



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

División de Ciencias Básica e Ingeniería

Unidad Iztapalapa

Departamento de Química

Estudio de las reacciones de cicloadición Diels-Alder de antraceno y *N-p*-fenilmaleimidias substituidas

Tesis que presenta

Eduardo Santiago Sotelo

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias (Química)

Vo Bo

Dr. Francisco Mendez Ruiz

Asesor

Dra. Claudia Araceli Contreras Celedón

Coasesora

VoBo

Ciudad de México, ()

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos los profesores que a lo largo de la carrera me enseñaron con tanta emoción de esta bonita profesión y que lograron cautivar me con su enseñanza, a mi asesor el Dr. Francisco Mendez que me ha soportado y ha tenido la paciencia de guiarme en el transcurso de mis estudios y por su gran apoyo a lo largo de los años que llevamos de conocernos, a mi coasesora la Dra. Claudia Contreras por ser una gran persona, por su gran apoyo en el trabajo y también por tanta paciencia en el transcurso de la tesis. ¡¡Muchas gracias!!

A mis amigos de la universidad por estar ahí y brindarme su apoyo, consejo y por los buenos momentos juntos que pasamos llenos de aventura y emociones. A mis familiares que estuvieron conmigo a lo largo de mis estudios y que sé que siempre estarán ahí para seguir apoyándome y verme salir adelante, gracias por sus consejos.

Para ti Dani que has sido un gran apoyo en el transcurso de mis estudios de posgrado por ser mi compañera en este viaje y apoyarme siempre.

Agradezco a mis padres: Irma y Andrés, a mis hermanos: Abraham y Pablo, por estar conmigo siempre en todo momento, por apoyarme más allá de mi vida académica y por ser el motivo de seguir adelante y no rendirme.

Agradezco especialmente a mi segunda madre, mi tía Angela. Por siempre apoyarme en todo momento desde que comencé mi vida académica y durante toda mi vida.

A la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa que me ha formado como estudiante y como persona profesional a lo largo de los años desde la licenciatura y que gracias al estudio de un posgrado encuentro más interesante la vida académica.

Agradecimientos al CONACYT por su beca otorgada No. CVU: 1026415 en el transcurso de mis estudios de posgrado.

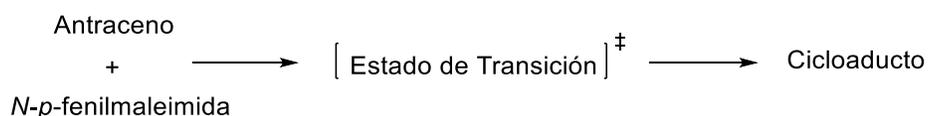
Índice general

Agradecimientos	2
1. Resumen	5
2. Justificación	6
3. Introducción	7
4. Antecedentes	
4.1 Termodinámica y cinética de las reacciones químicas	16
4.1.1. Termodinámica de las reacciones químicas	16
4.1.2. Cinética de las reacciones químicas	18
4.2 Estudio de las reacciones pericíclicas	21
4.3 Métodos aproximados en Mecánica cuántica: Método variacional y Teoría de perturbaciones	22
4.4 Descripción del enlace químico: Teoría de enlace valencia y Teoría de orbitales moleculares	26
4.5 Estudio de las reacciones pericíclicas a través de orbitales moleculares	28
4.6 Teoría de funcionales de la densidad (DFT)	28
4.7 Índices de reactividad	29
4.8 Principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB)	35
4.9 Efecto del disolvente en el cálculo de estructura electrónica	35
4.10 Métodos computacionales para el cálculo de estructuras electrónicas	36
5. Infraestructura	
5.1 Hardware utilizado	37
5.2 Software utilizado	38
6. Metodología	

6.1	Obtención de propiedades fisicoquímicas	40
6.2	Propiedades globales y condensadas de las moléculas	41
6.3	Análisis de regresión lineal de valores termodinámicos y cinéticos versus valores DFT y HSAB	42
7.	Objetivos	
7.1.2	Objetivo general	43
7.2	Objetivos particulares	43
8.	Resultados y Discusión	
8.1	Datos calculados en fase gas y en fase condensada con disolvente tolueno	45
8.1.1	Desde el punto de vista de orbitales frontera HOMO-LUMO	45
8.1.2	Desde el punto de vista cinético	47
8.1.3	Desde el punto de vista termodinámico	49
8.1.4	Desde el punto de vista de la teoría de funcionales de la densidad y el principio HSAB	51
8.1.4.1	Parámetros globales de reactividad	52
8.1.4.2	Parámetros atómicos y condensados de reactividad	54
8.1.5	Análisis de regresión lineal de valores termodinámicos y cinéticos versus valores DFT y HSAB	58
9.	Conclusiones y Perspectivas	61

Resumen

En el presente trabajo se describe el estudio de las reacciones de cicloadición Diels-Alder (DA) [4+2] de antraceno y *N-p*-fenilmaleimidias sustituidas. Se obtuvieron las propiedades termodinámicas (energía libre, entalpía y entropía de reacción) y cinéticas (energía libre, entalpía, entropía de activación y constantes de velocidad) de la reacción:



Se calcularon también los parámetros de reactividad (electronegatividad, dureza, blandura, electrofilia y funciones de Fukui) de las especies involucradas, definidos en la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) y el principio de ácidos y bases duros y blandos (HASB por sus siglas en inglés). Los cálculos se realizaron al nivel M06-2X/311++G(d,p) en fase gas y en fase condensada usando tolueno como disolvente.

Justificación

Se sabe que muchos procesos en la naturaleza ocupan una gran cantidad de reacciones orgánicas y a medida que pasan los años se necesitan de nuevas formas y/o alternativas para entender los procesos químicos. La fisicoquímica orgánica estudia los principios fundamentales que son responsables de las reacciones orgánicas, es decir de la manera en que las moléculas se transforman unas en otras. La fisicoquímica orgánica aplica las herramientas experimentales de la fisicoquímica clásica al estudio de las moléculas orgánicas y provee un marco teórico que interpreta la influencia de las estructuras de las especies en los mecanismos de reacción y las velocidades de reacción. El conocimiento a profundidad de los fundamentos por los que se llevan a cabo las reacciones químicas resulta esencial para profesionistas del área química ya que permiten mejorar o desarrollar nuevos procesos químicos.

En este trabajo se estudió la reacción de cicloadición [4+2] Diels-Alder entre antraceno y *N-p*-fenilmaleimidas debido a que además de ser muy utilizada en la enseñanza experimental de las reacciones de cicloadición es reconocida como una reacción estratégica en síntesis orgánica debido a su simplicidad para la formación de dos enlaces C-C con buenos rendimientos.

Introducción

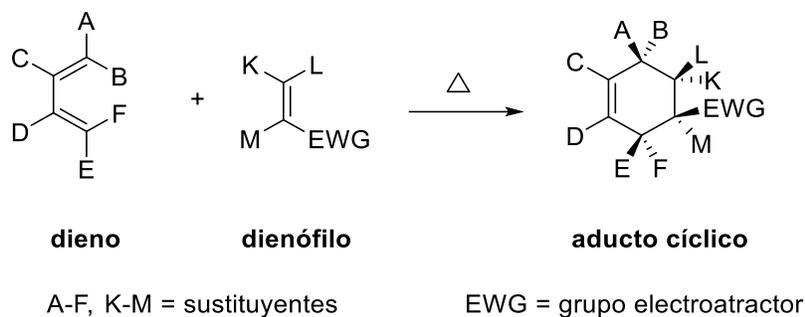
Desde sus inicios, uno de los principales objetivos de la Química Orgánica ha sido, la síntesis de compuestos orgánicos de la manera más eficiente posible, optimizando el tiempo de reacción y las cantidades de reactivos necesarios. Desde su descubrimiento en 1928, la reacción de Diels-Alder¹ se ha convertido en uno de los métodos de síntesis más útiles y eficientes en química orgánica debido a la gran versatilidad de incorporar al máximo los reactivos en el producto final del proceso.² Esta reacción, permite la construcción de sistemas cíclicos de 6 miembros de forma regio- y estereoselectiva, e introduce simultáneamente varios centros estereogénicos con una configuración determinada, lo que abre la puerta a la síntesis de infinidad de compuestos con numerosas aplicaciones a nivel químico e industrial. Una de las primeras aplicaciones relevantes de la reacción Diels-Alder fue la síntesis de la morfina, y desde entonces esta reacción se ha utilizado para la preparación de productos tan variados como fármacos, pesticidas o fragancias.

La reacción de Diels-Alder, es una cicloadición de tipo [4+2] donde dos moléculas denominadas dieno y dienófilo reaccionan formando dos nuevos enlaces C-C. Para que tenga lugar la reacción, las dos estructuras implicadas en la transformación deben aproximarse de manera adecuada. Si se realiza en disolución, ambas moléculas acaban encontrándose en el medio de reacción (**Esquema 1**).

¹ Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1928**, *460*, p. 98

² Anand, N.; Bindra, J. S.; Ranganathan, S. *Art in Organic Synthesis*; Hoden-Day: San Francisco, **1970**

b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, p. 1668



Esquema 1. Reacción Diels-Alder

Las condiciones para que esta reacción ocurra son relativamente sencillas, se mezclan el dieno y dienófilo, en un disolvente adecuado, se calienta la mezcla y finalmente se evapora el disolvente, obteniendo un crudo con elevados rendimientos de los aductos cíclicos deseados. Desde los primeros estudios de la reacción de Diels-Alder, se han incorporado diferentes variables en las condiciones de reacción, por ejemplo, la adición de ácidos de Lewis como catalizadores,³ la reacción con altas presiones,⁴ uso de reacciones de Diels-Alder consecutivas⁵ o formando parte de reacciones dominó⁶.

Entre los compuestos químicos utilizados con mayor frecuencia como dienos y dienófilos en la reacción de Diels-Alder se encuentran los mencionados en la **tabla 1**.

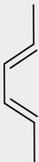
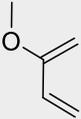
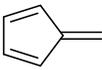
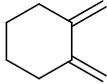
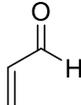
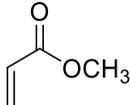
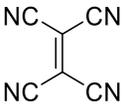
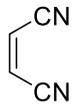
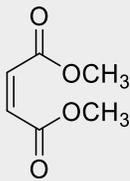
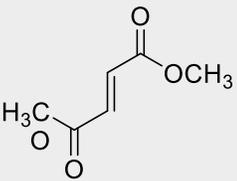
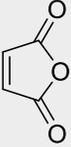
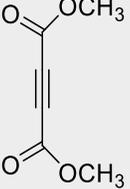
³ Mubofu, E. B.; Engberts, J. B. F. N. J. *Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, p. 180 b) Yao, S. L.; Saaby, S.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Chemistry* **2000**, *6*, p.2435

⁴ Margetic, D.; Prugovecki, B.; Dilovic, I.; Eckert-Maksic, M. *Struct. Chem.* **2006**, *17*, 301 b) Chen, Z. H.; Amara, J. P.; Thomas, S. W.; Swager, T. M. *Macromolecules* **2006**, *39*, 3202 c) Jenner, G. Mini-Rev. in *Org. Chem.* **2004**, *1*, p. 9-26

⁵ Tietze, L. F.; Hauernt, F. in *Domino Reactions in Organic Synthesis. An Approach to Efficiency, Elegance, Ecological Benefit, Economic Advantage and Preservation of our Resources in Chemical Transformations. "Stimulating Concepts in Chemistry"*; Eds.: Shibasaki, M; Stoddart, J. F.; Voegtler, F.; Wiley VCH Weinheim **2000**, pg. 39.

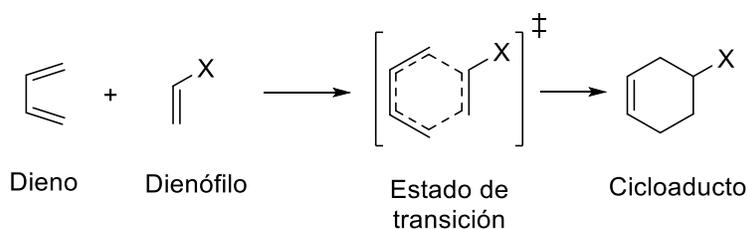
⁶ Tietze, Lutz F. "Domino reactions in organic synthesis." *Chemical reviews* 96, no. 1 (1996): 115-136.

Tabla 1. Dienos y dienófilos más comunes

Dienos			
			
1,3-butadieno	2,3-dimetil-1,3-butadieno	2,4-hexadieno	2-metoxi-1,3-butadieno
			
ciclopentadieno	fulveno	ciclohexa-1,3-dieno	1,2-dimetilenciclohexano
Dienófilos			
			
acrilaldehído	acrilato de metilo	tetracianoetileno	maleonitrilo
			
maleato de dimetilo	fumarato de dimetilo	anhídrido maleico	acetilendicarboxilato de dimetilo

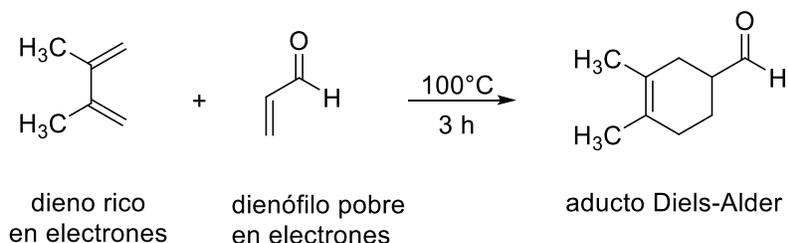
La propuesta de los mecanismos de acuerdo con la teoría de los orbitales moleculares ha permitido comprender mejor las reacciones concertadas de cicloadición

(Esquema 2). La consideración de los orbitales moleculares de los reactivos y los productos revela que en muchos casos es posible una transformación sencilla de los orbitales de los reactivos a los de los productos. Si se toma en cuenta la simetría y la orientación espacial de los orbitales de los reactivos y productos y se observa que se conserva la simetría orbital se obtienen estados de transición de baja energía, si no se cumple se obtienen en general estados de transición de alta energía. Es importante destacar que heteroátomos como oxígeno y/o nitrógeno pueden ser incluidos en el dieno o el dienófilo, lo que aumenta el valor sintético de la reacción.



