



Casa abierta al tiempo

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA

Efectos del sustituyente y del disolvente en la reactividad química de  
las especies del equilibrio tautomérico ceto-enol.

Tesis que presenta la M. en C. (Química) Nelly Ma. de la Paz González Rivas

Para la obtención del grado de Doctor en Ciencias (Química)

Asesor Dr. José Andrés Cedillo Ortiz

# Contenido

<b>1. Introducción</b>	1
1.1 Aniones	2
1.2. Efecto del sustituyente	3
1.3. Efecto del disolvente	4
1.4. Fundamento teórico	6
<b>2. Planteamiento del problema</b>	13
2.1. Objetivos	14
2.1.1. Objetivos generales	14
2.1.2. Objetivos particulares	14
2.2. Metodología	15
2.2.1. Representación gráfica de propiedades locales	17
2.3.1. Desarrollo del tema	19
2.3.1 Aniones enolato	19
2.3.2 Efecto del sustituyente	22
2.3.3 Efecto del disolvente	23
<b>3. Estimación de afinidades electrónicas en aniones estables e inestables</b>	27
3.1 Resultados	27
3.1.1. Aniones estables	27
3.1.3 Aniones inestables	32
<b>4. Efecto del sustituyente en la reactividad de las <math>\beta</math>-dicetonas</b>	41
4.1 Resultados	41
4.1.1. Análisis conformacional del malonaldehído	42
4.1.2. Tautomerismo de las $\beta$ -dicetonas	46
4.1.3. Parámetros de reactividad de las $\beta$ -dicetonas	49
4.1.4. Estimación de las constantes de acidez de las $\beta$ -dicetonas	53
<b>5. Efecto del disolvente en las barreras de activación dentro del equilibrio tautomérico ceto-enol</b>	59
5.1.1. Modelo de disolvente continuo	60
5.1.2. Modelo de disolvente explícito	61
5.1.3. Análisis de la reactividad de los complejos	68

<b>6. Conclusiones y perspectivas</b>	<b>77</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>81</b>
<b>Apéndice 1</b>	<b>87</b>
<b>Apéndice 2</b>	<b>89</b>
<b>Apéndice 3</b>	<b>91</b>

## ***1. Introducción***

La migración de un hidrógeno o un grupo funcional, acompañado de manera concomitante con el rearrreglo de los enlaces dentro de una molécula, es conocida como tautomerismo. Por ejemplo, la transformación de un compuesto carbonílico en uno enólico, es conocida como tautomería ceto-enol. Debido a la importancia de este tipo de transformaciones y su relativa simplicidad, el mecanismo de esta reacción ha sido objeto de una gran cantidad de estudios desde el punto de vista teórico y experimental.<sup>(1)</sup>

Numerosos hechos experimentales han sido demostrados usando métodos espectroscópicos. Por ejemplo, para el caso de los compuestos 1,3-dicarbonílicos se sabe que, en fase gas, para el etil acetoacetato hay 43% del tautómero enólico. Sin embargo, en presencia, de un disolvente, esta cantidad disminuye y se hace más pequeña conforme la polaridad del disolvente aumenta. Este tipo de determinaciones se hacen con la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>(2)</sup> Es importante mencionar que aún cuando la investigación experimental permite llevar a cabo este tipo de observaciones es necesario que todas ellas cuenten con un sustento que las explique a nivel molecular, y es aquí en donde la química teórica entra en acción. Existen diversos enfoques desde los cuales se pueden explicar los hechos experimentales. Uno de ellos, y que ha adquirido una gran importancia en años recientes, es el uso de los índices de reactividad enclavados en la teoría de funcionales de la densidad. Numerosas investigaciones han demostrado que estos índices pueden ayudar a explicar diversas observaciones experimentales.<sup>(3)</sup>

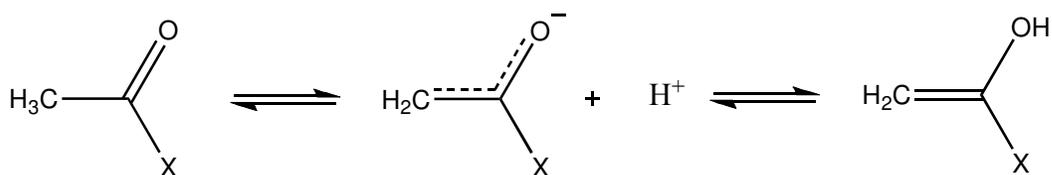
Algunos efectos estudiados, pero que aun no son totalmente comprendidos, son la consecuencia del cambio de un sustituyente en la reactividad química de las especies y, aún menos comprendido, el resultado de la presencia de disolventes en la misma reactividad de éstos. Sobre todo porque los modelos que

existen actualmente no toman en cuenta factores como la hidrólisis en donde el disolvente no solo es un medio, si no que forma parte activa dentro del mecanismo de reacción. Por lo tanto, en la presente tesis se analiza el efecto del sustituyente en la reactividad química de algunos sistemas que presentan tautomería ceto-enol, enfocándose en compuestos 1,3-dicarbonílicos, en los cuales se tienen dos grupos con propiedades electrónicas diferentes. También se analiza el efecto del disolvente en los sistemas acetilo simples, empezando desde modelos de disolvente continuo hasta llegar a usar el disolvente explícito.

Sin embargo, debido a que muchos de los índices de reactividad de la teoría de funcionales de la densidad dependen de las propiedades del anión, es muy importante garantizar que su estructura electrónica esté bien descrita. La primera parte de esta investigación consiste en el análisis y la determinación de un método para el cálculo de sus propiedades, con el objetivo de tener una descripción confiable de los índices de reactividad que se usan para las familias de moléculas de interés.

### ***1.1. Aniones***

Los aniones son muy importantes dentro de la química orgánica, éstos son especies nucleofílicas que pueden atacar a carbonos deficientes de electrones para formar enlaces C-C. En particular los aniones enolato han sido propuestos como intermediarios estables en diferentes tipos de reacciones llevadas a cabo en disolución. Tradicionalmente su estabilidad se atribuye a los efectos de resonancia que permite la deslocalización de la carga negativa dentro de la molécula. Además los enolatos son más estables en disolventes polares, ya que éstos estabilizan más a las especies iónicas. Estos compuestos pueden verse como la base conjugada tanto de un compuesto carbonilo como de un enol.<sup>(4)</sup>



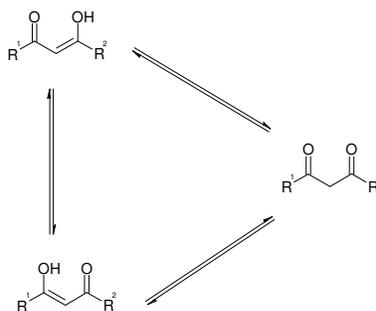
En la naturaleza existen dos tipos de aniones, los estables y los inestables. Los aniones estables tienen afinidad electrónica positiva, por lo que estos aniones son más estables que la especie neutra. Los aniones inestables son especies metaestables, con tiempo de vida media aproximada de  $10^{-12}$  s, y su afinidad electrónica es negativa.<sup>(5)</sup>

## 1.2. Efecto del sustituyente

Las propiedades de una familia de moléculas orgánicas dependen en gran medida del efecto del grupo sustituyente. Este efecto puede ser definido de manera simple como el cambio que presenta un compuesto, en ciertas propiedades químicas o físicas, dependiendo de la naturaleza electrónica y de la posición de un grupo funcional dentro de la estructura molecular.<sup>(4)</sup> La presencia de sustituyentes dentro de una estructura molecular genera propiedades químicas y físicas muy interesantes comparadas con el compuesto padre, por ejemplo diferencias en reactividad, cambios en propiedades conformacionales, modificación en la estabilidad energética, etc.<sup>(4)</sup> En el equilibrio tautomérico ceto-enol, los sustituyentes electroattractores desplazan el equilibrio hacia el tautómero ceto, por el contrario los electrodonadores lo llevan hacia el enol.<sup>(6)</sup> Aunque el efecto del sustituyente ha sido investigado durante muchos años,<sup>(7)</sup> aún no se comprende totalmente, por lo que es necesario realizar investigaciones más profundas sobre este tipo de sistemas químicos.

Un tema de interés es el estudio de sistemas con más de un sustituyente. El modelo más simple es con dos grupos, de hecho se tienen tres posibilidades

distintas de arreglo de los grupos: electrodonador/electrodonador, electrodonador/electroaceptor y electroaceptor/electroaceptor. Un estudio de sistemas en estos tres arreglos permitiría discernir cual es el efecto de la naturaleza del sustituyente en las propiedades moleculares. Por ejemplo, analizar si en el caso de que los dos grupos tienen las mismas características estos se potencian por sinergia o entran en competencia y alguno predomina, o bien, si cuando son de naturaleza diferente, éstos entran en competencia. Un modelo interesante de estudio son las  $\beta$ -dicetonas, debido a que tienen dentro de su estructura dos sustituyentes y dos centros reactivos. Adicionalmente, estos compuestos presentan un equilibrio tautomérico ceto-enol muy interesante, debido a la presencia de dos tautómeros enólicos posibles,<sup>(8, 9)</sup> ver esquema 1.1 Existe evidencia experimental que indica que la estabilidad de los tautómeros ceto y enol depende fuertemente de la naturaleza de los sustituyentes unidos directamente a los grupos carbonilo.<sup>(6)</sup> El equilibrio entre estos tautómeros ha sido estudiado por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Con esta técnica se han determinado constantes de equilibrio y constantes de velocidad para el equilibrio tautomérico.<sup>(6)</sup>



Esquema 1.1

### 1.3. Efecto del disolvente

Las propiedades de una molécula se ven particularmente afectadas por el ambiente que las rodea. El ambiente juega un papel muy importante en la determinación de las propiedades y reactividad en las fases condensadas. En general un disolvente es definido como una sustancia capaz de disolver a otras

sustancias.<sup>(4, 10)</sup> Desde un punto de vista microscópico existe un conjunto de interacciones entre el soluto y el disolvente, además de un cambio en las interacciones de las moléculas del disolvente en la vecindad del soluto. De tal forma que para entender el efecto del disolvente hay que tratar de determinar la estructura adoptada por el disolvente alrededor del soluto.<sup>(10)</sup> Un ejemplo de un disolvente es el agua, que es el componente más abundante en los seres vivos y, por lo tanto, es el mejor disolvente en procesos biológicos. Además, como es bien sabido, muchas reacciones químicas se llevan a cabo en disolución, por lo que la presencia de un disolvente, particularmente un disolvente polar, puede estabilizar la carga dentro de una molécula.<sup>(4, 10)</sup> Debido a este efecto de solvatación pueden ocurrir cambios electrónicos en el soluto que se reflejan tanto en la energía como en la densidad electrónica y en las propiedades asociadas a ésta. Además, como consecuencia del medio ambiente, también las reacciones se ven afectadas, por ejemplo, en una reacción en disolución todas las especies están solvatadas, tanto los reactivos como los productos, e incluso el estado de transición.<sup>(4)</sup> Por esta razón la elección correcta de un disolvente para llevar a cabo una reacción es de suma importancia, ya que es un factor muy relevante en la velocidad de la reacción e incluso puede contribuir para que no se lleve a cabo la transformación deseada. <sup>(4)</sup>

Un ejemplo concreto es el equilibrio tautomérico ceto-enol, en donde la presencia de un disolvente ayuda a que la transformación se lleve a cabo fácilmente, debido a que disminuyen las barreras de activación comparadas con las calculadas en fase gas.<sup>(1, 11)</sup> En este caso, el disolvente puede estabilizar más a alguno de los tautómeros. Datos teóricos y experimentales muestran que los disolventes polares desplazan el equilibrio tautomérico hacia el tautómero más polar y este efecto puede ser lo suficientemente grande como para cambiar las propiedades intrínsecas del tautómero.<sup>(2, 10)</sup> Es importante mencionar que el equilibrio tautomérico se encuentra entre los más importantes en química, ya que está involucrado en diversos procesos químicos y biológicos. En particular, los equilibrios ceto-enol e imina-enamina juegan un papel fundamental en numerosos

mecanismos de reacciones orgánicas, procesos biológicos y mecanismos enzimáticos. (4)

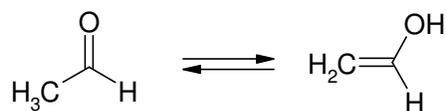


Figura 1.1 Equilibrio tautomérico

Otro ejemplo son las reacciones en donde se forman especies iónicas, en este caso el disolvente debe ser altamente polar para favorecer su estabilidad. Un ejemplo en concreto son las reacciones  $\text{S}_{\text{N}}2$  las cuales presentan un mejor rendimiento en disolventes poco polares. (4)

Así, desde el punto de vista molecular, el disolvente altera las propiedades del soluto y los estudios a nivel molecular permiten analizar este efecto. En este sentido, los métodos teóricos permiten el estudio de la estructura electrónica en átomos y moléculas, tanto aisladas (gas diluido) como en presencia de un medio. En particular, la teoría de funcionales de la densidad permite identificar como se modifican las propiedades electrónicas debido a la presencia del sustituyente con la ayuda de los parámetros de reactividad definidos en este marco y así tratar de dar una explicación a la influencia del sustituyente en una familia de moléculas.

#### **1.4 Fundamento teórico.**

La Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) es una representación alternativa de la mecánica cuántica que utiliza a la densidad electrónica,  $\rho(r)$ , como base para describir las propiedades de un sistema, ya sea un átomo, una molécula o un sólido.

La TFD está basada en los teoremas Hohenberg y Kohn<sup>(12)</sup>. El primer teorema establece que la energía electrónica del estado basal de un sistema es un funcional de la densidad de electrones y puede escribirse como,

$$E[\rho(r)] = F[\rho(r)] + \int \rho(r)v(r)dr ,$$

en donde  $F[\rho(r)]$  es un funcional universal de la densidad, el cual incluye a la energía cinética y la repulsión electrónica, y  $v(r)$  es el potencial externo a los electrones, que se genera a partir de los núcleos del sistema y los posibles campos externos. El funcional  $F[\rho(r)]$  resulta ser independiente del potencial externo, y solamente depende de la densidad. El segundo teorema demuestra que la densidad del estado basal ( $\rho_0$ ) minimiza la ecuación previa. Por lo tanto, el valor mínimo de  $E[\rho(r)]$  es la energía del estado basal,  $E_0 = E[\rho_0]$ . En este sentido la propuesta de Hohenberg y Kohn (HK) permite obtener el valor exacto de la energía de un sistema si se llega a conocer la forma explícita del funcional universal. Además se obtiene la densidad electrónica del estado fundamental y, por medio de ésta, todas las propiedades moleculares del sistema. Desafortunadamente HK no indican como es el funcional universal.

Posteriormente Kohn y Sham (KS)<sup>(13)</sup> propusieron el uso de orbitales para calcular  $\rho_0$  y  $E_0$ . Este método consiste en incluir un sistema de referencia ficticio (s) de  $N$  electrones no interactuantes que se mueven en un potencial externo,  $v_s(r)$ , tal que la densidad del estado fundamental del sistema de referencia sea igual a la densidad del estado fundamental del sistema real,  $\rho_0$ . Con base en esta idea, el funcional universal puede ser escrito de la siguiente forma

$$F[\rho] = T_s + J[\rho] + E_{xc}[\rho],$$

en donde  $J[\rho]$  representa la energía de interacción coulombica, definida como

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho'(r)}{|r-r'|} drdr' ,$$

la energía cinética del sistema de referencia tiene la forma

$$T_s = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle.$$

y el último término de la ecuación es llamado el funcional de intercambio y correlación, que tiene la forma

$$E_{XC}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_s[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]).$$

El funcional de la energía de intercambio y correlación  $E_{XC}$  contiene la parte no clásica de la interacción electrónica y una parte de la energía cinética de los electrones del sistema real, es decir es la parte que no está incluida al considerar al sistema de referencia. Para poder llevar a cabo un cálculo representativo es necesario contar con una buena aproximación del funcional de intercambio y correlación,  $E_{XC}$ .

Haciendo uso del funcional universal y mediante la propuesta de Kohn y Sham, la energía de un sistema se puede escribir como

$$E = T_s + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] + \int \rho(r)v(r)dr.$$

La densidad del sistema de partículas no interactuantes se expresa en términos del conjunto de orbitales  $\{\phi_i(r)\}$  (orbitales de KS),

$$\rho_s(r) = \sum_i |\phi_i(r)|^2 = \rho_0(r).$$

Utilizando los orbitales de KS y tomando la restricción de ortonormalidad de los orbitales la minimización de la energía lleva a un conjunto de ecuaciones de la forma

$$\left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(r) \right) \phi_i(r) = \varepsilon_i \phi_i(r),$$

en donde el potencial del sistema ficticio resulta ser

$$v_s(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r),$$

en donde  $v_{xc}(r)$  es el potencial de intercambio y correlación que se define como

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(r)}.$$

La relevancia del método de KS consiste en transformar a un problema de muchas partículas en un conjunto de ecuaciones para una partícula, similar al método de Hartree Fock.<sup>(14)</sup> A diferencia del método de Hartree Fock en el esquema de KS se considera explícitamente a la correlación electrónica.

El modelo de Kohn y Sham, en principio, es exacto pero desafortunadamente el funcional de intercambio y correlación es desconocido. Actualmente se cuenta con varias aproximaciones para este funcional y a continuación se muestran algunas de las más comunes.

La aproximación local (LDA) aproxima al funcional de intercambio y correlación de la forma <sup>(15)</sup>

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr,$$

en donde  $\varepsilon_{XC}$  es la energía de intercambio y correlación de un gas de electrones con densidad electrónica  $\rho$ . La aproximación local es ampliamente utilizada ya que ofrece parámetros geométricos y energías de reacción razonables, comparados con los datos experimentales. Sin embargo, este funcional normalmente subestima las distancias de enlace, y por lo tanto, sobrestima las energías de enlace. Además no es adecuado para el cálculo de energías de ionización de átomos y moléculas debido a que proporciona errores alrededor de 10-20%.<sup>(16)</sup>

En la aproximación por gradientes (GGA),<sup>(17)</sup> el funcional de intercambio y correlación depende tanto de la densidad como de su gradiente, para tratar de mejorar la descripción de la energía. Este tipo de funcionales da buenos resultados de la energética de los sistemas, al comparar con datos experimentales, presentando errores entre de 5-7 kcal/mol.<sup>(18)</sup>

Otro tipo de funcionales son los llamados híbridos, los cuales surgen de la combinación de las aproximaciones LDA y GGA junto con la energía de intercambio de Hartree Fock. En la actualidad el funcional híbrido B3LYP<sup>(19)</sup> es uno de los más utilizados. Estos funcionales en promedio dan errores de 2-3 kcal/mol en valores de la energía de reacción, con respecto a valores experimentales.<sup>(15)</sup>

Otro tipo de funcionales son los meta-GGA, los cuales dependen de la densidad electrónica, de su gradiente y de la densidad de la energía cinética de los orbitales de KS para su construcción. Estos funcionales reproducen energías de atomización con una buena precisión, además de ser adecuados para la descripción en sistemas sólidos.<sup>(20)</sup>

En este sentido, la TFD permite el estudio de la estructura electrónica en átomos y moléculas. La TFD ha propuesto varios descriptores de reactividad global y local, los cuales permiten analizar y predecir el comportamiento de un sistema. Los parámetros globales describen la reactividad química de un sistema como un todo. El potencial químico,<sup>(21)</sup> la afinidad electrónica<sup>(21)</sup> y la electrofilia<sup>(22)</sup> son algunos de estos parámetros. Los descriptores locales describen la reactividad o selectividad en un sitio particular en el sistema, ya que en una molécula pueden existir sitios con diferente comportamiento químico.

El criterio de reactividad local más evidente en la TFD es la densidad electrónica  $\rho(r)$ .<sup>(21)</sup> Otra propiedad local es la función de Fukui,<sup>(23)</sup> definida como

$$f(r) = \left[ \frac{\partial \rho}{\partial N} \right]_{v(r)}.$$

Este índice de reactividad es útil porque permite cuantificar la variación de la densidad de cada sitio de la molécula cuando el sistema recibe o dona electrones. Consecuentemente se tiene dos índices,<sup>(21)</sup> los cuales están relacionados con el concepto de la derivada por la derecha y la izquierda. Por lo tanto, cuando el sistema recibe electrones se tiene la función de Fukui aceptora,  $f^+(r)$ , y cuando el sistema cede electrones se tiene la función de Fukui donadora,  $f^-(r)$ ,

$$f^+(r) = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^+ \approx (\rho_{\text{anión}} - \rho_{\text{neutro}}),$$

$$f^-(r) = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^- \approx (\rho_{\text{neutro}} - \rho_{\text{catión}}).$$

Un sistema molecular está formado por electrones y núcleos. En la aproximación de Born y Oppenheimer, los núcleos se consideran un conjunto de cargas puntuales fijas, mientras que los electrones están descritos por una distribución continua, la densidad electrónica. Por lo tanto el potencial electrostático molecular,  $\Phi(r)$ ,<sup>(24)</sup> tiene la forma

$$\Phi(r) = \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_{\alpha}}{|R_{\alpha} - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr'$$

Esta cantidad es un parámetro de tipo local que permite identificar las regiones del sistema que presentan acumulación de carga negativa o positiva.

