética.....	30
5.3. DETERMINACIÓN POTENCIOMÉTRICA.....	30
5.4. DETERMINACIÓN CONDUCTIMÉTRICA.....	32
5.5. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES TERMODINÁMICAS...	33
5.6. SIMULACIONES DEL COMPORTAMIENTO ESPECTROFOTOMÉTRICO, POTENCIOMÉTRICO Y CONDUCTIMÉTRICO DEL AZUL DE TIMOL...	35
5.6.1. Simulación de las curvas potenciométricas.....	36
5.6.2. Simulación de las curvas conductimétricas.....	39
5.6.3. Simulación de los datos espectrofotométricos.....	41

SEGUNDO BLOQUE

EVIDENCIA TEÓRICA DE LA EXISTENCIA DEL DÍMERO H_4L_2 DE AZUL DE TIMOL.

VI	METODOLOGÍA TEÓRICA	45
	6.1. Metodología general.....	45
	6.1.1. Estructura conformacional del dímero de azul de timol utilizando mecánica molecular.....	45
	6.1.2. Estructura del dímero H_4L_2 de azul de timol. Efecto del solvente (agua), con mecánica molecular.....	47
	6.1.3. Monómero de azul de timol	48
	6.1.3.1. Métodos <i>ab initio</i> y de Mecánica Molecular	48
	6.1.3.2. Métodos <i>ab initio</i> y Semi-empíricos	48
VII	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE QUÍMICA TEÓRICA.....	49
	7.1.1. ESTUDIO DEL DÍMERO DE AZUL DE TIMOL (H_4L_2) EN EL VACÍO POR MECÁNICA MOLECULAR.....	49
	1. Monómero.....	49
	2. Dímero.....	50
	3. Estudio de la naturaleza del mínimo de energía.....	54
	4. Estudio de las estructuras que corresponden a los mínimos de energía.....	56

7.1.2. DÍMERO H_4L_2 DE AZUL DE TIMOL. EFECTO DEL SOLVENTE (AGUA), CON MECÁNICA MOLECULAR.	60
7.1.2.1. Efectos de solvatación.....	60
7.1.2.2. Análisis del dímero más estable.....	67
7.1.2.3. Energías de solvatación	68
7.1.2.4. Comparación entre la estructura de H_4L_2 en vacío y en agua	69
7.1.3. ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DEL MONÓMERO H_3L^+ DE AZUL DE TIMOL	73
7.1.3.1. Naturaleza del carbocatión.....	73
7.1.3.1.1. Métodos <i>ab initio</i>	73
7.1.3.1.1.1. Calibración de la base	73
7.1.3.1.1.2. Cargas atómicas	74
7.1.3.1.1.3. LUMO	76
7.1.3.1.1.4. Hidrógenos ácidos	76
7.1.3.1.2. Métodos de Mecánica Molecular	77
7.1.3.2. Comparación entre la estructura del monómero de azul de timol calculada por Mecánica Molecular y por Métodos <i>ab initio</i>	77
7.1.3.3. Comparación del LUMO por Métodos Semiempíricos y <i>ab initio</i>	79
7.1.4. DÍMERO $H_3L_2^-$ DE AZUL DE TIMOL	85

VIII	CONCLUSIONES	87
------	--------------	----

	REFERENCIAS	89
--	-------------	----

ANEXOS

ANEXO 1:	CONSIDERACIONES GENERALES....93
----------	-------------------------------	---------

ANEXO 2:	CUADRO METODOLÓGICO.....	97
----------	--------------------------	----

ANEXO 3:	FIGURAS DE RMN.....	99
----------	---------------------	----

ANEXO 4:	ECUACIONES UTILIZADAS EN LAS SIMULACIONES DE LAS CURVAS POTENCIOMÉTRICAS Y CONDUCTIMÉTRICAS.....	107
----------	--	-----

CAPÍTULO

I

INTRODUCCIÓN

"MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS PARA EL ESTUDIO DEL AZUL DE TIMOL EN SOLUCIÓN"

INTRODUCCION

Uno de los objetivos principales del análisis químico cuantitativo ha sido el determinar la cantidad de cierta sustancia en una muestra problema y caracterizar las reacciones químicas que se están llevando a cabo, para lo cual es de suma importancia el conocer las especies químicas que se encuentran en el sistema de reacción.

En la búsqueda por encontrar métodos para determinaciones cuantitativas, el análisis volumétrico ha sido un método muy empleado por los químicos analíticos para lograr la determinación de algunas sustancias, dentro de este tipo de análisis, se han empleado varios métodos para la identificación del punto de equivalencia en una reacción química, si esta reacción es del tipo ácido-base, uno de los métodos más importantes es la detección visual en la que se emplean los indicadores ácido-base.

De acuerdo con Wilhelm Oswald, un indicador ácido-base es un ácido o una base débil, donde la forma sin disociar exhibe un color diferente que la forma iónica. Hantzsch ha mostrado que el cambio de color no se debe a la ionización, sino a cambios estructurales [1].

Ya en 1903 Schoorl muestra la influencia de la temperatura en el color del indicador. En 1914 Bjerrum fue el primero en usar una curva para representar gráficamente la transformación de un indicador, dos años después Sörensen realiza determinaciones colorimétricas y potenciométricas del pH y Clark y Lubs muestran gráficamente la manera como varía la disociación (α) con el pH.

En 1922 J. F. McCledon representa gráficamente el intervalo de un indicador y en 1929 Thiel y colaboradores estudian la determinación de constantes de velocidad para algunos indicadores en medio alcalino, y Kolthoff en 1931 estudia los indicadores también en medio ácido encontrando para algunos de ellos exhiben un color muy fuerte en medio ácido, en estos años Kolthoff y Kameda examinan la pureza de un indicador por titulaciones conductimétricas [1].

Dentro de los indicadores, la familia de las sulfonftaleínas ha sido ampliamente utilizada debido a la gran variedad de indicadores que la componen, así como a la variedad de solventes en la que puede ser utilizada.

Originalmente el uso de este tipo de indicadores era básicamente para la determinación del punto de equivalencia, pero en la actualidad se ha ampliado la aplicación de estos indicadores utilizándose en la fabricación de sensores para fibras ópticas, donde son utilizados para medir altos niveles de acidez [2]; en metalurgia, en la determinación de la cantidad total de amonio y de dióxido de carbono en líquidos para el proceso de extracción de níquel [3]; en la identificación

de microorganismos, como el *Vibrio proteolyticus* en un medio diferencial y con pruebas específicas [4]; en biorreactores, donde se observa la pérdida de color de un indicador en función de la presencia del hongo *Phanerochaete chrysosporium* [5]; en estudios comparativos de propiedades selectivas de metales por complejación con indicadores impregnados en resinas para el análisis de trazas de metales por separación cromatográfica [6]; en la industria farmacéutica, para la elaboración de productos para la higiene oral y efectos de algunos materiales como el hidróxido de calcio en los dientes humanos [7-8]; en bioquímica en estudios con agarosa encapsulada [9], entre otros usos.

Por otro lado, con el desarrollo de la computación se ha llegado a tener un avance en el ámbito de la química computacional, desarrollando programas que permiten el análisis de sistemas químicos multicomponentes y multirreaccionantes en solución, lo cual permite establecer equilibrios químicos antes no determinados (por no contar con estas herramientas), y determinar sus constantes termodinámicas de equilibrio, pudiendo de esta manera caracterizar mejor las reacciones y los procesos en los que se encuentran involucradas las especies químicas en cuestión, así como métodos teóricos que permiten encontrar para este tipo de moléculas orgánicas las estructuras conformacionales más estables.

Debido a estos avances tecnológicos y a las nuevas aplicaciones de estos indicadores, se ha planteado como meta el emplear las herramientas antes mencionadas en el estudio del azul de timol (miembro de la familia de las sulfonftaleínas), ya que este indicador es uno de los más utilizados en las

determinaciones analíticas.

Por consiguiente, en el presente trabajo se presenta el estudio realizado al azul de timol a lo largo de todo el intervalo de pH, realizándose determinaciones espectrofotométricas y potenciométricas, determinándose las constantes de equilibrio utilizándose para ello los programas computacionales SQUAD y SUPERQUAD, así como el número de especies absorbentes de radiación electromagnética por el programa SIBYLA. Además se reportan los estudios de conductimetría en los cuales se logró evidenciar la presencia de dímeros de azul de timol, reforzando esta hipótesis con las simulaciones de las propiedades experimentales determinadas (absorbancia, pH y conductividad), y finalmente se describe por medio de la química teórica, empleando métodos de mecánica molecular principalmente, la estructura conformacional de equilibrio para uno de los dímeros propuestos para azul de timol.

CAPÍTULO

II

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

2.1. SULFONFTALEÍNAS. AZUL DE TIMOL.

Los indicadores ácido-base son ácidos o bases débiles cuyas distintas formas protonadas tienen diferentes colores [10], debido a esta propiedad son usados principalmente en la detección de puntos de equivalencia de reacciones ácido-base, aunque últimamente se ha ampliado el uso de estos indicadores en otros campos.

Los indicadores ácido-base sulfonftaleínas tienen en común la siguiente estructura [11]:

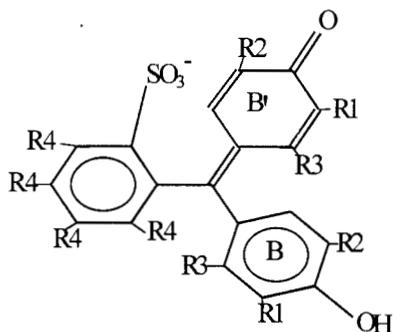


FIGURA 2.1.1 Representación de la estructura general de los indicadores sulfonftaleínas.

Algunos de los indicadores pertenecientes a esta familia se mencionan en la tabla 2.1.

COMPUESTO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Rojo de fenol	H	H	H	H
Rojo de cresol	H	CH ₃	H	H
3,4,5,6-Tetrabromofenolsulfonftaleína	H	H	H	Br
Púrpura de bromocresol	Br	CH ₃	H	H
Rojo de clorofenol	H	Cl	H	H
Azul de bromofenol	Br	Cl	H	H
Azul de fenol	Br	Br	H	H
Azul de tetrabromofenol	Br	Br	H	Br
3',3'',5',5''-Tetraiodofenolsulfoftaleína	I	I	H	H
Azul de xilenol	H	CH ₃	CH ₃	H
AZUL DE TIMOL	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
Púrpura de cresol	H	H	CH ₃	H
Azul de bromoxilenol	Br	CH ₃	CH ₃	H
Azul de bromotimol	Br	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
Verde de bromocresol	Br	Br	CH ₃	H

TABLA 2.1. Muestra los radicales de algunos indicadores ácido-base de la familia de las sulfonftaleínas, con relación a la figura 2.1.

Uno de los indicadores más importantes de la familia es el azul de timol debido a su amplio uso en determinaciones analíticas, ya que por su estructura,

puede presentar una amplia gama de colores a lo largo de todos los valores de pH, lo cual es usado principalmente en detección del punto de equivalencia en reacciones ácido-base en varios solventes. De acuerdo a la tabla 2.1, tendría la fórmula química condensada $C_{27}H_{30}O_5S$ aunque el número de protones que se encuentran en la molécula depende del valor del pH, una estructura esquemática para este indicador de acuerdo esta tabla sería la que se observa en la figura 2.1.2.

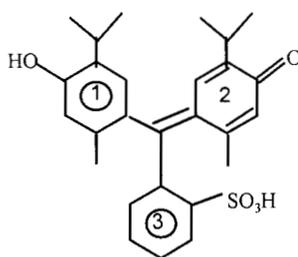


Figura 2.1.2 Representación esquemática estructural del azul de timol, donde se han numerado los anillos.

Este indicador ha sido utilizado ampliamente tanto en medio acuoso como en no acuoso, por lo cual a partir de 1938, ya se encuentran trabajos en la literatura, donde con los métodos existentes determinan las constantes de acidez de este indicador.

2.2. DETERMINACION DE CONSTANTES DE ACIDEZ. ESTUDIOS PREVIOS.

Debido al gran interés que ha habido en el azul de timol se reportan en la literatura algunos trabajos con respecto a la determinación de sus constantes de equilibrio en medio acuoso donde se puede resaltar el trabajo de Kolthoff [12-14],

en la tabla 2.2 se pueden observar algunos de los valores de pKa para este indicador, determinados por diferentes métodos.

AUTOR	MÉTODO	pKa	REFERENCIA
		PKa ₁ = 1.65	
Kolthoff	Debye-Hückel	PKa ₂ = 9.2	[12-14]
Nørgaard	EFA (envolving factor analysis)	PKa ₂ = 8.87	[15]
Nørgaard	PLS (partial least-squares regression)	PKa ₂ = 8.76	
		PKa ₂ = 8.73	[15]
Casula	Método potenciométrico (PSEQUAD)	PKa ₂ = 8.47	
	Método espectrofotométrico (SPECFIT)	PKa ₂ = 8.46	[11]

Tabla 2.2. Valores de pKa para el azul de timol en medio acuoso, por diferentes métodos.

De los datos mencionados anteriormente se puede señalar que en la mayoría de los casos no se utilizó el indicador purificado y que sólo Kolthoff determina dos valores de pKa para el azul de timol en medio acuoso, aunque él estudió el azul de timol no sólo en medio acuoso, sino también en metanol [12], etanol [13], y en acetonitrilo [14], dimetilsulfóxido [16], N,N-dimetilformamida [17]. En acetonitrilo hace una observación importante, donde propone un modelo con tres valores de pKa (figura 1), y agrega que este modelo es similar al que se presenta en agua.

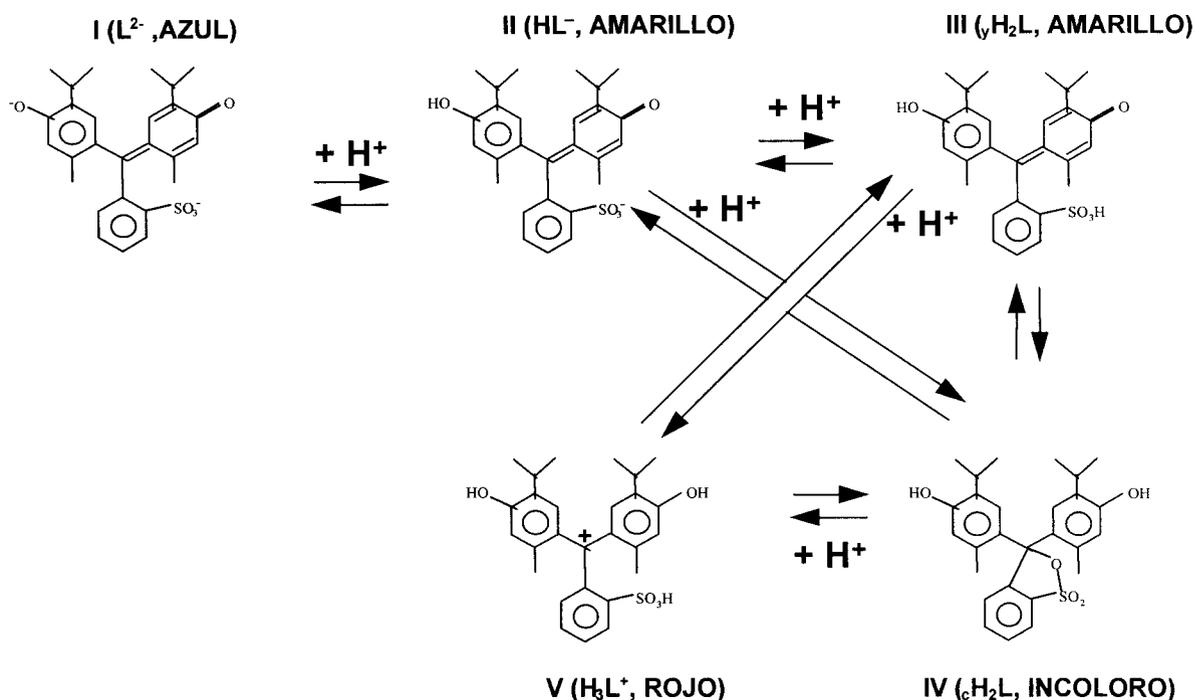


Figura 2.2.1. Modelo propuesto por Kolthoff para el azul de timol en acetonitrilo.

2.3. PROGRAMAS COMPUTACIONALES PARA EL CÁLCULO DE DATOS TERMODINÁMICOS.

Con lo que respecta al cálculo de datos termodinámicos se han desarrollado paquetes computacionales que permiten calcular varios parámetros termodinámicos como son las constantes de equilibrio, en SQUAD y SUPERQUAD, así como también se pueden calcular el número de especies que absorben radiación electromagnética en el sistema en el programa SIBYLA, por mencionar algunos, una descripción general de lo que se alimenta al programa y lo que se observa a la salida del mismo, la podemos apreciar en la tabla 2.3.

PROGRAMA	DATOS	METODO	SE OBTIENE
SQUAD	Espectrofotométricos	Minimización de la suma de cuadrados residuales de las absorbancias	Valores de las constantes de equilibrio, así como de los coeficientes de absorptividad de cada una de las especies químicas.
SUPERQUAD	Potenciométricos	Minimización de la suma de cuadrados residuales de los potenciales de celda.	Valores de las constantes de equilibrio, así como los potenciales calculados por el programa.
CROAB	Espectrofotométricos	Método de Levenberg	Resolución de bandas en un espectro de absorción, área bajo la curva
SIBYLA	Espectrofotométricos y potenciométricos.	Análisis de factores.	Número de factores que describen la información experimental.

Tabla 2.3. Descripción general de algunos programas computacionales.

2.3.1 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS PROGRAMAS.

Los programas utilizados en este trabajo para el análisis de las propiedades termodinámicas serán SQUAD, SUPERQUAD y SIBYLA, los cuales se describen a continuación.

2.3.1.1. SQUAD.

Este programa computacional fue escrito en FORTRAN y está diseñado para calcular los mejores valores para las constantes de estabilidad para un modelo propuesto, esto lo realiza por minimización de la suma de residuales al cuadrado de los valores de las absorbancias. Este programa puede refinar constantes de complejos tales como $M_p M'_q L_r L'_s H_j$ donde $p, q, r, s, j \geq 0$ y j es

positiva (para protones), negativa (para iones hidroxilo) o cero. Por esta razón este programa es una buena opción para estudios de equilibrios ácido-base para ligandos que pueden ser ácidos o bases débiles, M_mL_n complejos mixtos de metales con ligandos, complejos protonados ó hidroxocomplejos.

Para un número i de soluciones medidas y un número k de longitudes de onda, la absorbancia A_{ik} se define por la ecuación (2.1).

$$A_{ij} = l \sum_{j=0}^{n_c} \epsilon_{kj} c_j \quad (2.1)$$

Donde ϵ_{kj} es la absorptividad de cada una de las especies $M_pL_qH_r$ a cada longitud de onda K , l es la longitud del paso óptico y c_j es la concentración de cada especie. SQUAD computa los valores de las constantes de formación global minimizando la suma de cuadrados que existe entre los valores de observancia observados experimentalmente y los valores de absorbancia calculados por el programa (ecuación 2.2).

$$U = \sum_{i=1}^I \sum_{k=1}^K (A_{ik}^{\text{exp}} - A_{ik}^{\text{calc}})^2 \quad (2.2)$$

Donde A_{ik}^{exp} y A_{ik}^{calc} son respectivamente la absorbancia experimental y la absorbancia calculada para cada especie a cada valor de longitud de onda.[18-19]

2.3.1.2. SUPERQUAD

Este programa refina valores de constantes de equilibrio por minimización de la suma de cuadrados de los residuales de los potenciales de celda, de manera similar que SQUAD con los valores de absorbancia, además este programa calcula otros parámetros estadísticos como es la desviación estándar (σ) y ji cuadrada (χ^2) [19-20].

Es importante señalar que el mejor modelo para los programas que usan el algoritmo de diferencia de cuadrados como SQUAD y SUPERQUAD, es el que presenta el valor más pequeño de la suma de residuales al cuadrado (U). Los residuales son las diferencias entre los valores determinados experimentalmente y los calculados por el programa para una propiedad fisicoquímica dada.

2.3.1.3. SIBYLA [21].

Este programa aplica el algoritmo de análisis de factores y el teorema de deconvolución de Fourier. El análisis del componente principal (ACP) es la técnica estadística multivariante básica del análisis de factores. El ACP y el análisis de factores (AF) involucran el análisis de una matriz de datos de dimensiones $m \times n$, donde m puede ser el número de espectros de absorción (u otras observaciones) que contienen valores de n variables. Cada espectro puede ser representado como un punto en el espacio multidimensional. Las técnicas de ACP y AF son

usadas para encontrar en un subespacio p -dimensional ($p < n$) en donde el espectro puede ser representado aproximadamente.

Ya que se han descrito de manera general los programas utilizados para procesar la información termodinámica experimental pasamos a como resolver el problema de encontrar la estructura conformacional del azul de timol, por lo cual se ha recurrido a la química teórica computacional.

2.4. QUÍMICA TEÓRICA

En la actualidad, con el avance de la química computacional se pueden realizar estudios de la estructura de sustancias orgánicas, empleando tanto métodos de mecánica molecular como métodos mecánico cuánticos.

2.4.1 MECÁNICA MOLECULAR.

La mecánica molecular es un método computacional ampliamente usado por los químicos, para moléculas de gran tamaño, este método es el único acercamiento teórico, para el estudio de su estructura y energía, entre otras propiedades.

La expresión " mecánica molecular " es actualmente usada para definir un método computacional desarrollado para dar estructuras y energías precisas de las moléculas. El método es un resultado natural de viejas ideas de

enlaces entre átomos y moléculas, y de fuerzas de van der Waals y fuerzas electrostáticas entre átomos no enlazados.

Este método emplea las formulaciones fundamentales de la espectroscopía vibracional. Algunas de las ideas básicas de este procedimiento pudieron haber sido descritas por el Dr. H. Andrews en 1930. Una idea básica es que los enlaces tienen ángulos y distancias naturales y la molécula tomará su geometría dependiendo de estas consideraciones. En suma, las interacciones estéricas son incluidas en la mecánica molecular usando funciones de potencial de van der Waals.

Por otro lado, si bien las ideas básicas de la mecánica molecular vienen desde 1930, serios intentos por utilizar este método se dieron hasta 1946, en este año hubo tres importantes contribuciones T. L. Hill propone que las interacciones de van der Waals junto con los estrechamientos y deformaciones de torsión de la molécula pueden ser usados para minimizar las energías estéricas y que esto puede conducir a información sobre la estructura y la energía de la molécula. Simultánea e independientemente el grupo de Dostrovsky, Hughes e Ingold utilizaron el mismo esquema básico en un esfuerzo para mejorar el entendimiento de las velocidades de reacción S_{N2} . El tercer y más importante artículo, el de Mayer y Westheimer, quienes trabajaron en el problema concerniente a las velocidades relativas de racemización de algunos bifenilos halosustituidos ópticamente activos, donde los resultados fueron sorprendentes.