Esquema 2. Reacción Diels – Alder

Generalmente, el dieno conjugado actúa como la especie que aporta los electrones y el dienófilo como la especie que los recibe. En el proceso se forman dos enlaces σ C-C a costa de 2 enlaces π . Los dobles enlaces C=C del dieno conjugado cooperan para reaccionar con la olefina como si fueran una "pinza", a esta situación se le denomina *demanda electrónica normal*. Por tanto, la reacción se favorece si en el dieno hay grupos electrodonadores y en el dienófilo grupos electroattractores **(Esquema 3)**.



Esquema 3. Demanda electrónica normal en reacción Diels-Alder

Aunque se acepta de manera general que la reacción transcurre de manera concertada, sin intermedios de reacción, en algunos casos la formación de los enlaces puede estar más avanzada en un extremo que en el otro en un proceso asíncrono que puede implicar un mecanismo polar. La interacción entre los orbitales del dieno y del dienófilo se muestra en la **Figura 1**. El dieno adopta una conformación *s-cis*, aproximándose al dienófilo en planos aproximadamente paralelos. Las propiedades de simetría de los orbitales π permiten estabilizar las interacciones entre el dienófilo y las posiciones C1 y C4 del dieno.

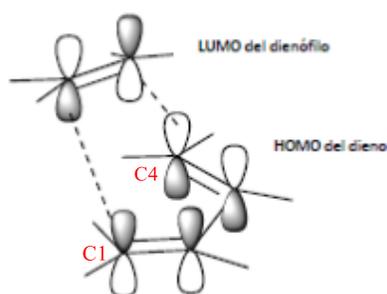


Figura 1. Interacciones de los orbitales dieno-dienófilo

En el caso de reacciones con *demanda electrónica normal*, se favorecen las interacciones más fuertes entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo. De esta manera, cuando el dienófilo tiene grupos electroattractores, tal como ocurre en compuestos carbonílicos α , β -insaturados o en nitroalquenos, la reacción experimenta un aumento de la velocidad, debido a la disminución de energía del orbital LUMO del dienófilo y, por tanto, disminución del gap de energía HOMO (dieno)-LUMO (dienófilo). También se puede observar un aumento de la velocidad en reacciones entre dienos con baja densidad electrónica y dienófilos con grupos electrodonadores como pueden ser los éteres vinílicos. En este caso hay una mayor aproximación energética entre el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo, hablándose entonces de reacciones con *demanda electrónica inversa* (**Figura 2**).

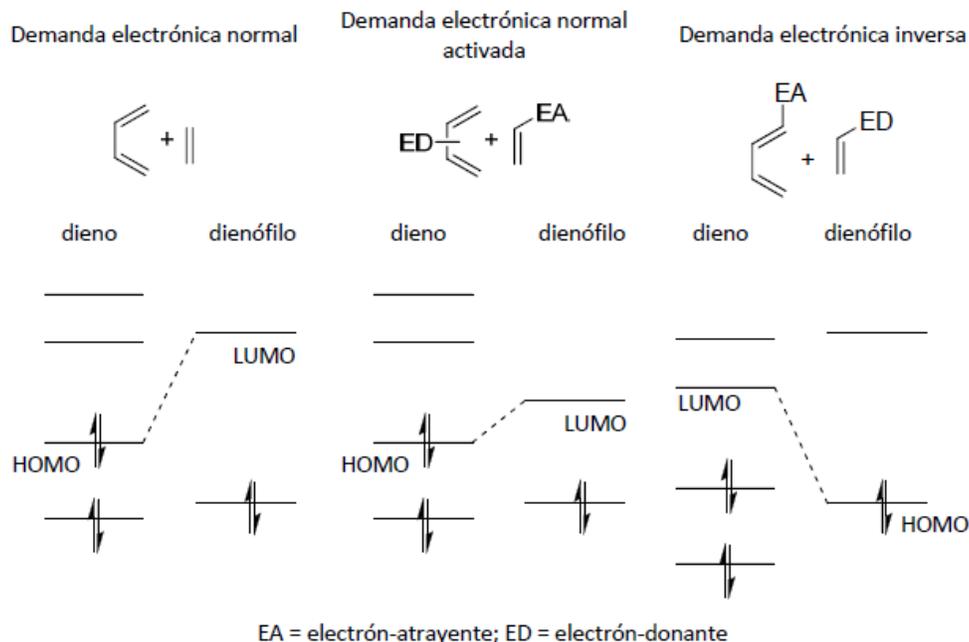
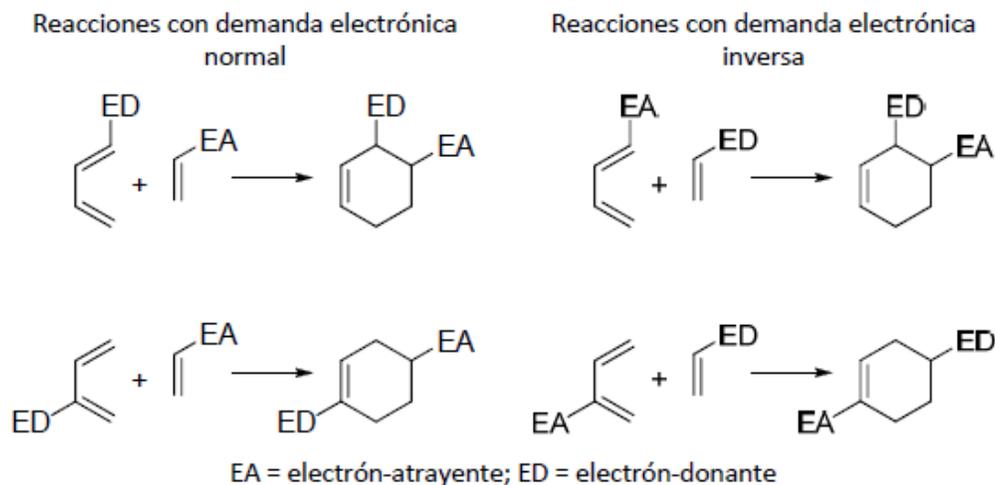


Figura 2. LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo

La mayoría de las reacciones de Diels-Alder son estereoespecíficas *supra* respecto a ambos componentes, formándose un único aducto a partir de una aproximación determinada entre el dieno y el dienófilo. Sin embargo, dado que pueden existir diversos modos de aproximación, se plantea una cuestión de estereoselectividad y de regioselectividad. En primer lugar, cuando el dieno y el dienófilo no están sustituidos simétricamente encontramos la posibilidad de formación de dos regioisómeros. La preferencia en la formación de un regioisómero determinado viene marcada por la naturaleza de los sustituyentes, así como por la posición de éstos en el dieno. Esta preferencia se encuentra reflejada en el **Esquema 4**, predominando la formación de aductos 1,2-disustituidos y 1,4-disustituidos. Este comportamiento puede ser explicado a partir de los valores de los coeficientes de los orbitales frontera implicados, según la reacción sea con *demanda electrónica normal* o con *demanda electrónica inversa*, predominando los productos con solapamiento de los lóbulos con mayor coeficiente de los orbitales frontera implicados.



Esquema 4. Regioselectividad en la reacción Diels – Alder

En segundo lugar, se encuentra la posibilidad de formación de dos diastereoisómeros *endo* y *exo* según la orientación entre los sustituyentes del dienófilo o el sistema de dieno (**Figura 3**). En el caso de dienófilos con sustituyentes insaturados se suele observar una preferencia hacia la formación de aductos *endo*, hecho conocido como regla de Alder. Este fenómeno se debe a una interacción secundaria de los orbitales π de los sustituyentes con los orbitales π del dieno, la cual estabiliza el estado de transición pese a la mayor congestión estérica. Sin embargo, es usual la formación mayoritaria de aductos *exo* en el caso de aldehídos α, β -insaturados tales como la metacroleína.

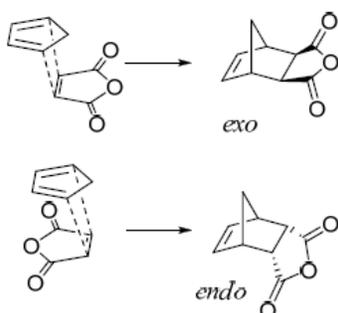
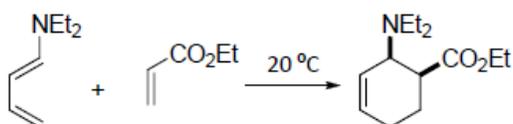


Figura 3. Formación de diastereoisómeros *endo* y *exo*

En el ejemplo representado en el **Esquema 5** podemos ver como la combinación de regioselectividad y estereoselectividad da lugar a un único producto 1,2- disustituido, con disposición *cis* de los sustituyentes debido a la aproximación *endo*.



Esquema 5. Regioselectividad y estereoselectividad

Uno de los aspectos a destacar en la reacción de Diels-Alder es la posibilidad de formación de hasta cuatro centros estereogénicos contiguos en la molécula (**Figura 4**). Es por esto por lo que uno de los principales puntos de atención es el control estereoquímico de la reacción: por un lado, el dominio de la diastereoselectividad *endo/exo* y por otro el de la enantioselectividad de la reacción, de gran utilidad en la síntesis de productos bioactivos.

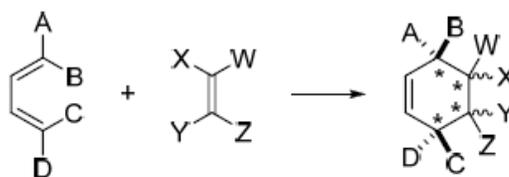


Figura 4. Diastereoselectividad en la reacción Diels-Alder

En 1960 Yates y Eaton iniciaron una revolución en el campo de las reacciones de cicloadición al descubrir que en presencia de un ácido de Lewis éstas se podían desarrollar en condiciones mucho más suaves y también se podía cambiar la diastereoselectividad.⁷ Observaron un factor de aceleración de 10⁵ en la reacción entre el antraceno y el anhídrido maleico en presencia de tricloruro de aluminio. Este descubrimiento inició uno de los mayores avances en el área de la reacción de Diels-Alder: el uso de ácidos de Lewis

⁷ Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, p. 4436

como catalizadores. Los ácidos de Lewis, al coordinarse con grupos carbonilos conjugados enfatizan la disminución de energía del LUMO del dienófilo, provocando un descenso de la energía de activación y, por tanto, acelerando la reacción. La presencia de ácidos de brønsted incrementa la reactividad en la acroleína (**Figura 5**), como el oxazol⁸. Todo esto permite llevar a cabo la reacción en condiciones mucho más suaves.

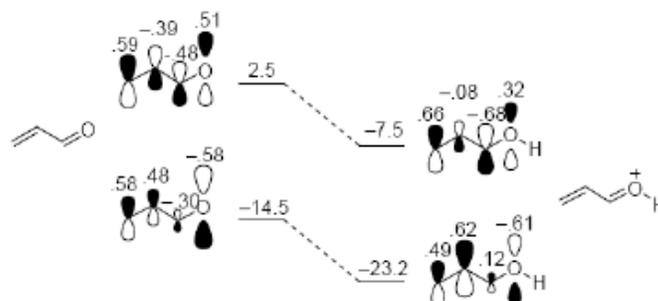


Figura 5. Efecto de la protonación sobre la energía y los coeficientes orbitálicos en la acroleína

Pese a la antigüedad de esta reacción de cicloadición [4+2], todavía hoy se siguen desarrollando nuevas metodologías sintéticas relacionadas con la misma, así como con otros tipos de cicloadiciones tales como las reacciones de tipo hetero-Diels-Alder la que se favorece la formación de compuestos heterocíclicos de 6 miembros o la cicloadiciones [3+2].⁹ Podemos decir pues, que la reacción de Diels-Alder ha tenido, y tiene todavía, un alto impacto en la Química y en la sociedad.

⁸ Suárez-Moreno, G. V., González-Zamora, E., & Méndez, F. Oxazole as an Electron-Deficient Diene in the Diels–Alder Reaction. *Organic Letters*. **2011**, 13(24), p. 6358

⁹ Jørgensen, K. A. *Catalytic Enantioselective Cycloaddition Reactions of Carbonyl Compounds In Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Jørgensen, K. A. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002** b) Francesco, F.; Aldo, T. *The Diels Alder reaction: selected practical methods*; John Wiley and Sons: Chichester; New York, **2002**

4

Antecedentes

4.1. TERMODINÁMICA Y CINÉTICA DE LAS REACCIONES QUÍMICAS

4.1.1. TERMODINÁMICA DE LAS REACCIONES QUÍMICAS

En el estudio de las reacciones químicas hay cuestiones fundamentales que se deben responder como: ¿cuánto producto se formará?, ¿con que rapidez lo hará?, etc., el interés se debe a que se quiere obtener el máximo rendimiento en el producto deseado, tan rápido y eficiente como sea posible.

En la termodinámica la formación de productos se encuentra determinada por la constante de equilibrio, mientras que la cinética química nos habla de la velocidad de la reacción en términos de la constante de velocidad. En general, esperamos que la constante de equilibrio favorezca la formación del producto deseado y que la constante de velocidad de reacción sea lo suficientemente alta para asegurar la formación del producto deseado.

La constante de equilibrio para la reacción 4.111 está dada en términos de las concentraciones de reactivos y productos (4.112).