Considerando lo anteriormente expuesto la TFD es una herramienta muy importante para el análisis de la reactividad química de un sistema. El uso de parámetros de reactividad química enclavados en la TFD permite describir los cambios que ocurren en un sistema molecular, debido a la presencia del disolvente y el efecto del sustituyente.



## *2. Planteamiento*

En este trabajo se estudia el efecto del disolvente y del sustituyente en algunas especies químicas. Dado que para el análisis de los cambios inducidos por el disolvente y el cambio de sustituyente se usan parámetros de reactividad, y éstos requieren del conocimiento de la estructura electrónica del anión, primero se revisan los problemas que se presentan en estas especies cargadas.

La primera parte de este trabajo consiste en el análisis de una serie de aniones estables e inestables, con la finalidad de contar con una metodología que permita tener una mejor descripción del anión, lo cual nos llevaría a tener una representación confiable de los parámetros de reactividad.

Posteriormente se analiza el efecto que tiene un sustituyente en las propiedades químicas de compuestos bifuncionales, como las  $\beta$ -dicetonas. El uso de parámetros de reactividad ayudará a elucidar los cambios en el comportamiento químico de estos sistemas. Mediante los parámetros globales podremos analizar el efecto del sustituyente sobre la molécula como un todo. Pero como se sabe, dentro de las moléculas existen sitios o regiones con comportamientos químicos diferentes, para describir este cambio en el comportamiento químico se hace uso de parámetros locales.

Adicionalmente, se estudia el efecto que tiene el disolvente en algunas reacciones químicas, específicamente en el equilibrio tautomérico ceto-enol. En este caso se examina el cambio en las barreras de activación, así como el cambio en su reactividad química, debido a la presencia del disolvente.

## 2.1 Objetivos

### 2.1.1. *Objetivos generales*

1. Proponer una metodología para obtener una estructura electrónica confiable de los aniones inestables.
2. Estudiar el cambio en la reactividad de algunas moléculas bifuncionales debido a la presencia de diferentes sustituyentes.
3. Describir el efecto que tiene el disolvente en la transferencia de protón del equilibrio tautomérico ceto-enol.

### 2.1.2. *Objetivos particulares*

Para tener una metodología que sea adecuada en la descripción de los aniones se tienen los siguientes objetivos.

- Analizar afinidades electrónicas en aniones estables y comparar con valores experimentales.
- Examinar el efecto de la base en el cálculo de afinidades electrónicas.
- Analizar afinidades electrónicas en aniones inestables haciendo uso de la alternativa de Szarka *et al.*<sup>(25)</sup>
- Estudiar algunos parámetros de reactividad que requieren de las propiedades del anión, tal como la función de Fukui aceptora o nucleofílica ( $f^+$ ).

Para describir el efecto que tiene el sustituyente en compuestos que presentan tautomería, se proponen los objetivos siguientes.

- Analizar el cambio en la estabilidad de los tautómeros y la barrera de activación de las  $\beta$ -dicetonas sustituidas.

- Estudiar parámetros de reactividad química de estos sistemas, incluyendo aquellos que dependen de las propiedades del anión, tal como la función de Fukui aceptora o nucleofílica( $f^+$ ).

Para describir el efecto que tiene el disolvente en la transferencia de protón en el equilibrio tautomérico ceto-enol, se proponen los siguientes objetivos.

- Analizar el cambio en la barrera de activación del equilibrio ceto-enol cuando se utiliza un modelo de disolvente continuo.
- Estudiar la solvatación de tautómeros por medio de la formación de complejos con una y dos moléculas de agua.
- Analizar los cambios de la reactividad química dentro de los complejos con una y dos moléculas de agua.

## ***2.2. Metodología.***

En un trabajo previo<sup>(11)</sup> se estudiaron sistemas que presentan equilibrio tautomérico, específicamente en aquellos en que un protón se desplaza de un sitio a otro. La primera etapa consistió en elegir una metodología adecuada para describir este tipo de equilibrio, es decir, un estudio de calibración. Para esta calibración se eligieron tres reacciones con moléculas pequeñas en las que se presenta la transferencia intramolecular de un protón. Este estudio consiste en hacer la optimización de geometrías para puntos relevantes de la trayectoria de reacción, junto con un análisis de frecuencias para verificar que los estados estacionarios se encuentren en el mínimo y que el estado de transición sea un punto de silla. Con los resultados obtenidos, se calculan las energías de reacción y activación. Algunos parámetros geométricos se comparan con datos teóricos o experimentales reportados en la literatura. El estudio incluye diferentes métodos de la DFT, así como diferentes conjuntos de base.<sup>(26)</sup> Este procedimiento permitió seleccionar una metodología para analizar la energética y las propiedades reactivas

de las moléculas involucradas en este tipo de equilibrios. En dicho estudio se concluye que el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-311++g(3df,3pd), es la combinación más adecuada para describir sistemas que presentan equilibrio tautomérico por migración de protón.

Para llevar a cabo el análisis de la estructura electrónica de las especies involucradas en este trabajo se utiliza el programa NWChem 5.0,<sup>(27)</sup> con el modelo computacional B3LYP/ 6-311++g(3df,3pd).

A lo largo de este trabajo, los cálculos de optimización de geometría de reactivos, productos y estados de transición son seguidos del análisis de frecuencias correspondiente para asegurar que los estados estacionarios para el reactivo y el producto sean un mínimo y el estado de transición corresponda a un punto de silla.

El estudio del efecto del disolvente mediante el modelo continuo de solvatación puede ser abordado por diferentes aproximaciones. Sin embargo en este trabajo se elige el modelo propuesto por Klamt A. *et al* llamado COSMO (“COnductor-like Screening MOdel”)<sup>(28)</sup>, el cual está parametrizado para proporcionar buenos valores de la energía libre de solvatación en especies neutras y cargadas.<sup>(28b)</sup>

Los parámetros de reactividad local se utilizan para analizar el cambio en las propiedades reactivas en distintos sitios de la molécula. Para el cálculo de la función de Fukui donadora o electrofílica  $f^-$ <sup>(21)</sup> se usa la aproximación de diferencias finitas  $f^- = \rho_{neutro} - \rho_{catión}$ . Esta aproximación también se utiliza para el cálculo de la función de Fukui aceptora,  $f^+$ ,<sup>(21)</sup>  $f^+ = \rho_{anión} - \rho_{neutro}$ . Para evaluar estos parámetros de reactividad se realiza el cálculo de un solo punto para el catión y el anión correspondientes.

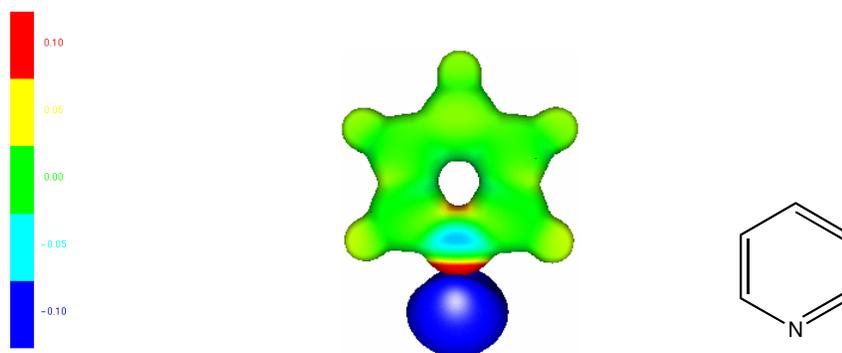
El potencial electrostático molecular se evalúa como la suma de las contribuciones de la carga electrónica y de los núcleos. La densidad y el potencial electrostático se evalúan en una malla tridimensional para su visualización.

$$\Phi(r_1) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha} e}{r_{1\alpha}} - e \iiint \frac{\rho(x_2, y_2, z_2)}{r_{12}} dx_2 dy_2 dz_2.$$

### ***2.2.1. Representación gráfica de propiedades locales.***

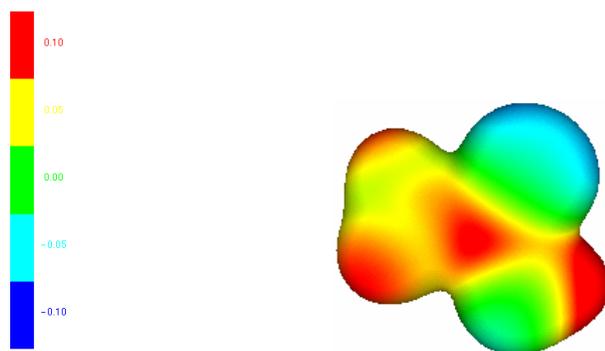
Una forma de analizar la función de Fukui es mediante una representación gráfica. La función de Fukui se proyecta sobre una isosuperficie del potencial electrostático (con valor positivo de 0.3 ua), con la cual se puede identificar claramente a cada átomo de la molécula. Para las moléculas neutras esta isosuperficie se asemeja a una superficie formada con radios covalentes. De esta manera, es posible localizar los sitios de la molécula en donde la función de Fukui tiene los valores más grandes. La figura 2.1 muestra la función de Fukui donadora para la piridina, el color rojo representa el valor máximo en la escala (0.015) y el color azul el valor mínimo (-0.015).

También se analiza el potencial electrostático molecular para identificar las regiones negativas y positivas de la molécula. En particular, los valores negativos del potencial electrostático representan las regiones en donde existe mayor acumulación de electrones. Su representación gráfica también se muestra en la figura 2.1, en la cual el lóbulo azul oscuro representa zona en donde el potencial electrostático toma un valor negativo, en este caso -0.04 ua.



**Figura 2.1.** Función de Fukui proyectado sobre una superficie molecular calculada con el potencial electrostático. Lóbulo azul oscuro en una isosuperficie del potencial electrostático

Adicionalmente, para este estudio, el potencial electrostático molecular se proyecta sobre una isosuperficie de la densidad y se hace un análisis del efecto de del sustituyente en la distribución de carga de las moléculas. Con este esquema de visualización, en la figura 2.2, el color azul representa la parte más negativa del potencial electrostático, mientras que el rojo la parte más positiva. El color verde está asociado con zonas ligeramente negativas, mientras que el amarillo representa sitios ligeramente positivos.



**Figura 2.2.** Potencial electrostático sobre una isosuperficie de la densidad para el ácido acético.

### 2.2.2 Modelos de solvatación.

Para modelar el efecto del disolvente, en este trabajo se utiliza el modelo continuo COSMO,<sup>(28)</sup> el cual consiste en modelar el disolvente como un dieléctrico con características conductoras. Para llevar a cabo esta fase se realizan cálculos de

un solo punto para las estructuras previamente optimizadas en fase gas.<sup>(11)</sup> La segunda parte consiste en modelar al disolvente de manera explícita, es decir, se van agregando moléculas de agua al soluto. Así, se generan complejos con una y dos moléculas de agua para cada especie involucrada en el equilibrio. Se realizan cálculos de optimización de geometría de los complejos con una y dos moléculas de agua para todas las especies involucradas, tal como el reactivo, estado de transición y producto.

## 2.3 Desarrollo del problema

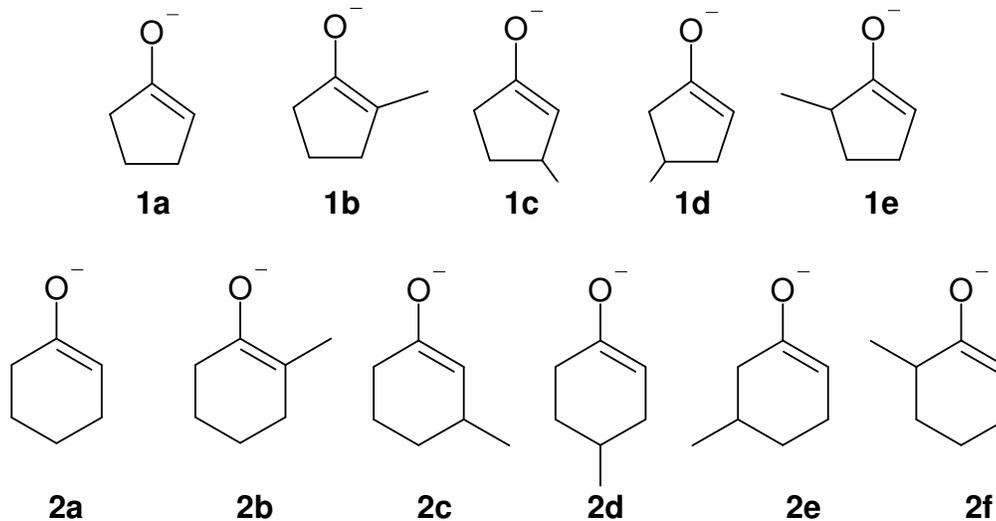
### 2.3.1. Aniones estables e inestables.

Algunos de los parámetros de reactividad que se utilizan en este trabajo dependen de las propiedades del anión. El cálculo de la estructura electrónica de los aniones inestables presenta un reto para los métodos teóricos y, en particular, para la TFD. Este problema genera en muchos casos una descripción incorrecta de la estructura electrónica de aniones inestables y, por ende, una mala representación de la función de Fukui,  $f^+$ , y la afinidad electrónica.

Los aniones estables se pueden describir fácilmente con métodos teóricos, aunque en muchos casos es necesario incluir funciones difusas para tener una descripción adecuada de su estructura electrónica.<sup>(29)</sup> Para los aniones inestables<sup>(29)</sup> su descripción teórica es muy compleja, ya que en muchos casos los cálculos muestran que el electrón adicional se encuentra muy alejado del sistema, tratando de simular a un estado no ligado, esto provoca que su energía sea muy cercana a la energía de la especie neutra. Este efecto persiste, y de hecho se incrementa, al hacer uso de funciones difusas.<sup>(29, 30)</sup> Por lo tanto, cuando se tienen aniones inestables, muchos de los descriptores de reactividad química obtenidos para estas moléculas son incorrectos y no dan información verdadera acerca de sus propiedades químicas.

Para evitar este problema, han surgido algunas alternativas dentro de TFD tratando de eludir el cálculo de la estructura electrónica del anión. Tozer *et al.*<sup>(30)</sup> hacen uso de la discontinuidad en el potencial de intercambio y correlación, mientras Vargas *et al.*<sup>(31)</sup> proponen una aproximación similar a la de Koopmans en el contexto del método de Kohn-Sham.<sup>(13)</sup> En particular Szarka *et al.*<sup>(25)</sup> han propuesto una alternativa haciendo uso de la TFD. Este grupo examina una serie de compuestos en los cuales el anión es inestable y sugiere hacer un intercambio de orbitales, con lo cual se obliga a que el electrón adicional se encuentre en el orbital  $\pi^*$ , cuando la molécula tiene enlaces dobles, y en el orbital  $\sigma^*$ , para moléculas saturadas. Esto ayuda a tener una mejor descripción del anión.

Recientemente fue reportada la determinación experimental de algunas propiedades de aniones enolato en fase gas. Cabe mencionar que los iones enolato son aniones estables.<sup>(32)</sup> La ionización de los aniones enolato fue analizada mediante el uso de la técnica de espectroscopía de fotodisociación de alta y baja resolución. En este trabajo se analiza el rendimiento de la metodología seleccionada para describir las propiedades electrónicas en fase gas de los iones enolato. Para este caso se estima la afinidad electrónica de 11 compuestos del trabajo de Walthall *et al.*,<sup>(32)</sup> cinco especies con un anillo de cinco miembros sustituido con un grupo metilo en diferentes posiciones y, de manera similar, seis especies con un anillo de seis miembros (esquema 2.1).

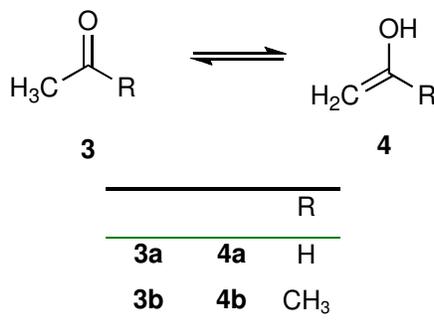


Esquema 2.1.

Es importante recordar que el potencial de ionización de los aniones enolato es igual a la afinidad electrónica del correspondiente radical enolato,  $A_{\text{radical}} = E_{\text{radical}} - E_{\text{anion}} = I_{\text{anion}}$ . El cálculo del potencial de ionización se lleva a cabo por diferencias de energía,  $I_{\text{anion}} = E_{\text{radical}} - E_{\text{anion}}$ .

En el caso de los aniones inestables se tomaron algunos sistemas compilados de la literatura por Szarka *et al.*<sup>(25)</sup> así como los aniones de compuestos alifáticos que presentan equilibrio tautomérico ceto-enol. (esquema 2.3) En este tipo de compuestos la estructura electrónica del anión se calcula mediante la metodología propuesta por Szarka *et al.*<sup>(25)</sup>, el cálculo de la afinidad electrónica se realiza mediante diferencias de energías,  $A = E_{\text{neutro}} - E_{\text{anión}}$ .

Esquema 2.3



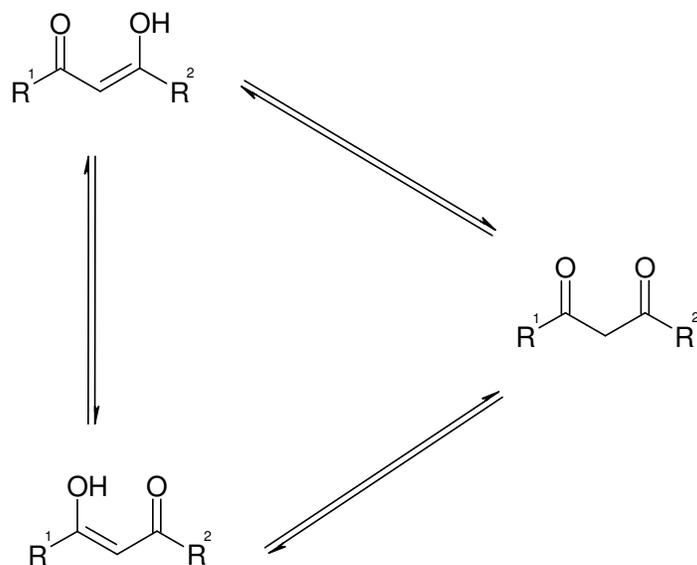
<b>3c</b>	<b>4c</b>	F
<b>4d</b>	<b>4d</b>	OH

### 2.3.2 Efecto del sustituyente

En estudios previos se ha analizado el efecto que tiene el sustituyente en la barrera de activación y la energía de reacción dentro del equilibrio tautomérico ceto-enol de moléculas pequeñas, además de algunos parámetros de reactividad.<sup>(11)</sup> Se observa que existe una tendencia definida en las propiedades anteriormente mencionadas que dependen del tipo de sustituyente, ya sea electrodonador o electroattractor. Por ejemplo, las energías de reacción se agrupan de acuerdo a la naturaleza de los sustituyentes, para los electroattractores se encuentran en el orden de  $24 - 29 \text{ kcal/mol}$ , mientras que los electrodonadores es de  $\approx 10 \text{ kcal/mol}$ . Por otro lado, la función de Fukui,  $f^-$ , se encuentra localizada en el mismo sitio, independientemente de la naturaleza de los sustituyentes.

Este trabajo consiste en estudiar el efecto que tiene el sustituyente en las barreras de activación y las energías de reacción dentro del equilibrio tautomérico ceto-enol de  $\beta$ -dicetonas. Así mismo se analiza el efecto del sustituyente mediante el uso de parámetros de reactividad química de la TFD.

El modelo elegido para este trabajo fue un grupo de las  $\beta$ -dicetonas, debido a que tiene dentro de su estructura dos sustituyentes y dos centros reactivos. Adicionalmente, estos compuestos presentan un equilibrio tautomérico ceto-enol muy interesante debido a la presencia de dos tautómeros enólicos.<sup>(9)</sup> (esquema 2.3).



Esquema 2.3.  $R^1, R^2 = H, CH_3, F, Phe, 3Py, 4Py$

### 2.3.3. Modelo de disolvente.

La metodología discutida hasta el momento es generalmente usada para describir el comportamiento de las moléculas en fase gas, en donde se asume que no existe interacción con otras moléculas. Sin embargo la mayoría de la química de laboratorio se lleva a cabo en disolución, en muchos casos la interacción entre los solutos y el disolvente no puede ser despreciado.