Con los tres trabajos mencionados anteriormente se proporcionó las bases de los subsecuentes descubrimientos del método de la mecánica molecular.

Aunque los cálculos de Westheimer fueron importantes para mostrar que el método puede ser usado para racionalizar ciertas propiedades que involucran geometrías y energías de las moléculas, esta aproximación no fue ampliamente utilizada en un nivel práctico en 1940, porque las computadoras no eran todavía viables. Con el advenimiento de las computadoras a partir de los años 1950 los interesados en esta aproximación aumentaron, a tal grado de que la mecánica molecular es actualmente uno de los métodos estándar de la química estructural.

A diferencia de la mecánica cuántica los electrones no son explícitamente incluidos en estos cálculos, esto es posible debido a la aproximación de Born-Oppenheimer, que postula que los estados electrónicos y nucleares pueden ser desacoplados y ser considerados por separado. La mecánica molecular asume que los electrones en un sistema encuentran su óptima distribución [22].

Una molécula desde esta perspectiva es considerada como una colección de masas que están interaccionando vía fuerzas armónicas, esto es análogo a un sistema compuesto de pesos unidos a resortes. Las funciones de energía son usadas para describir las interacciones entre los núcleos, el efecto de los electrones se toma en cuenta mediante una juiciosa parametrización, y cualquier desviación del modelo de la "geometría ideal molecular" puede corresponder a un incremento de la energía [23]

Para determinar la configuración más estable de una molécula en el espacio n dimensional se explora la superficie de energía potencial en busca de puntos estables en la superficie.

La minimización de una molécula se da en dos pasos. Primero, una ecuación que describirá la energía del sistema como una función de las coordenadas que tendrá que ser definida y evaluada por la conformación proporcionada, las funciones objetivo son construidas. En un segundo paso la conformación es ajustada para bajar el valor de la función objetivo. Un mínimo puede ser encontrado después de un ajuste o puede requerir de algunos miles de iteraciones dependiendo de la naturaleza del algoritmo, la forma de la función objetivo, así como del tamaño de la molécula [23].

2.4.2. MÉTODOS MECÁNICO-CUÁNTICOS.

Los métodos mecanico-cuánticos de tratamiento de las moléculas se clasifican en *ab initio* y semi-empíricos.

Un cálculo *ab initio* utiliza el hamiltoniano molecular verdadero y no hace uso de datos empíricos en el cálculo. El método de Hartree-Fock es un *método ab initio* y la teoría está basada en el método variacional de la mecánica cuántica. Si Φ es una función normalizada antisimétrica de las coordenadas electrónicas

donde el valor esperado de la energía correspondiente a esta función puede obtenerse de la ecuación (2.3) [24-26].

$$E' = \int \Phi^* H \Phi d\tau \quad (2.3)$$

Donde la integración es sobre las coordenadas de todos los electrones y el asterísco denota al complejo conjugado. Si la Φ es la función de onda exacta Ψ , para el estado basal esta podrá satisfacer la ecuación de Schrödinger (ecuación 2.4).

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.4)$$

Donde Ψ es normalizada y E' será entonces el valor exacto de la energía E lo cual se muestra en la ecuación (2.5).

$$E' = E \int \Psi^* \Psi d\tau = E \quad (2.5)$$

Un método semi-empírico utiliza un hamiltoniano más simple que el verdadero, utiliza datos empíricos para asignar valores a algunas de las integrales que aparecen en el cálculo y desprecia otras [24, 25].

El método semi-empírico utilizado en este trabajo es el MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap) [27].

La energía total E_{tot}^{mol} (ecuación (2.6)) es la suma de la energía electrónica E_{el} y la energía de repulsión E_{AB}^{core} entre los átomos A y B.

$$E_{tot}^{mol} = E_{el} + \sum_A \sum_{B > A} E_{AB}^{core} \quad (2.6)$$

El calor de formación ΔH_f^{mol} (ecuación (2.7)) de la molécula se obtiene de la energía total por sustracción de la energía electrónica E_{el}^A y adición de los calores experimentales de formación de los átomos en la molécula

$$\Delta H_f^{mol} = E_{tot}^{mol} - \sum_A E_{el}^A + \sum \Delta H_f^A \quad (2.7)$$

En MNDO las energías electrónicas de los átomos son calculadas usando aproximaciones, una de ellas es que E_{AB}^{core} no es evaluada analíticamente, este parámetro se determina a partir de datos experimentales o de expresiones semiempíricas que contienen parámetros numéricos que pueden ajustarse a los datos experimentales.

Este método describe adecuadamente valores de calores de formación, geometrías moleculares, potenciales de ionización y momento dipolo de una gran variedad de moléculas.

CAPÍTULO

III

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar diversos métodos experimentales y teóricos, que permitan el estudio del azul de timol en solución, con el fin de establecer un modelo fisicoquímico que describa adecuadamente su comportamiento en solución.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- ◆ Determinar la pureza del azul de timol y llevar a cabo una recristalización del indicador para trabajar con él con la mayor pureza.
- ◆ Emplear Resonancia Magnética Nuclear para determinar los parámetros estructurales del azul de timol después de la recristalización.
- ◆ Realizar determinaciones potenciométricas, espectrofotométricas y conductimétricas para el azul de timol con el fin de evidenciar su comportamiento químico en solución acuosa.
- ◆ Determinar los valores de $\log K$, utilizando programas computacionales para el cálculo de datos termodinámicos (SQUAD y SUPERQUAD).

- ◆ Realizar simulaciones entre los datos experimentales y los obtenidos con los modelos químicos propuestos para este indicador, con el fin de determinar si el modelo propuesto describe adecuadamente la información experimental.
- ◆ Determinar la estructura para el monómero H_2L , empleando métodos de Mecánica Molecular, examinando todas las posibilidades para formar esta especie de acuerdo a los tautómeros presentes en la solución.
- ◆ Determinar la estructura que corresponde al mínimo de energía para el dímero H_4L_2 , utilizando métodos de Mecánica y Dinámica Molecular.
- ◆ Observar el efecto del solvente (H_2O) en la estructura del dímero H_4L_2 y comparar con la estructura en el vacío.
- ◆ Estudiar la naturaleza química del monómero H_3L^+ por métodos semi-empíricos y ab initio.
- ◆ Proponer un mecanismo para que a partir del dímero H_4L_2 se pueda obtener la estructura del dímero $H_3L_2^-$.

CAPÍTULO

IV

METODOLOGÍA

EXPERIMENTAL

PRIMER BLOQUE

EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE UN ESQUEMA DE DIMERIZACIÓN PARA EL AZUL DE TIMOL

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Los materiales utilizados se listan en el Anexo 1.

La parte experimental se desarrolló según el diagrama que se encuentra en el Anexo 2.

4.1. PURIFICACIÓN.

4.1.1. RECRISTALIZACIÓN.

En este trabajo se realizó la purificación del azul de timol por recristalización en ácido acético al 30 % [28], se verificó la pureza determinando el punto de fusión tanto por el método de Fisher, en un Sybron (termoline) Powerstat, como por el método del Tubo de Thiel.

Y se verificó la estructura del azul de timol recristalizado mediante Resonancia Magnética Nuclear.

4.1.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Se obtuvieron espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (^1H RMN) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (^{13}C RMN) manteniendo la

temperaturas de 25° C, en un espectrómetro Buker DMX 500, para soluciones de azul de timol en CD₃OD a dos diferentes valores de pH:

- a) Para una solución acidulada con HCl (pH < 2)
- b) Para una solución basificada con KOH (pH > 13).

4.2. DETERMINACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA

4.2.1. ESTUDIO DE ESTABILIDAD (ABSORBANCIA VS TIEMPO).

Para demostrar que la absorbancia es independiente del tiempo durante las mediciones se monitoreó la absorbancia de una solución de azul de timol de concentración 2.5×10^{-5} M a diferentes valores de pH (0.00, 4.84, y 13.00).

4.2.2. DATOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS.

Se prepararon dos soluciones de azul de timol a una concentración de 2.5×10^{-5} M, una de esta soluciones a pH = 0.00 (ajustando el valor del pH con HCl) y otra a pH = 13.00 (ajustando el valor del pH con NaOH).

La experimentación se realizó en dos etapas:

1. A la solución de azul de timol de pH = 13.00 se le fue agregando de la solución de este indicador de pH = 0.00 hasta llegar a pH = 7.00.
2. A la solución de azul de timol de pH = 0.00 se le fue agregando de la solución de este indicador de pH = 13.00 hasta llegar a pH = 7.00.

Se registraron valores de absorbancia para ambos casos cada 0.25 unidades de pH en un espectrofotómetro UV-Vis Beckman Du-65, los valores de pH fueron registrados en un pH-metro Corning modelo 250, corrigiendo estos valores por la eficiencia de la celda de acuerdo a la ecuación (4.1), las determinaciones se realizaron en atmósfera inerte, controlando la temperatura a 25° C, con un Controlador de Temperatura mgw Lauda.

$$pH_{cor} = \left[pH_{exp} + \frac{(pH_{cal} - pH_{exp})}{pH_{cal}} \right] pH_{exp} E_f \quad \dots (4.1)$$

donde pH_{cor} es el valor del pH corregido, pH_{exp} es el valor del pH observado, pH_{cal} es el pH al cual se realizó la calibración y E_f es el valor de la eficiencia de la celda.

4.3. DETERMINACIÓN POTENCIOMÉTRICA

Se realizaron valoraciones potenciométricas a soluciones de azul de timol de concentración 5.0×10^{-5} M, 1.0×10^{-4} M, 2.5×10^{-4} M, en atmósfera inerte de

nitrógeno, utilizando como valorante NaOH de concentración 1.0×10^{-3} M ó 2.0×10^{-3} M. La temperatura se mantuvo constante a $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$, utilizando un Controlador de Temperatura Polystat Cole Parmer .

La respuesta potenciométrica se registró en un potenciómetro Radiometer-Tacussel LPH430T ($\text{pH} = \pm 0.001$), equipado con un electrodo combinado (vidrio-AgCl/Ag), utilizándose para realizar las adiciones una bureta de vidrio Pyrex de 10.00 ± 0.01 mL. Al mismo tiempo se realizaron lecturas de absorbancia cada 0.25 de unidades de pH.

4.4. DETERMINACIÓN CONDUCTIMÉTRICA

Se realizaron valoraciones conductimétricas a soluciones de azul de timol de concentración 5.0×10^{-5} M, 1.0×10^{-4} M , 2.5×10^{-4} M, en atmósfera inerte de nitrógeno, utilizando como valorante NaOH (Sigma) de concentración 1.0×10^{-3} M o 2.0×10^{-3} M. La temperatura se mantuvo constante a $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$, utilizando un Controlador de Temperatura Polystat Cole Parmer 12101-10.

La respuesta conductimétrica se registró usando un Conductímetro digital Cole Palmer modelo 19101-00 ($\pm 0.1\mu\Omega^{-1}$), equipado con una celda de oro, utilizándose para realizar las adiciones una bureta de vidrio Pyrex de 10.00 ± 0.01 mL.

CAPÍTULO

V

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

DE RESULTADOS

EXPERIMENTALES

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

DE RESULTADOS EXPERIMENTALES

5.1. PURIFICACIÓN.

5.1.1. RECRISTALIZACIÓN.

Como los indicadores no son generalmente de alta pureza, fue necesario purificar y verificar la pureza de este indicador, ya que puede haber impurezas que puedan afectar las determinaciones experimentales y por consiguiente los resultados finales. Es importante resaltar que en los trabajos encontrados en la determinación de las constantes de acidez del azul de timol, solamente Kolthoff [12-14] purificó el indicador.

En este trabajo se procedió en primer lugar a purificar el indicador, para evitar las desviaciones debidas a este factor. Primeramente se determinó el punto de fusión para el azul de timol Merck®, observando que era muy bajo (tabla 5.1.), posteriormente se recristaliza el indicador y se observa como el punto de fusión del azul de timol recristalizado concuerda con el valor del punto de fusión reportado [29] de 221 °C.

AZUL DE TIMOL	PUNTO DE FUSIÓN (° C)	
	TUBO DE THIEL	MÉTODO FISHER
SIN RECRISTALIZAR	207-208	208-210
RECRISTALIZADO	221-222	220-222

TABLA 5.1. Resultados para la determinación del punto de fusión para el azul de timol por el método del Tubo de Thiel y por el método de Fisher.

Finalmente, para verificar la estructura del indicador recristalizado se procede a hacer Resonancia Magnética Nuclear.

5.1.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Con el fin de determinar los parámetros estructurales del azul de timol se realizó ^{13}C RMN ^1H RMN encontrando los siguientes resultados.

Como referencia, en la figura 5.1.2 se muestra las posiciones de los átomos de carbono en la molécula de este indicador.

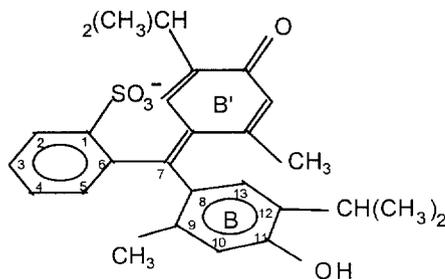


Figura 5.1.2 Posiciones de los átomos de carbono en la molécula de azul de timol.

En la figura A.3.1.(ver en el Anexo 3) se muestra el espectro de campo alto de ^{13}C del azul de timol en condiciones ácidas ($\text{pH} < 2$) donde el carbono desplazado en 190.19 ppm corresponde al carbono 7 el cual presenta un carácter de carbocación. Lo anterior fue corroborado mediante el experimento de correlación C- H_n a larga distancia (figura A.3.2), observándose acoplamiento entre C-7 e H-5 y C-7 e H-13. Estos desplazamientos químicos concuerdan con la estructura de azul de timol correspondiente a H_3L^+ (figura 2.2.1. (V)),

Por otro lado, en medio alcalino ($\text{pH} > 13$) se muestra el espectro de ^{13}C correspondiente (figura A.3.3.) donde se observan dos señales desplazadas en 180.42 y 179.63 ppm las cuales pertenecen a C-11 y C-11' provenientes de dos dopómeros. Evidencia de esto último se encuentra en el espectro correspondiente de ^1H (figura A.3.4.), donde se observan señales dobles para los metilos aromático/vinílico y las de los hidrógenos H-10, H-10', H-13 y H-13', sugiriendo fuertemente una estructura de acuerdo a L^{2-} (figura 2.2.1. (I)).

Por lo anterior corroboramos que efectivamente se trata de la estructura del azul de timol, ya que se ha demostrado en ambos intervalos de pH, variando entre una y otra estructura determinada solamente la cantidad de protones.

5.2. DETERMINACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA.

5.2.1. ESTUDIO DE ESTABILIDAD. (ABSORBANCIA VS TIEMPO).

En este estudio se encontró que el azul de timol es muy estable en todos los valores de pH estudiados, siendo la variación máxima en la absorbancia medida en el periodo de tiempo estudiado (7 días) no mayor del 2.7 %.

5.2.2. ESTUDIO ESPECTROFOTOMÉTRICO.

En la figura 5.2.2.1. se puede observar el espectro de absorción típico a diferentes valores de pH para una solución de azul de timol de concentración 2.5×10^{-5} M, en esta figura se muestran varios espectros para observar como van evolucionando éstos en función del pH. Podemos ver que a valores de pH de 0.2 y 1.22, hay dos bandas de absorción a valores de longitud de onda de 390 y 545 nm, para un valor de pH de 2.7 se encuentra una banda entre 380 y 480 nm, finalmente a los valores de pH de 8.7, 9.24 y 10.07 se presentan dos bandas de absorción en los 390 y 600 nm.

Con el fin de determinar que a concentraciones más altas del indicador se presentan el mismo comportamiento espectrofotométrico se obtuvieron los espectros de absorción para una concentración de azul de timol 2.5×10^{-4} M , en

la figura 5.2.2.2. podemos ver que en efecto el comportamiento aún a esta concentración es similar.

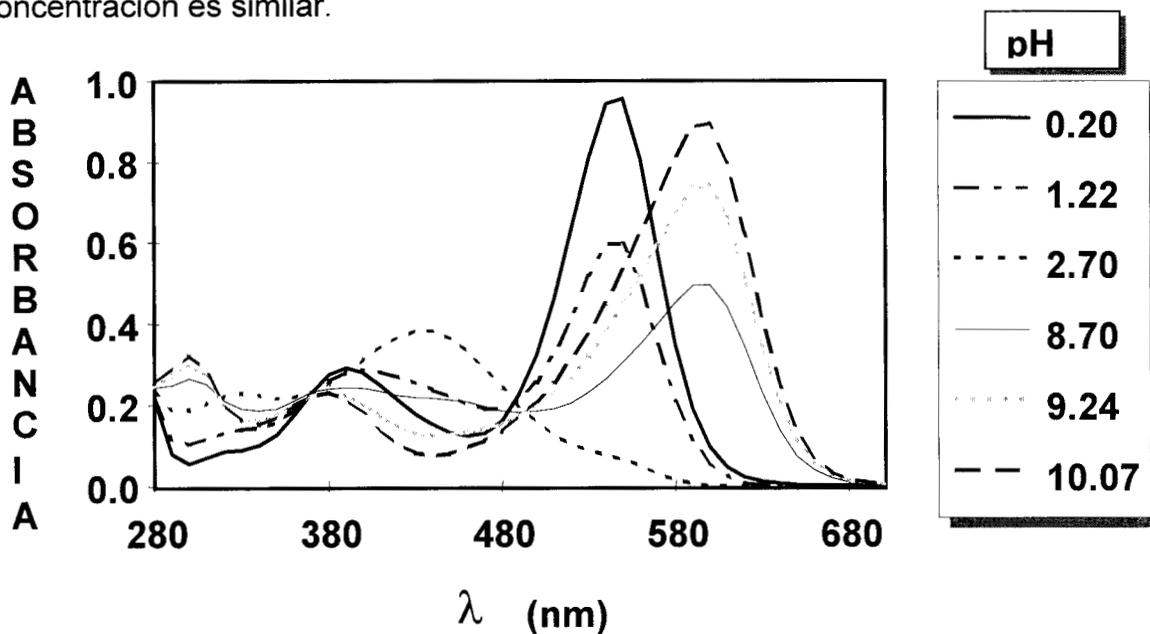


Figura 5.2.2.1. Espectro de absorción de azul de timol 2.5×10^{-5} M a diferentes valores de pH.

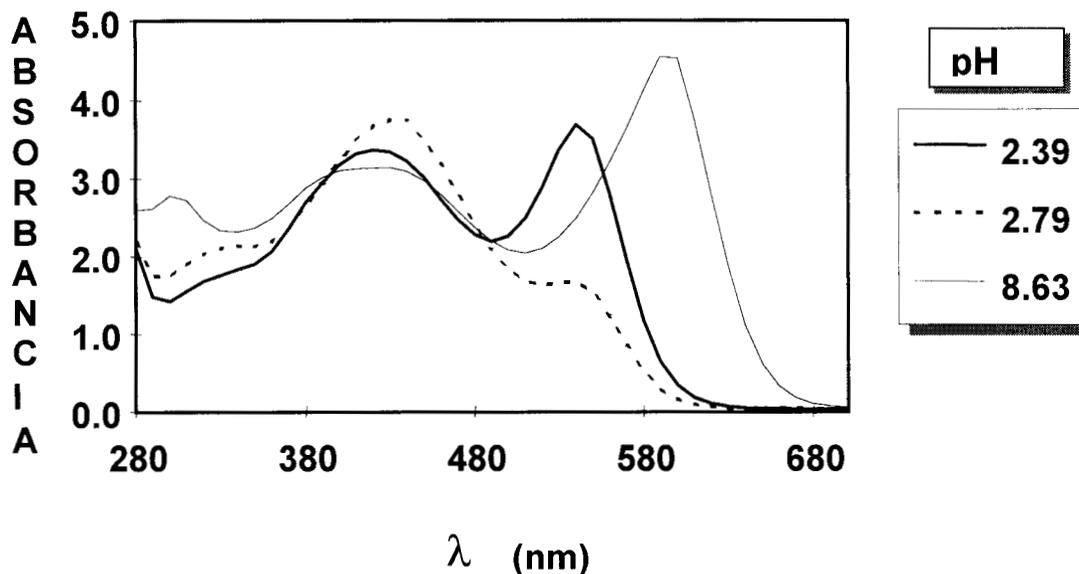


Figura 5.2.2.2. Espectro de absorción de azul de timol 2.5×10^{-4} M a diferentes valores de pH.

5.2.3. DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE ESPECIES ABSORBENTES DE RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA.

Para determinar el número de especies que absorben de radiación electromagnética, se alimentaron las matrices de absorbancia a los diferentes valores de pH y de longitud de onda, al programa computacional SIBYLA, lo anterior se hizo para las dos diferentes concentraciones utilizadas. El programa indicó que los datos de absorbancia pueden ser el resultado de 3 ó 4 diferentes factores experimentales. Esto implica la presencia de 3 ó 4 especies que absorben radiación electromagnética en el intervalo de pH estudiado. Esto es consistente con el modelo de Kolthoff [14] figura 2.2.1. en donde propone tres equilibrios ácido-base.

5.3. DETERMINACIÓN POTENCIOMÉTRICA.

En la figura 5.3.1. se muestra el comportamiento típico experimental de las valoraciones de azul de timol con NaOH seguidas por potenciometría a dos diferentes concentraciones. Puede observarse que en el intervalo de concentraciones estudiado, sólo una de las reacciones de valoración es poco cuantitativa

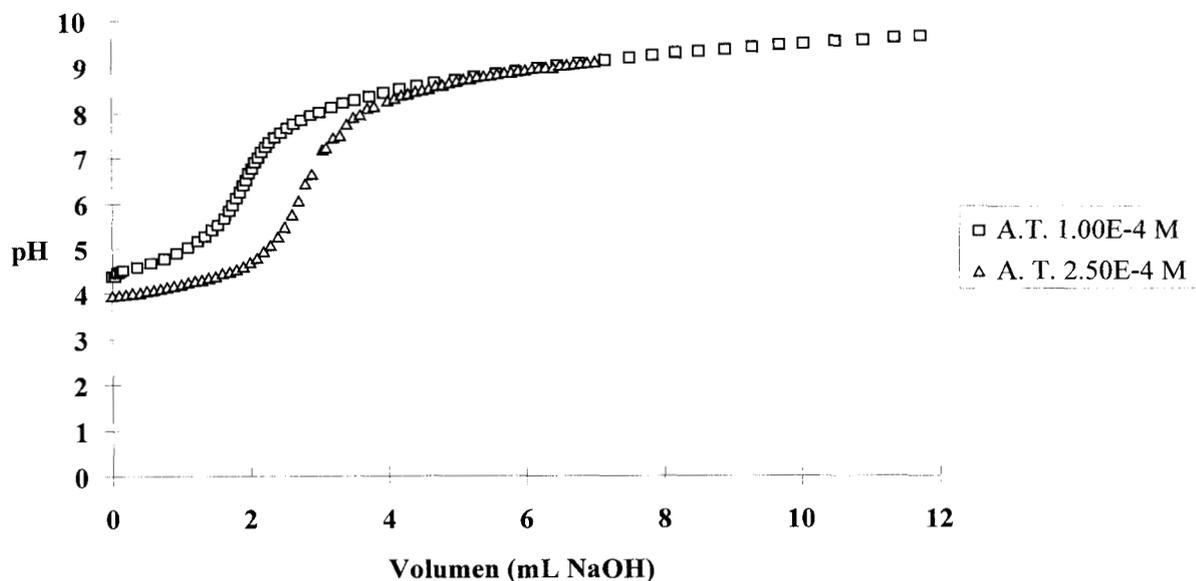
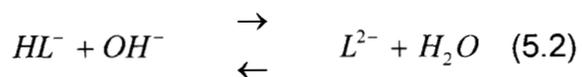
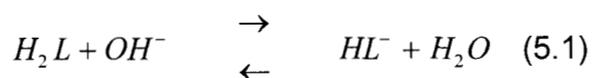


Figura 5.3.1. Comportamiento potenciométrico experimental del azul de timol en dos diferentes concentraciones.