$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (4.112)$$

Donde K_{eq} es la constante de equilibrio, [A], [B], [C] y [D] son las concentraciones de las especies involucradas en la reacción, y a, b, c y d son los coeficientes estequiométricos. Valores grandes de la constante de equilibrio indican mayor rendimiento en los productos

y valores bajos indican menor rendimiento. La constante de equilibrio K_{eq} se relaciona con las energías libres de Gibbs de reactivos y productos; para una temperatura T determinada se tiene:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln(K_{eq}) \quad (4.113)$$

Donde R es la constante de los gases, T es la temperatura y ΔG° es la diferencia de energía libre de Gibbs entre reactivos y productos. Así mismo la energía libre de Gibbs se relaciona con la entalpía (ΔH° , energías de ruptura y formación de enlace) y entropía (ΔS° , orden o desorden molecular) de la siguiente manera:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (4.114)$$

En la **Figura 6 y 7**, se muestra de manera visual el efecto que tienen los valores de energía libre y entalpía en las reacciones químicas; las reacciones exotérmicas liberan calor y las reacciones endotérmicas necesitan calor.

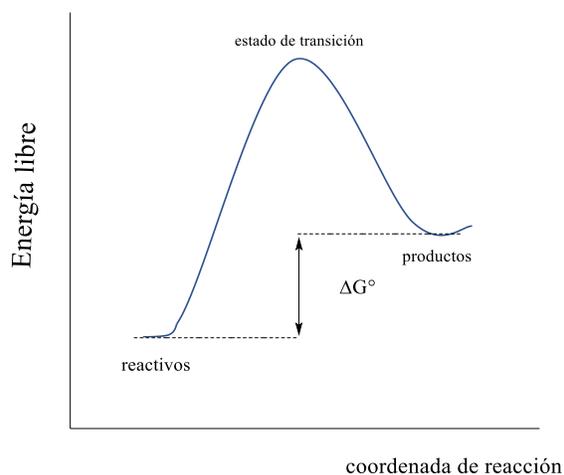
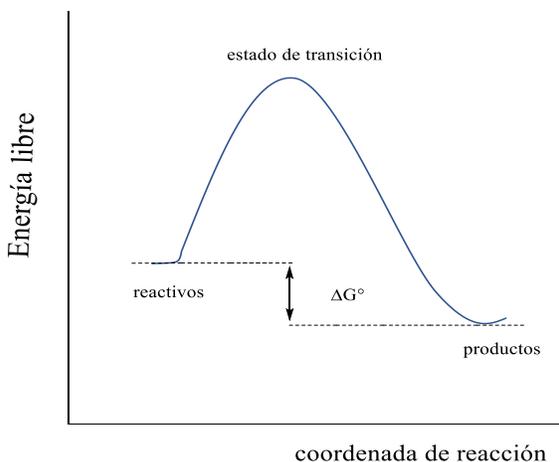


Figura 6. Reacción exotérmica y espontánea **Figura 7.** Reacción endotérmica y no espontánea

$$\Delta H^\circ < 0, \Delta G^\circ < 0$$

$$\Delta H^\circ > 0, \Delta G^\circ > 0$$

A partir de las ecuaciones 4.112 y 4.113 se tiene:

$\Delta G^\circ > 0$, la reacción se desplaza hacia reactivos

$\Delta G^\circ < 0$, la reacción se desplaza hacia productos

$\Delta G^\circ = 0, K_{eq} = 1$

4.1.2. CINÉTICA DE LAS REACCIONES QUÍMICAS

En una reacción química ocurren colisiones entre reactivos a la hora de mezclarse, así como diferentes factores que influyen en la reacción y que estos factores dan como resultado una reacción química, entonces es lógico pensar en que un aumento en las concentraciones de los reactivos aumentará las colisiones entre ellos y la velocidad de cualquier reacción se define como:

$$v = k[\text{reactivos}] \quad (4.121)$$

Donde k es la constante de velocidad, multiplicado por la concentración de los reactivos que se determina experimentalmente.

La constante de velocidad proporciona una medida útil de la velocidad de una reacción química y las unidades dependen del orden de la reacción. Entonces para una

reacción relativamente rápida se asocia a una constante de velocidad grande y al contrario una reacción relativamente lenta se le asocia una constante de velocidad pequeña y la constante de velocidad viene determinada por tres factores: energía de activación, temperatura y factores estéricos.

La *energía de activación* es una barrera que separa a los reactivos de los productos, pasando por un *estado de transición*¹⁰¹¹(TS), que prácticamente es un complejo reactivo donde los reactivos comienzan a interactuar y reaccionar entre ellos, siendo este un estado altamente inestable y con una vida de femtosegundos¹², imposible de aislar. Entonces la E_a es en esencia la energía mínima que necesitan las moléculas para poder reaccionar entre ellas y formar el producto. **Figura 8**

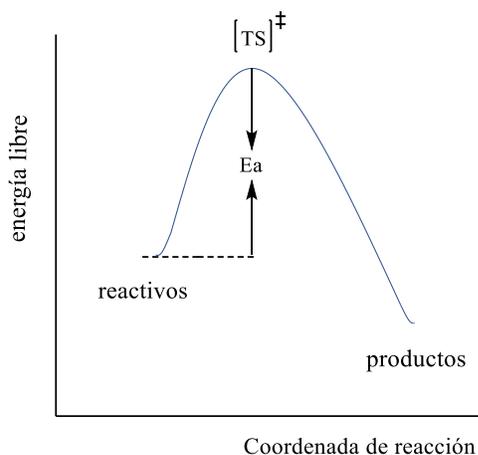


Figura 8. Diagrama de energía que muestra la energía de activación E_a de una reacción

Para llegar a esta energía de activación se requiere de algunos factores para que las moléculas interactúen y uno de ellos es que ciertas moléculas necesitan tener la mínima energía necesaria para poder llevar a cabo la reacción y así el número de moléculas con esta energía dependerá del valor de E_a . Por lo tanto, un valor bajo de E_a dará lugar a una reacción más rápida.

¹⁰ Dewar, M.J., R.S. Pyron, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 10, p. 3098

¹¹ Polanyi, J.C., A.H. Zewail, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 3, p. 119

¹² Zewail, A.H., *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, 24, p. 5660

El segundo factor es la *temperatura*, la velocidad de reacción es sensible a los cambios de *temperatura*, a mayor temperatura, mayor será la energía cinética de las moléculas y por lo tanto mayor será la frecuencia de colisión entre moléculas.

La ecuación que relaciona la energía de activación con la constante de velocidad es la ecuación de Arrhenius¹³ **(4.122)**

$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (4.122)$$

Donde A es un factor de frecuencia, R la constante de los gases y T la temperatura.

La ecuación de Arrhenius señala que existe una relación lineal entre el logaritmo de la constante de velocidad y el recíproco de la temperatura.

La teoría convencional del estado de transición (CTST por sus siglas en inglés)¹⁴ señala la existencia de un complejo inestable llamado “estado de transición” que está en quasi-equilibrio con reactivos y productos **(4.123)**,



En un estado de quasi-equilibrio para el TS, la ecuación **4.113** se escribe como

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln(k_{eq}^\ddagger) \quad (4.124)$$

A partir de la termodinámica estadística y la función de distribución de Maxwell-Boltzmann podemos escribir **4.124**, de la siguiente manera:

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln\left(\frac{kh}{k_B T}\right) \quad (4.125)$$

¹³ Arrhenius: *Z. Physik. Chem.* **1889**, 4, p. 226-248

¹⁴ H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, p. 107-115

Donde k es la constante de velocidad, h es la constante de Planck y k_B es la constante de Boltzmann. Despejando la constante de velocidad tenemos:

$$k = \left(\frac{k_B T}{h}\right) \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (4.126)$$

Las ecuaciones **4.125** y **4.126** se conocen como ecuaciones de Eyring, que relacionan la constante de velocidad con la energía libre de activación. La ecuación de Eyring se puede expresar como:

$$k = \left(\frac{k_B T}{h}\right) \exp\left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \quad (4.127)$$

Para una reacción bimolecular la ecuación **(4.127)** puede reescribirse como:

$$k = e^2 \frac{KT}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (4.128)$$

De esta manera podemos calcular la constante de velocidad de la reacción $A + B \rightleftharpoons [TS^\ddagger]$ y por ende la velocidad.

4.2 ESTUDIO DE LAS REACCIONES PERICICLICAS

En 1968 Woodward y Hoffmann¹⁵ utilizaron la teoría de orbitales moleculares en el estudio de las reacciones pericíclicas, demostrando que en dichas reacciones se conserva la simetría orbital.

¹⁵ Hoffmann, R., R.B. Woodward, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, p. 17-22

Dentro de las reacciones pericíclicas estudiaron reacciones de cicloadición. Encontraron que las reacciones proceden de manera concertada, en un solo paso (**Figura 9**), y lo hacen a través de un estado de transición cíclico. El disolvente no tuvo gran impacto sobre la velocidad o el rendimiento de la reacción.

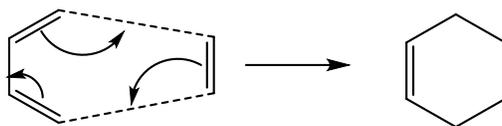


Figura 9. Reacción de cicloadición [4+2] Diels-Alder

4.3 MÉTODOS APROXIMADOS EN MECÁNICA CUÁNTICA: MÉTODO VARIACIONAL Y TEORÍA DE PERTURBACIONES

El estudio de la Química cuántica se centra en resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (**4.31**)¹⁶ :

$$H\Psi = E\Psi \quad (4.31)$$

donde Ψ es la función de onda del sistema, H es el hamiltoniano y E es la energía. Debido a que el problema de resolver las ecuaciones de movimiento de múltiples cuerpos no puede ser resuelto de forma analítica, se utilizan métodos que nos ayudan a generar resultados aproximados y exactos, como son: el principio variacional y la teoría de perturbaciones, para resolver la ecuación **4.31**.

La forma del Hamiltoniano del sistema es la siguiente:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4.32)$$

¹⁶ Dirac, P.A.M., Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, **1929**, 123(792), p. 714-733

donde r_{iA} es la distancia entre cada electrón - núcleo, r_{ij} la distancia entre cada electrón - electrón y R_{AB} la distancia entre cada núcleo - núcleo.

La ecuación **4.32** es la representación del Hamiltoniano para un sistema de M núcleos y N electrones y tiene las contribuciones de energía cinética de los electrones, energía cinética de los núcleos, interacciones repulsivas entre electrones, interacciones atractivas entre núcleos y electrones, y la interacción repulsiva entre núcleos respectivamente.

Para solucionar el Hamiltoniano, la aproximación de Born-Oppenheimer se trabaja con el supuesto de que los electrones se mueven en un campo de núcleos fijos, debido a que los núcleos son mucho más pesados que los electrones, se considera despreciar algunos términos de la ecuación referidos a los núcleos, como el segundo y cuarto término.

Entonces, la ecuación **4.32** queda expresada en la aproximación de Born-Oppenheimer como:

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (4.33)$$

donde se separa el movimiento nuclear del electrónico, pudiéndose tratar a la función de onda como un producto entre componentes electrónicos y nucleares que se resuelven de manera independiente.

El *método variacional* nos permite obtener una aproximación a la energía del estado fundamental del sistema sin resolver la ecuación de Schrödinger. El método variacional está basado en el siguiente teorema:

Dado un sistema cuyo operador Hamiltoniano \hat{H} es independiente del tiempo, y cuyo valor propio de la energía más bajo es E_0 , si φ es cualquier función dependiente de las

coordenadas del sistema, normalizada, que se comporta bien y que satisface las condiciones límite del problema, entonces:

$$\int \varphi^* \hat{H} \varphi d\tau \geq E_0 \quad (4.311)$$

Donde E_0 es la energía del estado fundamental.

El método variacional nos permite calcular un límite superior a la energía del estado fundamental del sistema y que para cualquier función de prueba φ , siempre se cumplirá:

$$E_\varphi \geq E_0 \quad (4.312)$$

Suponiendo que una función fue normalizada, la integral variacional queda:

$$\frac{\int \varphi^* \hat{H} \varphi d\tau}{\int \varphi^* \varphi d\tau} \geq E_0 \quad (4.313)$$

El método variacional lineal también es de gran utilidad en resolver la ecuación de Schrödinger, ya que permiten expresar el problema (minimización de la energía) de forma matricial (4.314) y permiten mejorar la calidad de la aproximación de forma sistemática.

Una función variacional lineal es una combinación lineal de n funciones linealmente independientes f_1, f_2, \dots, f_n :

$$\varphi = c_1 f_1 + c_2 f_2 + \dots + c_n f_n = \sum_{i=1}^n c_i f_i \quad (4.314)$$

donde φ es la función variacional de prueba y los coeficientes c_i son parámetros que se determinan minimizando la integral variacional. Las funciones f_i se llaman funciones de base y deben satisfacer las condiciones límite del problema.