Para tratar de comprender como es la interacción entre el soluto y el disolvente y como se ven afectadas sus propiedades electrónicas se han planteado diversas formas de analizar esta interacción, por ejemplo mediante el modelo de disolvente continuo o el método explícito, por mencionar algunos.<sup>(10, 33)</sup>

De acuerdo con la química teórica, la interacción entre el soluto y el disolvente debe ser el promedio de todos los posibles arreglos entre el soluto y las moléculas de disolvente, usando los métodos de la mecánica estadística.<sup>(33)</sup>

Una forma de aproximar la energía de solvatación es separarla en dos partes, la contribución de los efectos del disolvente tomándolo como un continuo y los efectos que están asociados con la primera capa de solvatación. El cambio en el

campo eléctrico o en la interacción entre cargas son resultado de la contribución del disolvente como un continuo.<sup>(33)</sup> La forma más simple de incluir las interacciones electrostáticas es mediante la inclusión de una constante dieléctrica en la interacción de Coulomb. Al hacer este pequeño cambio, la interacción entre cargas se ve modificada y responde mediante una distorsión en la densidad electrónica. Por esta razón se presentan varios efectos en la región en donde la molécula interactúa con la primera capa de disolvente. El primero se debe a las fuerzas de atracción entre el soluto y el disolvente, tal como: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, etc. El segundo es la formación de la cavidad que envuelve a la molécula de soluto y contiene la energía necesaria para desplazar a las moléculas de disolvente. El último corresponde al rearrreglo de las moléculas de disolvente de la primera capa de solvatación para maximizar la interacción con el soluto.<sup>(10,33)</sup>

Por otra parte, existen muchos modelos para simular la solvatación.<sup>(10)</sup> La forma más simple de incluirla es mediante el modelo de disolvente continuo. En este modelo el disolvente se trata como una fase homogénea con una constante dieléctrica específica y se generan interacciones electrostáticas entre el soluto y la fase homogénea.<sup>(10, 33)</sup> Estas interacciones generan una polarización de ambos y, por esta razón, se genera un campo de reacción. Es importante mencionar que la interacción entre el soluto y el disolvente no genera cambios en la carga del sistema. Existe varios modelos de disolvente continuo entre ellos el modelo continuo polarizable (polarizable continuum model, PCM),<sup>(34)</sup> campo de reacción autoconsistente (self-consistent reaction field, SCFR),<sup>(35)</sup> modelo de apantallamiento tipo conductor (conductor-like screening model, COSMO), propuesto por Klamt y Schurmann.<sup>(27)</sup> En estos modelos continuos de solvatación, al disolvente se le representa mediante su constante dieléctrica  $\epsilon$ , es decir como un medio continuo que rodea las moléculas de soluto y éstas se encuentran dentro de una cavidad molecular. La construcción de las cavidades difiere entre los diferentes modelos continuos de solvatación. Sin embargo en la mayoría de los

casos se construyen mediante un conjunto de esferas centradas en los átomos mediante los radios de van der Waals.

El modelo COSMO, al igual que otros modelos continuos se puede utilizar con los métodos de química teórica (HF, TFD, etc).

Otra manera de analizar el efecto del disolvente es incluirlo de forma explícita para tomar en cuenta las interacciones del soluto con moléculas del disolvente.<sup>(10,33)</sup> Una forma puede ser mediante la formación complejos soluto-disolvente. Ésta debería ser la forma más correcta de simular el disolvente ya que al insertar todas las moléculas de disolvente, se modelaría el sistema real. El principal problema radica en el número de moléculas de disolvente que se pueden incluir. De tal forma que modelar el disolvente de forma explícita puede llegar a ser muy laborioso e impráctico, por la gran cantidad de cálculos de estructura electrónica que se deben de realizar. Finalmente, se puede estudiar el efecto del disolvente por medio de la dinámica molecular, tanto clásica como *ab initio*. Los métodos de dinámica molecular no forman parte de este proyecto.

En este trabajo se analiza el efecto del disolvente en las barreras de activación y las energías de reacción dentro del equilibrio tautomérico ceto-enol para el acetaldehído y compuestos relacionados (esquema 2.3), aplicando los modelos continuo (COSMO)<sup>(28)</sup> y explícito, mediante la formación de complejos con una y dos moléculas de agua.



**Esquema 2.3.** R =H, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, F

Además del análisis de la energética se hace un análisis del efecto del disolvente en los parámetros locales de reactividad, tales como la función de Fukui donadora,  $f^-$ , y el potencial electrostático,  $\Phi$ .



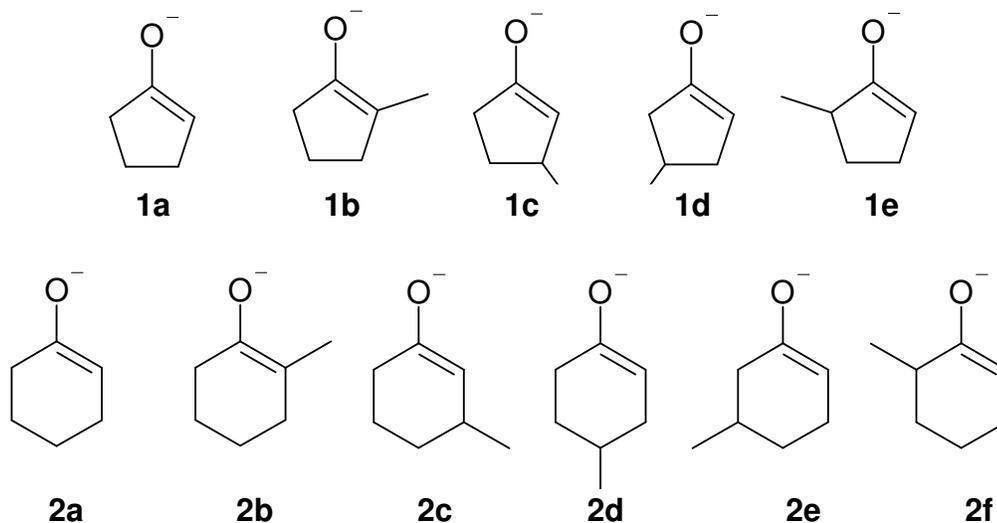
### 3. Estimación teórica de afinidades electrónicas en aniones estables e inestables.

En este capítulo se estudia una serie de aniones estables e inestables con la finalidad de proponer una metodología que permita mejorar la descripción de estas especies cargadas. Como se mencionó anteriormente, la descripción de los aniones inestables es un gran reto y es necesaria para el cálculo de algunos parámetros de reactividad.

#### 3.1. Resultados

##### 3.1.1 Aniones estables

Recientemente Walthall *et al.*<sup>(32)</sup> publicaron la determinación experimental de algunas propiedades de los iones enolato en fase gas (esquema 3.1). Por lo cual se decidió analizar el rendimiento de la metodología seleccionada para describir las propiedades electrónicas en fase gas de estos aniones estables.



Esquema 3.1

En primer lugar se analiza el efecto del tamaño del conjunto de base. Para este análisis se calculan las afinidades electrónicas de tres aniones que presentan equilibrio tautomérico ceto-enol tomados de un trabajo previo,<sup>(26)</sup> los cuales son calculados con cuatro conjuntos de base. En la tabla 3.1 se muestra que el

conjunto de base más pequeño, 6-31g,\* presenta grandes diferencias respecto a los otros. Por otro lado, las predicciones con los conjuntos de base triple- $\zeta$  son más cercanos a los valores experimentales, tanto para los conjuntos de base de Pople como para los de Dunning. Dado que ambos conjuntos de base de Dunning dan resultados muy cercanos, podemos inferir que un incremento en el conjunto de base no alterará los resultados significativamente. La tabla 3.1 también muestra que métodos como MP2 y B3LYP proporcionan resultados cercanos, pero las predicciones con el funcional híbrido B3LYP se acercan más a los valores experimentales. Este comportamiento proporciona mayor confianza a la metodología elegida en este trabajo para llevar a cabo el cálculo de la afinidad electrónica de nuestros sistemas de interés.

**Tabla 3.1.** Afinidades electrónicas de algunos radicales pequeños en kcal/mol

Molécula		B1 <sup>a</sup>	B2 <sup>a</sup>	B3 <sup>a</sup>	B4 <sup>a</sup>	MP2/B2 experimental	
<b>CIO</b>	zpe	30.9	51.3	53.8	52.3	57.9	<b>52.3<sup>b</sup></b>
	adiabática	30.5	51.0	53.6	52.0	57.8	
	vertical	36.2	54.7	57.4	55.6	61.0	
<b>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub></b>	zpe	21.6	40.3	40.2	40.6	46.7	<b>40.5<sup>c</sup></b>
	adiabática	21.2	40.0	39.8	40.0	46.0	
	vertical	25.4	43.5	43.3	43.5	55.5	
<b>HSO</b>	zpe	9.5	28.4	31.4	29.8	31.6	
	adiabática	8.6	27.8	30.8	29.2	30.6	
	vertical	12.0	30.5	33.6	31.8	39.2	

<sup>a</sup> B1: 6-31g(d), B2: 6-311++g(3df,3pd), B3: aug-cc-pVDZ, B4: aug-cc-pVTZ.

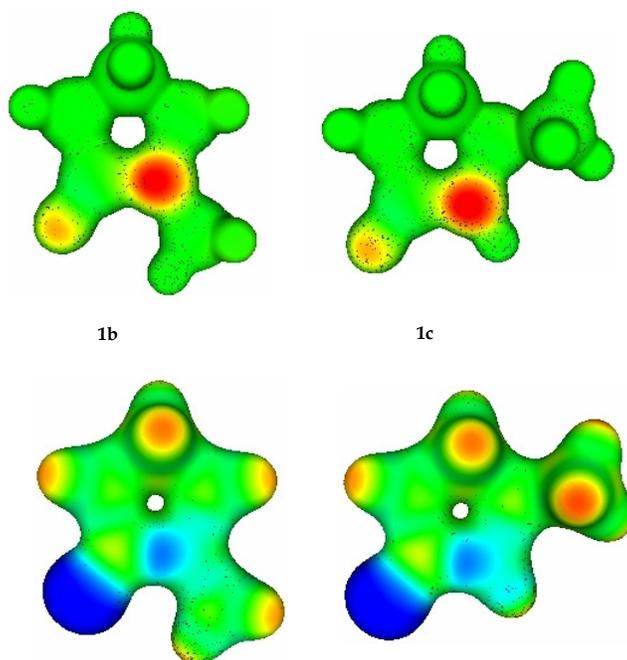
<sup>b</sup> Referencia [36].

<sup>c</sup> Referencia [37].

Para una de estas especies, (1c), se analizan los dos posibles confórmeros, tanto el axial y el ecuatorial, y, como era de esperarse, el confórmero ecuatorial es el más estable en ambos estados de oxidación, es decir en el anión y el radical.

En la tabla 3.2 podemos encontrar las afinidades electrónicas calculadas y experimentales de los 11 radicales enolato elegidos para este trabajo (esquema 3.1). Esta tabla muestra que las afinidades electrónicas calculadas incluyendo la corrección de punto zero a la energía (ZPE) son muy cercanas a los valores experimentales. Estos resultados favorables sugieren que la presente metodología es apropiada para predecir afinidades electrónicas en este tipo de radicales. Sin embargo, como se puede observar en la tabla, la variación en las afinidades electrónicas se encuentran agrupados en dos casos, en el primero se encuentran diferencias por debajo de 1 kcal/mol, el segundo grupo con diferencias el alrededor de 3 kcal/mol. En este último caso se encuentran las especies con anillos de cinco miembros sustituidos en la posición tres (1c) y cinco (1e), y las especies con anillos de seis miembros con sustitución en la posición tres (2c) y en la seis (2f). En estas cuatro 4 moléculas el grupo metilo es vecino al enlace doble. Con el fin de identificar la posible fuente de estas diferencias, se lleva a cabo una comparación de la distribución espacial del potencial electrostático molecular de todos los aniones y de la densidad de espín de todos los radicales. Este análisis no muestra ninguna diferencia significativa entre los sistemas, ni en la distribución de la carga negativa de los aniones, ni en la localización de la densidad del electrón desapareado en los radicales, ver figura 3.1.

Por lo tanto, en este momento, no es posible identificar las posibles fuentes de error en el segundo grupo y sólo podemos suponer que este tipo de sistemas representa un problema para el método computacional seleccionado o la existencia de algún error indefinido en la determinación experimental.



**Figura 3.1.** El primer renglón muestra la densidad de espín en los radicales. El segundo es el potencial electrostático de los aniones. La molécula 1b pertenece al grupo de moléculas con error menor a una kcal/mol, mientras que la 1c tiene un error mayor.

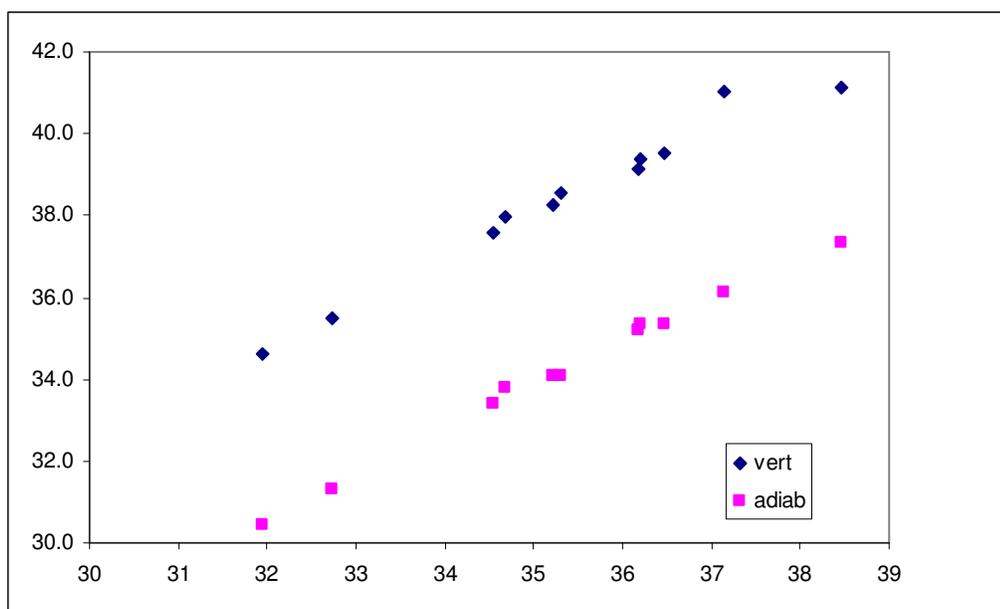
**Tabla 3.2.** Afinidades electrónicas de aniones enolato en kcal/mol.

	Molécula	experimental <sup>a</sup>	zpe <sup>b</sup>	adiabática	vertical
<b>1a</b>	ciclopenten-1-enolato	36.8 ± 0.2	36.2 (-0.6)	35.2	39.1
<b>1b</b>	2-metilciclopenten-1-enolato	32.8 ± 0.2	32.7 (-0.1)	31.3	35.5
<b>1c</b>	3- metilciclopenten-1-enolato	35.5 +1.1/-0.2	38.5 (3.0)	37.4	41.1
<b>1d</b>	4- metilciclopenten-1-enolato	35.5 +1.1/-0.2	36.2 (0.7)	35.4	39.4
<b>1e</b>	5- metilciclopenten-1-enolato	34.7 ± 0.2	37.1 (2.4)	36.0	41.0
<b>2a</b>	Ciclohexen-1-enolato	35.2 ± 0.2	34.5 (-0.7)	33.4	37.6
<b>2b</b>	2-metilciclohexen-1-enolato	31.7 ± 0.2	31.9 (0.2)	30.4	34.6
<b>2c</b>	3-metilciclohexen-1-enolato	34.6 +0.9/-0.2	36.5 (1.9)	35.3	39.5
<b>2d</b>	4-metilciclohexen-1-enolato	34.9 ± 0.2	34.7 (-0.2)	33.8	38.0
<b>2e</b>	5-metilciclohexen-1-enolato	34.6 +0.9/-0.2	35.2 (0.6)	34.1	38.3
<b>2f</b>	6-metilciclohexen-1-enolato	33.9 ± 0.4	35.3 (1.4)	34.1	38.6

<sup>a</sup> Referencia [32].

<sup>b</sup> Afinidad electrónica adiabática que incluye la corrección a la energía de punto cero (ZPE). La desviación con respecto a los valores experimentales se presenta entre paréntesis.

En la tabla 3.2 se observa que las afinidades electrónicas calculadas de manera vertical y adiabática (incluyendo corrección de punto cero, columna zpe) presentan la misma tendencia como se muestra en la gráfica 3.1. Esto es, al tomar en cuenta la contribución vibracional la tendencia no se modifica. Esta observación es muy importante porque el costo computacional del análisis vibracional puede ser prohibitivo para moléculas grandes, y las tendencias son similares aún para las afinidades verticales.



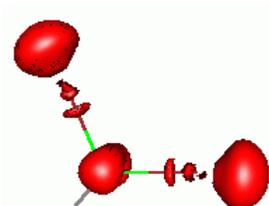
Gráfica 3.1 Comparación de afinidad con ZPE vs afinidad vertical o adiabática.

Con base en estos resultados se puede concluir que la metodología elegida para describir a los aniones estables es adecuada, ya que la diferencia en la afinidad electrónica se encuentran por debajo de 0.1 eV.

### 3.1.2 Aniones inestables

Como se mencionó anteriormente en el caso de los aniones inestables, en general los métodos teóricos no son capaces de hacer una descripción adecuada de estos sistemas. Una forma de detectar que un anión inestable está

mal descrito puede ser mediante la función de Fukui aceptora, ( $f^+$ ) la cual se encuentra localizada fuera de la zona molecular, como se puede ver en la molécula del diclorometano. Ver la figura 3.2



**Figura 3.2.** Isosuperficie de la función de Fukui aceptora,  $f^+$ , (nivel de contorno 0.002) para el diclorometano.

Dado que la metodología utilizada para los aniones estables arroja buenos resultados se decidió calcular afinidades electrónicas de especies con anión inestable. Para este estudio se tomaron algunos sistemas compilados de la literatura por Szarka *et al.*<sup>(25)</sup> y se hace uso de su propuesta. Este método consiste en cambiar el orbital que ocupa el electrón adicional del anión.

Cuando la molécula de estudio no permite clasificar a los orbitales por su simetría, la identificación del orbital que debe ocuparse, de acuerdo con la propuesta de Szarka, se vuelve más complicada. Por esta razón se decide tomar una alternativa distinta.

Para esta propuesta a partir de función de Fukui aceptora se trata de identificar si el orbital ocupado por el electrón desapareado no es un orbital ligado. Si el orbital parece ser no ligado, entonces se busca entre los orbitales vacíos un orbital que tenga el valor promedio de  $\langle r^2 \rangle$  más cercano al de los orbitales ocupado, ( $\langle r^2 \rangle$  identifica si la distribución que describe al electrón esta localizada o muy dispersa). Una vez localizado, se intercambian ambos orbitales y se lleva a la convergencia (SCF). De esta manera se obliga al electrón a estar en un orbital ligado al sistema. La tabla 3.3 muestra el listado de orbitales para el

anión del etileno. El orbital 9 corresponde al HOMO y tiene un valor de  $\langle r^2 \rangle = 16$  ua. Al comparar con los otros orbitales ocupados se encuentra que este valor está alejado en un orden de magnitud del orbital 8. Por lo tanto se busca un orbital vacío que tenga un valor de  $\langle r^2 \rangle$  cercano al resto de los orbitales ocupados. En este caso, el orbital 13 presenta esta característica,  $\langle r^2 \rangle = 4.5$  ua. Se intercambian los orbitales 9 y 13 y se reinicia el proceso SCF. Una vez alcanzado la convergencia, se vuelven a revisar las características de los orbitales.

Note que el valor de  $\langle r^2 \rangle$  indica que tan alejado está el orbital de la molécula. Por lo tanto, un orbital con valores pequeños de  $\langle r^2 \rangle$  se encuentra más cercano al centro de masa de la molécula.

**Tabla 3.3.** Listado de orbitales con espín  $\alpha$  para el anión del etileno con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd)

# orbital	Ocupación	Energía	$\langle r^2 \rangle$
4	1	-0.4423975	2.1
5	1	-0.317364	1.9
6	1	-0.2859457	1.7
7	1	-0.2169070	2.4
8	1	-0.1402707	1.6
9	1	0.06734090	16
10	0.0	0.09927851	19
11	0.0	0.09998797	18
12	0.0	0.1251730	24
13	0.0	0.1252651	4.5

Al término de cada cálculo se lleva a cabo una visualización de los orbitales moleculares del anión y de la función de Fukui aceptora de la especie neutra ( $f^+$ ),<sup>(21)</sup> la cual depende de la densidad del anión, y así se trata de garantizar que el electrón adicional esté en un orbital ligado.