Como las soluciones valoradas de azul de timol se preparan a partir de la especie neutra, las reacciones de valoración, de acuerdo al esquema de Kolthoff (figura 2.2.1.) serían las que se observan en las ecuaciones (5.1) y (5.2).



De acuerdo a este esquema reaccional y a la información reportada en la literatura se podría asignar el punto de equivalencia evidente en la figura 5.3.1 a la primera reacción de valoración propuesta en la ecuación (5.1).

Sin embargo, los cálculos estequiométricos del volumen de punto de equivalencia¹ con este esquema reaccional no concuerdan con los encontrados experimentalmente, de siendo éstos iguales a la mitad de lo esperado.

Con el fin de analizar por otro método lo que estaba pasando en el sistema, se utilizó otra técnica experimental: conductimetría.

5.4. DETERMINACION CONDUCTIMÉTRICA

La figura 5.4.1. muestra las curvas experimentales obtenidas de las valoraciones conductimétricas para tres concentraciones diferentes de azul de timol observándose tres cambios de pendiente en las curvas, correspondientes a dos puntos de equivalencia.

Es importante notar que también para este caso el volumen experimental para el primer punto de equivalencia es la mitad del volumen esperado y el segundo punto de equivalencia si corresponde con el esperado, lo cual indica que el equilibrio químico para describir lo que pasa en la solución no es trivial.

¹ Para la concentración de azul de timol 1.00×10^{-4} M, la alícuota fue de 40 mL y la concentración de valorante (NaOH) de 1.00×10^{-3} M.

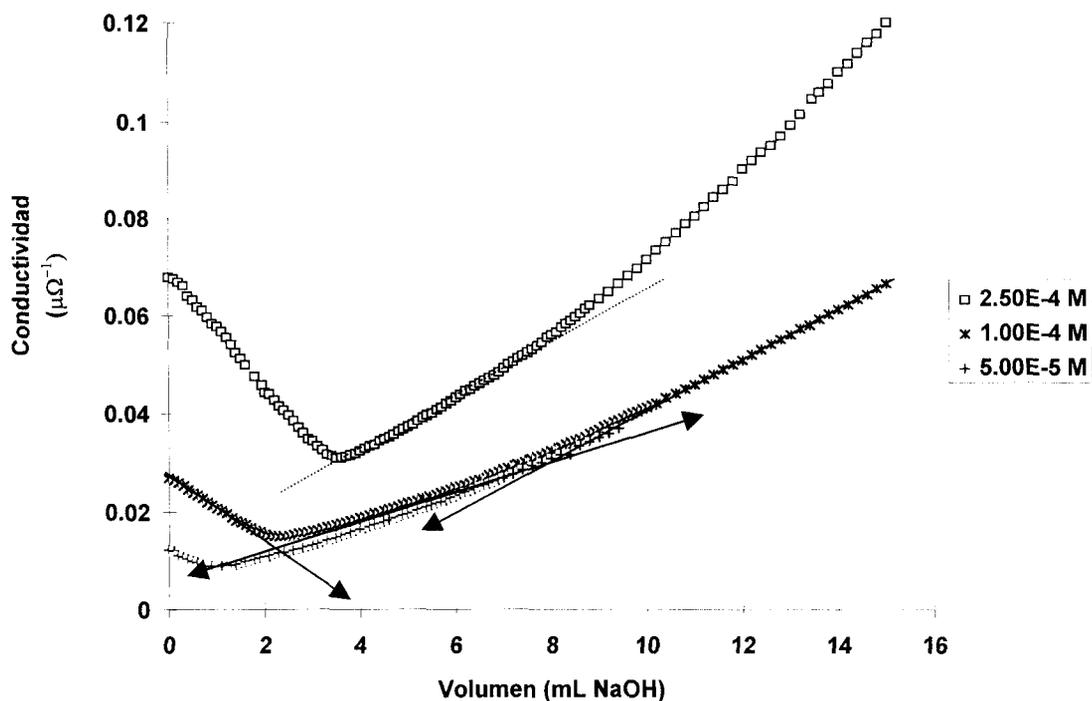


Figura 5.4.1. Comportamiento conductimétrico experimental para tres concentraciones de azul de timol.

Apoyando con estas evidencias se prosigió a proponer equilibrios a los programas computacionales para calcular las constantes de equilibrio con los datos espectrofotométricos y potenciométricos obtenidos.

5.5. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES TERMODINÁMICAS.

Ya que en el sistema hay 3 ó 4 especies diferentes (de acuerdo al programa SIBYLA) y las evidencias mostradas en la figura 2.2.1., se alimentan los datos espectrofotométricos al programa computacional SQUAD y los datos potenciométricos al programa computacional SUPERQUAD, proponiendo diferentes modelos, el resumen de los mejores resultados obtenidos se presenta en la tabla 5.5, donde podemos observar que inclusive se alimentaron equilibrios

con dímeros de azul de timol, ya que la experimentación se realizó correctamente, una posible explicación de que el primer punto de equivalencia se encuentre a la mitad y no también el segundo, puede ser la existencia de dímeros.

MODELO	EQUILIBRIO	SQUAD		SUPERQUAD		MODELO
		logK ± σ	U y σ _K	LogK ± σ	U y χ ²	
I	HL ↔ L + H	8.766 ±	7.8080	8.288 ±	1.560 x 10 ²	[11], [15], [16].
		0.055	9.090 x 10 ⁻²	0.0054	37.360	
II	HL ↔ L + H	8.621 ±	1.130 x 10 ⁻² 3.6312 x 10 ⁻³	8.287 ±	3.655 x 10 ¹ 26.84	Kolthoff [14]
	H ₂ L ↔ HL + H	4.050 ±		3.924 ±		
	0.109	0.058				
	H ₃ L ↔ H ₂ L + H	1.358 ±				
		0.110				
III	H + L ↔ HL	8.900	3.5382 x 10 ⁻² 7.18 x 10 ⁻³	8.918 ±	3.8580 x 10 ¹ 27.37	Este Trabajo
				0.070		
	2L + 3H ↔ H ₃ L ₂	30.730 ±		29.806 ±		
		0.032		0.133		
	2L + 4H ↔ H ₄ L ₂	32.106 ±		-		
		0.033				

Tabla 5.5. Mejores resultados de log de K para azul de timol obtenidos para tres diferentes modelos propuestos por diferentes investigadores, calculados en este trabajo empleando los programas computacionales SQUAD y SUPERQUAD, los valores faltantes de log de k en SUPERQUAD se deben a que por las condiciones experimentales con este programa no se pueden determinar, para el primer log de k del modelo III no se menciona su desviación debido a que el valor de esta constante se fijó en el modelo.

De acuerdo a la información presentada en la tabla 5.5., se deduce que el modelo I es estadísticamente inferior a los modelos II y III, y que éstos, los modelos II (Kolthoff) y III (este trabajo) son estadísticamente equivalentes, aunque no químicamente, basándose este análisis en el valor de la suma de cuadrados U que como se mencionó en el apartado 2.3. el mejor modelo corresponde al valor más pequeño de U.

Debido a esta equivalencia estadística de los modelos se planteó el realizar simulaciones de los datos espectrofotométricos, potenciométricos y conductimétricos, para elucidar cuál de estos dos modelos puede interpretar mejor los resultados experimentales,

5.6. SIMULACIONES DEL COMPORTAMIENTO ESPECTROFOTOMÉTRICO, POTENCIOMÉTRICO Y CONDUCTIMÉTRICO DEL AZUL DE TIMOL.

Para realizar las simulaciones para los datos obtenidos por los diferentes métodos analíticos se implementó una hoja de cálculo en Excel 6.0, usando los valores de las constantes de equilibrio refinadas por los programas computacionales SQUAD y SUPERQUAD.

5.6.1. SIMULACION DE LAS CURVAS POTENCIOMÉTRICAS.

En la figura 5.6.1.1. se presentan la curva potenciométrica experimentales y la curva simulada a partir de los datos de constantes de equilibrio para el modelo II (ecuaciones (5.1) y (5.2)), obtenida con la ayuda de una hoja de cálculo realizada en EXCEL 6.0 (la tabla de variación de cantidades molares que presenta todos los equilibrios involucrados se pueden consultar en el Anexo 4), como puede observarse en esta figura, la primera parte de la curva simulada no predice el comportamiento experimental, sin embargo, después del volumen del primer punto de equivalencia la curva simulada concuerda con los resultados experimentales.

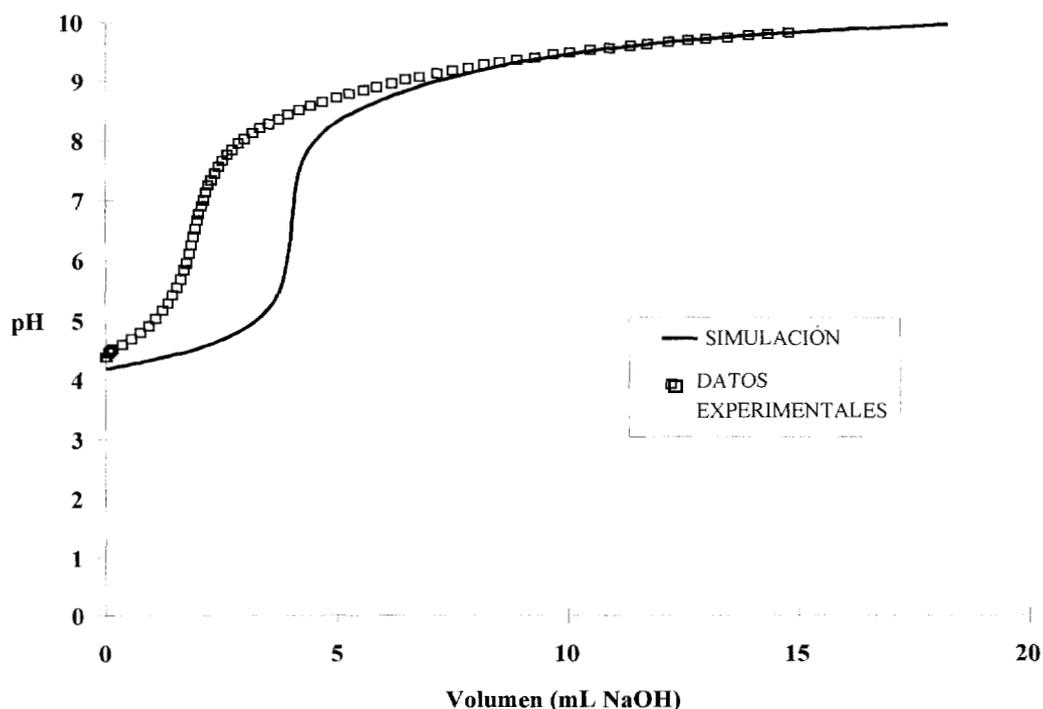


Figura 5.6.1. Curva potenciométrica experimental y simulada para una concentración de azul de timol 1×10^{-4} M utilizando el modelo de tres equilibrios ácido-base de Kolthoff.

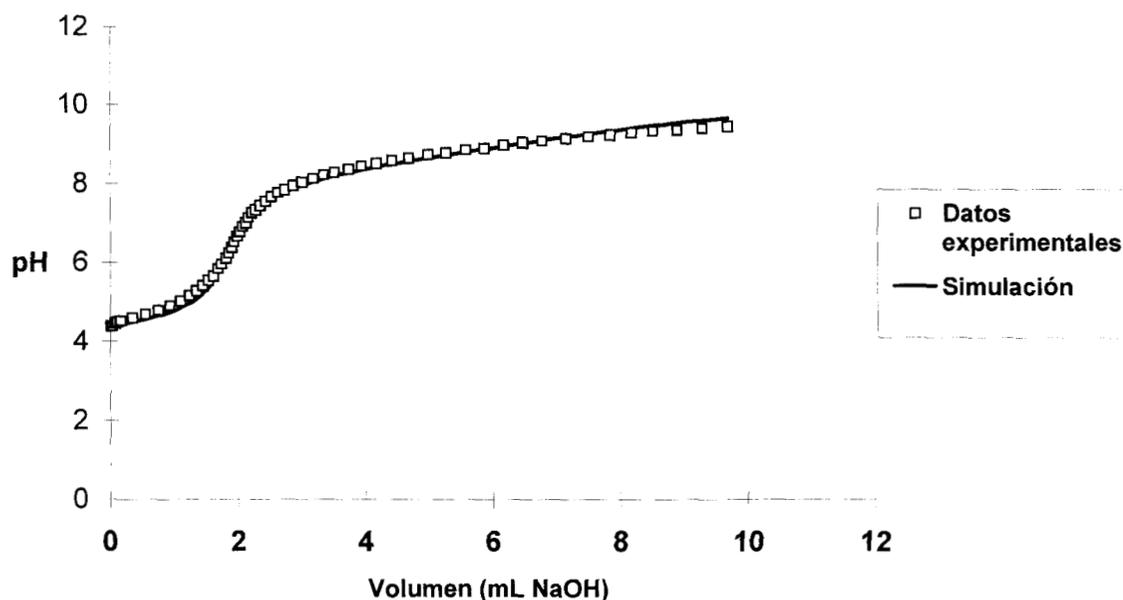
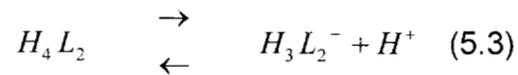


Figura 5.6.1.2. Curva potenciométrica experimental y simulada para una concentración de azul de timol 1×10^{-4} M utilizando el modelo de especies diméricas.

En la figura 5.6.1.2. se muestran la curva experimental y la curva simulada con el modelo de dimerización propuesto en este trabajo, observándose concordancia entre los datos simulados y experimentales.

Los equilibrios considerados para la simulación del modelo III que es el modelo propuesto en este trabajo, son los siguientes:

Considerando que se parte de un dímero de azul de timol de la especie neutra con el siguiente equilibrio de disociación:



esta primera disociación es fuerte y por lo tanto, la primera parte de la valoración corresponde a la determinación de los protones libres:



la segunda parte de la valoración corresponde a la determinación de la especie $H_3L_2^-$:



y la tercera reacción de valoración sería:



que también concuerda con la parte final de la valoración del modelo de Kolthoff.

5.6.2. SIMULACION DE LAS CURVAS CONDUCTIMÉTRICAS.

Se realizaron simulaciones en la misma hoja de cálculo utilizada anteriormente para simular los datos conductimétricos utilizando la ecuación (5.7):

$$C_s = K \sum_i^n C_i \lambda_i z_i \dots (5.7)$$

siendo C_s la conductividad de la solución, n el número de iones presentes en la solución, C_i , λ_i y z_i la concentración molar, la conductividad equivalente y el valor absoluto de la carga para el ión i ésimo.

En la figura 5.6.2.1 se observa la simulación y los datos experimentales para los datos conductimétricos de azul de timol a la concentración de 1×10^{-4} M, para un modelo donde se emplean las ecuaciones (5.1) y (5.2), (modelo II), donde se observa que en la primera parte de la valoración no hay un buen ajuste entre ambas curvas, lo que sí se observa al final de la valoración.

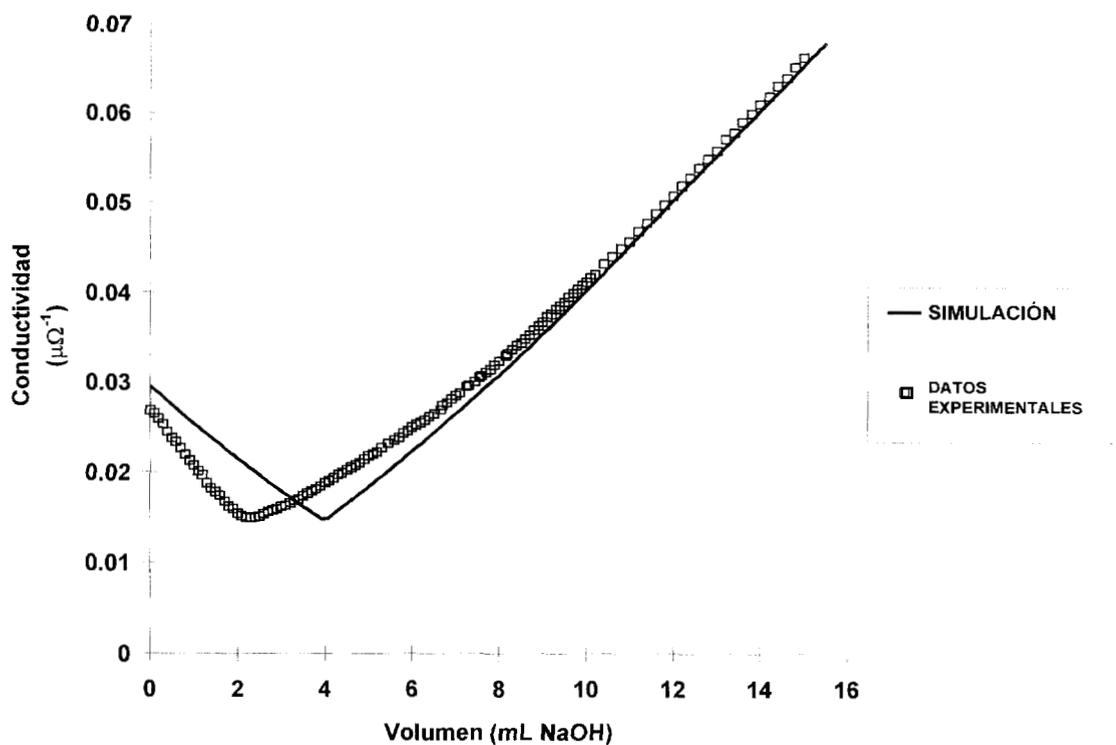


Figura 5.6.2.1. Curva simulada y datos experimentales para el modelo II (tabla 5.5.).

Al emplear el modelo propuesto que involucra dímeros, empleando las ecuaciones (5.3), (5.4), (5.5), (5.6), y calculando la conductividad por la ecuación (5.7), al igual que en el caso anterior se obtiene la simulación que se muestra en la figura 5.6.2.2., donde se aprecia una gran correlación entre datos experimentales y simulación, mostrando que este modelo describe apreciablemente el comportamiento conductimétrico del azul de timol.

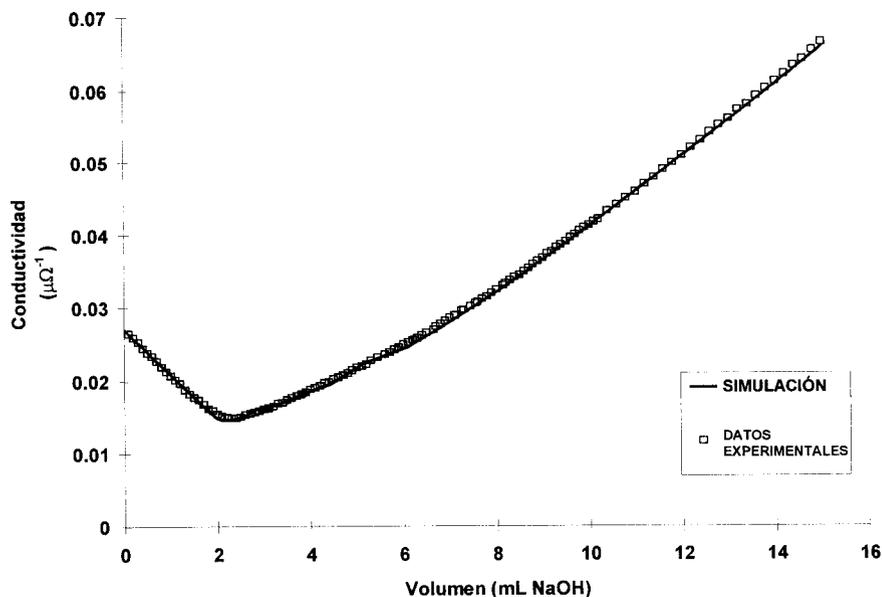


Figura 5.6.2.2. Curva simulada y datos experimentales para el modelo III (tabla 5.5.), en el cual se considera la formación de dímeros

En resumen, el modelo que involucra dímeros, describe tanto el comportamiento potenciométrico, como el conductimétrico del azul de timol.

5.6.3. SIMULACION DE LOS DATOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS.

El mejor modelo (modelo III), se simuló también para datos espectrofotométricos considerando la concentración de azul de timol 2.5×10^{-5} M y los coeficientes de absortividad calculados por el programa computacional SQUAD para cada una de las especies empleadas en el modelo de dimerización, los valores de los coeficientes de absortividad en función de la longitud de onda se pueden observar en la figura 5.6.3.1, donde se puede apreciar que el coeficiente más alto corresponde a la especie H_4L_2 a una longitud de onda de 550 nm.