La aplicación del método variacional consiste en:

- 1) Encontrar una función de onda de partida muy aproximada a la real
- 2) Determinar los parámetros a optimizar en la función de onda aproximada
- 3) Encontrar el valor medio de la energía en función de esos parámetros

- 4) Calcular los valores óptimos de los parámetros (minimización de la energía)
- 5) Calcular el valor de la energía usando los parámetros óptimos

La *teoría perturbacional* es una herramienta muy importante en la descripción de sistemas cuánticos reales. A través de la teoría de perturbaciones es posible usar soluciones de Hamiltonianos simples para generar soluciones de sistemas más complejos, tomando como punto de partida a un sistema referencia. El sistema de referencia debe tener alguna semejanza con el caso que se desea estudiar. Se propone un Hamiltoniano \hat{H}^0 que satisface la siguiente ecuación,

$$\hat{H}^0 \Psi^{(0)} = E^{(0)} \Psi^{(0)} \quad (4.315)$$

Suponemos que el hamiltoniano del problema que vamos a resolver \hat{H} (hamiltoniano perturbado) puede expresarse como la suma de un hamiltoniano \hat{H}^0 (con eigenfunciones ($\Psi^{(0)}$) y eigenvalores ($E^{(0)}$) conocidos) y una contribución (perturbación) \hat{H}'

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{H}' \quad (4.316)$$

Tenemos el sistema perturbado

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (4.317)$$

Para calcular la energía del sistema se utiliza la expresión del valor medio

$$E = \frac{\langle \Psi^{(0)} | \hat{H} | \Psi^{(0)} \rangle}{\langle \Psi^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle} \quad (4.318)$$

$$E = \frac{\langle \Psi^{(0)} | \hat{H} | \Psi^{(0)} \rangle}{\langle \Psi^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle} = \frac{\langle \Psi^{(0)} | \hat{H}^0 | \Psi^{(0)} \rangle}{\langle \Psi^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle} + \frac{\langle \Psi^{(0)} | \hat{H}' | \Psi^{(0)} \rangle}{\langle \Psi^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle} = E^{(0)} + E^{perturbación}$$

La teoría de perturbaciones supone que la energía real del sistema difiere de la energía de un sistema más simple, entonces para cualquier nivel de energía $n = i$ se puede escribir la energía como:

$$E_i = E_i^{(0)} + E_i^{(1)} + E_i^{(2)} + \dots$$

Donde $E_i^{(0)}$ es la energía sin perturbar, $E_i^{(1)}$ es la corrección de primer orden de la energía, $E_i^{(2)}$ la corrección de segundo orden y así sucesivamente.

La función de onda real también difiere de la función de onda conocida, entonces escribimos la función de onda como la siguiente expansión:

$$\Psi_i = \Psi_i^{(0)} + \Psi_i^{(1)} + \Psi_i^{(2)} + \dots$$

corrección de primer orden a la función de onda:

$$\Psi_n^{(1)} = \sum_{m \neq n} \frac{\langle \Psi_m^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_n^{(0)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \Psi_m^{(0)} \quad (4.319)$$

La aproximación a la energía de segundo orden es:

$$E_n^{(2)} = \sum_{m \neq n} \frac{|\langle \Psi_m^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_n^{(0)} \rangle|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad (4.3110)$$

4.4 DESCRIPCIÓN DEL ENLACE QUÍMICO: TEORÍA DE ENLACE VALENCIA Y TEORÍA DE ORBITALES MOLECULARES

Después de que Lewis¹⁷ propuso en 1915 que el enlace químico se podía representar en términos de un par electrónico, en 1927 Walter Heitler y Fritz London^{18, 19} desarrollaron la primera aplicación mecano-cuántica para la molécula de hidrógeno, utilizando funciones

¹⁷ Lewis, G.N., *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*. **1923**: Chemical Catalog Company, Incorporated

¹⁸ Heitler, W. and F. London, *Interaction between neutral atoms and homopolar binding according to quantum mechanics*, in *Quantum Chemistry: Classic Scientific Papers*. **2000**, World Scientific. p. 140-155

¹⁹ Heitler, W. and F. London, *Wechselwirkung neutraler Atome und homöopolare Bindung nach der Quantenmechanik*. *Zeitschrift für Physik*, **1927**, *44*, 6, p. 455

de onda de prueba para dar una solución aproximada a la Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo; en la molécula de hidrogeno H_2 *los electrones ocupan orbitales atómicos en los átomos individuales de hidrógeno*. Posteriormente el método fue complementado por J.C. Slater y Linus Pauling,^{20, 21} quienes incluyeron la hibridación como forma de obtener mejores funciones de onda.

Por otra parte, la teoría de orbitales moleculares es desarrollada alternativamente a la teoría de enlace de valencia. Friedrich Hund²² y Robert Mulliken²³ utilizan funciones de onda de prueba para moléculas partiendo de dos fundamentos; el primero denominado campo autoconsistente (SCF por sus siglas en inglés) considera que, *para un electrón cualquiera, su distribución de carga media es exactamente igual a la que se obtiene resolviendo la ecuación de Schrödinger con un campo potencial debido a las cargas del núcleo y al promedio de las cargas de los otros electrones*; el segundo considera que, *cuando un electrón está cerca de un núcleo particular en un sistema molecular, todas las fuerzas que actúan sobre él son debidas a ese núcleo y a los electrones cercanos al mismo*.

A partir de la combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO por sus siglas en inglés),²⁴ se generan los orbitales moleculares, en esta nueva perspectiva los electrones son deslocalizados en toda la molécula y no en orbitales atómicos.

Posteriormente se le acuñó el termino orbitales moleculares de frontera^{25, 26} (FMO, por sus siglas en inglés), al estudio de los orbitales entre dos moléculas; el orbital HOMO de una molécula y el orbital LUMO de otra, que son los orbitales encargados de hacer un traslape y poder llevar a cabo los enlaces en las reacciones químicas. El orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) es el último orbital ocupado de electrones y el orbital

²⁰ Pauling, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 9, p. 3225

²¹ Pauling, L., *Chem. Rev.* **1928**, 5, 2, p. 173

²² Hund, F., *Trans. Faraday Soc.*, **1929**, 25, p. 646

²³ Mulliken, R.S., *Physical Rev.*, **1932**, 40, 1, p. 55

²⁴ Lennard-Jones, J.E., *Trans. Faraday Soc.*, **1929**, 25, p.668

²⁵ Houk, K.N., *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8, 11, p. 361

²⁶ Parr, R.G. and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 14, p. 4049

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) es el primer orbital desocupado de electrones (sin electrones).

4.5 ESTUDIO DE LAS REACCIONES PERICICLICAS A TRAVES DE ORBITALES MOLECULARES

Ya que en los reactivos los átomos se mantienen unidos por electrones de valencia en una cierta disposición. En los productos, los átomos se mantienen unidos por los mismos electrones de valencia, pero con una disposición geométrica diferente. Se produce reorganización electrónica en las zonas de rompimiento y formación de enlaces fundamentalmente, requiriéndose energía para superar la barrera energética que separa casi invariablemente los reactivos de los productos.

La representación de Woodward y Hoffmann es un conjunto de reglas en química orgánica, que predicen la estereoquímica de las reacciones pericíclicas (electrocíclicas, cicloadiciones y sigmatrópicas), basándose en la simetría de los orbitales^{27,28}, y con ellas se predice si van a ocurrir por energía térmica o fotónica.

A partir de los trabajos de Woodward, Hoffmann y Fukui²⁹ sobre la utilidad de los orbitales moleculares de frontera (FMO por sus siglas en inglés)³⁰ se inició una nueva era en la química orgánica, mostrándose la importancia de la mecánica cuántica al predecir el carácter permitido o prohibido de las reacciones pericíclicas.

4.6 TEORIA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD (DFT)

Una vía diferente para encontrar soluciones a la Ecuación de Schrödinger es por medio de la teoría de funcionales de la densidad³¹ (DFT por sus siglas en inglés). La

²⁷ Woodward, R.B. and R. Hoffmann, *The conservation of orbital symmetry*. **2013**: Elsevier

²⁸ Woodward, R.B. and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2, p. 395

²⁹ Fukui, K., Yonezawa, T., & Shingu, H. (1952). A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics*, *20*(4), p. 722-725.

³⁰ Van der Hart, W., J. Mulder, L. Oosterhof, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 16, 5724-5730

³¹ Parr, R.G., *W. Yang Density functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, **1989**, *1*, p. 1989

formulación de los teoremas de Hohenberg y Kohn³² sentó las bases para la teoría de funcionales de la densidad (DFT). En esta teoría se establece que la densidad de probabilidad electrónica se puede utilizar como la variable básica en la mecánica cuántica.

El hecho de utilizar la función de densidad ρ y no la función de onda electrónica ψ para el cálculo de energía es muy interesante, ya que reduce drásticamente el número de variables, de $4N$ se reduce a $3N$, donde N es el número de electrones; cada uno con tres coordenadas y una coordenada de espín.

Hohenberg y Kohn establecieron el teorema de existencia para calcular la energía electrónica como un funcional de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ **(4.61)**, más tarde Kohn y Sham introdujeron los orbitales moleculares³³ al método variacional

$$E = E[\rho] \quad (4.61)$$

Actualmente la DFT es muy importante en la química cuántica computacional debido a que ha producido resultados altamente precisos incluso para sistemas grandes.

4.7 INDICES DE REACTIVIDAD

Existen diversos tipos de índices de reactividad que se utilizan para predecir la reactividad de átomos y moléculas. Podemos dividir los índices en globales y locales; los índices globales sirven para predecir la reactividad de una molécula como un todo y los índices locales sirven para analizar la reactividad en regiones específicas dentro de la molécula.

Cuando una molécula A se acerca a otra molécula B, la molécula B se perturba por un cambio en el potencial externo $v(\mathbf{r})$ y en el número de electrones N . La energía

³² Hohenberg, P. and W. Kohn, *Phys. Rev.*, **1964**, 136, 3B, B864

³³ Sham, W.K., *J. Am. Phys. Soc.*, **1965**, p. 140

involucrada en el cambio de un estado fundamental electrónico a otro se puede expresar como la diferencial total,

$$dE = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_v dN + \int \left(\frac{\delta E}{\delta v(\mathbf{r})}\right)_N \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (4.71)$$

El primer término representa el cambio de la energía con respecto al número de electrones, mientras que el segundo término, la derivada funcional $\left(\frac{\delta E}{\delta v(\mathbf{r})}\right)_N$, representa el cambio de energía cuando el potencial externo cambia de forma infinitesimal en \mathbf{r} . Se demuestra que:

$$\left(\frac{\delta E}{\delta v(\mathbf{r})}\right)_N = \rho(\mathbf{r}) \quad (4.72)$$

Por tal motivo la ecuación 4.71 se puede expresar como:

$$dE = \mu dN + \int \rho(\mathbf{r}) \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (4.73)$$

De este modo se pueden demostrar las siguientes propiedades del sistema, a partir de las ecuaciones de Euler-Lagrange para los estados estacionarios:

$$\mu = \frac{\delta E_v[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = v(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (4.74)$$

De otro modo se tiene que μ es:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(\mathbf{r})} = \mu = -x \quad (4.75)$$

El potencial químico μ de la teoría de funcionales de la densidad mide la tendencia a escapar de una nube electrónica. Es una constante, a través de todo el espacio, para el estado fundamental de un átomo, molécula o sólido. Y se sabe que el potencial químico es

el negativo de la electronegatividad de Pauling y Mulliken³⁴. De modo que podemos calcular la electronegatividad como:

$$\chi = -1/2 (I + A) \quad (4.76)$$

La dureza³⁵ η , mide la resistencia al cambio en una molécula de la densidad electrónica, para especies neutras y cargadas. Se sabe que la derivada de la energía electrónica de un estado basal con respecto al número de electrones es el potencial químico o el negativo de la electronegatividad absoluta. A partir de la segunda derivada tenemos la dureza:

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v \quad (4.77)$$

y mediante la aproximación de diferencias finitas tenemos:

$$\eta = 1/2 (I - A) \quad (4.78)$$

El cálculo de la blandura³⁶ S , viene dada por el inverso de la dureza, para valores bajos en la dureza, hay valores grandes de blandura en las especies:

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (4.79)$$

De la ecuación **4.76**, tenemos que I es el primer potencial de ionización, que es la energía mínima requerida para quitar o apartar un electrón de un átomo o molécula en su

³⁴ Parr, R.G., et al., *J. Chem. Phys.*, **1978**, 68, 8, p. 3801

³⁵ Parr, R.G., R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 26, p. 7512

³⁶ Yang, W., R.G. Parr, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1985**, 82, 20, p. 6723

estado basal, y se calcula por diferencia de energías de la molécula con N-1 electrones, carga +1 (catión) menos la energía de la molécula con N electrones, carga cero (neutra)

$$I = E(N - 1) - E(N) \quad (4.710)$$

A es la afinidad electrónica, que es la tendencia a ceder electrones de una especie a otra y se calcula por diferencia de energías de la molécula con N electrones, carga 0 (neutra) menos la energía de la molécula con N+1 electrones, carga -1 (anión)

$$AE = E(N) - E(N + 1) \quad (4.711)$$

La electrofilia³⁷ ω , es un parámetro de reactividad que se refiere a la energía de estabilización de un sistema electrónico cuando es saturado con electrones provenientes de otra molécula u especie.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4.712)$$

Como se ha señalado anteriormente, las reacciones químicas implican transferencia de carga entre moléculas reactivas. Los sitios activos de una molécula suelen ser lugares donde la adición (o pérdida) de electrones es favorable. Entonces podemos entender a la reactividad química de la siguiente manera y preguntándonos. ¿Cuál es el mejor lugar para agregar un electrón a una molécula?