En la tabla 3.4 se presentan las afinidades electrónicas de algunos de los sistemas calculados por Szarka *et al*, junto con los resultados obtenidos en este

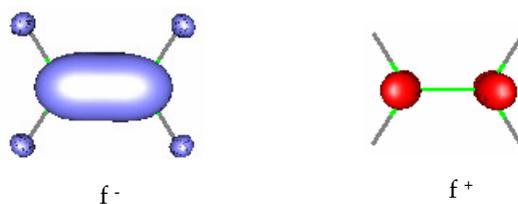
trabajo. La tabla permite observar que la afinidad electrónica vertical estimada del formaldehído, nitrógeno y cloroformo presentan un valor muy cercano al reportado experimentalmente. Sin embargo sistemas como el etileno, cloruro de metilo y diclorometano presentan valores de afinidad electrónica pequeñas comparadas con el valor experimental. Por esta razón para estos compuestos se aplica la metodología propuesta. La última columna de la tabla 3.4 presenta los valores de la afinidad electrónica obtenidos una vez que se lleva a cabo la inversión de los orbitales. Se puede observar que este procedimiento mejora considerablemente el cálculo de la afinidad electrónica, en especial para el caso del etileno. La diferencia entre los resultados de Szarka y los de este trabajo se debe a que el conjunto de base es distinto en cada caso.

**Tabla 3.4.** Afinidades electrónicas verticales estimadas por diferentes métodos y valores experimentales. (en eV)

Molécula	Szarka <sup>a</sup>	este trabajo <sup>b</sup>	exp <sup>c</sup> .	Inversión <sup>b</sup>
CClH <sub>3</sub>	-1.95	-0.58	-3.45	-2.13
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-1.36	-0.51	-1.23	-1.18
CCl <sub>3</sub> H	-0.55	-0.34	-0.35	--
formaldehído	-0.96	-0.80	-0.86	--
N <sub>2</sub>	-2.14	-2.04	-2.2	--
Etileno	-1.88	-0.87	-1.78	-1.74

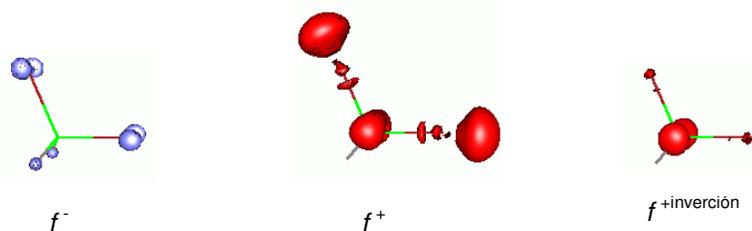
a)B3LYP/D95+(d), b)B3LYP/6-311++g(3df,3pd)

En la figura 3.3 se presentan las isosuperficies de las funciones de Fukui  $f^-$  y  $f^+$  para el etileno. Como podemos notar, la función de Fukui donadora ( $f^-$ ) se encuentra localizada sobre el enlace doble. Cuando graficamos a la función de Fukui aceptora  $f^+$  sin hacer la inversión de orbitales, ésta se encuentra localizada fuera de la región molecular. Al hacer el cálculo con la inversión de orbitales, la función de Fukui aceptora se localiza sobre los átomos de carbono del enlace doble similar al orbital  $\pi^*$ . Esta diferencia permite suponer que el procedimiento propuesto de inversión proporciona una descripción más realista del anión.



**Figura 3.3.** Isosuperficie de la función de Fukui donadora ( $f^-$ ) y aceptora ( $f^+$ ) para el etileno (nivel de contorno 0.01).

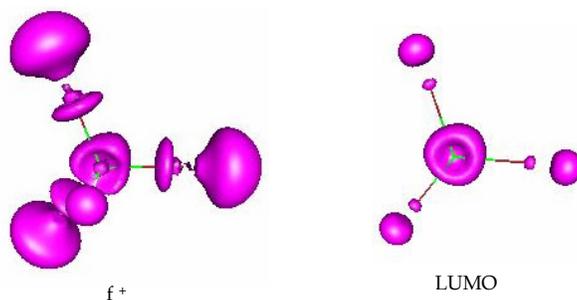
En el caso del diclorometano,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , el método de inversión mejora el valor de afinidad electrónica. Esta molécula también presenta un comportamiento similar al etileno al calcular la función de Fukui aceptora. Cuando no se hace la inversión de los orbitales, la función  $f^+$  se encuentra predominantemente fuera de la zona molecular, lo cual nos indica que el anión está mal descrito, como se observa en la figura 3.4. Este problema desaparece al invertir los orbitales 22 y 37 en el cálculo del anión y observamos que ahora la isosuperficie de la función de Fukui se encuentra localizada en a zona molecular.



**Figura 3.4.** Isosuperficie de la función de Fukui donadora ( $f^-$ ) y aceptora ( $f^+$ ) (nivel de contorno 0.002) para el diclorometano.

El cloroformo es un caso complicado. La afinidad electrónica calculada sin llevar a cabo la inversión de orbitales tiene un valor cercano, al experimental. Sin embargo la función de Fukui aceptora presenta una contribución importante fuera de la zona molecular, ver figura 3.3. Al revisar los orbitales moleculares se encuentra que el electrón desapareado está localizado en un orbital con las características requeridas. También se analiza el LUMO de la especie neutra y su isosuperficie es muy similar a la  $f^+$ . Esto permite pensar que probablemente el electrón se encuentra ligado al sistema y que, por lo tanto, el anión está bien

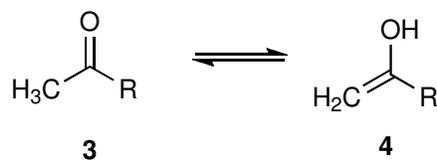
descrito. Es muy importante mencionar que la función de Fukui aceptora,  $f^+$ , no es igual al LUMO (figura 3.5).



**Figura 3.5.** Isosuperficie de la función de Fukui aceptora ( $f^+$ ) con la inversión de orbitales (nivel de contorno 0.002) , isosuperficie del orbital LUMO (nivel de contorno 0.01) para el cloroformo.

Dado que el cálculo de la afinidad electrónica y la función de Fukui aceptora,  $f^+$ , mediante la propuesta aquí presentada muestran una buena descripción de las propiedades del anión, se decidió hacer un análisis en otros sistemas en donde el anión es inestable.

Para este análisis se tomaron algunos compuestos alifáticos que presentan equilibrio tautomérico ceto-enol (esquema 3.2). En un trabajo anterior<sup>(11)</sup> se trató de calcular la afinidad electrónica,  $A$ , de estas moléculas por diferencias de energía y se encontró que la descripción del anión no era adecuada. En aquel trabajo al analizar la función de Fukui  $f^+$ , se encontró que el electrón adicional se localiza en un orbital no ligado. Por esta razón se concluyó que los parámetros de reactividad local asociados con el anión no se podían evaluar y que los valores de la afinidad electrónica no eran representativos. En este tipo de compuestos se aplica la metodología propuesta.



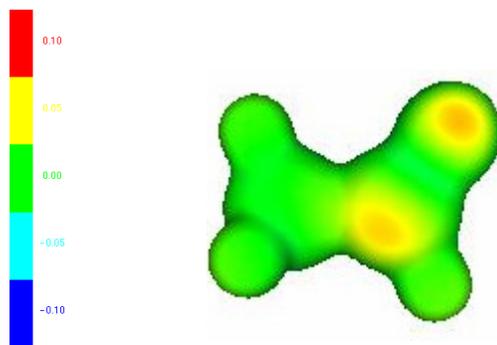
R		
3a	4a	H
3b	4b	CH <sub>3</sub>
3c	4c	F
4d	4d	OH

Esquema 3.2

**Tabla 3.4.** Afinidades electrónicas verticales de los compuestos alifáticos **3** usando la metodología propuesta y las calculadas en forma directa, (en eV).

	A	A <sub>inv</sub>
3 <sup>a</sup>	-0.60	-1.07
3b	-0.47	-0.90
3c	-0.50	-1.01
3d	-0.52	-1.20

En la tabla 3.4 se presenta los valores obtenidos de afinidad electrónica. En la primera columna se muestran los valores de la afinidad, sin hacer ningún cambio en los orbitales. La tabla muestra que la especie neutra y el anión son muy parecidos energéticamente. Además, cuando se visualiza la función de Fukui  $f^+$ , se observa que ésta se encuentra alejada de la zona molecular. En la segunda columna se reportan los valores obtenidos mediante el procedimiento de inversión de los orbitales. Se observa que el valor de la afinidad electrónica se disminuye alrededor de 0.5 eV. Por otro lado al analizar a la función de Fukui,  $f^+$ , ésta se encuentra localizada en el átomo de oxígeno y en el carbono del grupo carbonilo, ver figura 3.6. En esta figura se muestra la función de Fukui aceptora para el acetaldehído, en los otros casos se obtienen resultados similares.



**Figura 3.6.** Funcion de Fukui proyectada en una superficie del potencial electrostático para el acetaldehído.

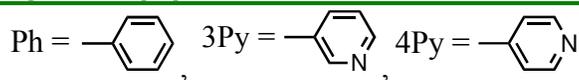
De esta forma se tiene mayor confianza de describir a un estado ligado del sistema. Los resultados de la tabla 3.4 permiten identificar que cuando se tiene al grupo metilo como sustituyente, el anión se estabiliza respecto al caso del grupo H; mientras que cuando se tiene el grupo OH como sustituyente, el anión se hace más inestable.

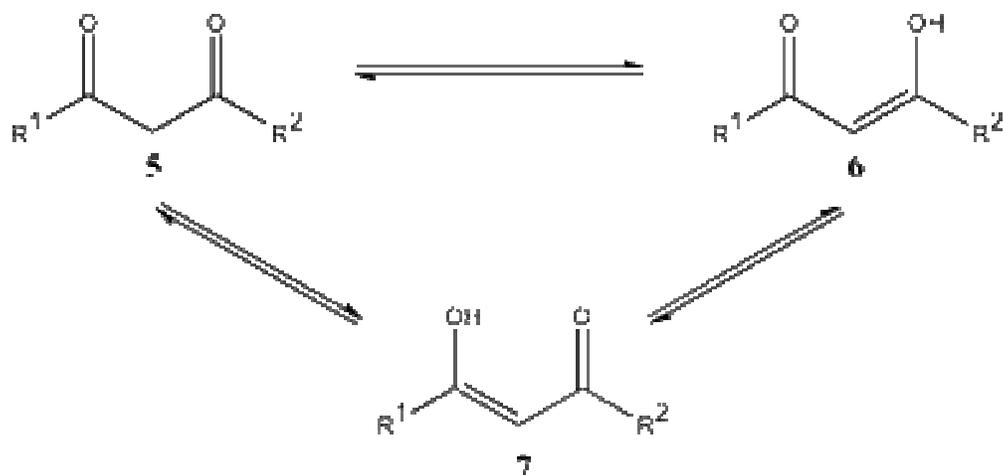
En general queda abierta una pregunta. Si al calcular la afinidad electrónica se obtienen valores cercanos a los reportados experimentalmente, ¿esto implica que se tiene una buena descripción del anión?. Aparentemente siempre es conveniente revisar las características de los orbitales o la función de Fukui aceptora. Hay que recordar que existen pocos valores de afinidades electrónicas verticales medidos experimentalmente para aniones inestables. Por lo anterior, nuestra propuesta es calcular la estructura electrónica del anión y revisar las características de los orbitales. Si el orbital ocupado por el electrón desapareado no es un orbital ligado, es necesario hacer la búsqueda de un orbital localizado entre los orbitales vacíos e invertir los orbitales, es decir poner al electrón en el orbital más cercano a la molécula.

#### 4. Efecto de los sustituyentes en la reactividad de $\beta$ -dicetonas.

En el presente capítulo se estudia el efecto que tiene el cambio de sustituyente en las barreras de activación y las energías de reacción dentro del equilibrio tautomérico ceto-enol de  $\beta$ -dicetonas (Esquema 4.1). También se analiza el efecto del sustituyente en los parámetros de reactividad química, y se estiman las constantes de acidez.

R1	R2				
H	H	<b>5<sup>a</sup></b>	Malonaldehído	<b>6a</b>	3-Hidroxiacrilaldehído
H	CH <sub>3</sub>	<b>5b</b>	3-Oxobutanal	<b>6b</b>	3-Hidroxi-2-butenal
				<b>7a</b>	4-Hidroxi-3-en-2-ona
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>5c</b>	2,4-pentanodiona	<b>6c</b>	4-Hidroxi-3-en-2-ona
H	F	<b>5d</b>	Fluoruro de 3-oxopropanoilo	<b>6d</b>	3-Fluoro-3-hidroxiacrilaldehído
				<b>7b</b>	Fluoruro de 3-hidroxiacrililoilo
F	CH <sub>3</sub>	<b>5e</b>	Fluoruro de 3-oxobutanoilo	<b>6e</b>	Fluoruro de 3-hidroxi-2-butenolilo
				<b>7c</b>	4-Fluoro-4-hidroxi-3-en-2-ona
F	F	<b>5f</b>	Difluoruro de malonilo	<b>6f</b>	Fluoruro de 3-fluoro-3-hidroxiacrililoilo
H	Ph	<b>5g</b>	3-oxo-3-fenilpropanal	<b>6g</b>	3-Hidroxi-3-fenilacrilaldehído
				<b>7d</b>	3-Hidroxi-1-fenilprop-2-en-1-ona
CH <sub>3</sub>	Ph	<b>5h</b>	1-fenil-1,3-butanodiona	<b>6h</b>	4-Hidroxi-4-fenilbut-3-en-2-ona
				<b>7e</b>	3-Hidroxi-1-fenilbut-2-en-1-ona
F	Ph	<b>5i</b>	Fluoruro de 3-oxo-3-fenilpropanoilo	<b>6i</b>	Fluoruro de 3-fluoro-3-fenilacrililoilo
				<b>7f</b>	3-Fluoro-3-hidroxi-fenilprop-2-en-1-ona
Ph	Ph	<b>5j</b>	1,3-difenil-1,3-propanodiona	<b>6j</b>	3-Hidroxi-1,3-difenilprop-2-en-1-ona
H	3-Py	<b>5k</b>	3-oxo-3-(piridin-3-il)propanal	<b>6k</b>	3-Hidroxi-3-(piridin-3-il)acrilaldehído
				<b>7g</b>	3-hidroxi-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona
CH <sub>3</sub>	3-Py	<b>5l</b>	1-(piridin-3-il)-1,3-butanodiona	<b>6l</b>	4-Hidroxi-4-(piridin-3-il)but-3-en-2-ona
				<b>7h</b>	3-hidroxi-1-(piridin-3-il)but-2-en-1-ona
3-Py	3-Py	<b>5m</b>	1,3-di(piridin-3-il)propano-1,3-diona	<b>6m</b>	3-hidroxi-1,3-di(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona





Esquema 4.1.

## 4.1.Resultados

### 4.1.1. Análisis conformacional del malonaldehído.

Como sistema de referencia para el análisis conformacional de las  $\beta$ -dicetonas, se toma al malonaldehído para el cual se proponen dos confórmeros como punto de partida. En la primera conformación los oxígenos se encuentran en dirección opuesta y, en la segunda, los oxígenos se encuentran en el mismo lado eclipsados, ver en la figura 4.1. La energía relativa entre los dos confórmeros es menor a una kcal/mol. Con estos resultados es conveniente hacer un análisis de la superficie de energía potencial (SEP) para tratar de encontrar todos los confórmeros posibles para esta molécula.

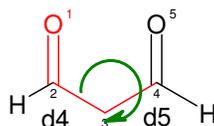
Figura 4.1. Confórmeros para el malonaldehído.



El análisis de la superficie de energía potencial (SEP) del malonaldehído, en su forma dicarbonílica, se realiza en función de los ángulos de torsión de los dos grupos carbonilo. Primero se lleva a cabo una exploración con métodos semiempíricos y posteriormente se recalcula con métodos de TFD. El cálculo de la

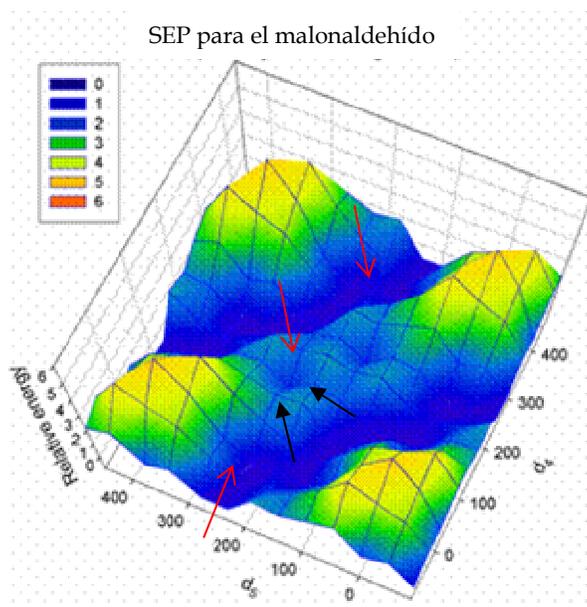
SEP del malonaldehído se realiza variando los ángulos diedros 4 y 5 cada 45°, desde 0° hasta 360°, optimizando el resto de de los parámetros moleculares y se toma en cuenta la simetría de la molécula (esquema 4.2).

Esquema 4.2.



En la figura 4.2 se muestra la SEP del malonaldehído, en ésta se encuentran tres conformeros estables (señalados con las flechas color rojo), dos de los cuales son equivalentes, y dos estados de transición (señalados con las flechas color negro), asociados con la interconversión entre los conformeros estables.

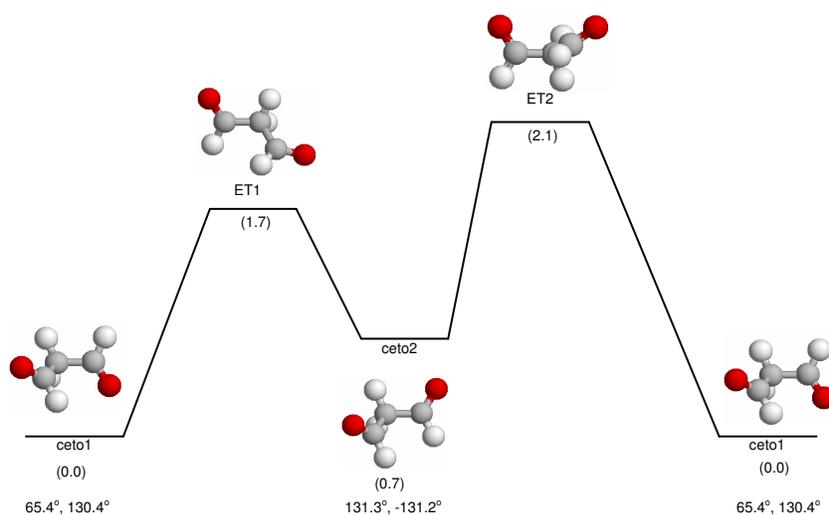
Figura 4.2. Superficie de energía potencial del malonaldehído. B3LYP/6-31++g\*\*



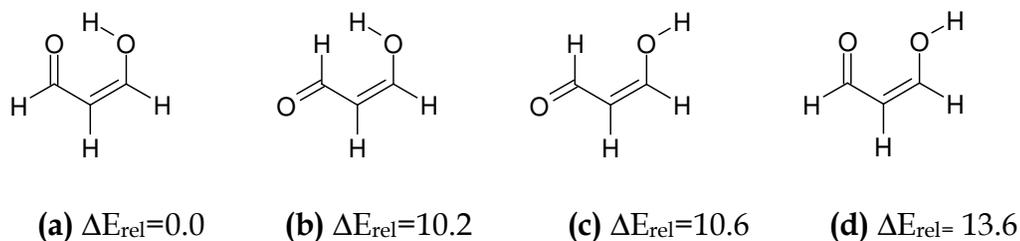
Al analizar los dos conformeros estables del malonaldehído extraídos de la SEP, se encuentra que la diferencia de energía entre ellos es de 0.7 kcal/mol. Además, se tienen dos estados de transición asociados a la interconversión de los conformeros estables y las barreras de activación son de 2 kcal/mol aproximadamente. Se reoptimizaron las estructuras de los puntos críticos con el

modelo MP2/6-31++g\*\* se encuentran valores similares a los obtenidos con TFD. Estos resultados indican que la rotación de los grupos carbonilo es prácticamente libre para pasar de un conformero a otro. En la figura 4.3 se muestra la trayectoria de interconversión de *ceto1* a *ceto2* con sus respectivos estados de transición, en paréntesis se reporta la energía relativa, con el método nivel B3LYP/6-311++g(3df,3pd) y se indica el valor de los ángulos diedros 4 y 5.