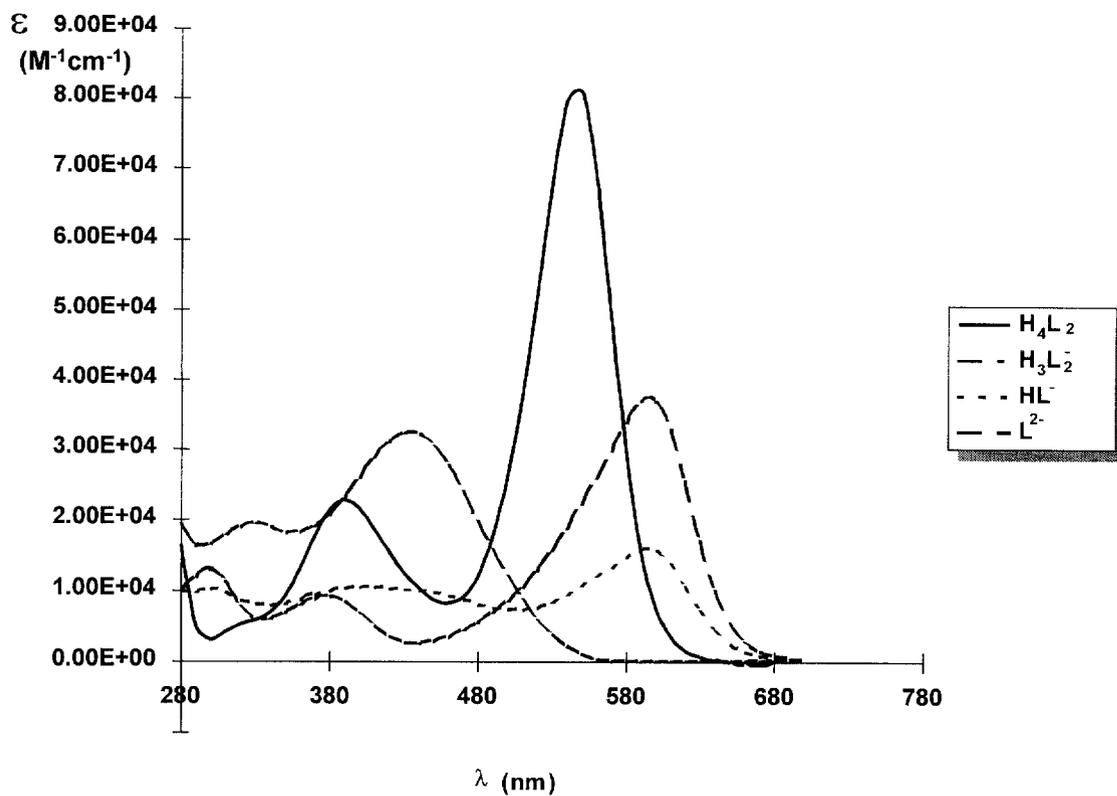


Figura 5.6.3.1. Coeficientes de absorptividad molar calculados por el programa computacional SQUAD para azul de timol.

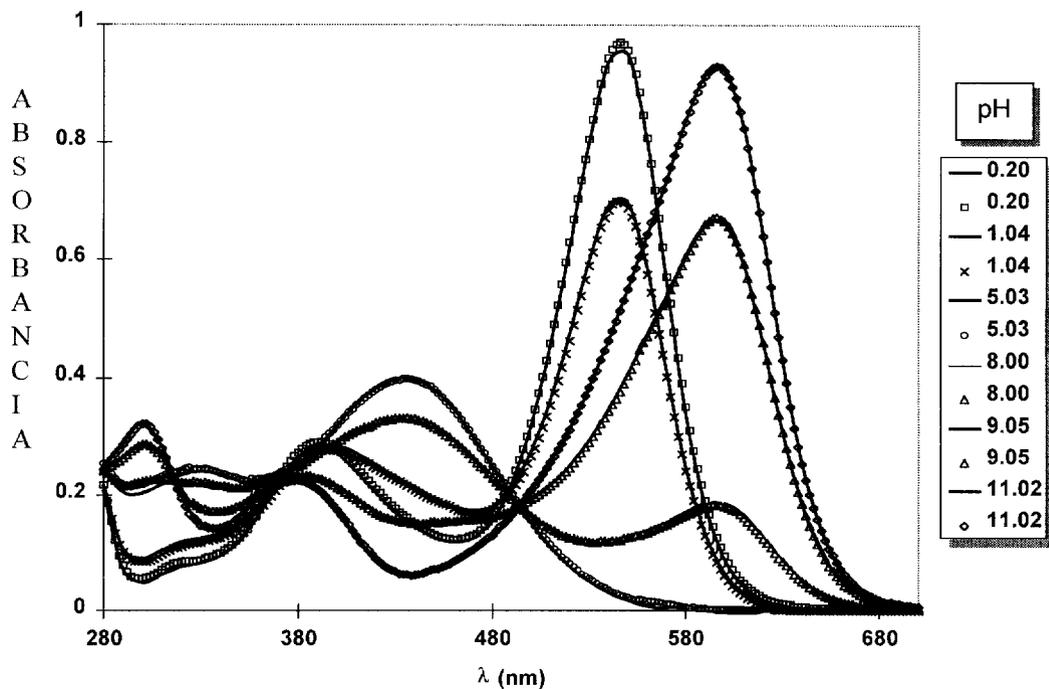


Figura 5.6.3.2. Espectros de absorción experimental y simulados de azul de timol 2.5×10^{-5} M para diferentes valores de pH, los espectros simulados se muestran en líneas continuas.

En la figura 5.6.3.2. podemos observar el espectro de absorción simulado en líneas continuas y el experimental en líneas punteadas para diferentes valores de pH y existe una excelente correlación entre valores teóricos y experimentales, concluyendo que el modelo que involucra dímeros de azul de timol describe también los datos espectrofotométricos.

RECAPITULACIÓN DE LA PARTE EXPERIMENTAL.

Se ha estudiado el comportamiento potenciométrico, conductimétrico y espectrofotométrico del azul de timol recristalizado en solución, el cual se describe apropiadamente proponiendo un modelo que involucra dímeros, se han calculado sus constantes de equilibrio empleando los programas computacionales SQUAD y SUPERQUAD. y se han realizado simulaciones corroborando la correlación entre los datos simulados y experimentales para el modelo de dímeros propuesto.

Ahora lo que falta es emplear las herramientas de química teórica para poder elucidar la estructura conformacional para los dímeros propuestos, lo cual se reporta en el siguiente bloque.

SEGUNDO BLOQUE

***EVIDENCIA TEÓRICA DE LA EXISTENCIA
DEL DÍMERO H_4L_2 DE AZUL DE TIMOL.***

CAPÍTULO

VI

METODOLOGÍA

TEÓRICA

Debido a que con las técnicas experimentales utilizadas se ha estudiado el comportamiento químico del azul de timol recristalizado en solución acuosa, el cual se describe apropiadamente proponiendo un modelo que involucra dímeros se prosiguió a encontrar una metodología para determinar la estructura conformacional para el dímero H_4L_2 , la cual se pudiera aplicar al estudio estructural del dímero $H_3L_2^-$, así como para estructuras similares de indicadores ácido-base de la misma familia (sulfonftaleínas).

6.1. METODOLOGIA GENERAL.

Se procedió según los siguientes pasos:

1. Encontrar la estructura conformacional del dímero H_4L_2 de azul de timol utilizando métodos de mecánica molecular
2. Evaluar la estructura del dímero H_4L_2 de azul de timol en el solvente elegido (agua), con mecánica molecular.
3. Evaluar con métodos *ab initio* y de mecánica molecular la estructura conformacional del monómero H_3L^+ y evaluar la acidez de los protones.

6.1.1. ESTRUCTURA CONFORMACIONAL DEL DÍMERO DE AZUL DE TIMOL UTILIZANDO MECÁNICA MOLECULAR

La metodología que se siguió es la que se observa en el diagrama de bloques que se muestra en la figura 6.1.1.

“MODELOS FISCOQUÍMICOS PARA EL ESTUDIO DEL AZUL DE TIMOL EN SOLUCIÓN”

QUÍMICA TEÓRICA

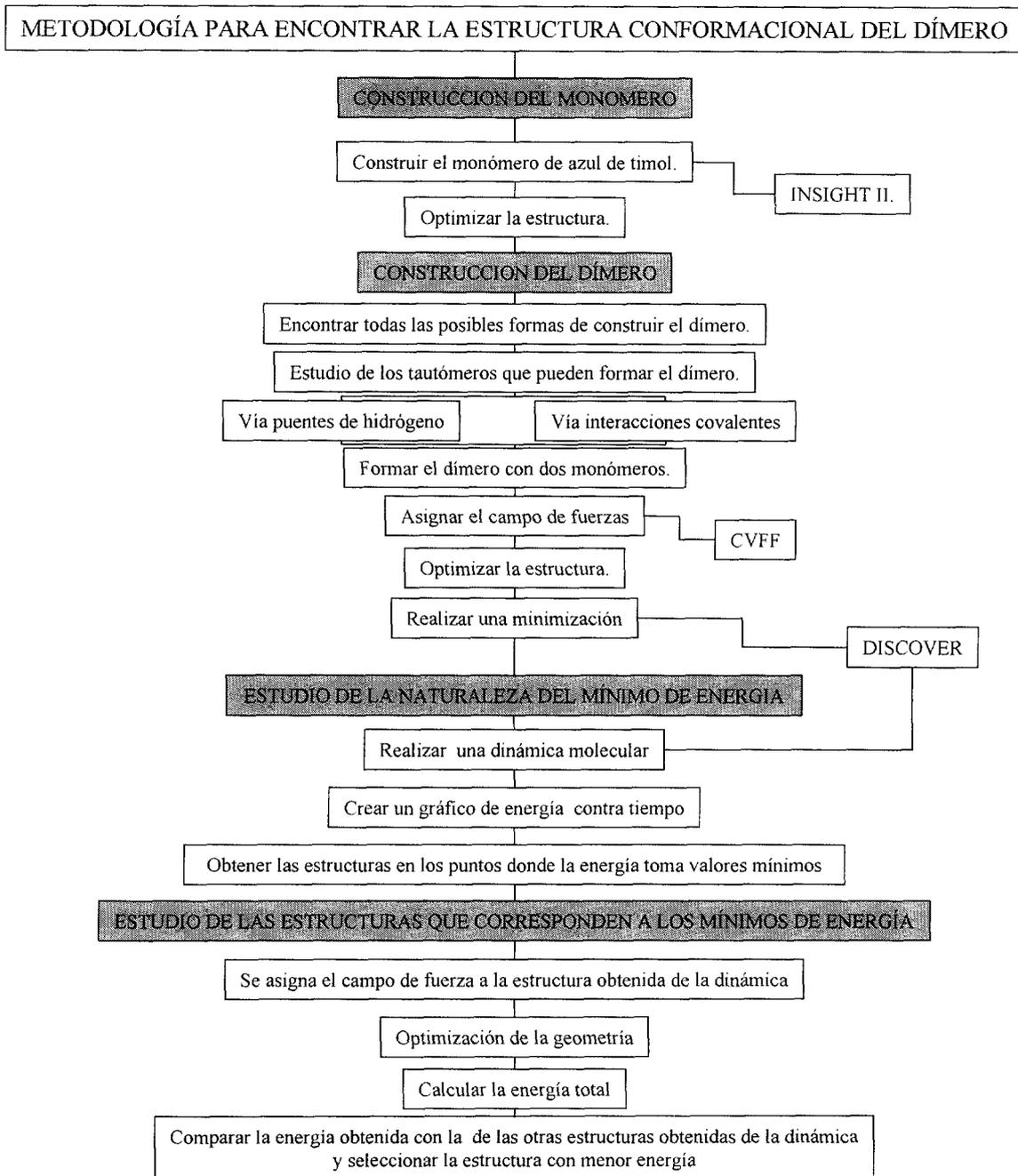


Figura 6.1.1. Metodología teórica para encontrar la estructura conformacional del dímero de azul de timol.

Para lograr una mayor eficiencia se utilizará en primer lugar mecánica molecular para optimización de la geometría de la molécula debido a las ventajas presentadas en la tabla 6.1.1.

MOLÉCULA	CÁLCULO	BASE	TIEMPO DE CÁLCULO	PROCESADOR
				2 procesadores R-8000
	AB INITIO	LSDA	60 h	8000
AZUL DE TIMOL (monomero)	MECÁNICA MOLECULAR	---	1 min	Power Challenge R4400

Tabla 6.1.1. Comparación entre cálculos de optimización de un solo punto para métodos ab initio y de mecánica molecular.

6.1.2. DÍMERO H₄L₂ DE AZUL DE TIMOL. EFECTO DEL SOLVENTE (AGUA), CON MECÁNICA MOLECULAR.

La metodología fue la siguiente:

1. Se trabajó en el programa Insight II con la molécula del dímero H₄L₂ más estable.
2. Se agregaron moléculas de agua con la opción SOAK al dímero más estable, siendo el número de éstas igual al número de átomos del dímero H₄L₂ igual a 126.
3. Se realizó una dinámica molecular a temperatura de 25 °C por un tiempo de tres picosegundos.

4. Se determinó el mínimo de energía y se encontró la estructura para H_4L_2 más estable en el solvente empleado.

6.1.3. ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DEL MONÓMERO DE AZUL DE TIMOL.

6.1.3.1. MÉTODOS AB INITIO Y DE MECÁNICA MOLECULAR.

Se siguieron los siguientes pasos:

1. Construir la molécula de azul de timol en el programa Insigth II.
2. Imponer el campo de fuerzas ESFF.
3. Realizar una optimización de la geometría.
4. Realizar una optimización total de la geometría de la molécula en el programa Gaussian 94 utilizando como método LSDA y una base 3-31G**.
5. Se realizó una comparación entre las estructuras obtenidas por los diferentes métodos.

6.1.3.2. MÉTODOS *AB INITIO* Y SEMI-EMPÍRICOS

1. *AB INITIO*: En el programa Gaussian se utilizó la opción CUBE, para obtener los valores del potencial electrostático y del LUMO, utilizando como visualizador a INSIGHT II.
2. *SEMI-EMPÍRICO*: En el programa SPARTAN se realizó un cálculo semiempírico de un solo punto utilizando el método MNDO, para obtener los valores para el LUMO.
3. Se realizó una comparación del LUMO obtenido en los incisos 2) y 3).

CAPÍTULO

VII

RESULTADOS

Y ANÁLISIS

DE QUÍMICA TEÓRICA

7.1. ESTUDIO DEL DÍMERO DE AZUL DE TIMOL (H_4L_2) EN EL VACIO POR MECÁNICA MOLECULAR.

La estructura conformacional del dímero H_4L_2 se obtuvo de la siguiente manera.

1) MONÓMERO.

El programa computacional INSIGHT II se utilizó para construir las moléculas. La geometría del monómero de azul de timol optimizada es la que se muestra en la figura 7.1.1., donde se pueden observar los átomos de H ácidos unidos a los átomos de oxígeno, por lo que a ésta molécula se le ha llamado H_2L , siendo L la parte faltante de la estructura.

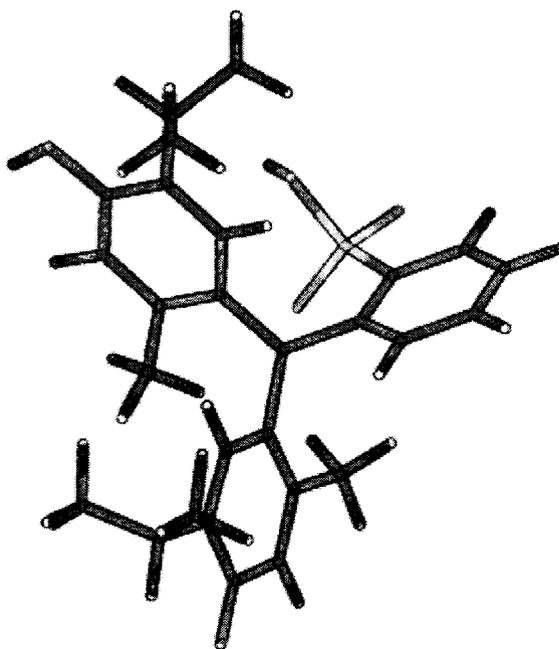


Figura 7.1.1. Estructura conformacional del monómero H_2L de azul de timol obtenida por mecánica molecular.

2) DÍMERO.

Después de construir el monómero se realizó un análisis de las posibles estructuras diméricas que se podrían formar.

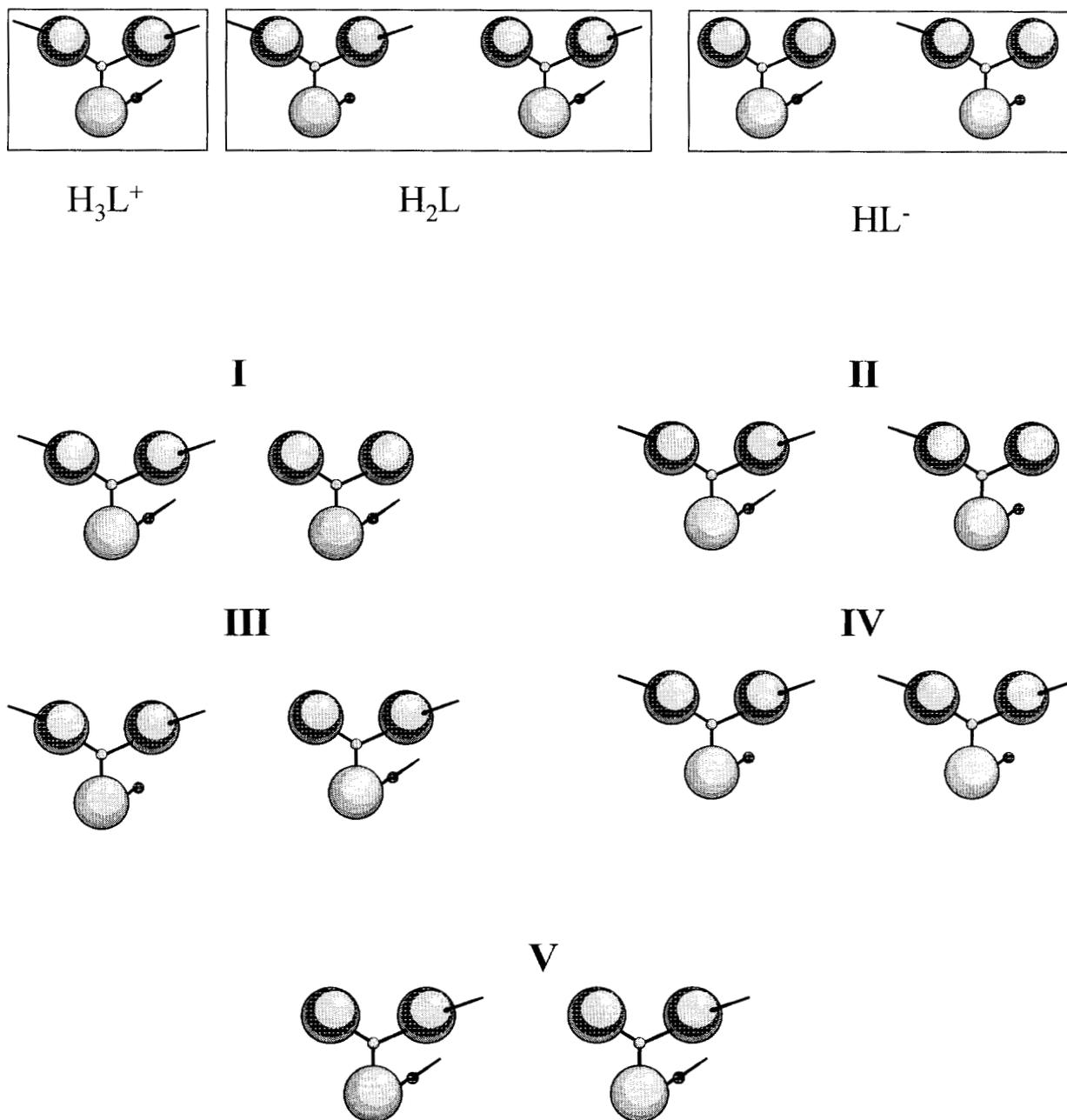


Figura 7.1.2. Esquema representativo de las diferentes maneras de construir el dmero H_4L_2 .

Como se observa en la figura 7.1.2, hay varias posibilidades de interacción entre los monómeros para formar el dímero, involucrando además los posibles tautómeros que podrían estar presentes en la solución. Una de las posibles maneras de interacción es el puente de hidrógeno, por lo que se ha empezado a realizar el análisis del dímero, vía la existencia de puentes de hidrógeno entre los monómeros.

Para poder hacer posible la interacción vía puentes de hidrógeno se realizaron diferentes acercamientos entre los monómeros entre los cuales se puede resaltar los que se observan a manera de esquema en la figura 7.1.3.

Después de la formación de los dímeros se les asigno un campo de fuerza, en este caso se trata del campo consistente de valencia CVFF (Consistentet Valence Forcefield), que se usa en el programa DISCOVER, y es un campo de valencias generalizado. En este campo de fuerzas se han obtenido parámetros para aminoácidos, agua y una gran variedad de grupos funcionales y moléculas orgánicas.

La forma analítica de la expresión de energía usada en CVFF es como se muestra en la figura 7.1.4.

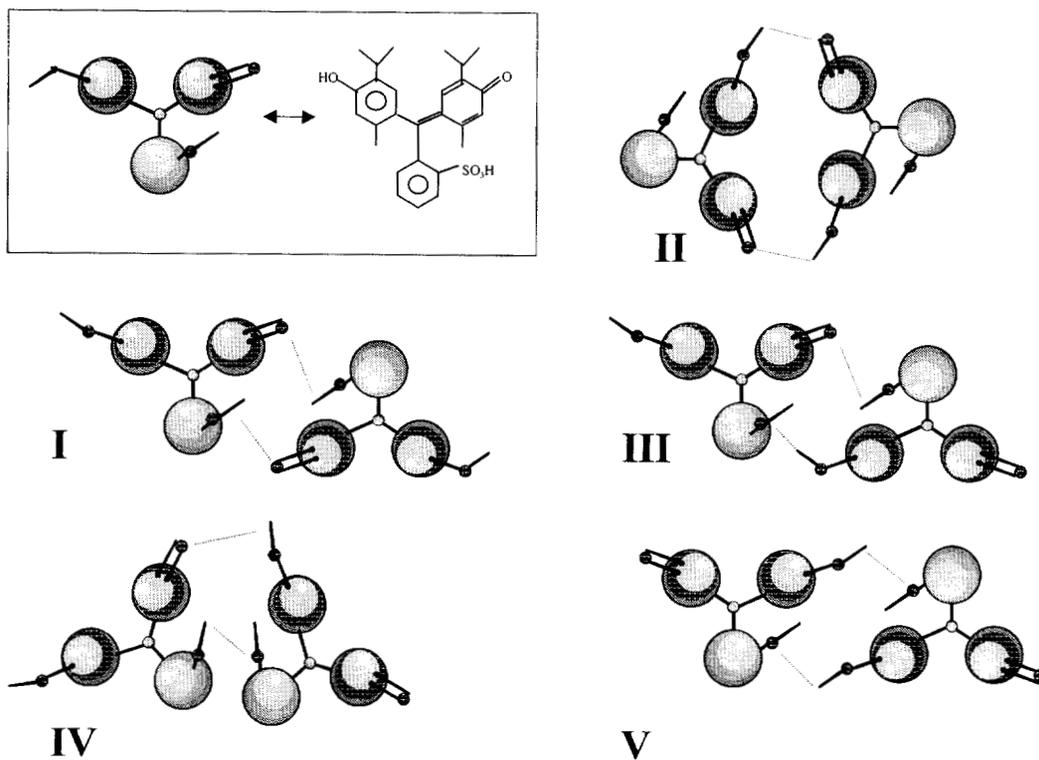


Figura 7.1.3. Esquema de posibles dímeros vía formación de puentes de hidrógeno.

$$\begin{aligned}
 E_{\text{pot}} = & \sum_b D_b [1 - e^{-\alpha(b-b_0)}] + \sum_{\theta} H_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\phi} H_{\phi} [1 + s \cos(\pi\phi)] \\
 & \text{(1)} \qquad \qquad \qquad \text{(2)} \qquad \qquad \qquad \text{(3)} \\
 & + \sum_{\chi} H_{\chi} \chi^2 + \sum_b \sum_{b'} F_{bb'} (b - b_0) (b' - b'_0) + \sum_{\theta} \sum_{\theta'} F_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0) \\
 & \text{(4)} \qquad \qquad \qquad \text{(5)} \qquad \qquad \qquad \text{(6)} \\
 & + \sum_b \sum_{\theta} F_{b\theta} (b - b_0) (\theta - \theta_0) + \sum_{\phi} F_{\phi\theta\theta} \cos \phi (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0) + \sum_{\chi} \sum_{\chi'} F_{\chi\chi'} \chi\chi' \\
 & \text{(7)} \qquad \qquad \qquad \text{(8)} \qquad \qquad \qquad \text{(9)} \\
 & + \sum \epsilon [(r^*/r)^{12} - 2(r^*/r)^6] + \sum q_i q_j \epsilon r_{ij} \\
 & \text{(10)} \qquad \qquad \qquad \text{(11)}
 \end{aligned}$$

Figura 7.1.4. Forma analítica de la expresión de energía usada en CVFF.