Los *descriptores locales y/o condensados* de reactividad química se asocian a la selectividad de sitios reactivos en las moléculas, son cantidades que indican cuan reactivo es un punto en el

³⁷ Parr, R.G., L.v. Szentpály, S. Liu, *J. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9, p. 1922

espacio. La función de Fukui es la función que cuantifica las variaciones en la densidad electrónica en cada punto de la molécula mientras el sistema recibe o dona electrones e interactúa con otra molécula. Tomado en cuenta las ecuaciones **4.72**, **4.75** y **4.77**, tenemos:

$$\left(\frac{\delta\mu}{\delta v(r)}\right)_N = \left(\frac{\partial\rho(r)}{\partial N}\right)_v = f(r) \quad (4.713)$$

La función de Fukui **(4.713)**²⁹ de un sistema molecular describe los sitios específicos de la molécula en donde son más propensos los ataques electrofílicos o nucleofílicos³⁸. Una molécula donará carga de las regiones donde $f^+(r)$ es grande cuando es atacada por un reactivo electrofílico y aceptará carga en las regiones donde $f^+(r)$ es grande cuando es atacada por un reactivo nucleofílico³⁹.

$$f^-(r) = \left(\frac{\partial\rho(r)}{\partial N}\right)_v^- \approx \rho_{N_0}(r) - \rho_{N_0-1}(r) \quad (4.714)$$

$$f^+(r) = \left(\frac{\partial\rho(r)}{\partial N}\right)_v^+ \approx \rho_{N_0+1}(r) - \rho_{N_0}(r) \quad (4.715)$$

A nivel atómico se utilizan las funciones de Fukui condensadas **(4.716)** para un ataque electrofílico y **(4.717)** para un ataque nucleofílico y se obtienen a través del análisis de población (en este trabajo se utilizó el análisis de población de Hirshfeld⁴⁰).

$$f_k^- = \left(\frac{\partial q_k}{\partial N}\right)_v^- \approx q_k(N) - q_k(N-1) \quad (4.716)$$

³⁸ Langenaeker, W., P. Geerlings, F. De Proft, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, p. 1793

³⁹ Gázquez, J.L., *J. Mex. Chem.*, **2008**, *52*, *1*, p. 3

⁴⁰ Hirshfeld, F.L., *Theoretica Chim. Acta*, **1977**, *44*, *2*, p. 129

$$f_k^+ = \left(\frac{\partial q_k}{\partial N} \right)_v^+ \approx q_k(N+1) - q_k(N) \quad (4.717)$$

Donde q son las cargas atómicas. La función de peso que definió Hirshfeld para cada átomo en la molécula es:

$$w_i(r) = \rho_i^{at}(r) / \sum_i \rho_i^{at}(r) \quad (4.718)$$

Donde $\rho_i^{at}(r)$ son las densidades electrónicas promediadas esféricamente de los distintos átomos. Entonces la densidad electrónica de un fragmento se define como:

$$\rho_i(r) = W_i(r)\rho^{mol}(r) \quad (4.719)$$

Donde $\rho^{mol}(r)$ es la densidad electrónica molecular.

El principio de igualación de electronegatividades de Sanderson⁴¹ nos permite calcular la energía de transferencia de electrones^{42,43,44} (4.720), y el número de electrones que se transfieren (4.721) en una reacción química.

$$\Delta E = -\frac{1}{2} \frac{(\chi_A - \chi_B)^2}{\eta_A + \eta_B} \quad (4.720)$$

Número de electrones transferidos:

$$\Delta N = \frac{1}{2} \frac{(\chi_A - \chi_B)}{\eta_A + \eta_B} \quad (4.721)$$

⁴¹ Sanderson, R. T. *Science*, **1955**, 121 (3137), p. 207-208.

⁴² Rosokha, S.V., J.K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6, p. 1727

⁴³ Fukuzumi, S., J. Kochi, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 8, p. 1035

⁴⁴ Padmanabhan, J., et al., *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, 7, p. 1358

4.8 PRINCIPIO DE ACIDOS Y BASES DUROS Y BLANDOS (HSAB)

El principio de ácidos y bases duros y blandos, propuesto por Pearson⁴⁵ (HSAB, por sus siglas en inglés), nos dice que los ácidos duros prefieren reaccionar con las bases duras y los ácidos blandos prefieren reaccionar con las bases blandas, por ende, los ácidos y bases duros tendrán poca transferencia de electrones sea de una molécula *A* a una *B* o viceversa y es aplicable a cualquier especie química. Desde el punto de vista molecular, el principio HSAB relaciona las propiedades de los sistemas para predecir su reactividad global y local.^{46,47}

4.9 EFECTO DEL DISOLVENTE IMPLÍCITO EN CÁLCULOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

El uso del disolvente implícito⁴⁸ en cálculos de estructura electrónica es de suma importancia, ya que se sabe en química que la mayoría de las reacciones se lleva a cabo en medio acuoso, pudiendo beneficiar o no el proceso de las reacciones distorsionando la geometría y las propiedades termodinámicas, así como también como las cinéticas⁴⁹. La finalidad del uso del disolvente implícito es tratar de reproducir el medio el cual una reacción se lleva a cabo, ya sea en un laboratorio o no.

La incorporación del disolvente en los cálculos se lleva a cabo por diferentes métodos u modelos. El método empleado para simular el disolvente es el *modelo de disolvente continuo*^{50,51}, el disolvente se modela como un dieléctrico continuo que rodea una cavidad donde está el reactivo y que tiene una constante dieléctrica experimental

⁴⁵ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85(22), p. 3533

⁴⁶ Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1987**, 64(7), p. 561

⁴⁷ Gazquez, J. L., & Mendez, F. *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 17, p. 4591

⁴⁸ Roux, B., T. Simonson. *Biophysical Chemistry*, **1999**, 78, (1-2), p. 1

⁴⁹ Reichardt, C., T. Welton, *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. **2011**: John Wiley & Sons

⁵⁰ Tomasi, J., & Persico, M. *Chemical Reviews*, **1994**, 94, 7, p. 2027

⁵¹ Cramer, C.J., D.G. Truhlar, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 8, p. 2161

establecida a una temperatura y presión definida. Para ello se construye una superficie alrededor del soluto haciendo uso de esferas, donde se coloca una carga puntual, que se interpretan como esferas cuyos radios son los de Van der Waals de los átomos.

Los modelos son aproximados ya que desprecian la estructura del disolvente. El tamaño y forma de la cavidad del soluto influye en el campo de reacción.

4.10 MÉTODOS COMPUTACIONALES PARA CÁLCULOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

La química computacional considera el estudio de los procesos químicos utilizando diversas herramientas de cómputo⁵². El avance en cálculos de química computacional se debe en gran medida al aumento tecnológico del último siglo. La creación de nuevas herramientas y métodos en el área de las ciencias, como la estadística y el tratamiento de datos, entre otras, fue lo que dio lugar a emprender nuevos y mejores algoritmos para el manejo y control de datos.

En química, existen varios programas para el tratamiento de datos, específicamente en la búsqueda de propiedades moleculares a partir de la estructura de las moléculas. Estos programas están basados en mecánica cuántica y mecánica clásica, los algoritmos emplean diferentes métodos para resolver los múltiples problemas de sistemas químicos; los métodos pueden ser ab-initio y semiempíricos. En este trabajo utilizamos el funcional *M062X*^{53, 54} debido a su buen desempeño en cálculos termoquímicos y cinéticos, recomendados por sus desarrolladores⁵⁵ y una función de base *6-311++G(d,p)*.

⁵² Cheng, G.-J., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 5, p. 1706

⁵³ Zhao, Y. and D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 2, p. 157

⁵⁴ Zhao, Y. and D.G. Truhlar, *J. Chem. Theory. Comput.*, **2008**, *4*, 11, p. 1849

Infraestructura

En La química cuántica es necesario hacer una serie de aproximaciones para resolver las ecuaciones matemáticas. El desarrollo e implementación de programas informáticos hace posible resolver dichas ecuaciones.

5.1 HARDWARE UTILIZADO

Los cálculos realizados en la presente tesis se llevaron a cabo en el clúster “Yoltla” del laboratorio de supercómputo y visualización en paralelo (LSVP) de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (UAMI). El clúster Yoltla viene del náhuatl que significa “semillero del conocimiento”. Yoltla cuenta con 6393 núcleos de procesamiento de memoria distribuida de 32 TB, sistema de almacenamiento de 114 TB y sistema operativo Centos Linux, con las siguientes características:

Nodos de gestión (1 nodo maestro y 2 nodos de servicio):

- 2 procesadores Intel Intel (R) Xeon (R) CPU E5-2695 c2 @ 2.40 GHz-
- 96 GB de memoria RAM

188 nodos de cómputo:

- 2 procesadores Intel (R) Xeon (R) CPU E5-2670 v2 @ 2.50GHz
- 64 GB de memoria RAM

58 nodos de cómputo:

- 2 procesadores de Intel (R) Xeon (R) CPU E5-2660 v3 @ 2.60GHz
- 128 GB de memoria RAM

46 nodos de cómputo:

- 2 procesadores Intel (R) Xeon (R) CPU E5-2683 v4 @ 2.10GHz
- 256 GB de memoria RAM

Sistemas de almacenamiento:

- Sistema LUSTRE con capacidad de 114TB

Conexión de alta velocidad:

- Infiniband FDR10/FDR

Manejador de recursos

- SLURM.

5.2 SOFTWARE UTILIZADO

Los programas utilizados son:

- Gaussian View 5.0, utilizado para dibujo y visualización de estructuras químicas en 3D.
- Gaussian 09, utilizado para el cálculo de optimización de estructuras, obtención de energías electrónicas de formación, así como obtención de estructuras de estado de transición, obtención de frecuencias intramoleculares, cálculos termodinámicos de formación, cálculos cinéticos de activación y obtención de distribuciones de carga tipo poblaciones de Hirshfeld tanto en fase gas y fase condensada.

Gaussian 09: Incluye variedad de métodos mecanocuánticos para resolver

sistemas químicos como: semiempíricos, *ab initio* y DFT. Este programa puede caracterizar una molécula (orgánica o inorgánica), a partir de sus propiedades estructurales y energéticas. Es un conjunto de programas de análisis de estructura electrónica capaz de calcular energías y geometrías optimizadas, momentos dipolares, cargas atómicas, superficies de energía potencial, espectros vibracionales de sistemas moleculares, así como espectros RMN. Características tanto de sistemas neutros o con carga y estados excitados, en fase gas o en fase condensada.

Metodología

En este trabajo se estudió un conjunto de 10 reacciones DA de antraceno y *N-p*-fenilmaleimidias substituidas. Entre los substituyentes utilizados se encuentran algunos con carácter electrón-atractor ($-NO_2$, $-Br$, $-Cl$, $-COOH$, $-CF_3$) y otros con carácter electrón-donador ($-NH_2$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-OH$). Como substituyente de referencia se utilizó el $-H$.

Se realizaron cálculos de estructura electrónica en fase gas y fase condensada utilizando tolueno como el disolvente para comprobar si hay un efecto sobresaliente en las reacciones.

El trabajo consistió en determinar y caracterizar las reacciones de DA mediante a) el estudio de la reactividad intrínseca de las especies considerándolas como especies aisladas utilizando los descriptores de DFT y el principio HSAB, y b) el estudio de las trayectorias de reacción utilizando la teoría convencional del estado de transición.

6.1 OBTENCIÓN DE PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Para obtener las propiedades fisicoquímicas (cinéticas y termodinámicas) de los reactivos (antraceno y *N-p*-fenilmaleimidias substituidas), estados de transición, y productos se realizaron cálculo de estructura electrónica al nivel M06-2X/6-311++G(d,p) de teoría en fase gas y solvente (tolueno) utilizando Gaussian09⁵⁵ y el visualizador Gaussian View. El análisis de frecuencias

⁵⁵ Gaussian 09, Revisión A.02, MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, GA Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, BG Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, HP Hratchian, JV Ortiz, AF Izmaylov, JL Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, VG Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, JA Montgomery, Jr., JE Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, JJ Heyd, E. Hermanos, KN Kudin, VN Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, JC Burant, SS Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, JM Millam,

mostró que las estructuras optimizadas fueron mínimos locales para reactivos y productos, mientras que los estados de transición mostraron una frecuencia negativa.

Se analizarán las energías de los orbitales HOMO y LUMO⁵⁶ de los reactivos y las diferencias de energía de dichos orbitales.

6.2 PROPIEDADES GLOBALES Y CONDENSADAS DE LAS MOLÉCULAS

A partir de las geometrías optimizadas de las especies neutras, se obtuvieron las estructuras electrónicas de sus respectivas especies con N-1 electrones (cationes) y N+1 electrones (aniones) en la geometría de las especies neutras (con N electrones). Se calcularon las energías electrónicas de todas las especies y a partir de ellas se obtuvieron los potenciales de ionización, afinidades electrónicas y las propiedades globales (dureza, electronegatividad y electrofilia).

Para conocer los sitios activos de las moléculas a reaccionar con otra se obtuvieron las funciones de Fukui condensadas a partir de las cargas de los átomos utilizando el análisis de poblaciones de Hirshfeld. El principio HSAB^{57, 58, 59, 60, 61} se utilizó para investigar la naturaleza de las interacciones (blando-blando).

El proceso de transferencia de electrones se estudió utilizando el principio de igualación de electronegatividades de Sanderson, se calcularon el número de electrones transferidos y la energía asociada a dicha transferencia.

M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, JW Ochterski, RL Martin, K. Morokuma, O. Farkas, JB Foresman y DJ Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016

⁵⁶ Zhang, G. and C.B. Musgrave, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 8, p. 1554

⁵⁷ Pearson, R.G., *J. Chem. Education.*, **1987**, *64*, 7, p. 561

⁵⁸ Gazquez, J.L., F. Mendez, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 17, p. 4591

⁵⁹ Chattaraj, P.K., H. Lee, R.G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5, p. 1855

⁶⁰ Ho, T.-L. *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 1, p. 1

⁶¹ Chattaraj, P., *J. Physic. Chem. A*, **2001**, *105*, 2, p. 511

6.3 ANALISIS DE REGRESION LINEAL DE LOS VALORES TERMODINÁMICOS Y CINÉTICOS VERSUS VALORES DE DFT Y HSBA

Se llevó a cabo el análisis de regresión lineal entre los parámetros globales de las moléculas versus valores termodinámicos y cinéticos para conocer alguna conexión entre resultados obtenidos en fase gas y fase condensada y el efecto del sustituyente en las reacciones DA.