**Figura 4.3.** Trayectoria de reacción de la interconversión de *ceto1* a *ceto2* al nivel B3LYP/6-311++g(3df,3pd).



Por otro lado, para la forma enólica, 3-hidroxiacrilaldehído, existen cuatro conformeros en su forma *cis* y cuatro para la forma *trans*. Las energías relativas de los conformeros del isómero *cis* se muestran en la figura 4.4. Los conformeros *trans* presentan energías relativas de alrededor de 10 kcal/mol usando el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

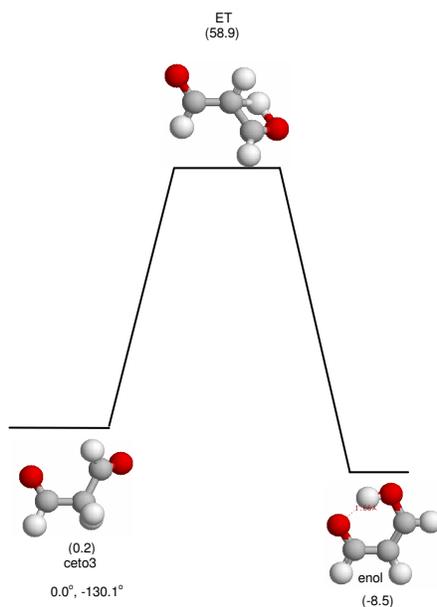


**Figura 4.4.** Conformeros estables para la forma enólica 3-hidroxiacrilaldehído en conformación *cis*.

La diferencia de energía entre el conformero **a**, el más estable, respecto a los otros tres es de al menos 10 kcal/mol. Esta diferencia es atribuible a la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular en el conformero **a**, que no existe en el resto de los conformeros. Como la diferencia de energía entre los conformeros del tautómero enol es grande, no se explora la SEP de este tautómero, ya que las barreras de activación son mayores a 10 kcal/mol.

Una vez identificadas las conformaciones más estables para este equilibrio se realiza la búsqueda de los estados de transición (ET) asociados al equilibrio ceto-enol.

Un cálculo de la coordenada de reacción (IRC) permite identificar cuales tautómeros están asociados con los ET encontrados. La trayectoria de reacción para la tautomerización del malonaldehído se muestra en la figura 4.5. El conformero del tautómero ceto encontrado por este análisis es distinto a los dos conformeros presentados previamente y tiene una energía prácticamente igual al conformero ceto1 pero presenta una orientación diferente.

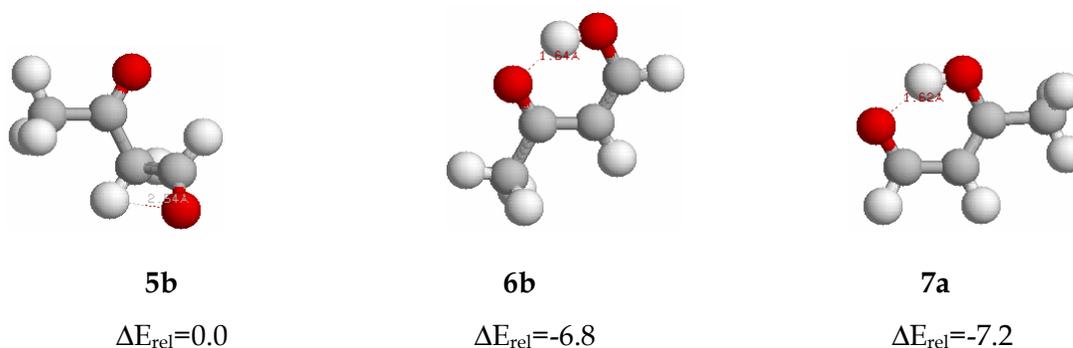


**Figura 4.5.** Trayectoria de reacción para el malonaldehído en kcal/mol B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

#### 4.1.2. Tautomerismo de las $\beta$ -dicetonas.

Con base en la trayectoria de tautomerización del malonaldehído se calculan el resto de los sistemas estudiados en este trabajo. Como primer caso se toman las moléculas **5b** y **5c** las cuales presenta al grupo metilo como sustituyente. El equilibrio tautomérico asociado a la molécula **5b** presenta dos posibles especies enólicas debido a la asimetría de ésta. Estas especies y sus energías relativas se muestran en la figura 4.6.

Figura 4.6. a) Confórmero de la molécula **5b**, b) isómeros enólicos **6b** y **7a**.



Al tener dos isómeros para el tautómero enol se tienen dos trayectorias de la reacción de enolización y, por lo tanto, dos estados de transición que se muestran en la figura 4.7.

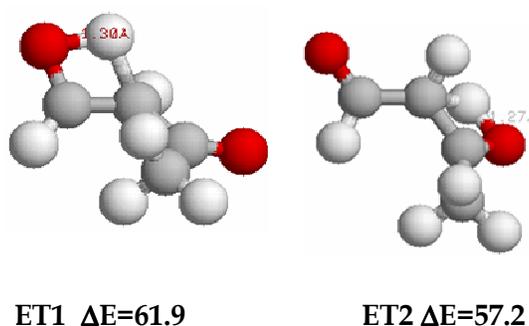
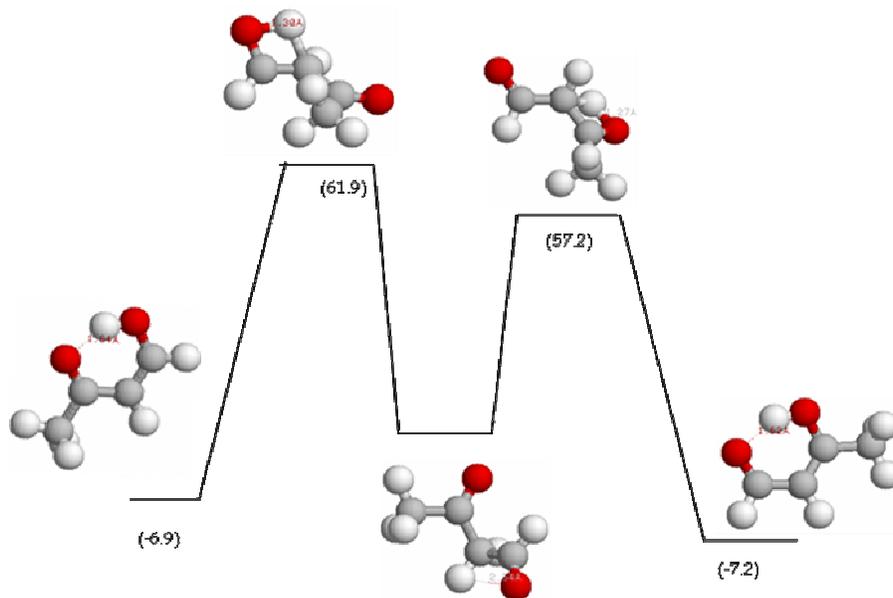


Figura 4.7. TS para la reacción de enolización de la molécula **5b**.

En la figura 4.8 se encuentra la trayectoria de reacción asociada con esta tautomería. Las energías de activación son ligeramente diferentes (4.7 kcal/mol) como consecuencia del sustituyente unido al carbonilo. Aparentemente la transferencia de protón es preferida sobre el oxígeno del carbonilo unido al grupo

metilo. Esto puede deberse al carácter electrodonador del grupo metilo, comparado con el sustituyente hidrógeno. Al repetir este procedimiento con el equilibrio asociado a la molécula **5c** se encuentra una energética similar.



**Figura 4.8.** Trayectoria de reacción para el equilibrio de enolización de la 3-oxobutanal, B3LYP/6-31++g\*\*.

El ET1 es estado de transición en donde la migración va en la dirección del tautómero enólico más estable. Por lo tanto para los otros sistemas sólo se evalúa el ET1. En la tabla 4.1 se encuentra reportadas las energías de reacción y activación para el equilibrio tautomérico ceto-enol de las  $\beta$ -dicetonas consideradas en este trabajo. Los resultados muestran que las barreras de activación obtenidas son muy grandes ( $\sim 60$  kcal/mol), similares a las obtenidas en el equilibrio ceto-enol de los carbonilos sencillos en ausencia de disolvente.<sup>(11)</sup> Para todas las moléculas estudiadas se encuentra que el tautómero enólico es el más estable, sólo para el caso de los compuestos con flúor como sustituyente, en donde la estabilidad de los tautómeros se invierte.

El análisis detallado del efecto del sustituyente en la barrera de activación para el caso de  $\beta$ -dicetonas simétricas, permite dividir a los grupos en tres: a) alifáticos (alrededor de 58 kcal/mol), b) aromáticos (alrededor de 56 kcal/mol) y

con flúor (67 kcal/mol). Esta tendencia puede ser explicada con base en las propiedades electrónicas de los sustituyentes. Los grupos alifáticos, al ser donadores muy débiles de electrones, no modifican sustancialmente el valor de la barrera. Al pasar de hidrógeno a metilo, la energía de activación sólo disminuye en 0.5 kcal/mol. Los grupos aromáticos, al ser electrodonadores fuertes, provocan que la barrera disminuya con respecto al malonaldehído en 2 kcal/mol. Siguiendo esta tendencia, el flúor, uno de los electroattractores más fuertes, hace que aumente en casi 8 kcal la barrera de activación. De hecho se ha demostrado que el difluoruro de malonilo existe exclusivamente en la forma cetónica,<sup>(38)</sup> lo cual está en concordancia con los resultados que se muestran en la tabla 4.1.

**Tabla 4.1.** Energías de reacción y de activación kcal/mol B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\Delta E_r$ 5→6	$\Delta E_r$ 5→7	$\Delta E^\ddagger$ 5→6
H	H	-8.5	-	58.9
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-6.0	-	58.4
Ph	Ph	-5.7	-	56.1
3Py	3Py	-7.0	-	56.4
4Py	4Py	-7.0	-	56.5
F	F	4.0	-	67.3
H	CH <sub>3</sub>	-7.4	-7.2	57.2
F	CH <sub>3</sub>	-6.9	2.1	55.8
CH <sub>3</sub>	3Py	-7.7	-7.0	55.4
CH <sub>3</sub>	Ph	-6.1	-5.6	58.3

Para el caso de las  $\beta$ -dicetonas asimétricas, cuando existen dos sustituyentes alifáticos, el enlace doble del enol formado queda del lado del carbono con el grupo más electrodonador, en este caso el metilo. Para el caso con sustituyentes flúor y metilo, nuevamente el enlace doble enólico queda del lado del carbono con el grupo metilo. Cuando los sustituyentes son metilo y aromático, el

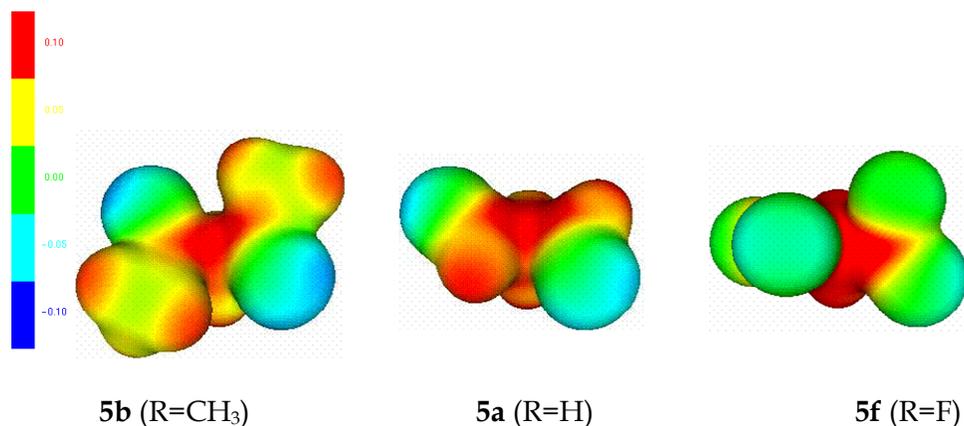
enlace doble enólico queda del lado del grupo aromático que es el sustituyente más electrodonador.

#### 4.1.3. Parámetros de reactividad de las $\beta$ -dicetonas.

Por otro lado, para analizar la reactividad química de estas especies se hace una evaluación de algunos parámetros de reactividad de tipo local, como la función de Fukui y el potencial electrostático.

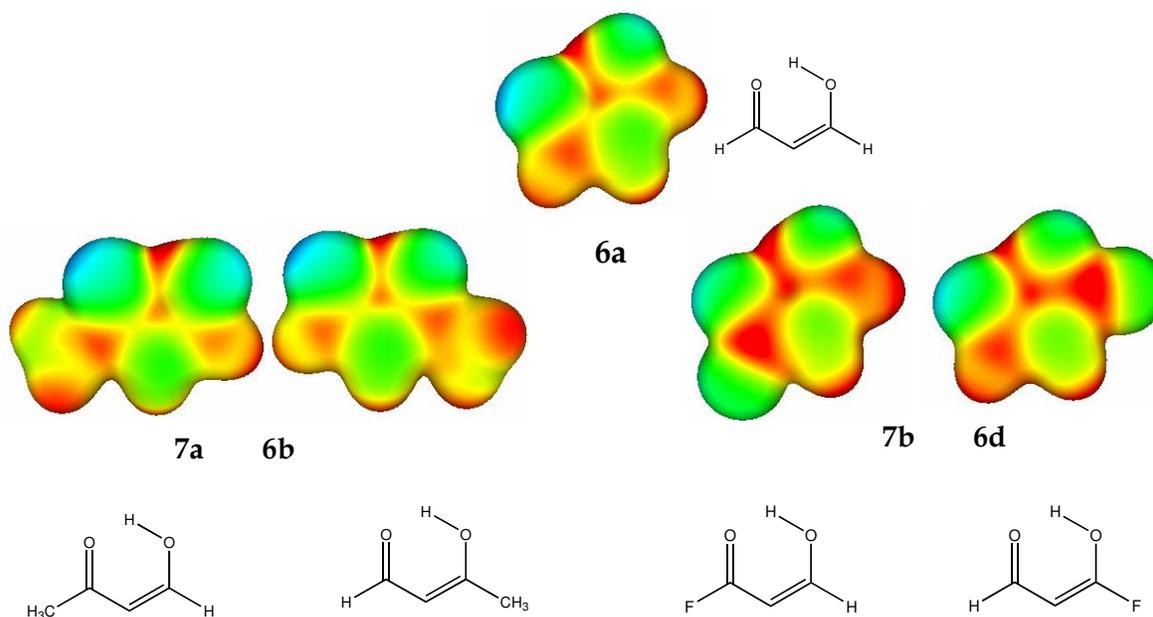
En la figura 4.9 se muestra el potencial electrostático proyectado sobre una superficie de la densidad para las moléculas **5a**, **5b** y **5f**. El potencial electrostático indica que la carga de los carbonilos es más positiva en la molécula **5f**, la cual tiene al flúor como sustituyente, debido al carácter electrotractor del flúor. En cambio, para el sustituyente  $\text{CH}_3$ , se puede ver que ahora este carbonilo es menos positivo que los otros dos casos, ya que el grupo metilo es un grupo electrodonador. Además, en este último caso, los átomos de oxígeno presentan el potencial electrostático más negativo de las tres especies mostradas.

**Figura 4.9.** Potencial electrostático proyectado en una isosuperficie de la densidad (nivel de contorno 0.01 -0.1 0.1) para las moléculas simétricas  $\text{R-CO-CH}_2\text{-CO-R}$ , **5a**, **5b** y **5f**.



Al llevar a cabo un análisis similar para los isómeros del tautómero enol con diferentes sustituyentes ( $R=CH_3, H, F$ ) se observa que, al tener al F como sustituyente, éste hace que la zona del carbono central sea la más positiva de este conjunto. Mientras que el grupo metilo genera el efecto contrario. Finalmente podemos notar que los átomos de oxígeno son más negativos cuando el sustituyente tiene carácter electrodonador, como es el caso del  $CH_3$ , ver Figura 4.10. Esta comparación muestra el efecto del sustituyente sobre la molécula, ya que el sustituyente electroattractor hace más positiva al resto de la molécula mientras que el sustituyente electrodonador induce carga a la otra parte de molécula y, por lo tanto, se aprecia menos positiva.

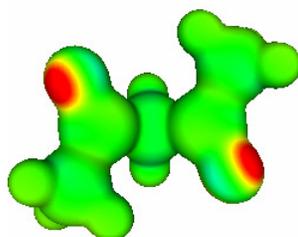
**Figura 4.10.** Potencial electrostático proyectado en una isosuperficie de la densidad (nivel de contorno 0.01 -0.1 0.1) Tautómero enol con las moléculas **6a**, **6b** y **7a**, **6d** y **7b**.



Al analizar la función de Fukui donadora en las moléculas simétricas, se observa en general, que los valores grandes de ésta se encuentran localizados en los átomos de oxígeno. Es decir, los sitios donadores siempre son los mismos, al margen de la naturaleza de los sustituyentes. Este comportamiento es similar para todos los casos de las  $\beta$ -dicetonas simétricas, por lo que sólo se presenta una especie (ver figura 4.11). Esta observación no implica que todas las moléculas sean

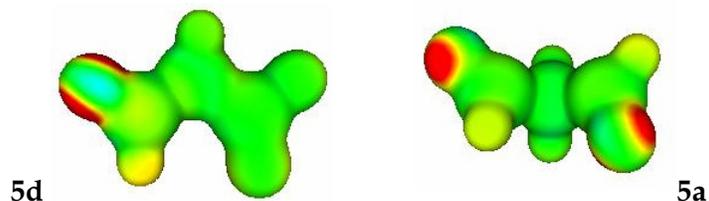
igualmente reactivas. La función de Fukui sólo permite identificar al sitio más reactivo de una especie y no es válido comparar el valor de esta entre moléculas distintas.

**Figura 4.11.** La superficie coloreada representa la función de Fukui  $f^-$  sobre una superficie molecular (nivel de contorno 0.3 -0.015 0.015) para la molécula **5b**,  $R^1=R^2=CH_3$



En el caso de las  $\beta$ -dicetonas asimétricas se observan diferentes comportamientos dependiendo de los sustituyentes que se encuentran presentes. En la molécula **5d** el efecto electroattractor del flúor influye en una zona del sistema. Al analizar la función de Fukui donadora se observa que el átomo de oxígeno del carbonilo que se encuentra unido al flúor pierde su capacidad donadora, por lo tanto el flúor desactiva este sitio. En contraste, en la molécula simétrica con dos hidrógenos como sustituyentes (**5a**), ambos carbonilos presentan la misma capacidad de donar (ver la Figura 4.12). La molécula simétrica **5a** presenta un comportamiento similar al que se muestra en la figura 4.11.

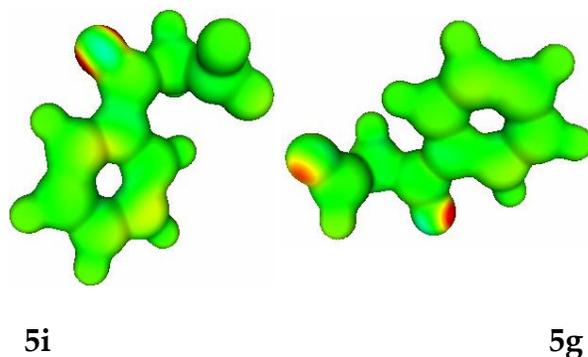
**Figura 4.12.** La superficie coloreada representa la función de Fukui  $f^-$  sobre una superficie molecular (nivel de contorno 0.3 -0.015 0.015), **5d**  $R^1=H$ ,  $R^2=F$ , **5a**  $R^1=R^2=H$ .



Por otro lado, al analizar a la molécula sustituida con  $R^1=H$ ,  $R^2=Ph$  molécula **5g** se observa que el grupo fenilo activa al átomo de oxígeno del carbonilo al que está unido. Este efecto se presenta también cuando se tiene  $R^1=Ph$ ,  $R^2=F$ , molécula **5i** (ver figura 4.13). En este último caso, como en otras

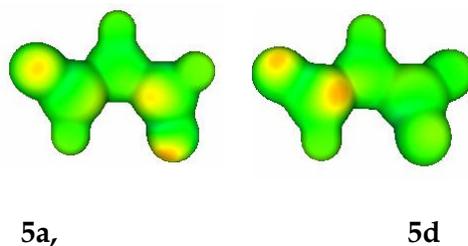
situaciones el flúor desactiva al carbonilo al que está unido. En la primera molécula, el grupo fenilo incrementa la capacidad donadora del grupo carbonilo al que está enlazado. Este efecto activante del grupo fenilo también se observa al comparar las dicetonas con  $R^1=R^2=CH_3$  y  $R^1=CH_3, R^2=Ph$ .

**Figura 4.13.** La superficie coloreada representa la función de Fukui  $f^-$  sobre una superficie molecular (nivel de contorno 0.3 -0.015 0.015) para los tautómeros ceto de las moléculas **5g** y **5i**.