La ecuación presentada en la figura 7.1.4., se encuentra esquematizada en la figura 7.1.5, donde los términos del 1 al 4 son comúnmente llamados términos diagonales del campo de fuerzas de valencia y representan la energía de deformación de longitud de enlace, ángulos de enlace, ángulos de torsión e interacciones fuera del plano, respectivamente.

Los términos 5 al 9 son los términos fuera de la diagonal y representan acoplamientos entre deformaciones de coordenadas internas. Los términos 10 y 11 describen las interacciones donde no hay enlace. El término 10 representa las interacciones de van der Waals con una función de Lennard-Jones.

El término 11 es la representación Coulómbica de las interacciones electrostáticas. En CVFF los puentes de hidrógeno son una consecuencia de los parámetros electrostáticos y de van der Waals [23].

Ya que se asignó el campo de fuerzas CVFF el siguiente paso fue realizar una optimización de la estructura y finalmente una minimización en el programa DISCOVER.

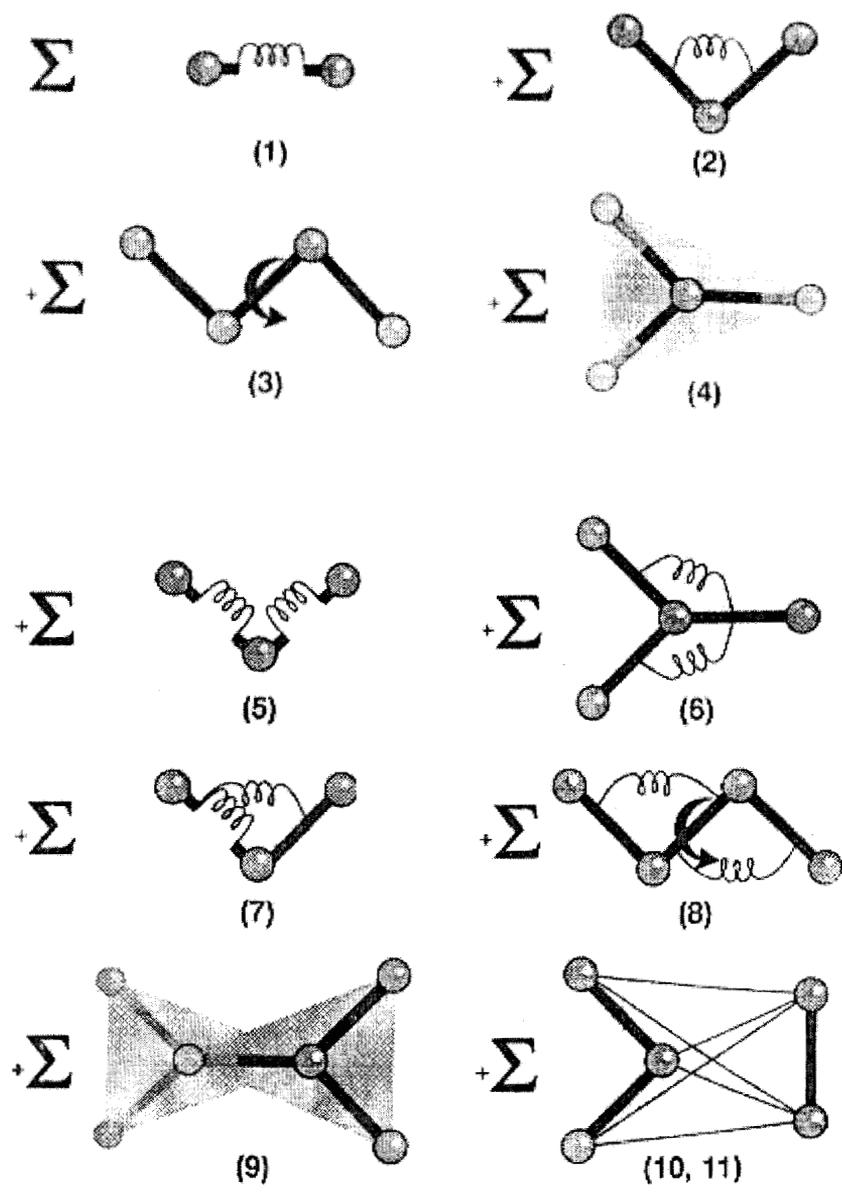


Figura 7.1.5. Ilustración gráfica de los términos en CVFF.

3) ESTUDIO DE LA NATURALEZA DEL MÍNIMO DE ENERGÍA.

Para poder encontrar estructuras que correspondan a mínimos de energía, se partió de las estructuras del dímero minimizadas, las cuales se sometieron a una dinámica molecular.

La Dinámica Molecular resuelve las ecuaciones clásicas de movimiento de un sistema de N átomos interaccionando de acuerdo a un campo de fuerzas de energía potencial. La simulación de la dinámica se usa actualmente en gran variedad de sistemas entre otros en moléculas biológicas, polímeros, además de que se pueden hacer estudios en diversos estados de agregación.

Durante la simulación de la dinámica, un sistema puede tener cambios de conformación y momentum y se pueden explorar diferentes partes del espacio fase accesibles a las moléculas.

Con lo que respecta al algoritmo de integración, la dinámica molecular resuelve las ecuaciones de Newton de movimiento:

$$F_i(t) = m_i a_i(t) \quad (7.1)$$

Donde F_i es la fuerza, m_i es la masa y a_i es la aceleración del átomo i .

La fuerza del átomo i puede ser determinada directamente de la derivada de la energía potencial V con respecto a la coordenada r_i .

$$\frac{\delta V}{\delta r_i} = m_i \frac{\delta^2 r_i}{\delta t^2} \quad (7.2)$$

El algoritmo para integrar la ecuación de movimiento (ecuación 7.2.) utilizado en DISCOVER es el VLI (Verlet Leapfrog Integrator), dando $\mathbf{r}(t)$, $\mathbf{v}(t-\Delta t/2)$ y $\mathbf{a}(t)$, las cuales son la posición, la velocidad y la aceleración respectivamente a tiempos t , $t-\Delta t/2$, y t , se calcula:

$$\mathbf{v}(t+(1/2)\Delta t) = \mathbf{v}(t-(1/2)\Delta t) + \Delta t\mathbf{a}(t) \quad (7.3)$$

$$\mathbf{r}(t+\Delta t) = \mathbf{r}(t) + \Delta t\mathbf{v}(t+(1/2)\Delta t) \quad (7.4)$$

$$\mathbf{a}(t+\Delta t) = [\mathbf{f}(t+\Delta t)]/m \quad (7.5)$$

donde $\mathbf{f}(t+\Delta t)$ es evaluada de $-dV/dr$ a $\mathbf{r}(t+\Delta t)$ [23].

De la simulación de la Dinámica Molecular se obtiene un gráfico de energía contra tiempo, del cual se escogen las estructuras que corresponden al mínimo o mínimos de energía probables.

4) ESTUDIO DE LAS ESTRUCTURAS QUE CORRESPONDEN A LOS MÍNIMOS DE ENERGÍA.

Con esta metodología se encontraron siete estructuras que corresponden a los mínimos de energía en función del tiempo, encontrándose algunas estructuras equivalentes entre si, la tabla 7.1.1. muestra las energías de interacción calculadas por DISCOVER, siendo la estructura correspondiente al MÍNIMO 2 la mejor de ellas, ya que tiene mas baja energía.

ESTRUCTURA	ENERGÍA DE INTERACCIÓN (Kcal/mol)
MÍNIMO 1	-17.920
MÍNIMO 2	-33.420
MÍNIMO 3	-21.392
MÍNIMO 4	-21.573
MÍNIMO 5	-21.573
MÍNIMO 6	-21.392
MÍNIMO 7	-24.988

Tabla 7.1.1. Valores de energía de interacción calculados por DISCOVER para cada mínimo local de energía encontrado con un modelo de formación de dímero vía puentes de hidrógeno.

La Estructura que corresponde a MÍNIMO 2 es la que se muestra en la figura 7.1.6., dónde se muestra gráficamente los puentes de hidrógeno intermoleculares (líneas punteadas) que contribuyen a la formación del dímero.

Otra de las posibilidades para formar el dímero es la formación de compuestos covalentes del tipo de transferencia de carga. Para poder visualizar esta posibilidad, se utilizó el programa SPARTAN, en el cual se realizó una optimización de la geometría de la molécula de la figura 7.1.1.

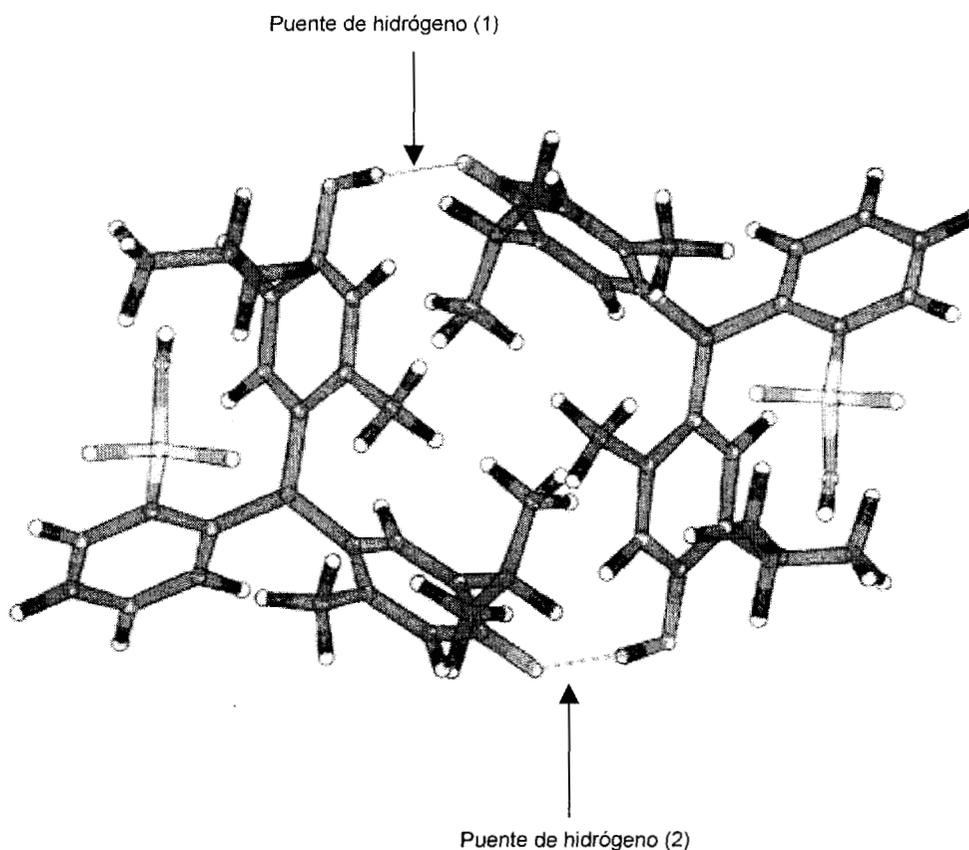


Figura 7.1.6. Estructura conformacional del dímoro H₄L₂ optimizado con mecánica molecular. Se muestran las etiquetas de los puentes de hidrógeno mediante los cuales se estabiliza el dímoro.

Y finalmente se realizaron gráficos del HOMO y del LUMO sobre una isosuperficie de potencial electrostático, éstos se muestran en la figura 7.1.7 a) y b) respectivamente. Los valores máximos se encuentran en la zona azul, los intermedios en las verdes, más bajos en las amarillas y los valores menores en las zonas rojas, Como se puede apreciar esta interacción es poco probable debido al gran efecto estérico que implicaría el acoplamiento de las zonas complementarias HOMO - LUMO.

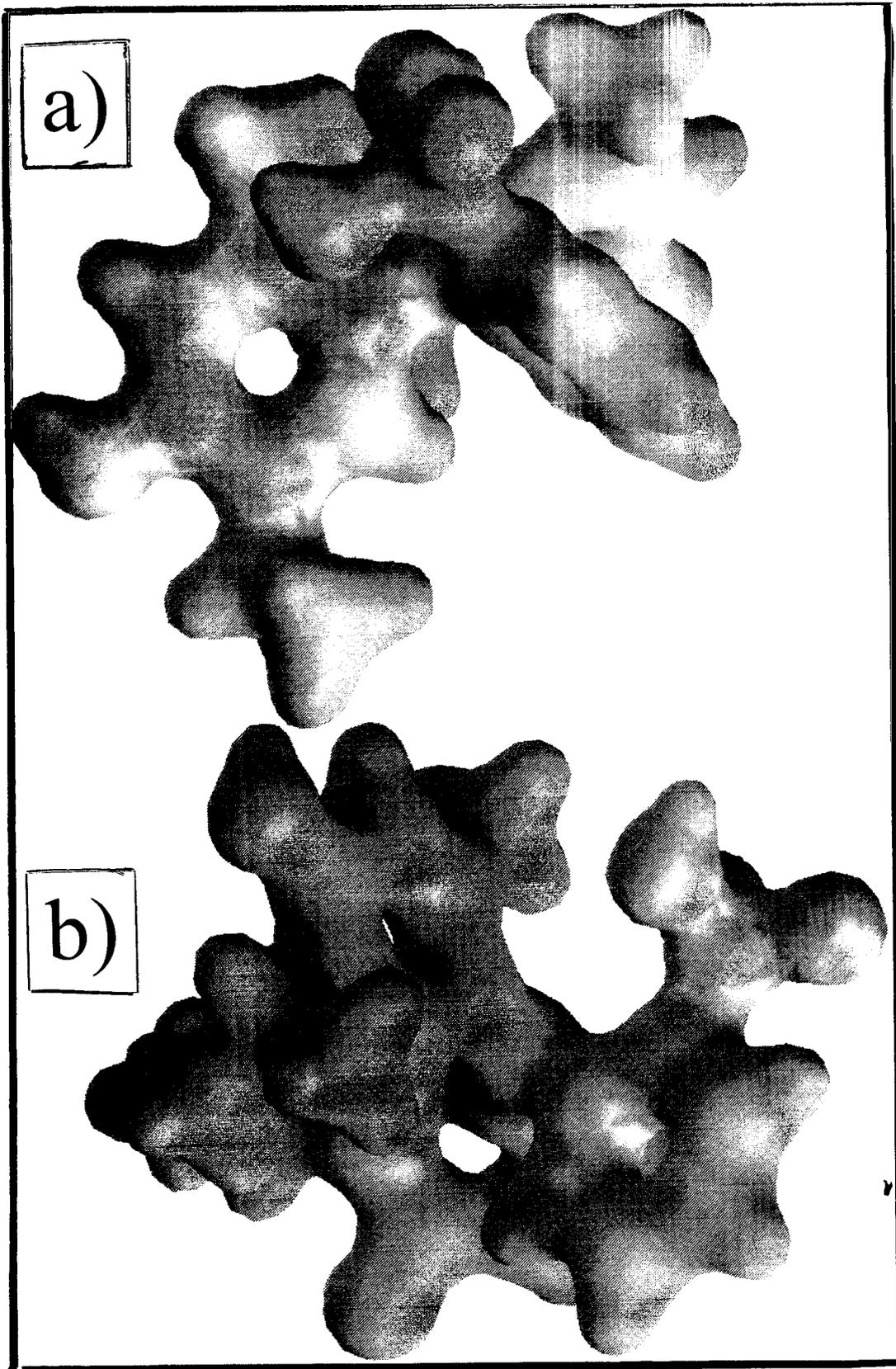


Figura 7.1.7. a) Gráfico para del HOMO sobre el potencial electrostático para la estructura monomérica de azul de timol (H₂L). b) Gráfico para del LUMO sobre el potencial electrostático para la estructura monomérica de azul de timol (H₂L).

7.1.2 DÍMERO H₄L₂ DE AZUL DE TIMOL. EFECTO DEL SOLVENTE (AGUA), CON MECÁNICA MOLECULAR.

7.1.2.1 EFECTOS DE LA SOLVATACIÓN.

Debido a que se realizó la parte experimental en medio acuoso, se realizaron los cálculos teóricos para encontrar la estructura del H₄L₂ en presencia e H₂O.

Por lo anterior se puso al dímero en cuestión en presencia de una capa de moléculas de agua. Al realizar la dinámica molecular se observa que en función del tiempo se forman y se rompen puentes de hidrógeno entre las moléculas del solvente y del dímero, en la curva de energía contra tiempo se observan dos mínimos (figura 7.1.2.1.1.), los cuales fueron explorados para encontrar la estructura más estable.

Como ya sabemos la estabilización del dímero H₄L₂ es por medio de los puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y carbonilo de ambos monómeros de azul de timol, por lo que se hará énfasis en esta zona de la molécula.

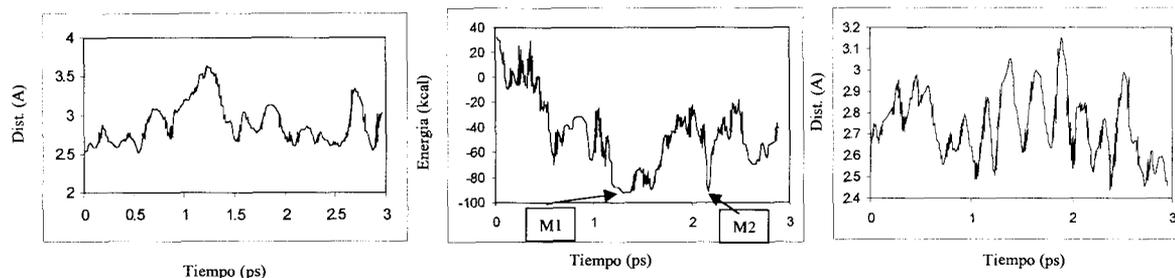


Figura 7.1.2.1.1. Gráficos de propiedad en función del tiempo obtenidos por dinámica molecular para el dímero H_4L_2 en medio acuoso. a) Gráfico de distancia (O-O) contra tiempo para el puente de hidrógeno (1) (figura 7.1.6.). b) Gráfico de energía contra tiempo para el dímero obtenidos. c) Gráfico de distancia (O-O) contra tiempo para el puente de hidrógeno (1) (figura 7.1.6.). El mínimo 1 y el 2 se identifican como M1 y M2 respectivamente.

El primer mínimo corresponde a una estructura en la cual se encuentra insertada una molécula de agua entre los dos dímeros, con una energía potencial de -1160.710 Kcal/mol para el sistema; mientras que para el segundo mínimo no se observa este evento, siendo la energía potencial del sistema de -1169.226, por lo que esta estructura corresponde al mínimo y por lo tanto a la más estable.