Objetivos

7.1 OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo el estudio de las reacciones de ciclo-adición Diels-Alder entre el antraceno y las *N-p*-fenilmaleimidias substituidas en fase gas y en fase condensada (tolueno como disolvente) para obtener propiedades termodinámicas y cinéticas de reacción, parámetros de reactividad y sus relaciones lineales.

7.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1) Obtener las estructuras optimizadas de los reactivos (antraceno y *N-p*-fenilmaleimidias substituidas) y productos (D-A cicloaductos) para calcular las propiedades termodinámicas de reacción; entalpia, energía libre de Gibbs, entropía y energía electrónica.

2) Obtener las estructuras optimizadas de los estados de transición para obtener, junto con las estructuras optimizadas de antraceno y *N-p*-fenilmaleimidias substituidas, las propiedades de activacion; Entalpia, Energía libre de Gibbs, entropía y Energía de activación y a su vez el cálculo de las contantes de velocidad de las reacciones.

3) Obtener los parámetros de reactividad locales condensados y globales de las moléculas para conocer la reactividad y el efecto del sustituyente en las reacciones

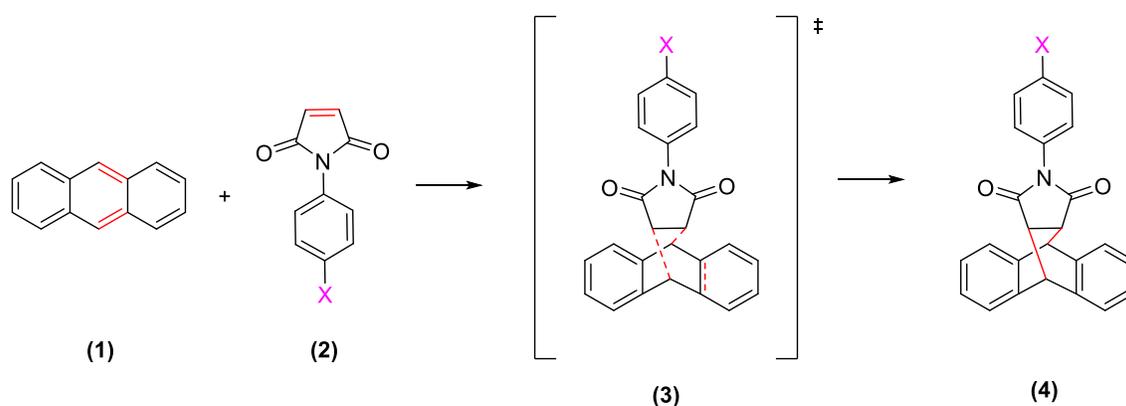
- 4) Obtener los eigenvalores de los orbitales HOMO y LUMO de los reactivos.

- 5) Realizar el análisis de regresión lineal que permita relacionar parámetros termodinámicos y cinéticos contra parámetros de reactividad globales y condensados

- 6) Caracterizar las reacciones DA de acuerdo con los datos obtenidos

Resultados y Discusión

En la **Figura 10** se muestra la reacción de DA estudiada:



X = H, NO₂, NH₂, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃, COOH, CF₃.

Figura 10. Reacción de cicloadición Diels-Alder DA [4+2]

8.1 DATOS CALCULADOS EN FASE GAS Y EN FASE CONDENSADA CON DISOLVENTE TOLUENO

8.1.1 DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LOS ORBITALES FRONTERA HOMO-LUMO

Como primer acercamiento al estudio de las reacciones DA, se procede a analizar los eigenvalores de los orbitales HOMO (ϵ_H) y LUMO (ϵ_L) de las moléculas. En la **tabla 2**, se muestran los eigenvalores de los orbitales HOMO y LUMO para cada molécula, Como se mencionó en el capítulo 3 en las reacciones de demanda normal se transfieren electrones del HOMO del dieno (antraceno) al LUMO del dienófilo (*N-p*-fenilmaleimidias). Se observa que para sustituyentes electrón-atradores (como NO₂) sus valores del GAP ($\Delta\epsilon$) son menos negativos que para los sustituyentes electrón-donadores como NH₂, como la diferencia en el GAP es más

pequeña para aquellas reacciones que utilizan sustituyentes atractores se dice que la reacción esta más favorecida por estos sustituyentes. Por otro lado, para una reacción de demanda inversa de electrones se transfieren electrones del HOMO del dienófilo (*N-p*-fenilmaleimidias) al LUMO del dieno (antraceno); como se observa los valores son más grandes (positivos) que, en las reacciones de demanda normal, ya que en este caso el eigenvalor del orbital LUMO del antraceno está muy alejado del eigenvalor HOMO de las *N-p*-fenilmaleimidias y por lo tanto la reacción no procede en ese sentido.

Tabla 2

Valores de energía para los orbitales HOMO, LUMO de antraceno y N-p-fenilmaleimidias (unidades: au)

<i>Molécula</i>	<i>Demanda normal de electrones</i>			<i>Demanda Inversa de electrones</i>		
	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	<i>DEGAP(H-L)</i>	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	<i>GAP(L-H)</i>
Antraceno	-0.247(-0.249)				-0.044(-0.046)	
mal_NH ₂		-0.065(-0.066)	-0.182(-0.182)	-0.262(-0.265)		0.218(0.219)
mal_OCH ₃		-0.068(-0.068)	-0.179(-0.180)	-0.277(-0.280)		0.233(0.235)
mal_OH		-0.070(-0.069)	-0.177(-0.180)	-0.282(-0.284)		0.238(0.239)
mal_CH ₃		-0.069(-0.069)	-0.178(-0.180)	-0.291(-0.293)		0.247(0.248)
mal_H		-0.071(-0.070)	-0.176(-0.179)	-0.301(-0.303)		0.257(0.258)
mal_Br		-0.077(-0.074)	-0.170(-0.175)	-0.296(-0.298)		0.252(0.252)
mal_Cl		-0.077(-0.074)	-0.170(-0.175)	-0.299(-0.301)		0.255(0.255)
mal_COOH		-0.078(-0.075)	-0.169(-0.173)	-0.312(-0.313)		0.268(0.268)
mal_CF ₃		-0.081(-0.077)	-0.166(-0.172)	-0.319(-0.319)		0.276(0.273)
mal_NO ₂		-0.087(-0.081)	-0.160(-0.168)	-0.328(-0.326)		0.284(0.280)

Nota: Valores entre paréntesis son con solvente Tolueno

De manera general, los resultados con demanda normal de electrones se ven como en la **Figura 11** de la siguiente manera.

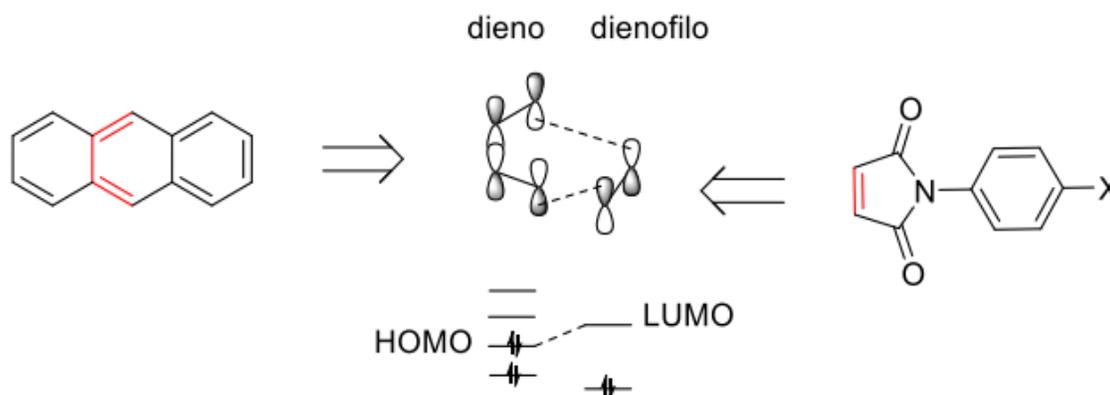


Figura 11. Diagrama de orbitales frontera HOMO-LUMO para la reacción antraceno + N-p-fenilmaleimida

8.1.2 DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA CINÉTICA

El control cinético de las reacciones se define a partir del estado de transición (TS) o complejo activado. Para llegar a él se necesita de una energía necesaria en las moléculas de reactivos, así como otros factores geométricos para que se lleven a cabo las interacciones. Esta barrera energética nos refleja la energía que necesita el *antraceno* y las *N-p-fenilmaleimida* para llevar a cabo la reacción.

Como se observa en la **Tabla 3**, la energía requerida para llegar a dicho estado de transición, (ΔE^\ddagger), se modifica con el cambio de sustituyente que se lleva a cabo en la *N-p-fenilmaleimida*. Los valores de activación nos indican que para sustituyentes electrón-donadores la reacción está más favorecida (valores de energía menores) y para sustituyentes electrón-aceptores la reacción es menos favorecida (valores de energía más altos). (Ver **figura 12**).

Los valores de activación obtenidos en fase gas son menores que los obtenidos en tolueno, y siguen la misma tendencia: son menores para sustituyentes electrón-aceptores y

mayores para sustituyentes electrón- donadores. Las reacciones son endotérmicas, no espontaneas y desfavorecidas por entropía.

Tabla 4

Datos cinéticos de las reacciones DA: antraceno + N-p-fenilmaleimidias → TS (kcal/mol)

<i>Substituyente</i>	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	$T\Delta S^\ddagger$
NH ₂	7.59(8.54)	7.10(8.02)	22.31(23.62)	-15.21(-15.59)
OCH ₃	7.42(8.19)	7.02(7.73)	21.86(23.00)	-14.83(-15.27)
OH	7.19(8.17)	6.69(7.57)	21.93(23.62)	-15.24(-16.05)
CH ₃	7.51(8.23)	6.95(7.61)	22.58(23.90)	-15.63(-16.28)
H	7.24(7.99)	6.75(7.48)	21.89(22.82)	-15.14(-15.34)
Br	6.77(7.46)	6.25(6.99)	21.69(22.22)	-15.44(-15.23)
Cl	6.72(7.50)	6.23(7.02)	21.39(22.27)	-15.16(-15.26)
COOH	6.86(7.62)	6.40(7.12)	21.48(22.31)	-15.08(-15.18)
CF ₃	6.41(7.07)	5.89(6.60)	21.59(21.97)	-15.70(-15.37)
NO ₂	5.87(6.82)	5.44(6.33)	20.39(21.57)	-14.95(-15.24)

Nota: Valores en paréntesis son en solvente Tolueno

Con un segundo análisis en el control cinético de las reacciones se obtuvieron las contantes de velocidad con la ecuación **4.128**, definida en el capítulo 4. Esta ecuación proviene de la teoría del estado de transición de Eiryng y relaciona la velocidad de reacción con la temperatura.

Los valores de las constantes de velocidad de las reacciones: *antraceno + N-p-fenilmaleimidias → TS* como se ven en la **tabla 5**, reflejan que la constante de velocidad aumenta en dirección a los sustituyentes electrón-atractores ($k > 1$) y disminuye en dirección de los sustituyentes electrón-donadores ($k < 1$). Se dice que la velocidad de reacción incrementa en la

dirección de las reacciones que tienen grupos donadores a grupos atrectores de carga. Se observa que los valores en fase gas son mayores a los valores con efecto del solvente.

Tabla 5

*Valores relativos de las constantes de velocidad de la reacción DA:
antraceno + N-p-fenilmaleimidias \rightarrow TS (unidades, s^{-1})*

<i>Reacción DA con Substituyente</i>	<i>valores relativos al substituyente H en fase gas</i>	<i>valores relativos al substituyente H con tolueno</i>
	<i>k</i>	<i>k</i>
NH ₂	0.49	0.26
OCH ₃	1.23	0.81
OH	0.92	0.23
CH ₃	0.27	0.14
H	1.00	1.00
Br	1.33	2.96
Cl	2.31	2.67
COOH	2.09	2.46
CF ₃	1.55	4.51
NO ₂	13.84	8.54

8.1.3 DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA TERMODINÁMICA

En la **tabla 6** se muestran los valores de las propiedades de reacción del sistema Energía electrónica (ΔE), entalpía (ΔH), energía libre de Gibbs (ΔG) y la entropía ($T\Delta S$). Los valores obtenidos sugieren que las reacciones son exotérmicas (liberan calor), espontaneas e impedidas por la entropía. Los datos de las propiedades termodinámicas en fase gas y solvente muestran que no existe tendencia al modificar los sustituyentes en la N-p-fenilmaleimida.

Hasta el momento el análisis de la teoría de orbitales frontera sugiere que las reacciones DA se llevan a cabo mediante transferencia de electrones desde un sistema rico en electrones a uno deficiente de electrones, los sustituyentes electrón-atradores en la *N-p*-fenilmaleimida generaran el menor gap de energía HOMO-LUMO. El estudio de las trayectorias de reacción utilizando la teoría convencional del estado de transición confirma el resultado: las velocidades de reacción serán mayores a medida que pasamos de sustituyentes electrón-donadores a sustituyentes electrón-atradores. La **figura 13**, representa el diagrama de las reacciones DA para los sustituyentes NO₂ y NH₂.