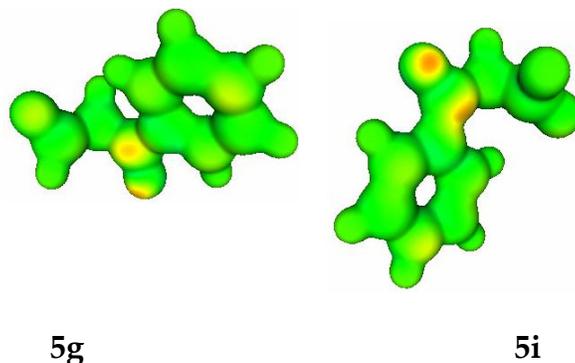
La química del grupo carbonilo ha sido ampliamente estudiada y se sabe que el átomo de carbono es susceptible de recibir ataques nucleofílicos, además de aumentar la acidez de los átomos de hidrógeno unidos al carbono  $\alpha$ . Con esta idea en mente se calcula la función de Fukui aceptora,  $f^+$ . En la figura 4.14 se observa que el átomo de carbono del carbonilo unido al flúor se desactiva, al compararlo con el sistema que tiene dos hidrógenos como sustituyente. Cuando se tiene al grupo metilo como sustituyente no se observa un cambio apreciable respecto a lo observado con sustituyentes hidrógeno

**Figura 4.14.** La superficie coloreada representa la función de Fukui  $f^+$  sobre una superficie molecular (nivel de contorno 0.3 -0.015 0.015) para los tautómeros ceto  $R^1-CO-CH_2-CO-R^2$  con a) **5a**  $R^1=R^2=H$  b) **5d**  $R^1=H R^2=F$



Con sustituyentes aromáticos, tal como el grupo fenilo, se observa que el átomo de carbono del carbonilo que se encuentra unido al grupo fenilo se activa, probablemente porque el anillo estabiliza la carga en exceso por medio de la deslocalización. Ver figura 4.15

**Figura 4.15.** La superficie coloreada representa la función de Fukui  $f^+$  sobre una superficie molecular (nivel de contorno 0.3 -0.015 0.015) para los tautómeros ceto  $R^1-CO-CH_2-CO-R^2$  con a) **5g** b) **5i**



El análisis de los parámetros de reactividad puede ser muy útil en la descripción de este tipo de moléculas ya que nos muestran los sitios reactivos de cada molécula. Además este análisis muestra los cambios en la reactividad debido a cada sustituyente ya que cada uno puede potenciar ciertas o desactivar regiones de la molécula, dependiendo de su naturaleza.

#### **4.1.4. Estimación de las constantes de acidez de las $\beta$ -dicetonas.**

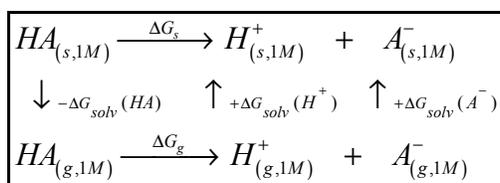
Finalmente, se estima la acidez de las  $\beta$ -dicetonas y se estiman los valores de  $pK_a$ . Estos se comparan con los valores experimentales reportados por Bunting *et al.*<sup>(9)</sup>

Dentro de la química computacional existen varias estrategias para el cálculo de las constantes de acidez<sup>(39)</sup> La opción más sencilla consiste en dos etapas y produce resultados satisfactorios. Primero se lleva a cabo el cálculo de la estructura electrónica de las especies involucradas mediante una metodología de alto nivel, para tener una buena descripción del anión. El análisis vibracional

permite calcular la energía libre de Gibbs de reacción en fase gas,  $\Delta G_{\text{gas}}$ . Posteriormente, mediante cálculos de un solo punto, con algún modelo de solvatación continua se calculan la energía libre de solvatación  $\Delta G_{\text{solv}}$  de cada especie presente en el equilibrio ácido base.

Recientemente Ho *et al*<sup>(39)</sup> realizaron un estudio para evaluar el comportamiento de algunos modelos de solvatación continua en el cálculo del  $\text{pK}_a$ , y obtienen resultados similares con los distintos modelos de disolvente continuo.<sup>(39)</sup> Existen varias propuestas que utilizan ciclos termodinámicos<sup>(39)</sup>, en particular el ciclo que se muestra en el esquema 3 es usado ampliamente para la estimación de las constantes de acidez. El uso de los ciclos termodinámicos, se basa en la cancelación de errores que provienen de aplicar metodologías diferentes en el proceso del cálculo, Cabe mencionar que la mayoría de los modelos de solvatación se parametrizan para reproducir energías libres de solvatación, desafortunadamente éstos son implementados con niveles de teoría bajos. Usualmente estos niveles de teoría no son suficientemente precisos para el obtener la energética correcta en fase gas.

Esquema 4.3



En un trabajo reciente Liptak *et al*<sup>(39b)</sup> analizaron una serie de ácidos carboxílicos mediante la estrategia mencionada previamente, obteniendo errores cercanos a 0.5 unidades de  $\text{pK}_a$ . Además llevaron a cabo otro trabajo en fenoles sustituidos en los cuales encuentran errores de 0.4 unidades de  $\text{pK}_a$ .<sup>(40)</sup> Esta técnica ha sido aparentemente útil para estudiar otro tipo de sistemas dando buenos resultados<sup>(41)</sup>.

Con base en lo anterior, en este trabajo se hace uso de la estrategia anteriormente mencionada para el cálculo de las constantes de acidez para algunas  $\beta$ -dicetonas.

Para llevar a cabo este estudio se utiliza el modelo de disolvente continuo COSMO, con las geometrías previamente optimizadas en fase gas con el modelo B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Para el equilibrio de acidez  $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ , el valor de  $pK_a$  se calcula de forma

$$pK_a = -\log K_a,$$

mientras que la energía libre de reacción se evalúa con la ecuación

$$\Delta G = G_{prod} - G_{react} = G(A^-) + G(H^+) - G(HA)$$

donde  $HA$  puede ser para el tautómero ceto o el enol.

La forma explícita de evaluar la energía libre de reacción en fase gas, a partir de la información reportada por el programa de estructura electrónica, se muestra en el apéndice 1.

Mediante el modelo de solvatación continua se realiza el cálculo de un solo punto para obtener la energía libre de solvatación  $\Delta G_{solv}$ , para cada especie presente en el equilibrio de acidez, con excepción del protón. La energía libre de solvatación estimada del protón,  $\Delta G_{solv}(H^+)$ , es -264.61 kcal/mol<sup>(39b)</sup> y la energía libre del protón en fase gas,  $G_{gas}(H^+)$  es 6.28 kcal/mol.

A partir del ciclo termodinámico del esquema 4.3 se puede calcular la energía libre de Gibbs en disolución del equilibrio ácido-base mediante,

$$\Delta G_{disol} = \Delta G_{gas} + \Delta \Delta G_{solv}$$

en donde

$$\Delta\Delta G = \Delta G_{solv}(H^+) + \Delta G_{solv}(A^-) - \Delta G_{solv}(HA)$$

En los cálculos de la energía libre en fase gas el estado estándar corresponde a una presión de 1 atm, mientras que en disolución el estado estándar es a la concentración 1M. Por lo que es necesario incorporar el cambio en la concentración (o en la presión) en los valores obtenidos en fase gas. Para esta corrección se tiene que  $\Delta G_{gas}(1M) = \Delta G_{gas}(1atm) + RT \ln \frac{P^0}{C^0 RT}$ , donde  $\frac{P^0}{C^0 RT} = 24.46$

En la tabla 4.2 se muestran los valores calculados de  $\Delta G_{gas}$  y los  $\Delta\Delta G$ .

	$\Delta G_{gas}$			$\Delta\Delta G$		
	5	6	7	5	6	7
5c	336.7	341.1		-317.7	-319.8	
5h	333.0	339.1	339.5	-318.2	-319.1	-319.4
5j	330.2	3335.8		-314.9	-315.2	
5l	327.8	335.6	334.1	-315.2	-316.7	-316.9
5m	321.3	329.0		-310.3	-311.3	

**Tabla.4.2** Valores de  $\Delta G$  y  $\Delta\Delta G$  para el equilibrio de acidez  $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ , calculados con B3LYP/6-311++g(3df,3pd) y COSMO.

Para estimar la acidez de las  $\beta$ -dicetonas se toman algunos de los equilibrios ya caracterizados en este trabajo. Esta serie consiste en  $\beta$ -dicetonas sustituidas simétricas y asimétricas, para las cuales se conocen sus valores de  $pK_a$  en disolución.<sup>(9)</sup>

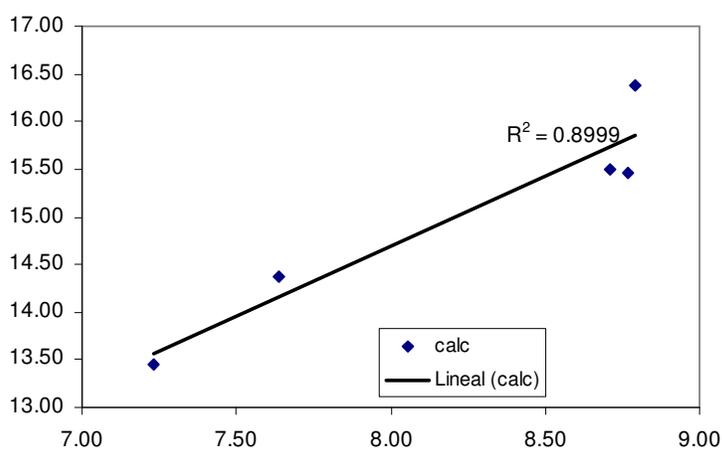
Es importante mencionar que debido a la naturaleza del sistema, cuando se analiza a las  $\beta$ -dicetonas asimétricas se introduce una complicación adicional debido a que se tienen dos isómeros para el tautómero enol, ver esquema 4.1. La existencia de estos dos enoles generalmente provoca la presencia de estas tres especies en el medio acuoso y, por lo tanto, complica la interpretación de los valores de  $pK_a$  para esta especie. Por esta razón, Bunting *et al* reportan los valores

de  $pK_a$  calculados mediante una constante de acidez aparente. En este trabajo, esta constante se calcula de acuerdo con la expresión

$$K_a \text{ aparente} = \frac{1}{\frac{1}{K_{ceto}} + \frac{1}{K_{enol1}} + \frac{1}{K_{enol2}}},$$

ver la deducción en el apéndice 2.

En la tabla 4.3 se reportan las constantes de acidez aparentes calculadas para algunas  $\beta$ -dicetonas y las reportadas en el trabajo de Bunting *et al.* Estos resultados muestran una tendencia definida entre los valores experimentales y los obtenidos teóricamente, como se puede ver en la gráfica 4.1. En la molécula con dos sustituyentes electrodonadores, como el  $CH_3$ , los valores de  $pK_a$  son más grandes que el resto de los sistemas mientras que los sustituyentes aromáticos reducen el valor del  $pK_a$ , aumentando la acidez. Este comportamiento está relacionado con las propiedades de los sistemas aromáticos, ya que el efecto de resonancia favorece la deslocalización de carga y, por lo tanto, estabiliza a la base conjugada (ion enolato).



**Gráfica 4.1** Valores de  $pK_a$  calculados vs experimentales.

Los valores de la constante de acidez se alejan considerablemente del valor experimental, sin embargo la tendencia que predice nuestra metodología es satisfactoria. De acuerdo con los trabajos reportados, se requieren otros procedimientos para mejorar este tipo de estimaciones, como son microsolvatar a las especies, y combinar metodologías computacionales, etc. Con base en los resultados anteriores se desea ampliar la familia de  $\beta$ -dicetonas para predecir sus constantes de acidez y analizar en una muestra mayor si existe algún efecto en esta propiedad debido a la presencia de sustituyentes de distinta naturaleza.

**Tabla.4.3** Valores de pKa experimentales y calculados B3LYP/6-311++g(3df,3pd) y COSMO.

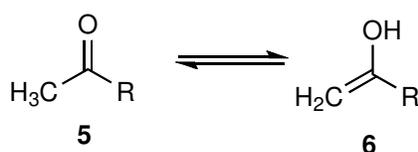
	exp	calc
<b>5m</b>	7.2	13.4
<b>5l</b>	7.6	14.3
<b>5j</b>	8.7	15.5
<b>5h</b>	8.7	15.4
<b>5c</b>	8.7	16.3

## 5. Efecto del disolvente en las barreras de activación dentro del equilibrio tautomérico ceto-enol.

En un estudio previo se llevó a cabo un análisis del equilibrio tautomérico ceto-enol de compuestos alifáticos y aromáticos utilizando diferentes modelos computacionales en fase gas.<sup>(11)</sup> Los resultados mostraron que las barreras de activación obtenidas son muy grandes (alrededor de 70 kcal/mol), sin embargo se sabe que éstas son más pequeñas en disolución, como se encuentra reportado experimentalmente (Por ejemplo, para la acetona la energía de activación en el proceso de enolización es 20 kcal/mol).<sup>(42)</sup> Por esta razón, el efecto del disolvente es de gran importancia en la cinética de este tipo de reacciones.

Por lo anterior en este capítulo se analiza el efecto del disolvente en las barreras de activación y las energías de reacción dentro del equilibrio tautomérico ceto-enol para el acetaldehído y compuestos relacionados (esquema 5.1). Este estudio se lleva a cabo mediante el modelo de disolvente continuo, así como de forma explícita, mediante la formación de complejos con una y dos moléculas de agua. Además se analiza los cambios en la reactividad química debidos a la presencia del disolvente mediante el uso de parámetros de reactividad local.

**Esquema 5.1.** Equilibrio tautomérico ceto-enol.



				R
<b>5a</b>	Acetaldehído	<b>6a</b>	Etenol	H
<b>5b</b>	Acetona	<b>6b</b>	Propen-2-ol	CH <sub>3</sub>
<b>5c</b>	Acetamida	<b>6c</b>	1-Aminoetenol	NH <sub>2</sub>
<b>5d</b>	Acido acético	<b>6d</b>	1,1-Etenediol	OH
<b>5e</b>	Acetato de metilo	<b>6e</b>	1-Metoxietenol	OCH <sub>3</sub>
<b>5f</b>	Fluoruro de acetilo	<b>6f</b>	1-Fluoroetenol	F

## 5.1 Resultados

### 5.1.1. Modelo de disolvente continuo

A partir de las estructuras previamente optimizadas en fase gas de los tautómeros y el estado de transición con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd),<sup>(11)</sup> se lleva a cabo el análisis con el modelo de disolvente continuo. Se realiza un cálculo de un solo punto para cada uno de los tautómeros y el estado de transición con el modelo COSMO.<sup>(28)</sup>

**Tabla 5.1.** Energías de reacción y activación para la reacción  $\text{CH}_3\text{COX} \rightarrow \text{CH}_2\text{CXOH}$  obtenidas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd) kcal/mol.

X	$\Delta E_r$		$\Delta E^\ddagger$	
	COSMO	fase gas	COSMO	fase gas
H	10.8	9.6	71.5	68.8
CH <sub>3</sub>	16.4	11.6	70.4	67.3
NH <sub>2</sub>	28.1	24.3	68.0	66.0
OH	29.7	27.0	77.0	73.4
OCH <sub>3</sub>	29.2	29.3	73.2	72.9
F	26.6	25.4	81.5	77.8
<b>malonaldehído</b>	1.9	1.0	57.8	58.6
	2.1 <sup>a</sup>		57.7 <sup>a</sup>	

a) Valores reportados en el trabajo de Yamabe *et al.*, B3LYP /6-311+g(2d, p) SCRFF<sup>(43)</sup>

Los resultados de la tabla 5.1 muestran que en fase gas y usando el modelo de disolvente continuo, las energías de reacción y de activación son similares. De hecho existe un incremento pequeño, entre una a cuatro kcal/mol, cuando se usa COSMO, comparado con lo obtenido en fase gas, tanto en la energía de reacción como en la de activación. Por lo anterior se puede afirmar que el modelo de disolvente continuo no es adecuado para describir el efecto del disolvente en la barrera de activación de estos sistemas, ya que los cambios observados son mínimos y se dan en la dirección opuesta a la esperada.

Estos resultados concuerdan con los valores reportados en otros trabajos teóricos.<sup>(44)</sup> Un ejemplo en particular es el trabajo de Lee *et al*,<sup>(44a)</sup> en el cual incorporan el efecto del medio como un continuo y llevan a cabo la optimización de cada especie en presencia de este medio. Lee *et al* estudian los sistemas acetilo sustituidos  $\text{CH}_3\text{COR}$  con  $\text{R} = \text{CH}_3, \text{H}, \text{F}, \text{CN}$ , usando el modelo de solvatación SCRF y el método MP2. En dicho trabajo se observa que las energías de activación incrementan aproximadamente 3kcal/mol y las de reacción en 4 kcal/mol, con respecto a los valores en fase gas. Estos valores están en concordancia con los resultados de este trabajo. Cabe mencionar que los valores de la tabla 5.1 fueron obtenidos con cálculos de un sólo punto. Debido a la cercanía de nuestros resultados con los reportados por Lee *et al* <sup>(44a)</sup>y Yamabe *et al*<sup>(43)</sup> se asume que la optimización en presencia del medio continuo tendrá un efecto mínimo en la energética de estas reacciones.

### 5.1.2. Modelo de disolvente explícito

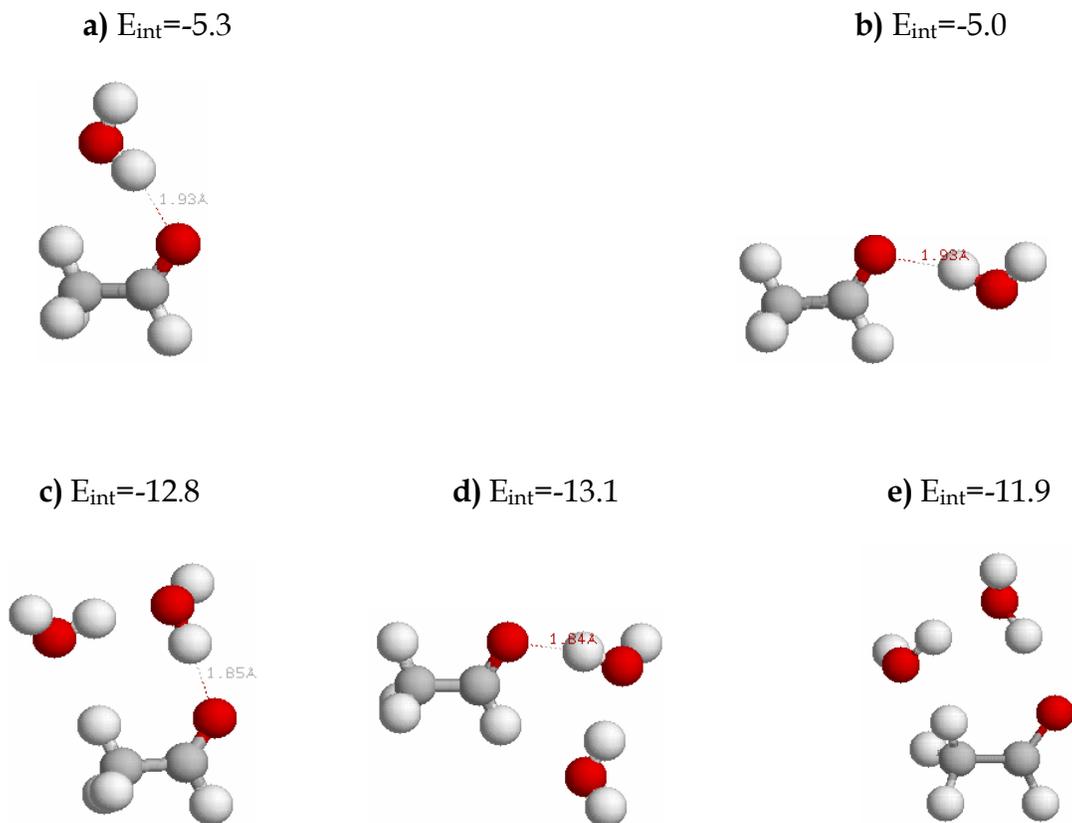
Por otro lado se modelan los complejos de los tautómeros mediante el uso del disolvente explícito. En esta simulación se agregan moléculas de agua al soluto y la interacción proviene de la formación de puentes de hidrógeno entre las moléculas de soluto y el disolvente. Para este trabajo se utiliza al agua como disolvente y se estudia la formación de complejos con una y dos moléculas de agua, tanto para los tautómeros ceto, enol y el estado de transición. Inicialmente se realiza una búsqueda exhaustiva de complejos estables usando métodos semiempíricos. Mediante este procedimiento se buscan todos los sitios posibles de interacción entre el soluto y el disolvente, desde las interacciones más débiles hasta las fuertes. Con esta información se encuentran los sitios del soluto que son afines al disolvente. En esta fase aparecen varios complejos para el tautómero ceto en los cuales la interacción del disolvente con el soluto ocurre por el lado del oxígeno del carbonilo, sin embargo también se encontraron algunas interacciones por el lado

del grupo metilo que corresponde a una interacción débil. Mediante el procedimiento anterior se identifican varias geometrías que se utilizan para los cálculos posteriores. Con base en los resultados preliminares se realiza una optimización para cada complejo con el método B3LYP/6-31++g\*\*. Mediante este cálculo se descartan varias de las geometrías obtenidas mediante el uso de los métodos semiempíricos, ya que no representan mínimos en la superficie de energía potencial y convergen a otros complejos estables ya caracterizados. Esto reduce el número estructuras estables para los cálculos posteriores. Sin embargo es importante mencionar que cuando existe alguna duda acerca de la estabilidad de una estructura se lleva a cabo un cálculo con el método MP2, el cual se sabe es útil para caracterizar interacciones débiles. De esta forma se tiene confianza al momento de eliminar ciertas geometrías obtenidas mediante los métodos semiempíricos. A nivel MP2 no se encuentran nuevas estructuras estables por lo que se asume que el funcional B3LYP describe adecuadamente a estos complejos soluto-disolvente.