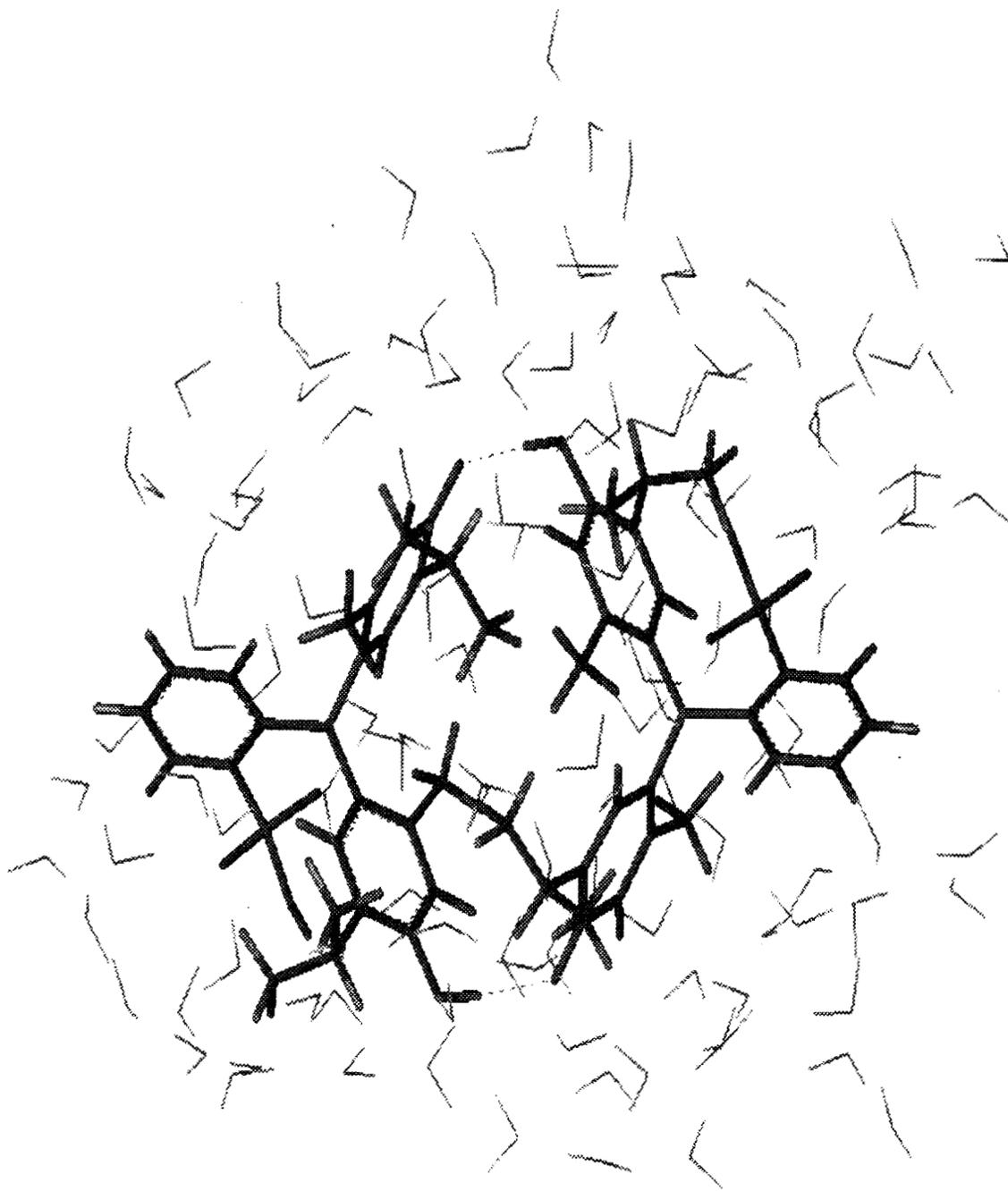
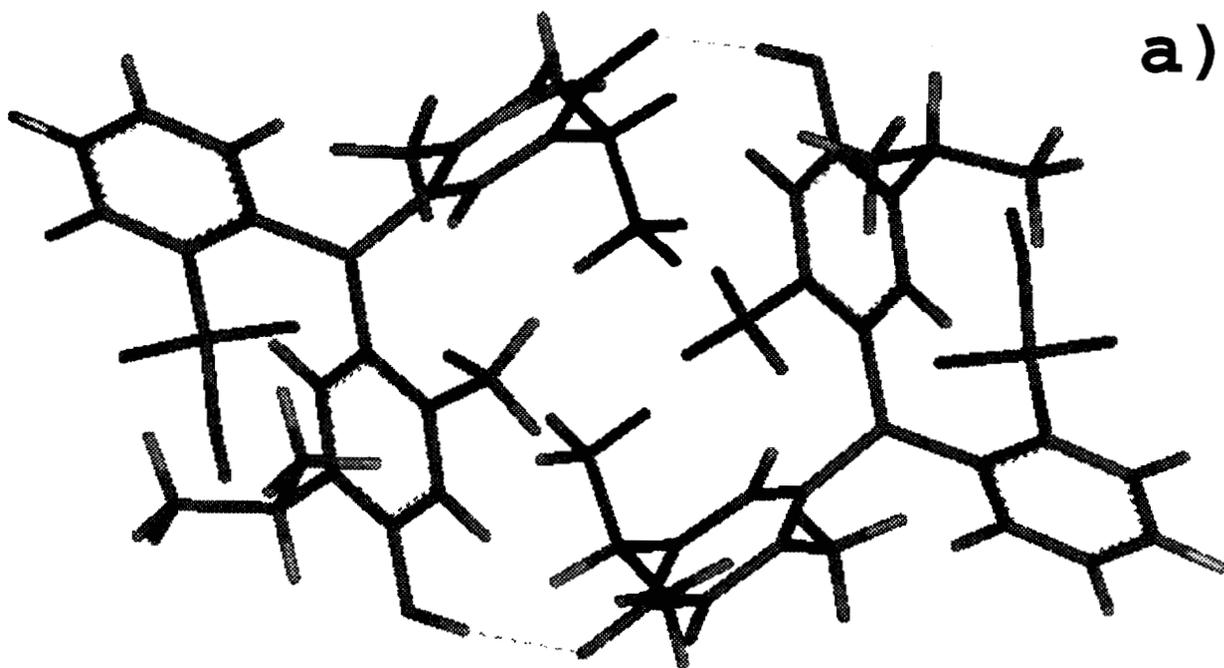
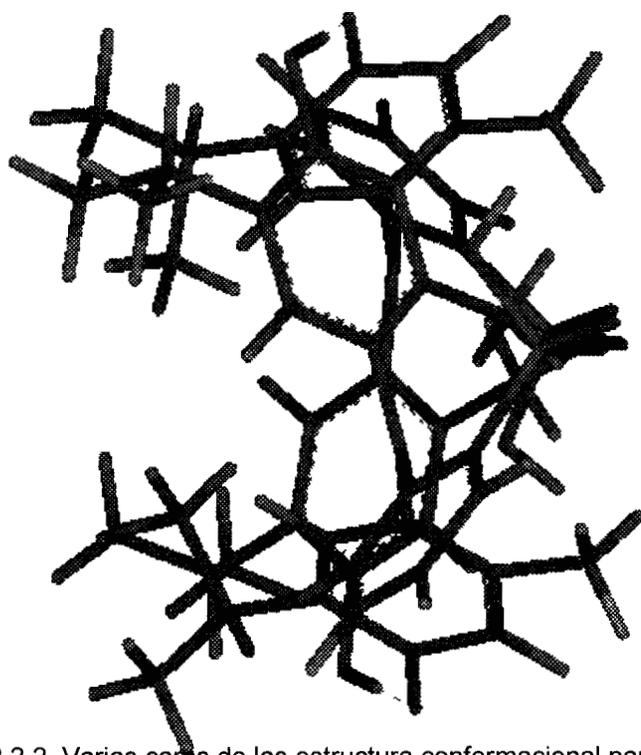


Figura 7.1.2.2.1. Estructura conformacional para el dímero H_4L_2 en presencia de una capa de solvente (H_2O). Se muestran los puentes de hidrógeno entre los dímeros en líneas punteadas.



a)



b)

Figura 7.1.2.2.2. Varias caras de las estructura conformacional para el dímmero H_4L_2 en presencia de agua (se han eliminado graficamente las moléculas de este solvente). a) cara 1, b) cara 2, la cual se obtiene por rotación de 90° de la cara 1.

7.1.2.2 ANÁLISIS DEL DÍMERO MÁS ESTABLE

La figura 7.1.2.2.1. muestra la visualización del dímero H_4L_2 más estable en presencia de agua, en esta figura podemos ver como se encuentra al dímero más estable rodeado por agua, se pueden observar los puentes de hidrógeno que estabilizan al dímero, además de estos puentes de hidrógeno se forman otros entre el solvente y el dímero, principalmente en los grupos sulfonílicos, aunque si se llegan a formar con los grupos R-OH y R-C=O, son de una distancia oxígeno-hidrógeno mayor (2.05, 2.2, 1.93 2.48) que la que se tiene en el dímero (1.66, 1.84).

En la figura 7.1.2.2.2. se observan diferentes vistas de la configuración del mismo dímero en presencia del solvente, se puede observar en la figura 7.1.2.2.2. b) que la simetría de la molécula se sigue observando desde este punto de vista.

Las fluctuaciones en las distancias de los puentes de hidrógeno obtenidas en la dinámica molecular para este dímero se observan en la figura 7.1.2.1.1., donde se puede observar que en función del tiempo los puentes de hidrógeno entre los monómeros de azul de timol pueden romperse, lo mismo se observa en los mismos cálculos realizados para el dímero en el vacío en la figura 7.1.2.2.3.

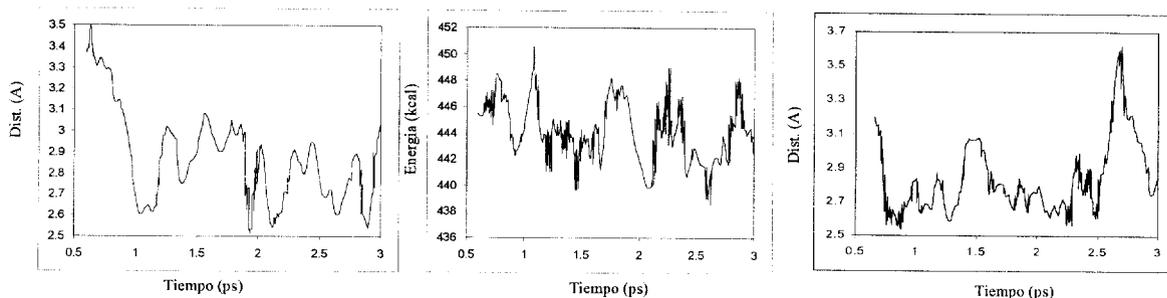


Figura 7.1.2.2.3. Gráficos de propiedad en función del tiempo obtenidos por dinámica molecular para el dímero H_4L_2 en el vacío. a) Gráfico de distancia (O-O) contra tiempo para el puente de hidrógeno (1) (figura 7.1.6.). b) Gráfico de energía contra tiempo para el dímero obtenidos. c) Gráfico de distancia (O-O) contra tiempo para el puente de hidrógeno (1) (figura 7.1.6.).

7.1.2.3 ENERGÍAS DE SOLVATACIÓN.

Para encontrar la energía de solvatación, ya se contaba con la energía del dímero en el vacío (212.490 Kcal/mol) y del sistema dímero-agua (-1169.226 Kcal/mol), por lo que se procedió a hacer una dinámica molecular y una optimización de la geometría para las moléculas de agua utilizadas (126), la energía obtenida fue de -1385.126 Kcal/mol.

A partir de los resultados anteriores se procedió a calcular el ΔE de solvatación según la siguiente ecuación:

$$\Delta E = E_{d-a} - (E_d + E_a) \dots (7.3)$$

donde E_{d-a} es la energía del sistema dímero-agua, E_d la energía del dímero en el vacío y E_a la energía de las moléculas de agua. Por lo que la energía de solvatación es 3.41 Kcal/mol. Este valor indica que la molécula es poco soluble en agua (lo que se observa experimentalmente) y que el efecto entrópico es crucial en la disolución de la molécula en agua.

7.1.2.4 COMPARACIÓN ENTRE LA ESTRUCTURA DE H_4L_2 EN VACIO Y EN AGUA.

La figura 7.1.2.4.1. es una sobreposición de las estructuras encontradas para los dímeros tanto en el vacío (color claro), como en agua (color oscuro), donde se observan algunas diferencias en la geometría de ambas moléculas, no afectando estas a la formación de los puentes de hidrógeno estabilizantes del dímero, las distancias oxígeno-oxígeno (O-O) variaron un poco ya que mientras para el dímero en presencia de agua se tiene 2.6 y 2.79, para el dímero en el vacío se tienen valores iguales de 2.67.

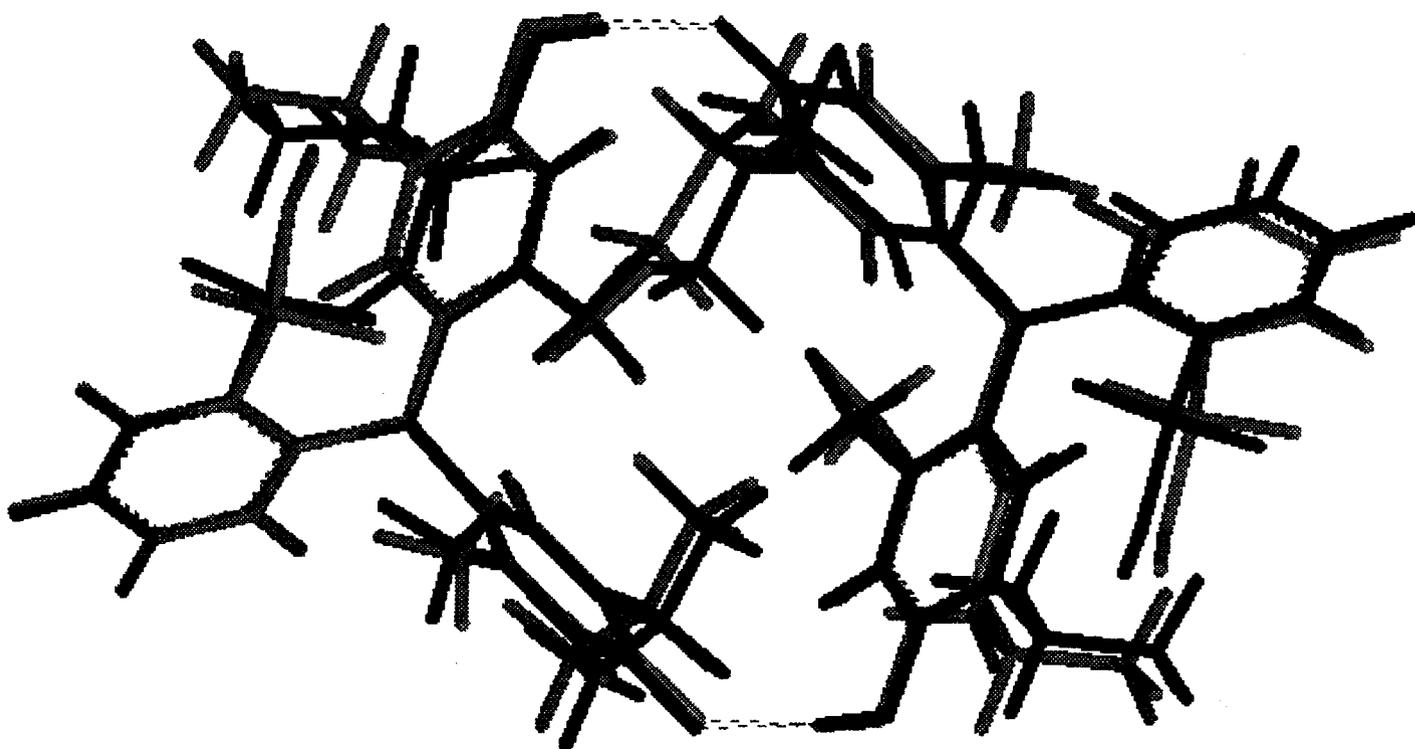


Figura 7.1.2.4.1. Superposición de las estructuras de H₄L₂ encontradas por mecánica molecular en el vacío y en agua.

7.1.3 ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DEL MONÓMERO H_3L^+ DE AZUL DE TIMOL.

Con el fin de explorar algunas propiedades del monómero H_3L^+ que dependen de la estructura electrónica se efectuaron cálculos *ab initio*, semiempíricos, y de Mecánica Molecular para esta molécula.

7.1.3.1 NATURALEZA DEL CARBOCATION.

El monómero fue estudiado por diferentes métodos teóricos para realizar una comparación entre ambos métodos. Esta comparación tiene el objetivo de establecer la viabilidad en el uso de métodos semiempíricos y de Mecánica Molecular en el estudio sistemático de un conjunto de indicadores de la familia del azul de timol.

7.1.3.1.1 Métodos *ab initio* .

7.1.3.1.1.1. Calibración de la base empleada.

El método de cálculo empleado a este nivel fue LSDA y para saber qué base utilizar se probaron las bases que se encuentran en la tabla 7.1.3.1.1.1., para un carbocation conocido: butano(+), la calibración se realizó en base a la carga presentada en el carbono (+). En la tabla en cuestión se puede observar que es

suficiente un nivel 3-21G** para trabajar, debido a que bases aun más poderosas reportan el mismo valor en la carga electrostática, también se puede apreciar que la carga de Mulliken no describe adecuadamente la carga en el carbono (+).

BASE	CARGA DE MULLIKEN (CM)	CARGA ELECTROSTÁTICA (CE)
3-21G*	0.12	0.79
3-21G**	0.03	0.78
6-21G**	0.14	0.79
6-21G*	0.19	0.81
4-31G**	0.18	0.77
4-31G*	0.23	0.78
6-31G**	0.20	0.77
6-31G*	0.24	0.78
6-311G**	0.02	0.78
6-311G*	0.16	0.81
D95V*	0.32	0.82
D95*	0.33	0.82
SHC*	0.32	0.82
CEP-4G*	0.19	0.77
CEP-31G	0.15	0.79
CEP-121G*	0.30	0.80
Lan L2MB	0.23	0.81
LanL2DZ	0.33	0.80
cc-pVDZ	0.07	0.7
cc-pVTZ	0.13	0.77

Tabla 7.1.3.1.1.1. Valores de carga de Mulliken (CM) y electrostática (CE) para diferentes bases utilizadas.

7.1.3.1.1.2. Cargas atómicas.

Ya seleccionada la base y el método a utilizar se empleó el programa GAUSSIAN 94 para realizar los cálculos de optimización de la geometría del

monómero H_3L^+ (figura 2.2.1.V). En la tabla 7.1.3.1.1.2.1. se presentan las cargas obtenidas por el programa para diferentes átomos: Cargas electrostáticas (CE) [30-31] y Cargas del método (NBO) [32-33]. De esta tabla se puede observar que el azufre es el átomo al cual se le asigna la carga positiva mayor, pero si se considera las cargas de los átomos que se encuentran alrededor de este átomo se observa que para la CE y NBO la carga de esta zona es prácticamente cero.

No.	ÁTOMO	CE	NBO
2	C _{CENTRAL}	0.025	0.13
10	S	0.81	2.15
18	O	-0.40	-0.78
19	O	-0.34	-0.78
20	O	-0.52	-0.83
21	H	0.47	0.51
4	C	-0.02	-0.33
	SUMA	-0.008	-0.053

Tabla 7.1.3.1.1.2.1. Valores para diferentes tipos de carga para ciertos átomos de la molécula H_3L^+ . Se muestra su número de átomo en la molécula. El carbono 4 es adyacente al átomo de azufre.

Por otro lado si analizamos las cargas de cada anillo por separado tenemos los resultados que se muestran en la tabla 7.1.3.1.1.2.2. donde observamos que el anillo 3 que es el anillo que contiene al grupo sulfonílico es el que presenta el menor valor de carga, y tal valor se presenta en un orden casi de la misma magnitud que el valor del carbono central solo, en el caso de NBO.

ANILLO	CE	NBO
1	0.30	0.33
2	0.40	0.40
3	0.28	0.14
C _{CENTRAL}	0.02	0.13

Tabla 7.1.3.1.1.2.2. Valores para diferentes tipos de carga para los anillos de la molécula H_3L^+ y para el carbono central.

7.1.3.1.1.3. LUMO.

Con el fin de verificar que realmente en el carbono central se encuentra un orbital vacío del tipo asociado con un carbocatión. se realizó un cálculo en el programa GAUSSIAN 94 utilizando la opción CUBE para obtener el potencial electrostático y la gráfica del LUMO, estos datos fueron procesados en el programa INSIGHT II, los resultados se visualizan en la figura 7.1.3.2.2. a), donde se observa que el LUMO tiene un valor máximo en el carbono central, lo cual es una evidencia de que la naturaleza de carbocatión del átomo central.

7.1.3.1.1.4. Hidrógenos ácidos.

Para esta molécula los hidrógenos ácidos son los hidrógenos unidos directamente a los átomos de oxígeno (O_{20} , O_{43} , O_{44}), el O_{20} es un miembro del grupo sulfonílico mientras que los O_{43} y O_{44} son parte de los grupos hidroxílicos de las otros anillos. En la tabla 7.1.3.1.3.1 se pueden observar los valores para el orden de enlace y la distancia entre los átomos de oxígeno y de hidrógeno para estos átomos, encontrándose que casi todos los órdenes de enlace son de la

misma magnitud siendo el orden de enlace mayor para los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxílicos así como una distancia mayor y un orden de enlace ligeramente menor para el hidrógeno del grupo sulfonílico, por lo que el hidrógeno que saldría primero sería el H₂₁ que corresponde a este último grupo funcional.

ÁTOMOS	ORDEN DE ENLACE	DISTANCIA
O ₂₀ - H ₂₁	0.2836	0.9839
O ₄₃ - H ₅₁	0.2990	0.9793
O ₄₄ - H ₅₂	0.2996	0.9792

Tabla 7.1.3.1.3.1. Valores de orden de enlace y distancia para entre los oxígenos y los hidrógenos ácidos en la molécula H₃L⁺.

7.1.3.1.2 Métodos Mecánica Molecular.

Se construyó la molécula en el programa INSIGHT II, se optimizó la geometría en el programa DISCOVER 3 utilizando en este caso el campo de fuerzas sistemático extensivo ESFF [23] (extensive systematic forcefield).

7.1.3.2. COMPARACIÓN ENTRE LA ESTRUCTURA DEL MONÓMERO DE AZUL DE TIMOL CALCULADA POR MECÁNICA MOLECULAR Y POR METODOS *AB INITIO*.

En la figura 7.1.3.2.1. se puede apreciar la superposición para el monómero H₃L⁺, la figura oscura corresponde a la estructura encontrada con métodos *ab initio* y la figura clara corresponde a la estructura encontrada por mecánica molecular, es importante enfatizar que las posiciones de los grupos que participan

en los puentes de hidrógeno para la formación del dímero son prácticamente las mismas, por lo que con mecánica molecular se puede describir con buena exactitud la estructura conformacional de este monómero.

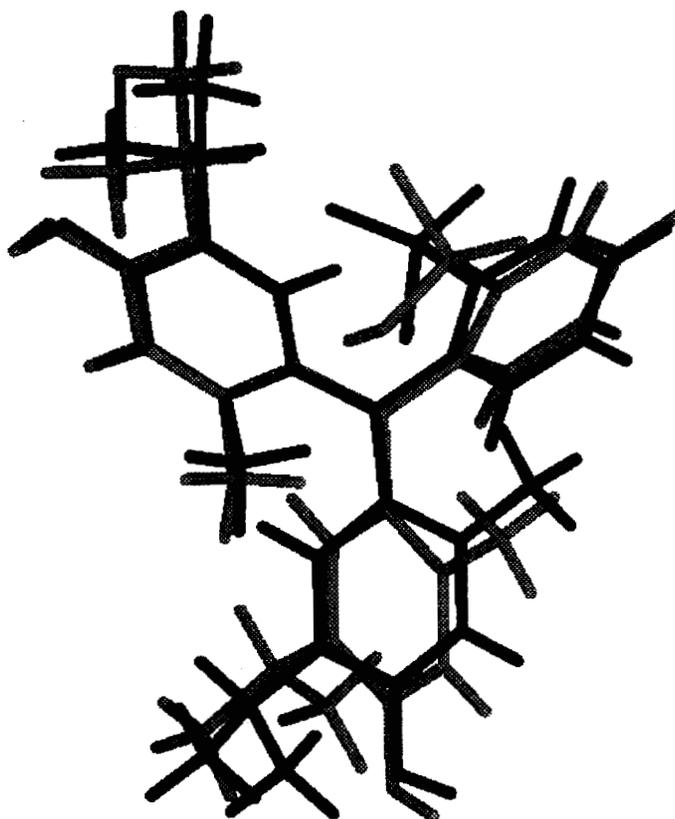


Figura 7.1.3.2.1. Superposición de las estructuras de H_3L^+ obtenidas por Mecánica Molecular y *ab initio*.