Tabla 6

Valores termodinámicos de las reacciones DA: antraceno + N-p-fenilmaleimidias → aducto (kcal/mol)

<i>Substituyente</i>	ΔE°	ΔH°	ΔG°	$T\Delta S^\circ$
NH ₂	-33.80(-33.44)	-34.61(-34.23)	-19.18(-18.91)	-15.43(-15.32)
OCH ₃	-34.05(-33.58)	-34.79(-34.37)	-19.59(-19.17)	-15.20(-15.20)
OH	-33.86(-33.61)	-34.66(-34.42)	-19.21(-19.11)	-15.45(-15.30)
CH ₃	-33.45(-33.43)	-34.33(-34.28)	-18.46(-18.69)	-15.86(-15.59)
H	-33.70(-33.57)	-34.48(-34.32)	-19.17(-19.17)	-15.31(-15.15)
Br	-33.67(-33.43)	-34.43(-34.18)	-19.47(-18.99)	-14.96(-15.20)
Cl	-33.73(-33.51)	-34.48(-34.26)	-19.69(-19.12)	-14.78(-15.14)
COOH	-33.48(-33.93)	-34.26(-33.73)	-19.14(-18.52)	-15.13(-15.21)
CF ₃	-33.58(-33.37)	-34.39(-34.13)	-18.84(-18.73)	-15.55(-15.40)
NO ₂	-33.86(-33.06)	-34.65(-33.86)	-19.33(-18.55)	-15.32(-15.31)

Nota: Valores con tolueno entre paréntesis

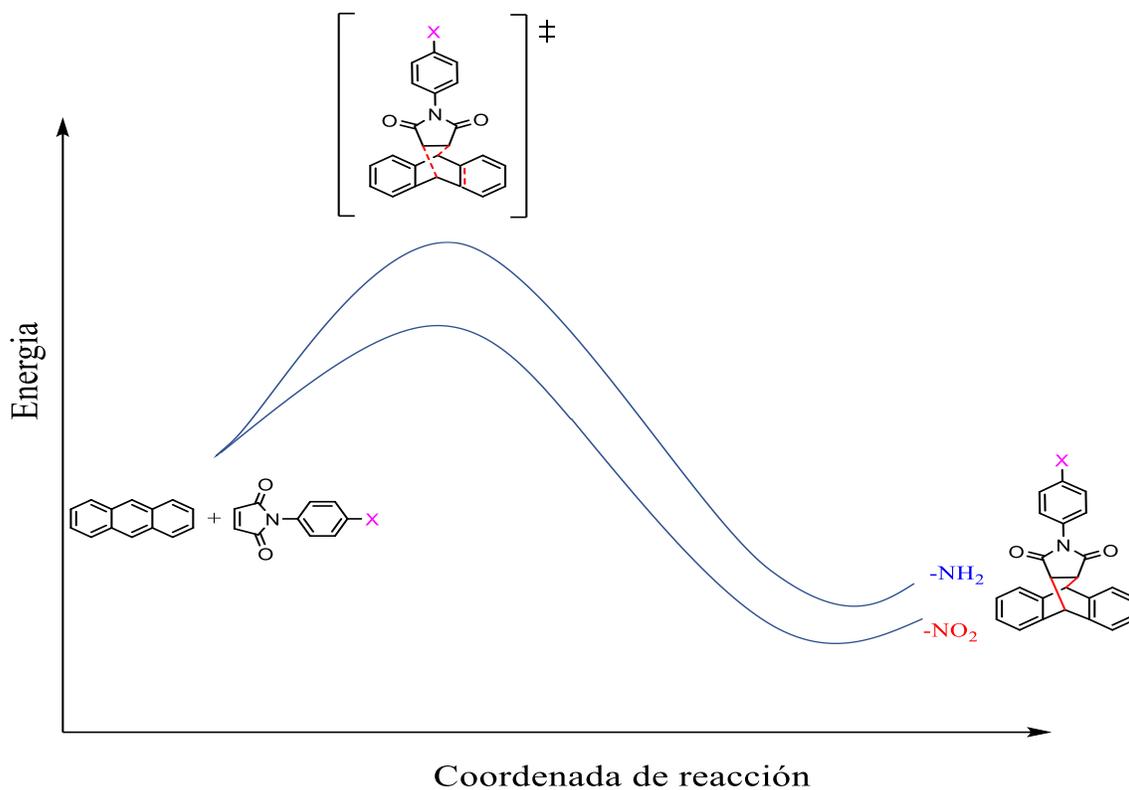


Figura 13. Diagrama de energía de las reacciones DA

El análisis siguiente consiste en estudiar el proceso de transferencia electrónica en las reacciones de DA a partir de la reactividad intrínseca del antraceno y la *N-p*-fenilmaleimida considerándolas como especies aisladas en estado basal utilizando los descriptores de DFT y el principio HSAB.

8.1.4 DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD Y EL PRINCIPIO HSAB

Los resultados basados en la teoría de funcionales de la densidad, como se explicó en el capítulo 4, la densidad electrónica es la que contiene toda la información necesaria para describir un sistema en su estado basal y los índices de reactividad permiten evaluar la selectividad global y condensada de los sitios atómicos de las moléculas en una reacción química.

8.1.4.1 PARÁMETROS GLOBALES DE REACTIVIDAD

En la **Tabla 7** se presentan los valores en fase gas y condensada de los índices de reactividad global electronegatividad, dureza, electrofilia, del antraceno y las *N-p*-fenilmaleimidias, también se presentan los valores de numero de electrones transferidos y su energía asociada. Se calcularon con las siguientes ecuaciones:

La dureza se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$\eta = 1/2(I - A)$$

Los resultados obtenidos implican que la dureza crece desde sustituyentes donadores de carga hacia atractores de carga, lo cual indica que las *N-p*-fenilmaleimidias que se resisten más al cambio electrónico son aquellas con carácter electrón-atractor.

La electronegatividad calculada de acuerdo con la ecuación:

$$\chi = -1/2(I + A)$$

Los resultados obtenidos muestran la medida de la tendencia que tienen los electrones a escapar de un sistema y aumenta desde las *N-p*-fenilmaleimidias con sustituyentes donadores hasta los sustituyentes atractores

El análisis de la electrofilia está dado por la ecuación:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

En los resultados obtenidos la electrofilia incrementa desde las *N-p*-fenilmaleimidias con sustituyentes donadores de electrones a los atractores de electrones. Esta propiedad relaciona la electronegatividad y la dureza de las moléculas y es una propiedad que nos dice que tanto un sistema es susceptible a tener más electrones o no.

Los electrones transferidos de un sistema a otro se calcularon con la ecuación:

$$\Delta N = \frac{1}{2} \frac{(\chi_A - \chi_B)}{\eta_A + \eta_B}$$

Los resultados obtenidos muestran que la cantidad de electrones transferidos es mayor en las *N-p*-fenilmaleimidias con sustituyentes con carácter electrón-atractor que con electrón-donadores lo que indica un mejor rendimiento en el flujo electrónico de la molécula.

La energía de electrones transferidos se calculó con la ecuación:

$$\Delta E = -\frac{1}{2} \frac{(\chi_A - \chi_B)^2}{\eta_A + \eta_B}$$

Los resultados de la energía asociada a los electrones transferidos incrementan para las *N-p*-fenilmaleimidias con carácter electrón-atractor y disminuye con las de carácter electrón-donante. Debido al mayor flujo de electrones transferidos.

Los resultados en fase gas como en disolvente siguen la misma tendencia con pequeñas diferencias entre los valores de las fases.

Tabla 7*Parámetros de reactividad de antraceno y las N-p-fenilmaleimidias substituidas.*

Molécula/ N- <i>p</i> - fenilmaleimida substituida	Electronegatividad (eV)	Dureza (eV)	Electrofilia (eV)	Número de electrones transferidos (au)	Energía de transferencia de electrones (eV)
Antraceno	3.97(4.00)	3.42(2.53)	2.31(3.16)	0(0)	0(0)
NH ₂	4.39(4.49)	3.01(2.42)	3.21(4.17)	0.033(0.050)	-0.014(-0.024)
OCH ₃	4.65(4.73)	3.19(2.60)	3.38(4.30)	0.051(0.071)	-0.035(-0.051)
OH	4.75(4.80)	3.27(2.66)	3.45(4.34)	0.058(0.077)	-0.045(-0.062)
CH ₃	4.85(4.91)	3.39(2.77)	3.47(4.35)	0.065(0.086)	-0.057(-0.078)
H	5.03(5.07)	3.53(2.89)	3.59(4.44)	0.076(0.098)	-0.081(-0.105)
Br	5.09(5.08)	3.38(2.79)	3.84(4.62)	0.082(0.101)	-0.092(-0.110)
Cl	5.10(5.10)	3.41(2.82)	3.81(4.61)	0.083(0.102)	-0.093(-0.112)
COOH	5.29(5.28)	3.52(2.95)	3.98(4.71)	0.095(0.116)	-0.126(-0.148)
CF ₃	5.42(5.37)	3.59(3.02)	4.10(4.78)	0.103(0.124)	-0.150(-0.169)
NO ₂	5.64(5.52)	3.62(3.05)	4.39(5.00)	0.119(0.136)	-0.198(-0.206)

*Nota: valores con tolueno en paréntesis***8.1.4.2 PARÁMETROS ATÓMICOS Y CONDENSADOS DE REACTIVIDAD**

A continuación, se muestran los datos de reactividad atómica condensada de las *N-p*-fenilmaleimidias y antraceno. Como se explicó en el capítulo 4, las funciones de Fukui condensadas nos permiten conocer que átomos en la molécula son más propensos a recibir un ataque electrofílico (f_k^-) en el antraceno o un ataque nucleofílico (f_l^+) en la *N-p*-fenilmaleimida. Las funciones condensadas se obtuvieron utilizando las cargas atómicas de Hirshfeld. Así mismo se calculó la contribución de la blandura y electrofilia atómicas a partir de las funciones de Fukui.

Esto se llevó a cabo multiplicando cada propiedad global que se mencionó antes con la función de Fukui. En las **Tablas 8 y 9** se presentan los valores para los átomos C1 y C2 de antraceno y C3 y C4 de cada *N-p*-fenilmaleimida sustituida.

En los resultados observamos que valores de f_l^+ incrementan desde los átomos donde el sustituyente en la *N-p*-fenilmaleimida es atractor hacia los donadores de electrones. Esto sugiere que en efecto en los átomos C3 y C4 se llevara a cabo un ataque nucleofílico a partir de C1 y C2 del antraceno y que la reactividad de los átomos incrementa en las moléculas con sustituyentes con carácter electrón-atractor.

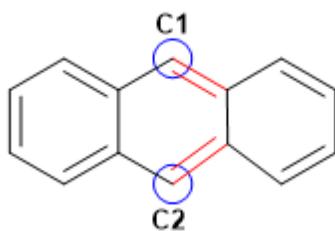
Los resultados de la electrofilia condensada muestran que en átomos donde el sustituyente en la *N-p*-fenilmaleimida es de carácter electrón-atractor, la electrofilia es mayor. A diferencia de los resultados en C1 y C2 del antraceno que cede los electrones y por ende la electrofilia es menor que en las *N-p*-fenilmaleimidias.

Así mismo, se tiene la blandura condensada s_l^- de las *N-p*-fenilmaleimida, crece desde átomos con carácter electrón-atractor en el sustituyente hacia átomos con carácter electrón-donante en el sustituyente. La interacción blando-blando se da en la diferencia entre s_k^- y s_l^+ de los átomos C1, C2 con C3, C4. Se observa que la diferencia en blandura es menor en las moléculas antraceno y *N-p*-fenilmaleimida con sustituyente atractor y mayor en antraceno y *N-p*-fenilmaleimida con sustituyente donador.

El principio local de ácidos y bases duros y blandos señala que la interacción ocurrirá entre aquellos átomos que tengan los mismos valores atómicos de blandura o muy cercanos. De acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\Delta s = (s^-C1 - s^+C3)^2 + (s^-C2 - s^+C4)^2$$

La **Tabla 9** muestra que los valores más cercanos de la blandura local condensada se encontraron para las interacciones entre los sustituyentes electrón-atractor que para los sustituyentes electrón-donador en las *N-p*-fenilmaleimidias substituidas, lo que sugiere que estas cicloadiciones procederían favorablemente para sustituyentes electrón-atractor.



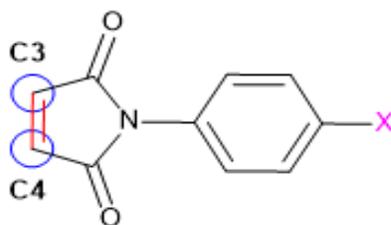
Antraceno

Tabla 8

Parámetros atómicos y condensados de Antraceno. unidades (ua)

Átomo	f_k^-	ω_k^-	S_k^-
C1	0.089(0.094)	0.206(0.297)	0.026(0.037)
C2	0.089(0.094)	0.206(0.297)	0.026(0.037)

Valores en solvente tolueno en paréntesis



N-p-fenilmaleimida

Tabla 9

Parámetros condensados de N-p-fenilmaleimidias substituidas unidades (ua)