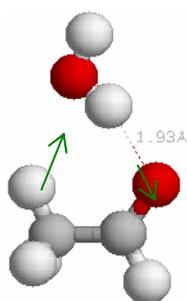
En la figura 5.1 se muestran los complejos más estables obtenidos con método B3LYP/6-311++g(3df,3pd) con una y dos moléculas de agua para el acetaldehído. En el apéndice 3 encontrara una tabla con las energías de interacción para todos los equilibrios.

Para los complejos con una molécula de agua, al comparar el complejo **a** con el **b** se observa que el complejo **a** es ligeramente más estable. Es importante remarcar que el complejo **a** tiene una orientación adecuada para que se lleve a cabo la transferencia de protón del grupo metilo al oxígeno de la molécula de agua y ésta a su vez le cede un protón al oxígeno del grupo carbonilo, ver figura 5.2. Por otro lado, en el complejo **b** la molécula de agua sólo está interactuando con el oxígeno del carbonilo. Por lo que se puede afirmar que este complejo no está relacionado con el proceso de enolización.

**Figura 5.1.** Complejos de acetaldehído con una y dos moléculas de agua, con B3LYP/6-311++g(3df,3pd), con sus respectivas energías de interacción kcal/mol.



**Figura 5.2.** Orientación requerida para la transferencia de protón.



En el caso de los complejos con dos moléculas de agua se observa que el complejo **d** es el más estable, aunque prácticamente es isoenergético con el **c**. Sin embargo, el complejo **d** no tiene la orientación adecuada para que se lleve a cabo la tautomerización, ya que en este complejo las moléculas de agua se encuentran

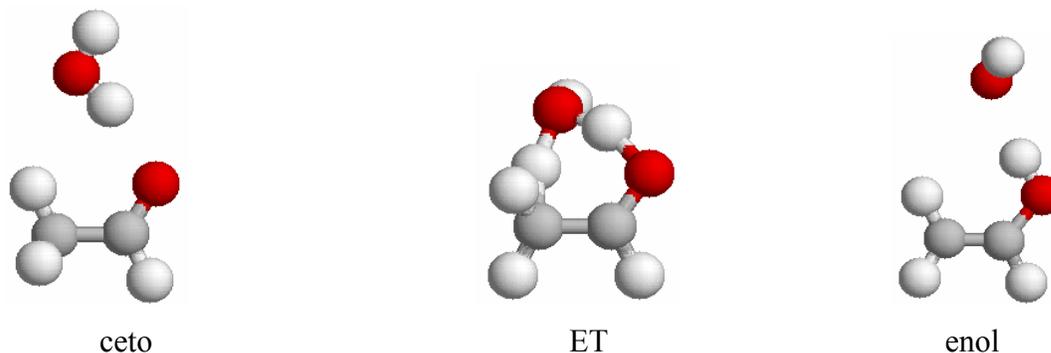
interaccionando con el oxígeno del carbonilo y no con el grupo metilo. Por esta razón en este estudio se toma al complejo **c** que presenta una estabilidad numéricamente similar al complejo **d** y que tiene una orientación apropiada para la transferencia protónica que se desea estudiar.

Este mismo procedimiento se lleva a cabo en los complejos con el tautómero enol para generar las estructuras de los complejos necesarios en este estudio. Además se hace la búsqueda del estado de transición en los complejos con una y dos moléculas de agua. Este estado es muy importante en este trabajo, ya que se desea observar el efecto del disolvente en la altura de la barrera de activación.

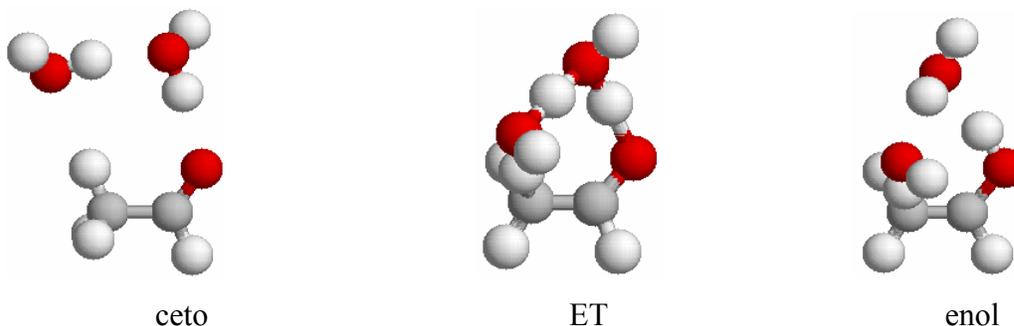
Con base en los resultados obtenidos, en la figura 5.3 se presenta una propuesta de la trayectoria de reacción para el acetaldehído con una y dos moléculas de agua.

**Figura 5.3.** Trayectoria de reacción para el acetaldehído. a) Con una molécula de agua, b) Con dos moléculas de agua.

a)



b)



En la tabla 5.2 se muestra la comparación de las energías de reacción y activación en fase gas con los complejos con una y dos moléculas de agua, para la reacción de acetaldehído. Se observa que, tanto en fase gas como en los complejos, la energía de reacción es similar. Al analizar las energías de activación se observa un decremento considerable en la barrera, alrededor de 30 kcal/mol. Estos resultados concuerdan con los reportados por Lee *et al*<sup>(44a)</sup> con el método MP2/6-311++g\*\*//MP2/6-31g\*\*, en donde reportan la energía de activación para el equilibrio ceto-enol con una molécula de agua (acetaldehído: 43.4kcal/mol, acetona: 43.1 kcal/mol), así como Yamabe *et al*,<sup>(43)</sup> para el acetaldehído con dos moléculas de agua (33.2 kcal/mol) con el método B3LYP/6-31g\*.

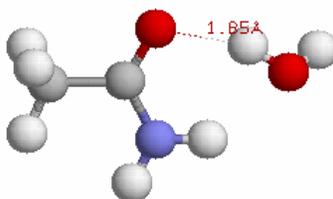
**Tabla 5.2.** Energías de reacción y activación para el acetaldehído, en fase gas y solución, en kcal/mol.

	6-31++g**				6-311++g(3df,3pd)			
	B3LYP		MP2		B3LYP		MP2	
	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$
fase gas	11.0	69.2	12.9	72.2	9.6	68.8	9.8	68.3
una molécula de agua	10.1	40.2	11.6	46.1	9.3	40.5	9.5	41.2
dos moléculas de agua	9.0	32.6	9.9	38.5	8.0	33.8	6.9	33.9

Los parámetros geométricos de las estructuras del acetaldehído se utilizan como guía para el resto de los sistemas y se obtienen geometrías similares. Al igual que con el acetaldehído, en algunos casos la búsqueda de complejos arroja estructuras que no favorecen la transferencia de protón, como en el caso de la acetamida, en donde las moléculas de agua se orientan hacia el sustituyente, como se puede observar en la figura 5.4. En este caso se encuentra que este complejo es más estable que aquel con la geometría adecuada para la transferencia de protón. Esto se debe a que en el complejo de la figura 5.4 existen dos puentes de hidrógeno entre el tautómero ceto y la molécula de agua. Por otro lado en el caso del complejo

asociado con la tautomería sólo se presenta un puente de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo y el hidrógeno del agua.

**Figura 5.4.** Complejo de la acetamida, con una molécula de agua.



$$E_{\text{int}} = -9.0$$

En la tabla 5.3 se muestran las energías de activación y de reacción para los complejos con una y dos moléculas de agua para el resto de los equilibrios tautoméricos ceto-enol, con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd). Al comparar las energías de reacción en fase gas con respecto a los complejos se observa una disminución pequeña, mientras que en la energía de activación las barreras disminuyen alrededor de 35 kcal/mol cuando se tienen dos moléculas de agua presentes. Esto es muy importante, ya que se acerca a los resultados experimentales (20 kcal/mol para el proceso de enolización de la acetona).<sup>(42)</sup>

Es importante mencionar que con dos moléculas de agua se encuentra una disminución mayor en las barreras de activación. Esto nos lleva a preguntarnos si una tercera molécula ayudaría a disminuir aún más este valor. En el trabajo de *Yamabe et al*<sup>(43)</sup> agregan más moléculas de agua y la disminución es cada vez menor. Por ejemplo, para el acetaldehído con 2 moléculas de agua la altura de la barrera es 33.2 kcal/mol, mientras que con cuatro moléculas es 24.6 kcal/mol. Además, al incrementar el número de moléculas de disolvente, se incrementa el costo computacional ya que aumenta el número de átomos en el sistema y el número de grados de libertad.

X		$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$
H	fase gas	9.6	68.8
	una molécula de agua	9.3	40.5
	dos moléculas de agua	8.0	33.8
CH <sub>3</sub>	fase gas	12.9	67.6
	una molécula de agua	11.9	41.3
	dos moléculas de agua	10.5	35.5
NH <sub>2</sub>	fase gas	26.3	66.5
	una molécula de agua	25.2	45.7
	dos moléculas de agua	23.1	37.8
OH	fase gas	28.8	74.3
	una molécula de agua	25.6	45.2
	dos moléculas de agua	22.8	39.3
OCH <sub>3</sub>	fase gas	30.8	73.6
	una molécula de agua	25.8	46.3
	dos moléculas de agua	-----	-----
F	fase gas	26.9	78.8
	una molécula de agua	22.3	45.2
	dos moléculas de agua	20.7	31.7

**Tabla 5.3.** Energías de reacción y activación en fase gas y disolución, en kcal/mol.  
B3LYP/6-311++g(3df,3pd), CH<sub>3</sub>COX→CH<sub>2</sub>CXOH

Dado que se observa un decremento considerable en las barreras de activación mediante la formación de complejos, se trata de simular el efecto del resto del disolvente mediante la inclusión de un disolvente continuo. Mediante este estudio se pretende simular el efecto del disolvente de manera más real. Se introduce dentro del dieléctrico como soluto a un complejo con dos moléculas de agua, y se realiza un cálculo de un solo punto. En este tipo de cálculos se usan las geometrías de los complejos previamente optimizadas con B3LYP/6-311++g(3df,3pd). Los resultados se presentan en la tabla 5.4 y se puede observar que, al igual que en la tabla 5.1, las barreras de activación tienen cambios marginales, alrededor de dos kcal/mol con respecto a las encontradas en fase gas. Estos resultados confirman que para este tipo de sistemas el uso del modelo de disolvente continuo no proporciona ningún efecto relevante en las barreras de activación.

**Tabla 5.4.** Energías de reacción y activación en solución y con COSMO, en kcal/mol.  
B3LYP/6-311++g(3df,3pd)

X		$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$
H	complejo+COSMO	9.1	33.3
	complejo	8.0	33.8
CH <sub>3</sub>	complejo+ COSMO	11.5	36.9
	complejo	10.5	35.5
NH <sub>2</sub>	complejo+ COSMO	24.9	40.7
	complejo	23.1	37.8
OH	complejo+ COSMO	21.4	38.9
	complejo	22.8	39.3
F	complejo+ COSMO	20.7	34.2
	complejo	20.7	31.7

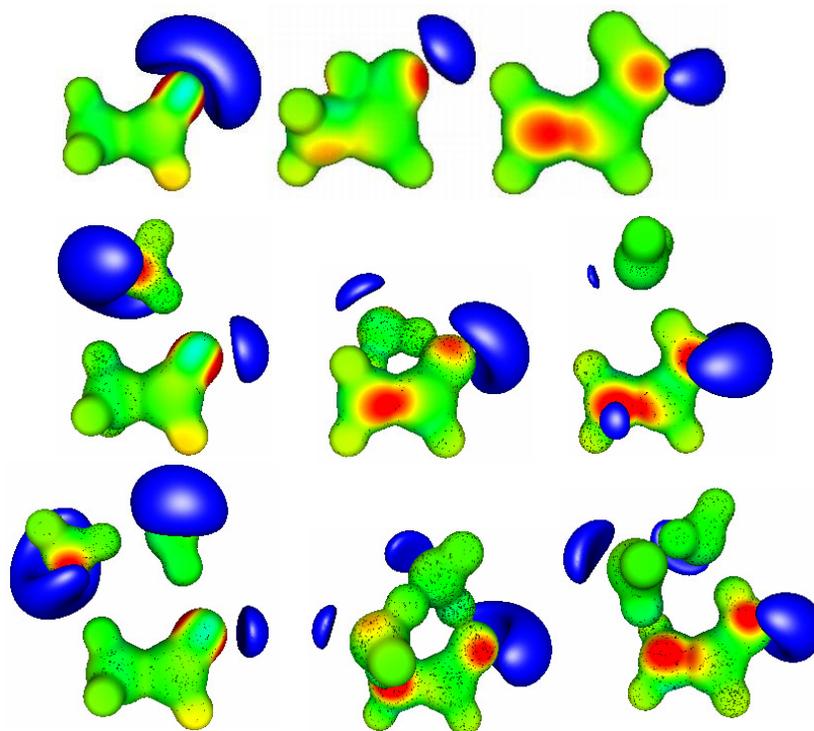
### 5.1.3. Análisis de la reactividad de los complejos.

Debido al cambio tan grande que se encuentra en el análisis de la energética de las barreras de activación, ya que su disminución es muy notoria, se analiza el efecto del disolvente en los parámetros de reactividad química. En primer lugar, se elige a la función de Fukui donadora,  $f^-$ ,<sup>(21)</sup> que identifica los sitios más electrodonadores de la molécula. Esta propiedad local se compara para las especies en presencia del disolvente y en fase gas. También se analizan los cambios en el potencial electrostático molecular,  $\Phi(r)$ ,<sup>(24)</sup> debido a la presencia del disolvente.

En la figura 5.4 se muestra la función de Fukui donadora,  $f^-$ , para la reacción de tautomerización ceto-enol del acetaldehído en fase gas, con una y dos moléculas de agua. Se observa que no hay ninguna alteración significativa respecto a la calculada en fase gas. Este mismo comportamiento se observa con el resto de los compuestos con otros sustituyentes, por lo que podemos concluir que aparentemente el disolvente no tiene un efecto importante sobre la capacidad donadora de electrones de estos sistemas. Al analizar la contribución negativa del potencial electrostático podemos notar cambios en la forma y el tamaño de las isosuperficies de la zona negativa (isosuperficie oscura). Si observamos el tautómero ceto, la isosuperficie del potencial va disminuyendo en el oxígeno del

carbonilo debido a la presencia de las moléculas de agua. Al analizar el tautómero enol la isosuperficie del potencial electrostático aparentemente conserva la forma y tamaño en los tres casos.

Como podemos ver, la función de Fukui  $f^-$  no se ve afectada por la presencia del disolvente, sin embargo el potencial electrostático muestra cambios significativos al compararlo con la molécula aislada.



**Figura 5.4.** Potencial electrostático negativo proyectado sobre la función de Fukui  $f^-$ , para el acetaldehído. El primer renglón representa a las especies ceto, ET, enol en fase gas, y el segundo y tercero representan a las mismas especies con una y dos moléculas de agua respectivamente. La isosuperficie oscura es una isosuperficie del potencial electrostático con valor  $-0.04$ , mientras que superficie coloreada es  $f^-$  proyectada sobre una superficie molecular  $(0.3, -0.015, 0.015)$ .

Se calculan las mismas propiedades para una molécula de agua y su dímero **y** se muestran en la figura 5.5. Al observar estas isosuperficies notamos que, en el dímero de agua la isosuperficie de la función de Fukui  $f^-$  (isosuperficie coloreada) se encuentra localizada en los átomos de oxígeno. También se observa que la isosuperficie del potencial electrostático (isosuperficie oscura) disminuye

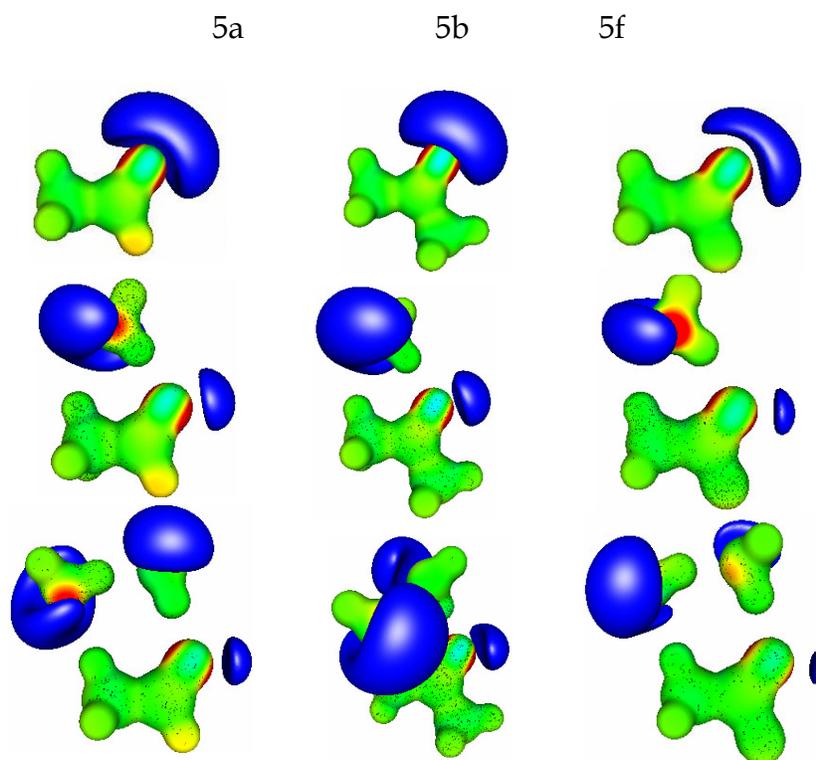
en el átomo de oxígeno aceptor del puente de hidrógeno, mientras que el tamaño de la región negativa de la otra molécula se incrementa. Este incremento en la isosuperficie negativa se debe a la formación de un puente de hidrógeno, lo que genera que transferencia de carga entre las dos moléculas de agua. El puente de hidrógeno se forma debido a la gran diferencia de electronegatividad que existe entre el átomo de hidrógeno y el oxígeno. Un comportamiento similar se observa en el tautómero enol cuando forma los complejos con agua. Este comportamiento sugiere que las moléculas de agua al formar los puentes de hidrógeno con el tautómero enol le ceden electrones y, por esta razón, la isosuperficie del potencial incrementa en el átomo de oxígeno enólico, figura 5.4. Contrario a lo que pasa con el ceto, en donde al formar el puente de hidrógeno, las moléculas de agua ganan electrones de este tautómero y por esta razón la isosuperficie del potencial se ve disminuida en el oxígeno del carbonilo. Esto se debe a que las moléculas de agua fungen como especiesceptoras de electrones mientras que el oxígeno del carbonilo es la especie donadora, usando sus pares libres.

Figura 5.5. Potencial electrostático negativo y función de Fukui donadora  $f^-$ . a) agua, b) dímero de agua



En la figura 5.6 observamos al acetaldehído, acetona y el fluoruro de acetilo, con una y con dos moléculas de agua. Al comparar las moléculas con sustituyente metilo e hidrógeno, se nota el efecto electrodonador del grupo metilo, ya que la transferencia de electrones se refleja en un incremento en el tamaño en la isosuperficie del potencial negativo de las moléculas de agua. Para la molécula con sustituyente F se observa una disminución en la carga negativa del oxígeno del

carbonilo. En general, se observa un comportamiento similar en los complejos con dos moléculas de agua.