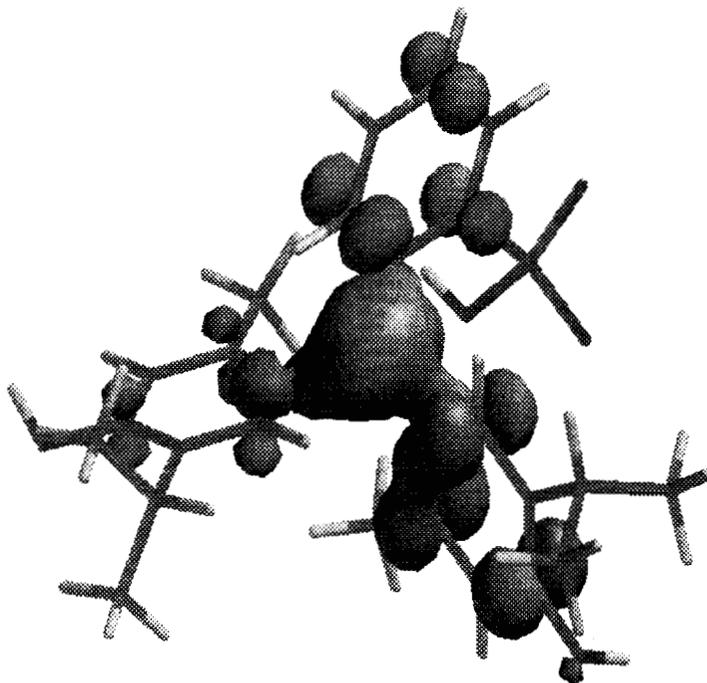
7.1.3.3. COMPARACIÓN DEL LUMO POR MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Y AB INITIO.

Se realizó en SPARTAN un cálculo y se determinó el LUMO para este monómero, en la figura 7.1.3.2.2. a) se observa que la molécula presenta un valor máximo en para el LUMO en el carbono central, lo mismo se observa en la figura 7.1.3.2.2. b), por lo cual se puede desprender que los cálculos semiempíricos nos describen cualitativamente la naturaleza del LUMO.

Debido a que se ha determinado que se tiene un carácter de carbocatión para el H_3L^+ , sabemos que la hibridación que debe tener el átomo de carbono central donde se asigna la carga positiva debe ser de carácter sp^2 , en la Mecánica Molecular se le asigna esta propiedad directamente al átomo central, pero para analizar con más detalle la estructura electrónica del carbocatión se examinaron los coeficientes de los orbitales alrededor del último ocupado. En la figura 7.1.3.2.3. se muestra en un gráfico tridimensional los valores de los coeficientes al cuadrado para cada orbital de cada átomo en el monómero H_3L^+ , mostrando que para el orbital 125 que corresponde al LUMO se encuentra un máximo de 0.35 en el carbono central (C_2) siendo de carácter p_z , además la configuración electrónica para éste átomo obtenida en el programa GAUSSIAN es $2s(0.83)2p(3.03)3p(0.01)$, la cual corresponde a una hibridación sp^2 , lo cual confirma que la naturaleza de carbocatión del carbono central.

a)



b)

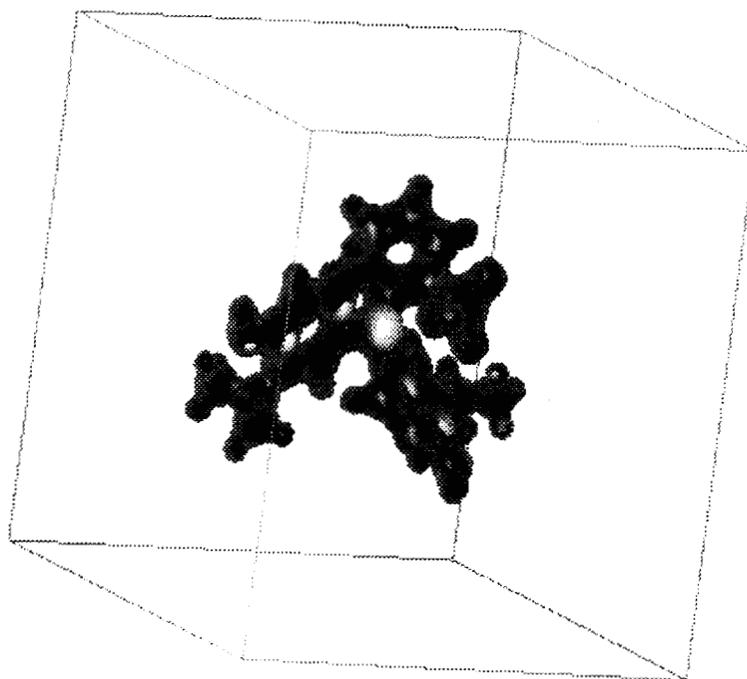


Figura 7.1.3.2.2. Comparación del LUMO por métodos: a) por Semi-empíricos y b) *ab initio*. En a) se muestran los valores del LUMO graficados sobre la estructura monomérica H₃L⁺, y en b) se muestran los valores del LUMO graficados sobre una isosuperficie de potencial electrostático. En ambos casos se observa que el LUMO es máximo en el átomo de carbono central.

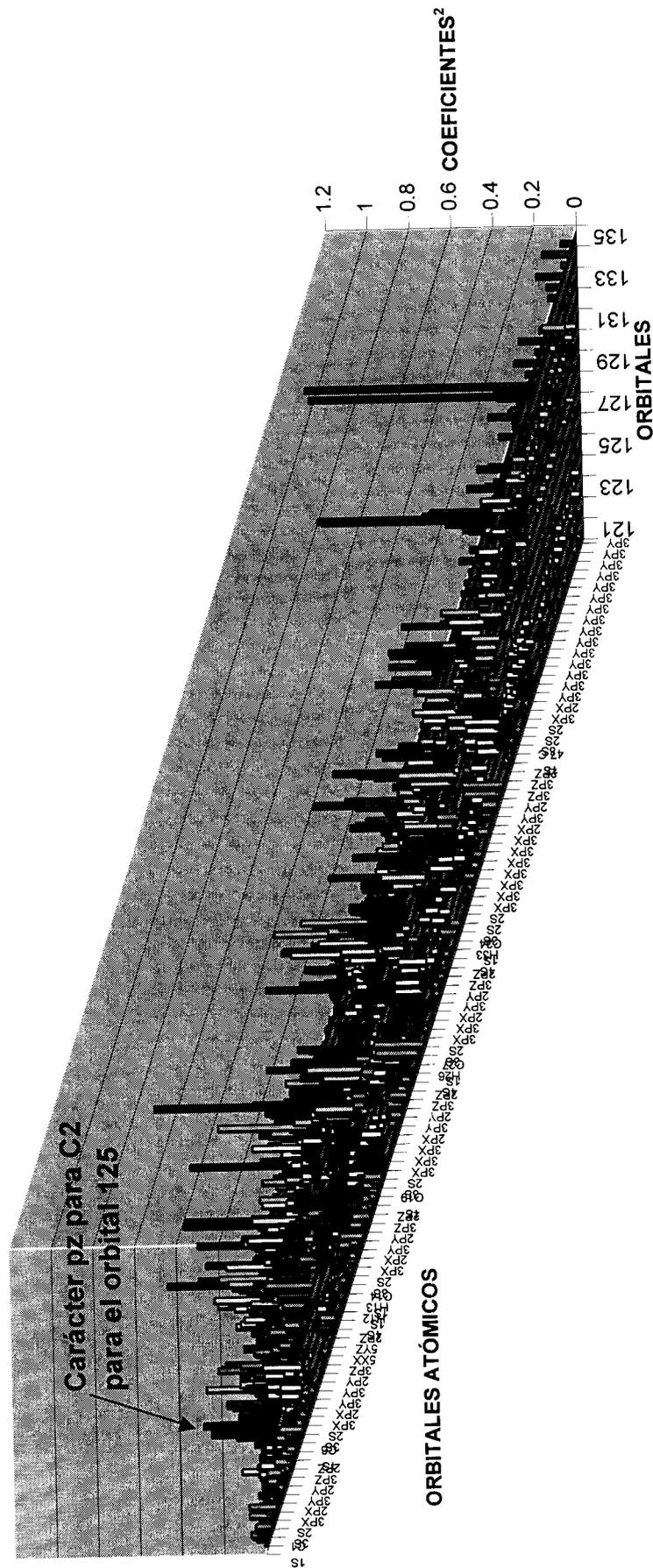


Figura 7.1.3.2.3. Gráfico de coeficientes al cuadrado en función del orbital y el tipo de átomo para la molécula H_3L^+ .

7.1.4. DÍMERO H_3L_2^- .

La propuesta para la construcción del dímero H_3L_2^- , según los resultados obtenidos del orden de enlace y distancia, sería que al dímero H_4L_2 se le eliminara uno de los protones de uno de los grupos sulfonílicos, ya que para el protón contenido en este grupo se encuentra con el orden de enlace menor y la mayor distancia oxígeno-hidrógeno, lo cual lo hace más ácido.

Posteriormente se realiza una dinámica molecular se encuentra al mínimo de energía y finalmente se optimiza de la geometría.

CAPÍTULO

VIII

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En Base a los resultados y al análisis de resultados se plantean las siguientes conclusiones:

- El comportamiento experimental potenciométrico, espectrofotométrico y conductimétrico para el azul de timol en medio acuoso se describe apropiadamente con un modelo químico que involucra la existencia de dímeros de azul de timol (H_4L_2 y $H_3L_2^-$).
- Se han calculado las constantes de equilibrio para los equilibrios involucrados por medio de los programas computacionales SQUAD y SUPERQUAD siendo estas:

EQUILIBRIO	SQUAD	SUPERQUAD
$H + L \leftrightarrow HL$	8.900	8.918 ± 0.070
$2L + 3H \leftrightarrow H_3L_2$	30.730 ± 0.032	29.806 ± 0.133
$2L + 4H \leftrightarrow H_4L_2$	32.106 ± 0.033	-----

- Se realizaron simulaciones de los datos potenciométricos, espectrofotométricos y conductimétricos, encontrando que el modelo que propone la existencia de dímeros del indicador es el más adecuado para describir estos comportamientos experimentales.

- Se ha obtenido la estructura conformacional para el dímero H_4L_2 empleando par ello cálculos de mecánica molecular, sobre lo cual podemos concluir
 - * Debido a la evidencia experimental de RMN la Mecánica Molecular describe aceptablemente la formación de dímeros de azul de timol, dando una buena descripción de la molécula más estable.
 - * El dímero encontrado por mecánica molecular, es estabilizado por medio de dos puentes de hidrógeno.
 - * Por lo que en comparación con los cálculos *ab initio* la Mecánica Molecular y los métodos semiempíricos son confiables para ser utilizados en los cálculos teóricos realizados, para este tipo de moléculas.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

[1] I. M. Kolthoff & C. Roseublum. ACID-BASE INDICATORS. Edit. The Macmillan Company, New York, E. U. 1937, pag (103-188).

[2] K. J. Kuhn. & J. T. Dyke. *Analytical Chemistry*. **68** (1996) 2890.

[3] F. Albertus, I. Cortes, L. Goran, Danielsson, Ingman, Folke. *Process Control and Quality*. **8** (1996) 185.

[4] M. Pérez, J. Jofre, A. R. Blanch. *Appl. Environ. Microbiol.* **62** (1996) 2673.

[5] D. S. Sankar, D. Satyahari & B. Bhattacharyya. *Indian Chem. Sect. A*. **37** (1995) 176.

[6] B. Paul, & P. Jones. *Chromatographia*. **42** (1996) 528.

[7] R. M. Buch. *PCT Int. Appl.* **42** (1996) 29047.

[8] H. J. Staehle, V. Spiess, A. Heinecke & H. P. Mueller. *Endod. Dent. Traumatol.* **11** (1995) 163

- [9] R. A. Setterquist & K. Smith. *Nucleic Acids Res.* **24** (1996) 1580.
- [10] Harris, Daniel C. ANÁLISIS QUÍMICO CUANTITATIVO. Edit. Iberoamericana, México D. F., 1992, pag. 239.
- [11]. R, Casula, G. Crisponi, F. Cristiani & V. Nurchi,. *Talanta*, **40**, (1983) 1781.
- [12] I. M. Kolthoff, & L, S. Guss, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, (1938) 2516.
- [13] L.S. Guss & I. M. Kolthoff,. *J. Am. Chem. Soc.* **62**, (1940) 249.
- [14] I.M. Kolthoff & L, S. Guss, *Anal. Chem.* **39**, (1967) 315.
- [15] L. Nørgaard. *Anal. Chem. Acta*, **255**, (1991) 143.
- [16]. I. M. & Kolthoff, L.S. Guss & Chantooni, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1668 (1968).
- [17]. A. J. Libbey and John T. Sctok, *Anal. Chem.* **42**, 526 (1970).
- [18] MELOUN, M. & L. Havel. COMPUTATION OF SOLUTION EQUILIBRIA: A guide to Methods in Potentiometry, Extraction and Spectrophotometry. Edit. Ellis Horwod Limited, Great Britain, 1988, pag. 203.
- [19] D. Leggett. COMPUTATIONAL METHODS FOR THE DETERMINATION OF FORMATION CONSTANTS. Plenum New York, 1995.

- [20] P. Gans, A. Sabatini & Vacca. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1995) 1195.
- [21] J. Havel, L. Jancár, *Scripta*, 20 (1990) 295.
- [22] Simplified Models of Protein structure. Cap. 3, pag. 81.
- [23] DISCOVER 2.9.5/94. USER GUIDE. Biosym Technologies. San Diego, CA, USA, 1994, paginas 3-6 - 3-8, y 5-2 - 5-3.
- [24] LEVINE, Ira. QUÍMICA CUÁNTICA. Editorial A. C., libros científicos y técnicos, Madrid, España, 1977, pag. 809.
- [25] LEVINE, Ira. FISICOQUÍMICA. 3a. ed. Mc. Graw Hill. D.F., México, 1990, pag. 460-461.
- [26] W. J. Hehre, L. Radom, P.R. Schleyer & J. A. Pople. AB INITIO MOLECULAR ORBITAL THEORY. Edit. Jhon Wiley & Sons, New York, 1985, pag. 20.
- [27] M. J. S. Dewar & W. Thiel. *Journal of the American Chemical Society*. 99:15 (1977).
- [28] P. Balderas. MÉTODOS DE SEPARACIÓN PARA EL ANÁLISIS QUÍMICO Y EL DESARROLLO TECNOLÓGICO. DETERMINACIÓN DE LOS PKAS DEL AZUL DE TIMOL EN MEDIO ACUOSO UTILIZANDO LOS MÉTODOS COMPUTACIONALES SQUAD Y TRIANG. 1995, pag. 53.

[29] Ch. Pouchert. The Aldrich Library of FT-IR Spectra. Aldrich Chemical Company. Vol. 2 (1985), Milwaukee, WI. USA.

[30] B. H. Besler, K. M. Merz, Jr. & P. A. Kollman. *J. Comp. Chem.* **11** (1990) 431.

[31] U. C. Singh & P. A. Kollman. *J. Comp. Chem.* **5** (1984) 129.

[32] J. P. Foster & F. Weinhold. *J. Amer. Chem. Soc.* **102** (1980) 7211.

[33] J. E. Carpenter & F. Weinhold. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **169** (1988) 41.

ANEXOS

ANEXO I

CONSIDERACIONES

GENERALES

MATERIALES NECESARIOS

REACTIVOS:

1. Indicadores ácido-base sulfonftaleínas:

- Azul de timol (Merck ®)

2. Solventes

- Agua desionizada (desionizador Millipore)

3. Ácidos y bases:

- Hidróxido de Sodio (Merck®)
- Hidróxido de Sodio. Solución valorada 1 M. (Sigma®)
- Acido Clorhídrico (Malinckdrot ®)
- Ácido acético (Merck®)

4. Sales:

- Cloruro de potasio (Baker)

5. Buffer

- Biftalato de potasio, pH = 4.0 preparado a partir de la sal desecada.

6. Gas nitrógeno.

7. Solventes deuterados:

- Metanol (Aldrich)

EQUIPO QUE UTILIZA

DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE FUSION

Aparato de Fisher.

POTENCIOMETRÍA

Potenciometro Radiometer-Tacussel LPH430T (pH = ± 0.001)

Potenciómetro Corning modelo 250.

Electrodo combinado de vidrio y de referencia (AgCl/Ag).

CONDUCTIMETRÍA

Conductímetro digital Cole Palmer modelo 19101-00 ($\pm 0.1 \mu\Omega^{-1}$).

Celda de oro

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Espectrómetro Buker DMX 500

Celda de vidrio de 5 mm.

ESPECTROFOTOMETRÍA

Espectrofotómetro UV-Vis Beckman DU-65.

Espectrofotómetro UV-Vis Perkin Elmer Lambda 20.

Celdas de cuarzo de 1 cm de espesor.

ANEXO 2

CUADRO

METODOLÓGICO

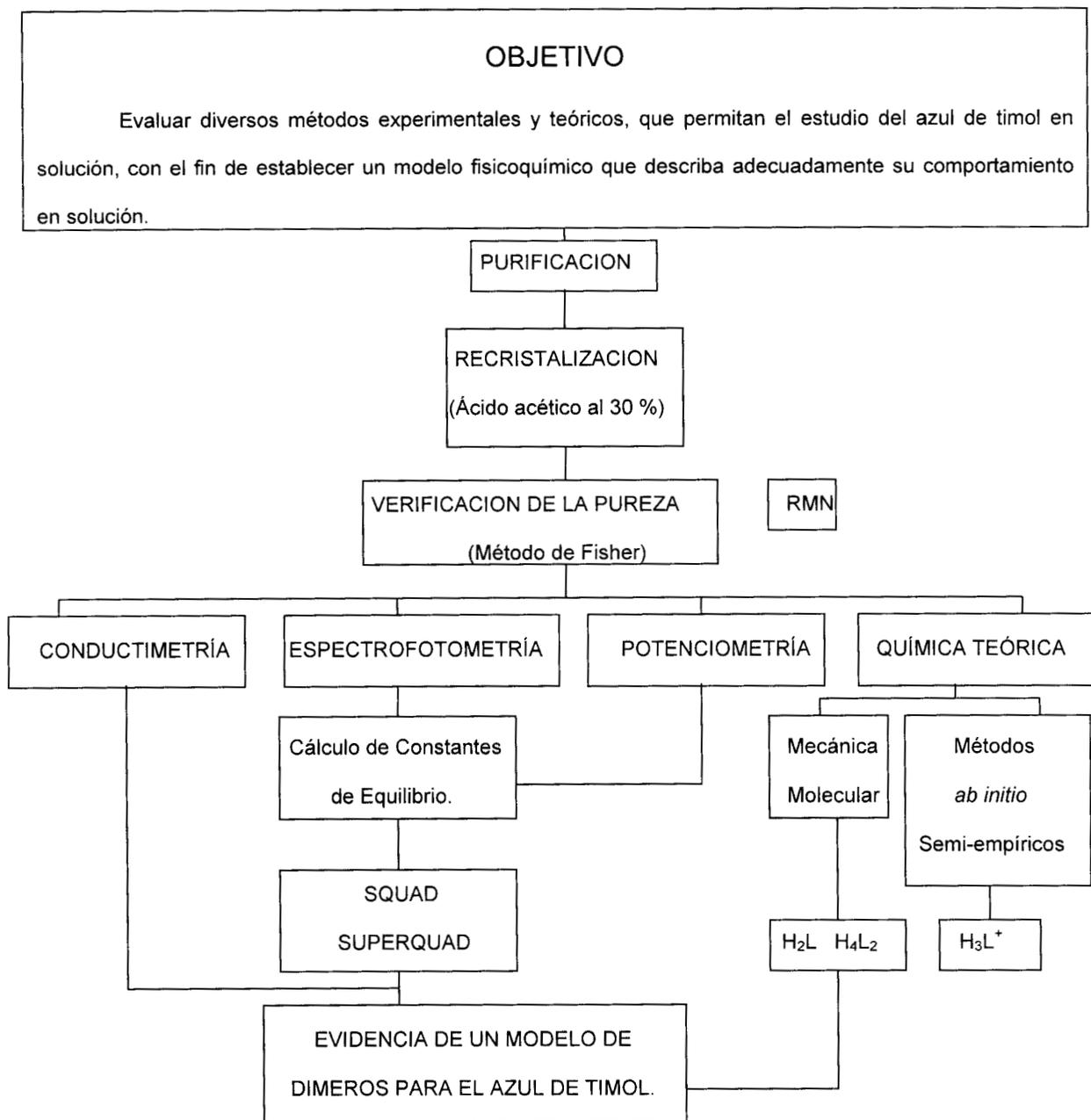


Figura A2.1. Diagrama de bloques de la metodología general.