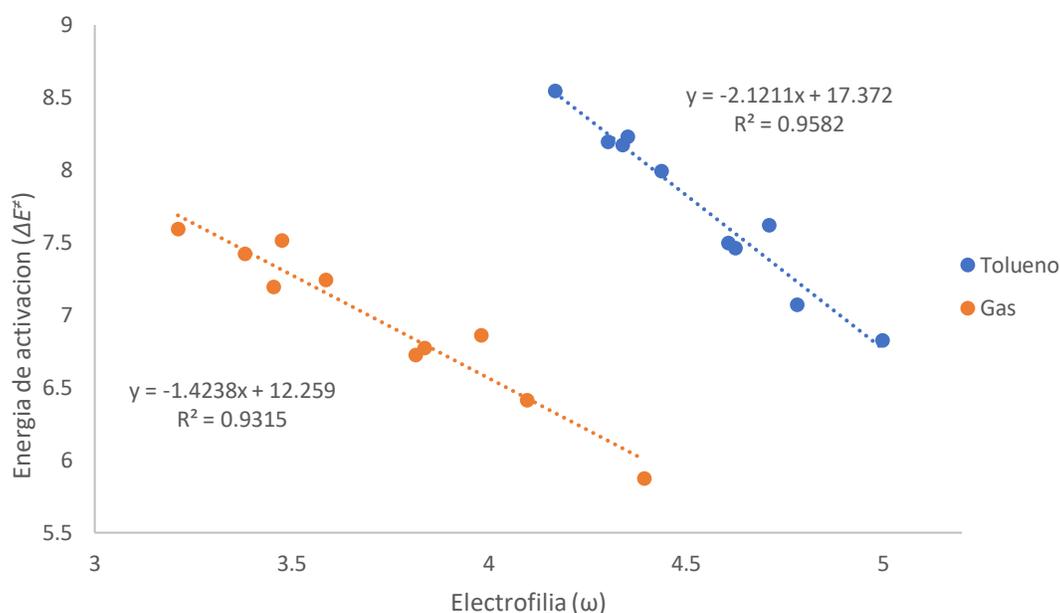
<i>Substituyente</i> <i>X</i>	<i>átomos</i>	f_l^+	ω_l^+	s_l^+	$\Delta \underline{s}$
NH ₂	C3	0.132(0.138)	0.425(0.435)	0.044(0.054)	0.000648(0.001568)
	C4	0.132(0.138)	0.425(0.435)	0.044(0.054)	0.000648(0.001568)
OCH ₃	C3	0.132(0.137)	0.446(0.435)	0.041(0.054)	0.000450(0.001568)
	C4	0.132(0.137)	0.446(0.435)	0.041(0.054)	0.000450(0.001568)
OH	C3	0.132(0.138)	0.456(0.435)	0.040(0.054)	0.000392(0.001568)
	C4	0.132(0.138)	0.456(0.435)	0.040(0.054)	0.000392(0.001568)
CH ₃	C3	0.132(0.137)	0.458(0.597)	0.039(0.049)	0.000338(0.001058)
	C4	0.132(0.137)	0.458(0.597)	0.039(0.049)	0.000338(0.001058)
H	C3	0.132(0.137)	0.473(0.607)	0.037(0.047)	0.000242(0.000882)
	C4	0.132(0.137)	0.473(0.607)	0.037(0.047)	0.000242(0.000882)
Br	C3	0.130(0.136)	0.500(0.628)	0.038(0.049)	0.000288(0.001058)
	C4	0.130(0.136)	0.500(0.628)	0.038(0.049)	0.000288(0.001058)
Cl	C3	0.131(0.136)	0.499(0.627)	0.038(0.048)	0.000288(0.000968)
	C4	0.131(0.136)	0.499(0.627)	0.038(0.048)	0.000288(0.000968)
COOH	C3	0.130(0.135)	0.516(0.636)	0.037(0.046)	0.000242(0.000800)
	C4	0.130(0.135)	0.516(0.636)	0.037(0.046)	0.000242(0.000800)
CF ₃	C3	0.130(0.135)	0.533(0.648)	0.036(0.045)	0.000200(0.000722)
	C4	0.130(0.135)	0.533(0.648)	0.036(0.045)	0.000200(0.000722)
NO ₂	C3	0.129(0.134)	0.565(0.670)	0.035(0.044)	0.000162(0.000648)
	C4	0.129(0.134)	0.565(0.670)	0.035(0.044)	0.000162(0.000648)

Valores con solvente implícito tolueno en paréntesis

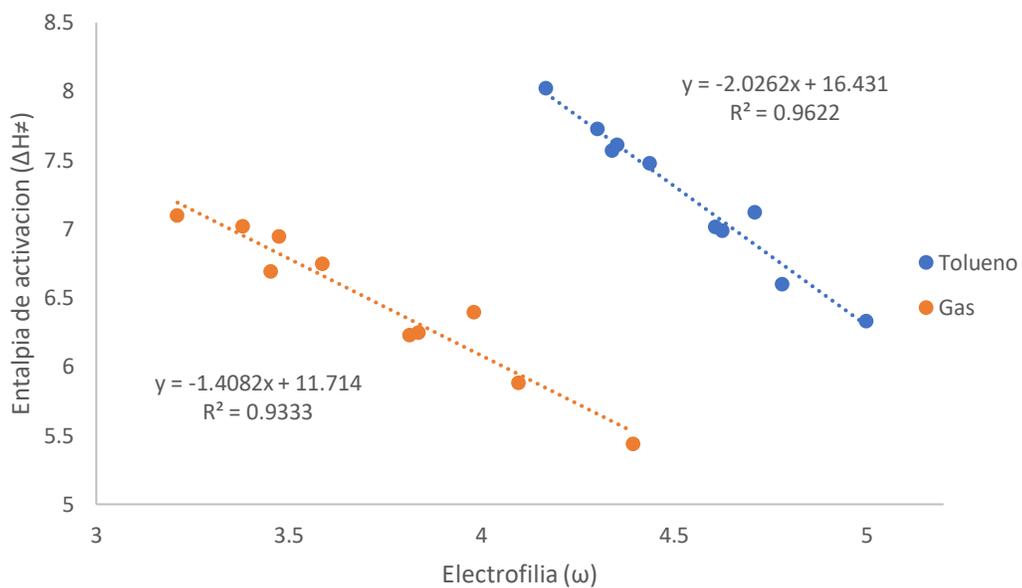
8.1.5 RELACIONES LINEALES ENTRE VALORES TERMODINÁMICOS Y CINÉTICOS CONTRA VALORES DE DFT Y HSBS

Para examinar el efecto del sustituyente en la *N-p*-fenilmaleimida en la reacción DA con antraceno se realizó el análisis de regresión lineal entre los parámetros cinéticos, termodinámicos y los índices de reactividad DFT (**gráficas 1, 2, 3 y 4**), como se observa en los gráficos, datos en color anaranjado son en fase gas y en color azul con solvente tolueno. Termodinámicamente, el análisis de regresión lineal no muestra correlación con ningún parámetro de reactividad, es decir, no se observa tendencia con el efecto del sustituyente. En la cinética, el análisis de regresión lineal sí muestra correlación de la energía de activación y entalpía de activación con la electrofilia y la energía de transferencia de electrones $R^2 = (0.93, 0.95)$, $(0.93, 0.96)$, $(0.87, 0.89)$ y $(0.89, 0.91)$ respectivamente.

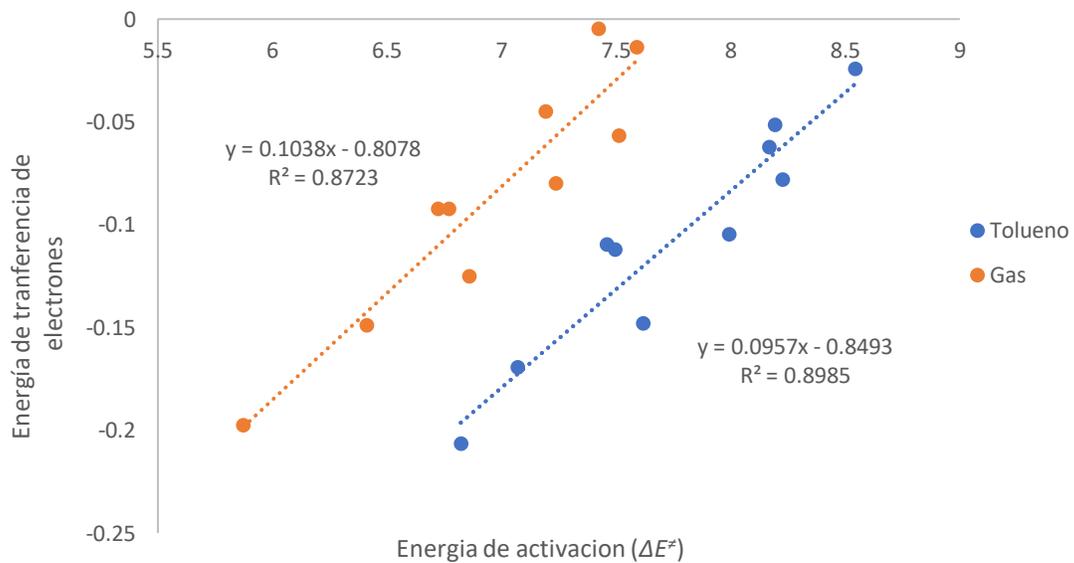
Cabe mencionar que el uso de solvente implícito implica una mayor electrofilia en las moléculas y una mayor entalpía y energía de activación, así mismo, mejora la regresión lineal entre las diferentes moléculas, pero los resultados son similares y en la misma tendencia que en fase gas.



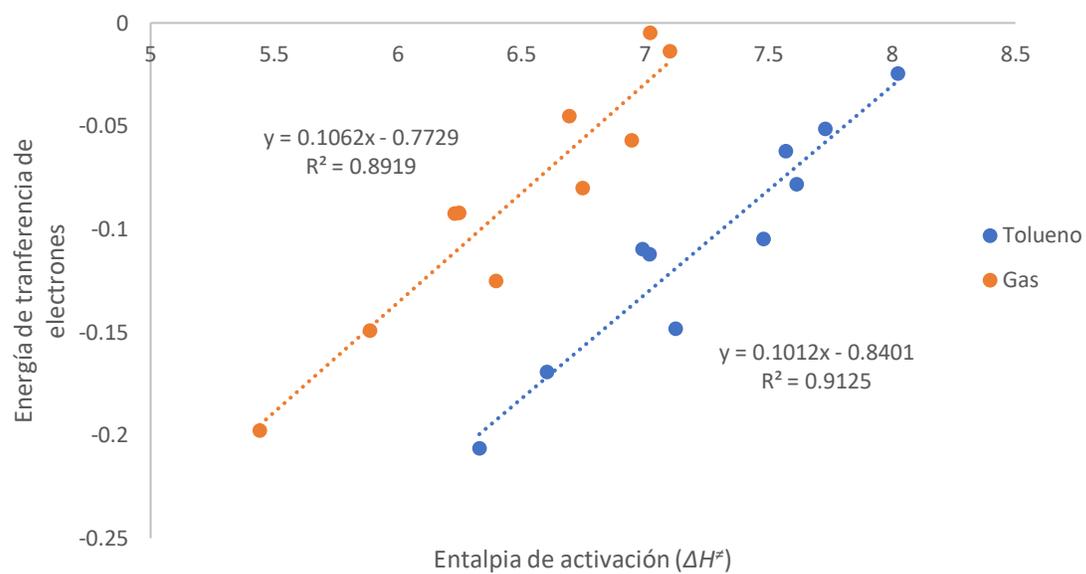
Gráfica 1. Energía de activación (kcal/mol) vs electrofilia (eV)



Gráfica 2. Entalpia de activación (kcal/mol) vs electrofilia (eV)



Gráfica 3. Energía de transferencia de electrones (eV) vs energía de activación (kcal/mol)



Gráfica 4. Energía de transferencia de electrones (eV) vs entalpia de activación (kcal/mol)

Conclusiones y perspectivas

Conclusiones

Hasta el momento se trabajó con las reacciones DA en fase gas y en fase condensada con solvente implícito, se analizaron las reacciones desde el punto de vista cinético y termodinámico. Los parámetros DFT proporcionan una descripción cuantitativa de la reactividad de las especies químicas tomando en cuenta las características globales y atómicas de las moléculas. Sobre los resultados teóricos en fase gas y con solvente, obtenidos anteriormente, se puede decir que en la medida que la electronegatividad y la electrofilia aumentan en la *N-p*-fenilmaleimida sustituida, desde los sustituyentes electrodonadores hasta los electroattractores, la energía de activación disminuye, incrementando entonces la velocidad de la reacción.

Desde el punto de vista de los orbitales moleculares HOMO-LUMO las reacciones DA dependen de la transferencia de electrones y están caracterizadas mediante la cinética, ya que a medida que incrementa la electrofilia y electronegatividad de la *N-p*-fenilmaleimida sustituida, disminuye la energía y entalpía de activación de la reacción con antraceno, incrementándose la energía de transferencia de electrones, entonces al cambiar un sustituyente atractor o donador en la *N-p*-fenilmaleimida favorecerá o no la transferencia de electrones, favoreciendo así la reacción.

Perspectivas

Obtenidos los resultados, se espera que los resultados termodinámicos como cinéticos se comporten de la misma manera, es decir que si una propiedad como la energía de activación disminuye la energía libre de reacción también lo haga (hacia valores

negativos) como se esperaba ya que se trabajó con los mismos reactivos, realizados en el laboratorio y que mostraron buenos rendimientos respecto a *N-p*-fenilmaleimidias sustituidas con grupos electrón-atradores, a diferencia que con sustituyentes electrón-donadores donde la reacción era más complicada.

Por eso el estudio es interesante ya que se muestra claro que la cinética es la encargada de determinar las reacciones y la formación del punto crítico como lo es el estado de transición, independiente de los sustituyentes utilizados.

El siguiente paso en estudios posteriores será realizar las reacciones pertinentes con disolventes eutécticos, que en principio era el objetivo de este trabajo y por cuestiones de pandemia no se pudieron realizar.

El uso de disolventes eutécticos por sus buenas propiedades amigables con el medio ambiente, iban a hacer el medio de reacción de la reacción DA y verificar que efectivamente se estuviera formando producto para compararlo con los resultados experimentales ya establecidos y resultados provenientes de la teoría con el uso de dinámica molecular. Concluyendo si pueden ser una opción para sustituir los disolventes orgánicos en estas reacciones.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00110

Matrícula: 2193801831

Estudio de las reacciones de cicloadición Diels-Alder de antraceno y N -p -fenilmaleimidas substituidas.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 2 del mes de diciembre del año 2022 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JUVENCIO ROBLÈS GARCIA
DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA
DR. EDUARDO GONZALEZ ZAMORA



EDUARDO SANTIAGO SOTELO
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: EDUARDO SANTIAGO SOTELO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

- Aprobar -

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

DR. JUVENCIO ROBLES GARCIA

VOCAL

DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA

SECRETARIO

DR. EDUARDO GONZALEZ ZAMORA