ANEXO

3

FIGURAS

DE RMN

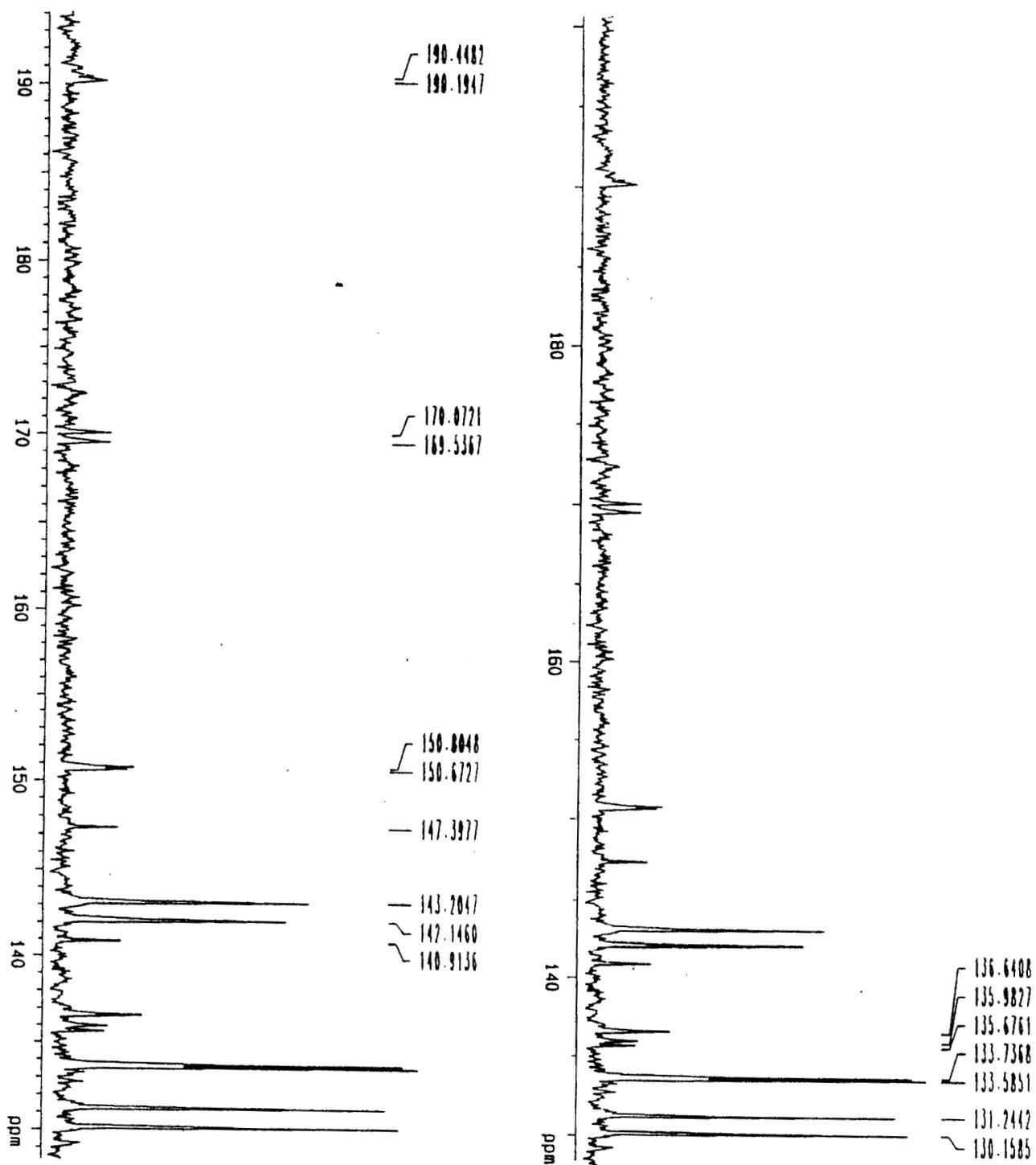


Figura A3.1. Espectro de campo alto de ^{13}C de azul de timol en medio ácido a 25° C

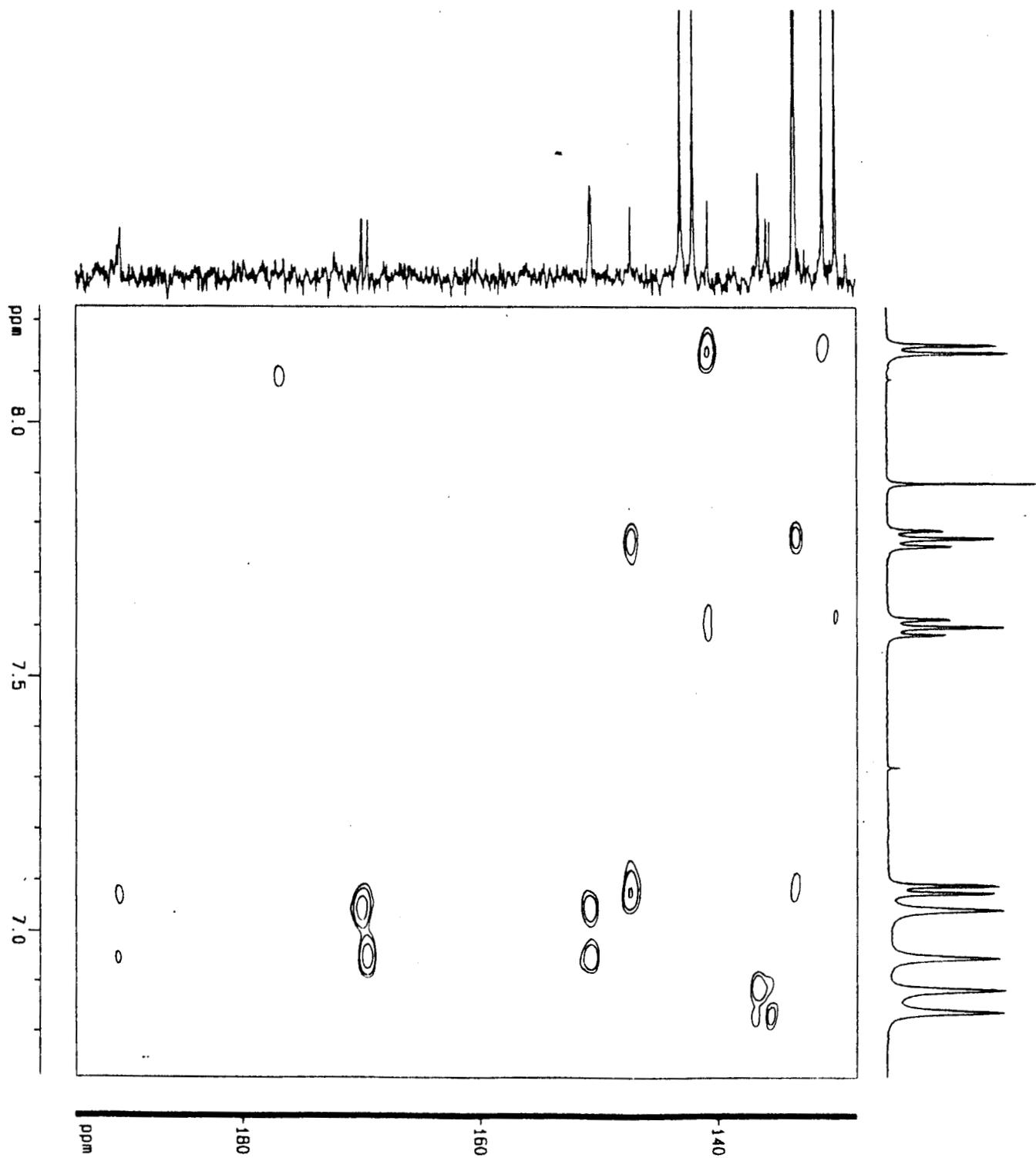


Figura A3.2. Espectro de correlación C-H_n de azul de timol a 25° C.

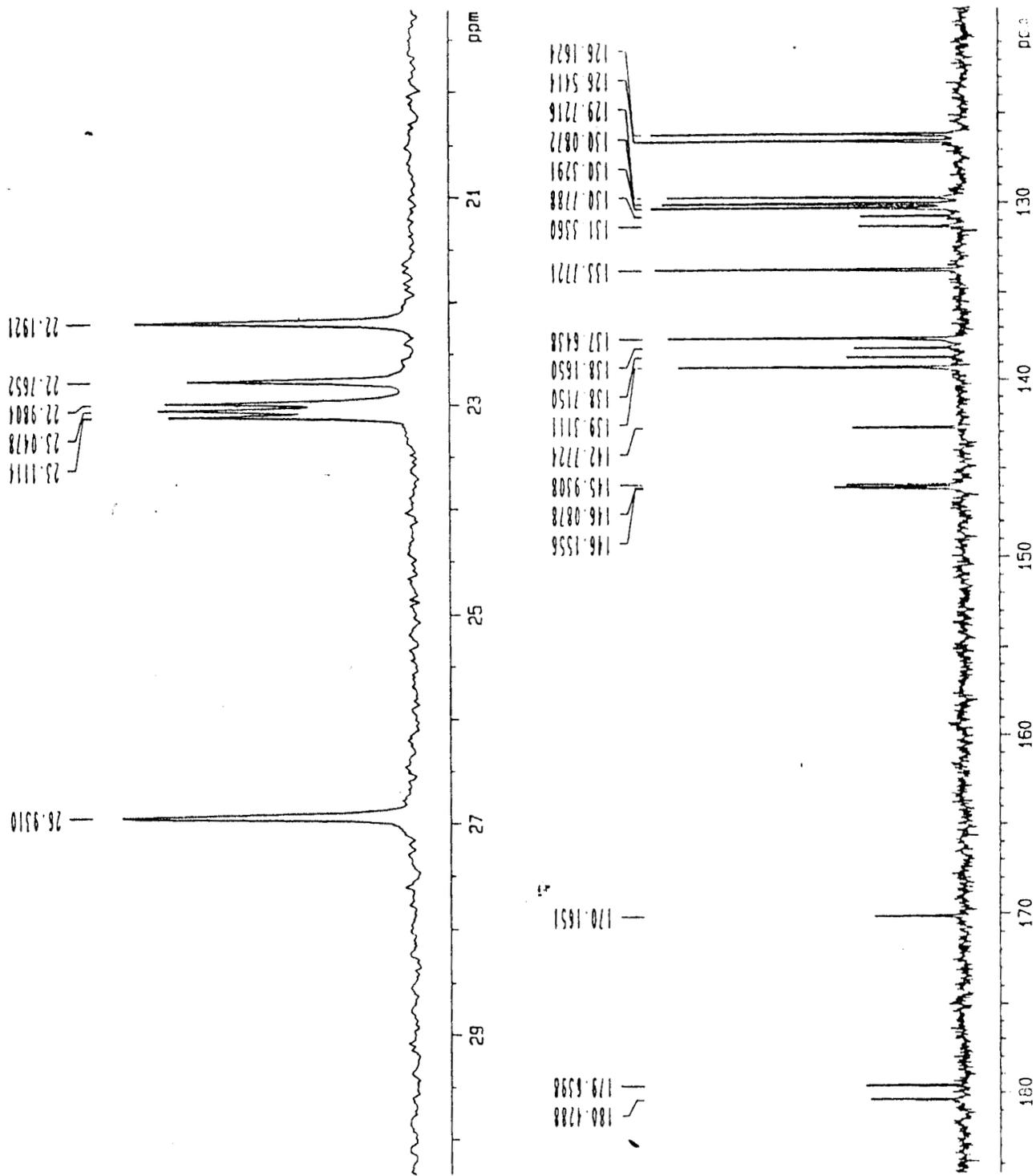


Figura A3.3. Espectro de ^{13}C de azul de timol en medio alcalino a 25°C .

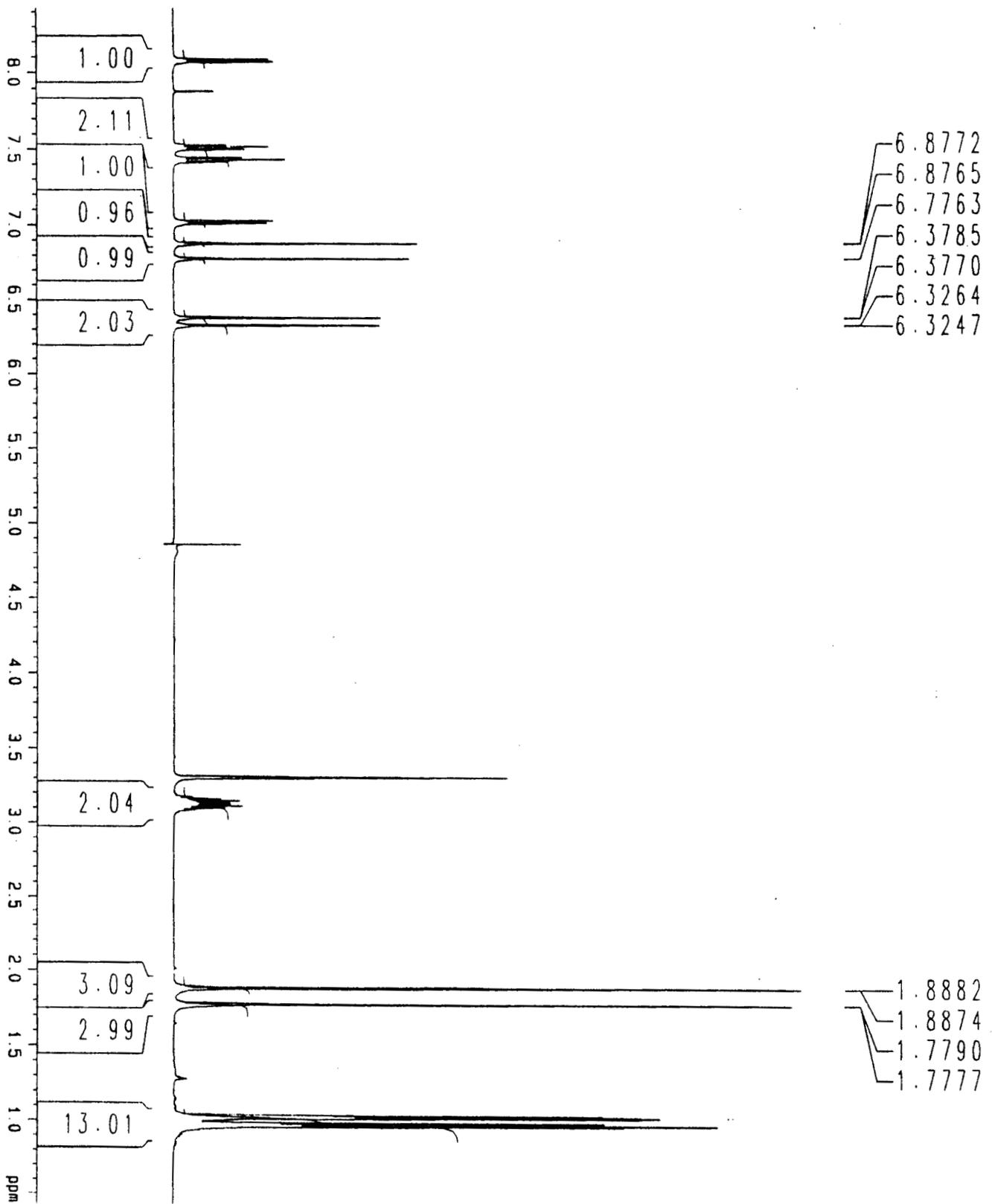


Figura A3.4. Espectro ^1H de azul de timol en medio alcalino a 25° C.

ANEXO

4

**ECUACIONES UTILIZADAS
EN LAS SIMULACIONES
DE LAS CURVAS
POTENCIOMÉTRICAS Y
CONDUCTIMÉTRICAS
EXPERIMENTALES.**

SIMULACIONES DE LAS CURVAS ÁCIDO-BASE Y CONDUCTIMÉTRICAS

Para este tipo de curvas se empleó una hoja de cálculo implementada en el programa EXCEL 6.0, donde en primer lugar de la hoja se encuentran los datos de entrada los cuales son las concentraciones del valorado (C_0) y el valorante (C), el valor de $z = C/C_0$, el volumen inicial de la valoración, los volúmenes de punto de equivalencia los valores de los pKas del indicador, el valor del pKw, los valores de las conductividades de los iones sodio, potasio, OH, entre otros datos.

En ésta misma hoja se realizó los cálculos para los modelos I y III propuestos para explicar el comportamiento químico del azul de timol en solución.

Con lo que respecta con el modelo I, la tabla de variación de cantidades molares sería la que se observa en la figura A4.1, donde se plantea el equilibrio principal (a la izquierda) y el equilibrio interferente a la derecha.

La parte más interesante de esta hoja corresponde al cálculo de las propiedades químicas de pH y conductividad para el modelo propuesto que involucra dímeros del indicador.

La tabla de variación de cantidades molares para el modelo que involucra dímeros es la que se encuentra en la figura A4.2. donde en el recuadro mayor se

encuentran los equilibrios principales de las valoraciones y en el recuadro menor se encuentran los equilibrios interferentes en la valoración, es importante señalar que estos equilibrios interferentes son equilibrios que se están llevando a cabo a la par que los equilibrios principales.

Debido a la complejidad del comportamiento químico del indicador en la solución, en esta hoja de cálculo se realizaron cálculos de coeficientes como β , ε y γ , donde se tuvieron que resolver ecuaciones cúbicas y utilizar funciones lógicas para obtener su valor en cada parte de la valoración.

Para el cálculo de la conductividad fue importante el calcular las concentraciones de cada uno de los iones involucrados en las reacciones químicas y toda la hoja fue autoconsistente, ya que por ejemplo el mismo valor para la concentración de protones empleado para calcular el pH se empleó para el cálculo de su conductividad.

Esta hoja está diseñada, para que al cambiar los parámetros iniciales ya sean volúmenes, concentraciones, constantes de equilibrio o cualquier otro parámetro inicial cambien a su vez los cálculos automáticamente, así como se pueda visualizar cada uno de los gráficos ya modificados.

MODELO I PARA AZUL DE TIMOL.

$\text{H}_2\text{L} + \text{OH}^- \leftrightarrow \text{HL}^- + \text{H}_2\text{O}$ <p>inicio) VoCo</p> <p>ag) zVCo</p> <p>APE1) Co(Vo-zV-αVo) εVoCo Co(zV+αVo)</p> <p>PE1) εVoCo εVoCo VoCo(1+ε)</p>	$\text{H}_2\text{L} \leftrightarrow \text{HL}^- + \text{H}^+$
$\text{HL}^- + \text{OH}^- \leftrightarrow \text{L}^{2-} + \text{H}_2\text{O}$ <p>inicio) VoCo + εVoCo</p> <p>ag) zV'Co</p> <p>APE2) (VoCo + εVoCo-zV'Co)-2γ + ε εVoCo -zV'Co εVoCo</p> <p>PE2) εVoCo εVoCo zV'Co-ε</p> <p>DPE2) VoCo zV'Co-VoCo+ε VoCo-ε</p>	$2 \text{HL}^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{L} + \text{L}^{2-}$

Figura A4.1. Tabla de variación de cantidades molares de azul de timol para el modelo I,

Modelo con especies diméricas

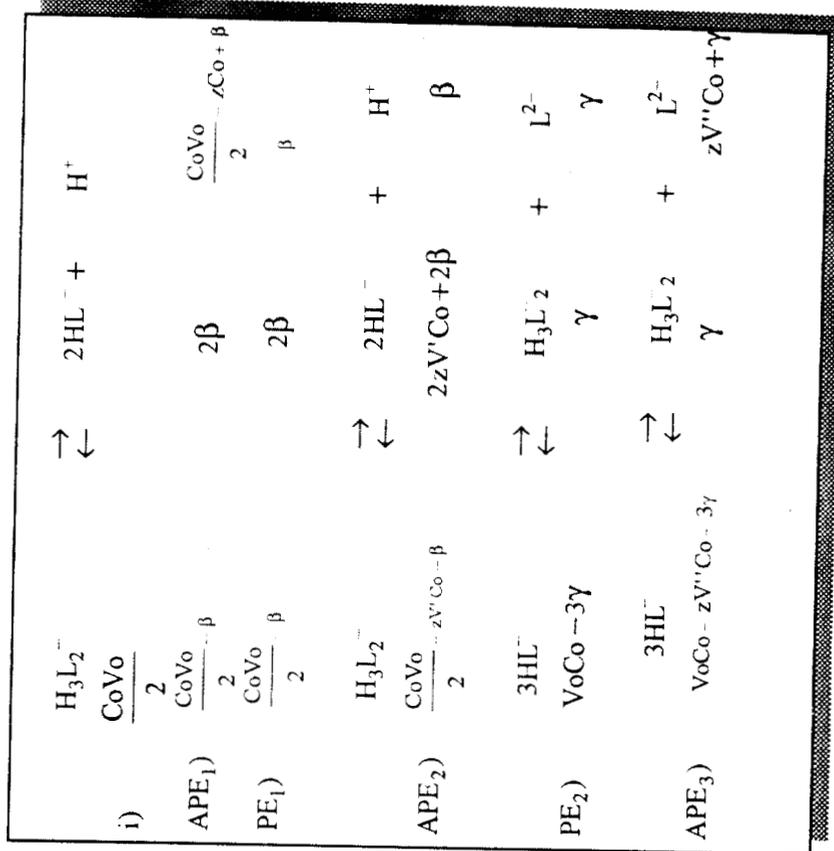
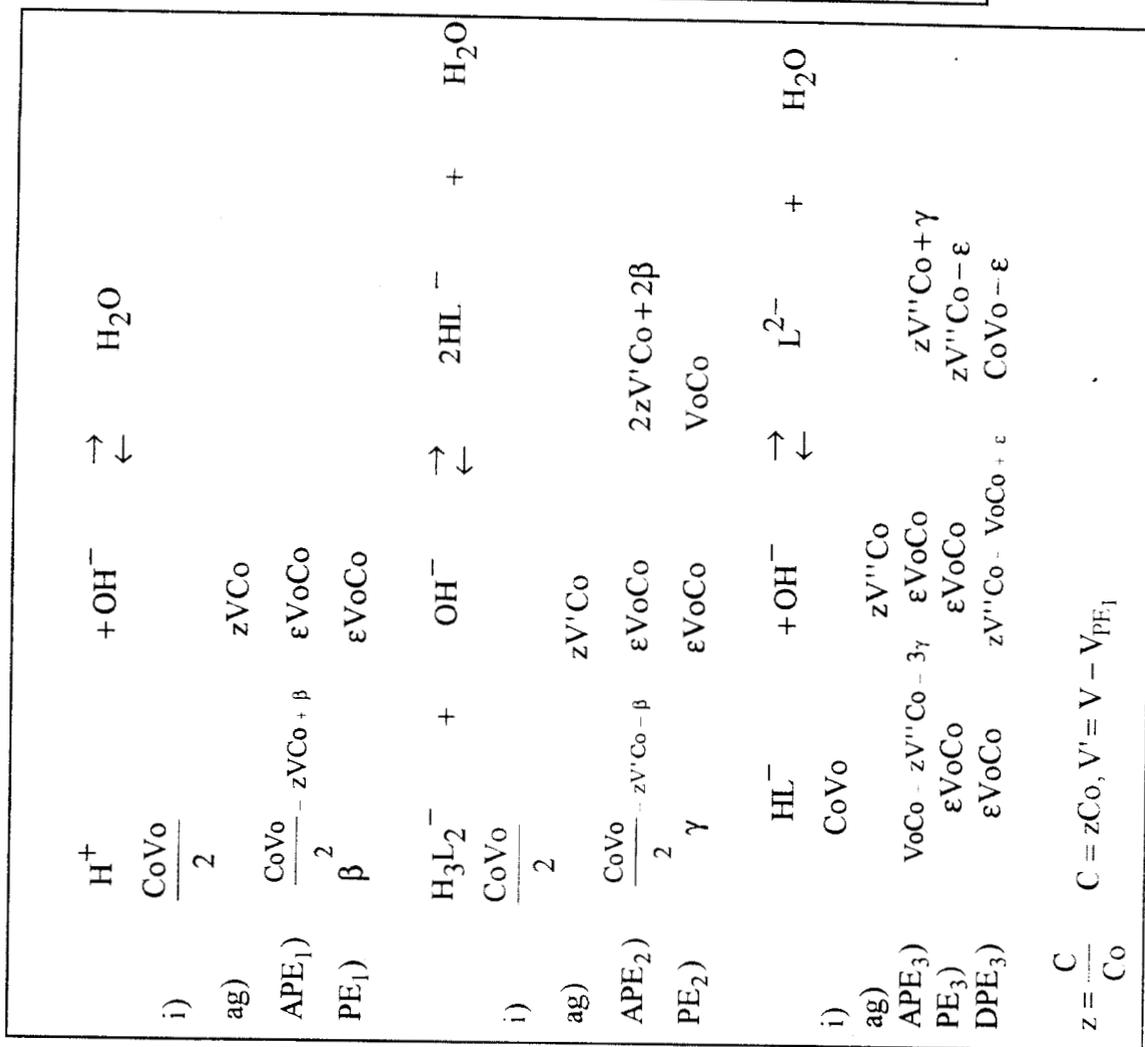


Figura A4.2. Tabla de variación de cantidades molares para un modelo de especies diméricas para el azul de timol. En