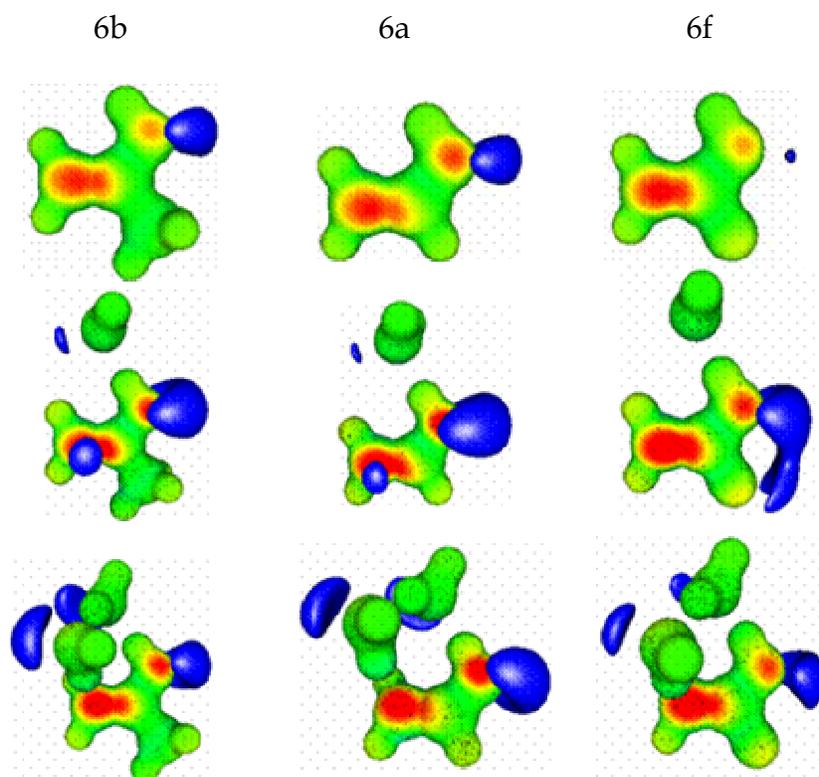


**Figura 5.6.** Potencial electrostático negativo y la función de Fukui donadora ( $f^-$ ) para acetona, acetaldehído y fluoruro de acetilo. El primer renglón representa al tautómero ceto en fase gas, y el segundo y tercero representan los complejos con una y dos moléculas de agua respectivamente.

En la figura 5.7 se observa al etenol, propen-2-ol y 1-fluoroetenol, con una y con dos moléculas de agua. Al comparar las moléculas con sustituyente metilo e hidrógeno, se nota el efecto electrodonador del grupo metilo, ya que la transferencia de electrones se refleja en un incremento en el tamaño en la isosuperficie del potencial negativo del oxígeno del carbonilo. Para la molécula con sustituyente F se observa un incremento en la carga negativa del oxígeno enólico. En general, se observa un comportamiento similar en los complejos con dos moléculas de agua.

A partir del análisis de las isosuperficies de potencial electrostático se puede observar que los cambios son de mayor magnitud en el tautómero enol. Este efecto se debe a la transferencia de carga de las moléculas de agua hacia el

tautómero. Lo cual se refleja en el incremento en el tamaño de la isosuperficie del potencial electrostático en el oxígeno enólico.

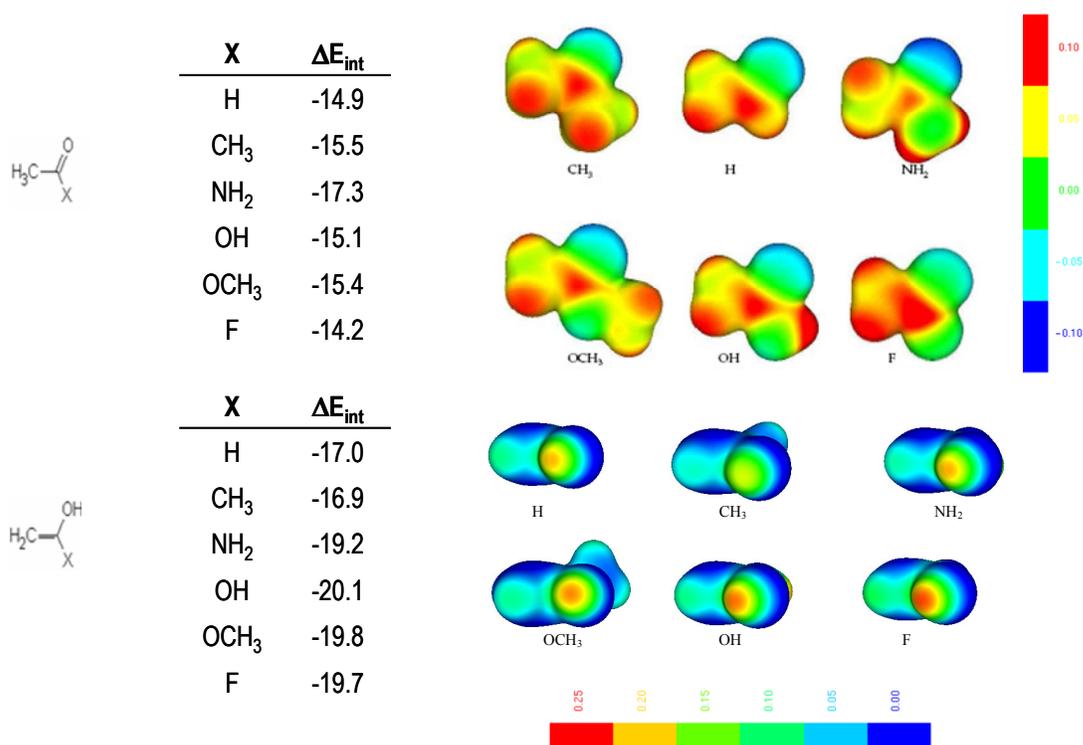


**Figura 5.7.** Potencial electrostático negativo y la función de Fukui ( $f^-$ ) para 2-propenol, etenol y 1-fluoroetenol .

La energía de interacción de los tautómeros ceto y enol con dos moléculas de agua se muestra en la figura 5.8. El análisis de estas energías muestra en primer lugar que, en los tautómeros ceto, la energía de interacción es mayor cuando se tiene como sustituyente al grupo  $\text{NH}_2$ . Además al hacer una comparación de esta energía con el potencial electrostático proyectado en una isosuperficie de la densidad de los tautómeros ceto, se encuentra que el átomo de oxígeno del carbonilo con sustituyente  $\text{NH}_2$  es el más negativo, con respecto a todos los demás sustituyentes. En este caso el  $\text{NH}_2$  actúa como un electrodonador y le cede electrones al grupo carbonilo. Mientras que, cuando se tiene flúor como sustituyente, la energía de interacción es menor, con respecto a los demás sustituyentes y el átomo de oxígeno es el menos negativo. Este comportamiento es consistente con el carácter electroattractor del flúor e influye en la interacción con

las moléculas de agua. Así, cuando el flúor atrae los electrones hacia él, la interacción con el disolvente es más débil ya que el átomo de oxígeno atraerá al átomo de hidrógeno del agua con menor fuerza. En el caso de los tautómeros enol la correlación entre el potencial electrostático y la energía de interacción no es tan evidente. Sin embargo los sustituyentes que son más electronegativos, como es el caso de OH, OCH<sub>3</sub>, F, son los que presentan la estabilización más alta y, al observar la figura 5.8, se puede apreciar que en éstos el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo es el más positivo. De forma similar, con el sustituyente CH<sub>3</sub> se presenta la menor estabilización, y corresponde al caso en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo muestra el valor menos positivo.

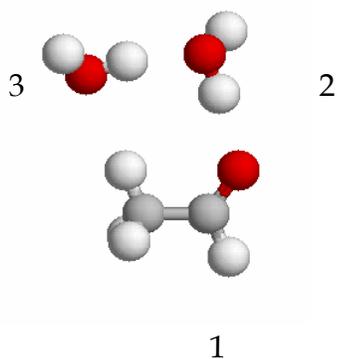
**Figura 5.8.** Energía de interacción y potencial electrostático para los tautómeros ceto y enol



Hasta el momento podemos concluir que tanto el análisis del potencial electrostático como la comparación de las energías de interacción tienen tendencias consistentes, de acuerdo con el tipo sustituyentes. Es decir, el potencial

electrostático puede ser útil para identificar la dirección de la transferencia de carga en la formación de complejos.

Finalmente se presenta el análisis de población del método de Hirshfeld<sup>(45)</sup> que permite observar de manera cuantitativa cual especie pierde o gana carga. Para este análisis se toman las geometrías de los complejos previamente optimizadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd). El estudio consiste en tomar al soluto como un fragmento y a cada molécula de agua como un segundo o tercer fragmento, dependiendo del caso que se esté analizando, ya sean complejos con una o dos moléculas de agua (ver esquema 5.2).



Esquema 5.2.

En la tabla 5.5 podemos observar que, para los complejos con el tautoemero ceto, la ganancia de carga se encuentra localizada en el fragmento tres, que corresponde a la molécula de agua que interactúa con el grupo metilo, y la mayor pérdida de carga es en el tautómero ceto, que en este caso es el fragmento uno. Si se observa la figura 5.6, la isosuperficie del potencial electrostático negativo incrementa su tamaño en esta molécula de agua (fragmento tres) y disminuye en el tautómero (fragmento uno). En el caso de los complejos con los tautómeros enol, la ganancia de carga se encuentra en el tautómero y las moléculas de agua ceden sus electrones. Cuando se tiene como sustituyente al átomo de flúor, se presenta la mayor ganancia en electrones. Esto también se observa al analizar la isosuperficie

del potencial electrostático en la figura 5.7. Los complejos con una molécula de agua presentan las mismas tendencias en la transferencia de carga.

**Tabla 5.5.** Cargas de Hirshfeld para los fragmentos en los complejos con dos moléculas de agua para los tautómeros ceto y enol.

	fragmentos	ceto	enol
H	1	0.023	-0.018
	2	0.001	0.007
	3	-0.024	0.011
F	1	0.012	-0.025
	2	0.008	0.009
	3	-0.020	0.016
CH <sub>3</sub>	1	0.026	-0.013
	2	-0.003	0.004
	3	-0.023	0.009
NH <sub>2</sub>	1	0.032	-0.003
	2	-0.005	-0.006
	3	-0.027	0.009
OH	1	0.024	-0.014
	2	0.001	0.001
	3	-0.025	0.013

El hecho de que los tautómeros cetos cedan carga y los enoles ganen se debe a la forma en que interactúan con el disolvente. Ya que en el caso de los tautómeros ceto, las moléculas de agua interactúan con los pares libres del tautómero actuando como especies aceptoras de electrones. En el caso de los enoles, el tautómero interactúa con los pares libres del agua, y ésta actúa como especie donadora.

Este mismo efecto se observa en el dímero del agua. La molécula que comparte los electrones del par libre actúa como un donador de carga. A partir del análisis de Hirshfeld se encuentra que la transferencia es de 0.022. Este hecho es consistente con lo que se observa en la figura 5.5. La magnitud de la transferencia de carga es similar a lo que se observa en la tabla 5.5 en el complejo del tautómero ceto al analizar al fragmento tres de cada sistema.

Finalmente, los parámetros como el potencial electrostático,  $\Phi$ , la energía de interacción,  $\Delta E_{int}$  y las cargas de Hirshfeld  $q$ , muestran tendencias que son consistentes con el tipo de interacción que se presenta en estas moléculas. De forma que no es necesario analizar siempre todas las cantidades. Desde el punto de vista

de este interlocutor, el potencial electrostático permite estimar la fuerza de la interacción en la formación de estos complejos. Además ésta es una cantidad observable que se puede calcular con buena precisión mientras que las cargas atómicas o de fragmentos no son un observable, ya que experimentalmente no se pueden medir.

## 6. Conclusiones y perspectivas.

Se encuentra que la metodología B3LYP/6-311++g(3df,3pd) es adecuada para describir las propiedades de los aniones. En especial, el cálculo de las afinidades electrónicas de los radicales enolato, ya que se encuentran valores muy cercanos a los valores experimentales, por debajo de 0.1 eV. El análisis del efecto de la base muestra que incrementar la base más allá de una base triple  $\xi$  con funciones difusas y de polarización no altera significativamente los resultados obtenidos.

Para los aniones inestables, hacer uso de la metodología de Szarka, basada en la inversión de orbitales, además de nuestra propuesta que consiste en tratar de colocar al electrón desapareado esté en un orbital ligado, puede dar buenos resultados. Además siempre es conveniente revisar las características de los orbitales o la función de Fukui aceptora.

El análisis detallado del efecto del sustituyente en la barrera de activación, en las  $\beta$ -dicetonas permite dividir a los grupos en tres: a) alifáticos (alrededor de 58 kcal/mol), b) aromáticos (alrededor de 56 kcal/mol) y con flúor (67 kcal/mol). Esta tendencia va de acuerdo con las propiedades electrónicas de cada sustituyente. La naturaleza del sustituyente puede favorecer que el equilibrio se desplace hacia un tautómero u otro, por ejemplo los sustituyentes electroattractores desplazan el equilibrio hacia el tautómero ceto. Con respecto a los parámetros de reactividad observamos que la función de Fukui  $f^-$  se encuentra localizada en general en los oxígenos del carbonilo. El cálculo de los parámetros de reactividad que dependen del anión en general resultó adecuado, ya que al graficar la función de Fukui  $f^+$ , ésta se encuentra localizada sobre la superficie molecular, es decir, el electrón se encuentra ligado al sistema. Finalmente los valores de  $pK_a$  se alejan considerablemente de los valores experimentales. Sin embargo, es rescatable el hecho de que se encuentra una tendencia satisfactoria con respecto a los valores experimentales con nuestra metodología.

Los resultados obtenidos al utilizar el modelo de disolvente continuo muestra que éste no es adecuado para describir la barrera de activación en el equilibrio tautomérico ceto-enol en disolución, ya que se obtienen valores muy parecidos a los calculados en fase gas.

El uso del modelo de disolvente explícito con una y dos moléculas de agua disminuye las barreras de activación en 30 kcal/mol y 40 kcal/mol respectivamente, comparado con los cálculos en fase gas. Sin embargo estos valores son aún altos con respecto a los valores experimentales.

Con respecto al análisis de los parámetros locales de reactividad, como la función de Fukui donadora  $f^-$ , se puede concluir que la presencia del disolvente no altera en gran medida a esta propiedad, ya que se encuentra localizada sobre el átomo de oxígeno del carbonilo para los cetos y en los enoles se encuentra en el doble enlace y el oxígeno enólico, al igual que lo observado en fase gas. Los cambios más notorios se encuentran en el análisis de la energética, ya que los parámetros de reactividad no se ven alterados significativamente. Por otro lado el potencial electrostático es un buen descriptor para poder predecir donde se encuentra localizada la acumulación de carga negativa (electrones) ya que arroja resultados similares a los obtenidos con el análisis de carga. Finalmente, el análisis de población de Hirshfeld permite corroborar de forma cuantitativa lo que observa con la isosuperficie del potencial electrostático en los complejos, en donde se infiere que los tautómeros ceto ceden carga a las moléculas de agua y los enoles ganan carga a partir de las moléculas de agua.

### *Perpectivas*

A partir de las estructuras estables que favorecen la transferencia de protón, se llevará a cabo un estudio de dinámica molecular clásica. Se colocará cada tautómero rodeado de moléculas de agua y se tratará de identificar la formación de los complejos que puedan dar origen a la transferencia de protón.

Finalmente con las estructuras de los complejos calculados anteriormente se tratará de hacer una dinámica molecular *ab initio*, la cual permite el rompimiento de enlaces. El objetivo del estudio de dinámica *ab initio* es analizar el efecto de la solvatación en las barreras de activación y comparar la trayectoria de reacción.

## 7. Bibliografía

1. a) Lee, D.; Kon Kin, C.; Lee, B.S.; Lee, I. y Choon Lee, B. *J. Comp. Chem.* **1997**, 18, 55. b) Yamabe, S.; Tsuchida, N. and Miyajima, K. *J. Phys. Chem.* **2004**, 108, 2750. c) Lledós, A.; Bertrán, J. y Ventura, O. *Int. J. Quant. Chem.* **1986**, 30, 467. d) Ventura, O.; Lledós, A.; Bonaccorsi, R.; Bertrán, J. y Tomasi, J. *Theor. Chim. Act.*, **1987**, 72, 175. e) Cucinotta, C.; Ruini, A.; Catellini, A. y Stirling, A. *ChemPhysChem*, **2006**, 7, 1229. f) Andrés, J.; Domingo, L. R.; Picher, M. T. y Safont, V. S. *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, 66, 9. Rak, J.; Skurski, Simons, J. and Gutowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11695; Rodriguez, C.; Cunje, A.; Shoeib, T.; Chu, I. K.; Hopkinson, A. C. and Siu, K. W. M. *J. Phys. Chem. A.* **2000**, 104, 5023; Cardenas-Jirón, G. I. and Toro-Labbe, A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, 390, 79; Cardenas-Jirón, G. I.; Lahsen, J. and Toro-Labbe, A. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 5325.
2. Reichardt, C. *Pure & Appl. Chem.* **1982**, 10, 1867.
3. Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker W. *Chemical Reviews*, **2003**, 103, 1845.
4. a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry (Part A): Structure and Mechanism*, Plenum, 4<sup>th</sup> ed, 1990. b) Morrison, R. T; Boyd R. N. *Organic Chemistry*, Addison Wesley Iberoamericana, 5a ed, 1990.
5. K. D. Jordan, P. D. Burrow, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 557.
6. a) Allegretti, P. E.; Gavernet, L.; Castro, E. A.; Furlong, J. P. *Asian J. Spectros.* **2001**, 2, 63. b) Bunting, J. W.; Kanter, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**,

- 115, 11705. c) Gorodetsky, M.; Luz, Z.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1183. d) Burdett, J. L.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2105.
7. a) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103,1793, Baeten, F.; De Proft, F.; Geerlings, P. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 235, 17. c) Aparicio, F.; Contreras, R.; Galván, M.; Cedillo, A. *J. Phys. Chem.* **2003**, 107, 10098. d) Pérez P. *J. Pys. Chem.* **2001**, 105, 6182.
8. Emsley, J. *Structure and Bonding Complex Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin 1984.
9. Bunting, J. W.; Kanter, J. P.; Nelander, R.; Zhennan Wu *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 1305.
10. Orozco, M.; Luque, F. J. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4187.
11. González, N. Evolución de la reactividad y efectos del sustituyente en sistemas que presentan tautomería por migración de proton; Tesis UAM: 2005.
12. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys.Rev.* **1964**, 136, 864B
13. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, 1133A.
14. Szabo A.;“Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory”, Revised; McGraw-Hill; New York, 1989.
15. Vosko S H, Wilk L and Nusair M *Can. J. Phys.* **1980** 58 1200.
16. Kohn, W. *Rev Mod. Phys.* **1999**, 71, 1253.
17. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1986**, 13, 4274.

18. Vosko S H, Wilk L and Nusair M *Can. J. Phys.* **1980** 58 1200
19. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
20. Perdew, J. P.; Tao, J. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, 91, 146401.
21. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*;  
Oxford University Press, 1989.
22. Parr, R. G.; Szentpály, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 121, 1922.
23. Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
24. Wiener, J. J. M.; Grice, M. E.; Murray, J. S. and Politzer, P. *J. Chem. Phys.*,  
**1996**, 104, 5109.
25. Szarka, A. Z.; Curtiss, L. A.; Miller, J. R. *Chem. Phys.* **1999**, 246, 147.
26. González-Rivas, N. and Cedillo, A. *J. Chem. Sci.* **2005**, 117, 555.
27. E. Apra, T. L. Windus, T. P. Straatsma, E. J. Bylaska, W. de Jong, S.  
Hirata, M. Valiev, M. T. Hackler, L. Pollack, K. Kowalski, R. J.  
"NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel  
Computers, Version 5.0" (2005), Pacific Northwest National Laboratory,  
Richland, Washington 99352-0999, USA.
28. a) Klamt, A. and Schuurmann, G. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1993**, 799. b)  
Camaioni D.M., Dupuis M., Bentley J. *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 5778.
29. Rienstra-Kiracofe, J. C.; Tschumper, G. S.; Schaefer III, H., *F. Chem. Rev.* **2002**,  
102, 231.
30. Tozer, D. J.; De Proft, F. *J Phys Chem A*, 2005, 109, 8923-8929.
31. Vargas, R.; Garza, J.; Cedillo, A. *J. Phys Chem A* 2005, 109, 8880- 8892.

32. Walthall, D. A.; Karty, J. M.; Romer, B.; Ursini, O.; Brauman, J. I. *J Phys Chem A* 2005, 109, 8785-8793.
33. Young, D. *Computational Chemistry*; Wiley Interscience: New York 2001. Leach, A. R. *Molecular Modelling Principles and Applications*; Longman
34. Tomasi, J.; Mennucci, B. and Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999.
35. Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 58, 1486.
36. Gilles, M. K.; Polak, M. L.; Lineberger, W. C. *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 8012.
37. Brinkman, E. A.; Berger, S.; Marks, J.; Brauman, J. I. *J. Chem. Phys.* **1993**, 99, 7586.
38. Jin, A.; Mack, H. G.; Waterfeld, A.; Oberhammer, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7847.
39. a) Ho, J.; Coote, M. L. *Theor. Chem. Acc.* **2010**, 125, 3. b) Liptak, M. D. Shields, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7314-7319. c) Chuman, H.; Mori, A.; Tanaka, H. *Anal. Sci.* **2002**, 18, 1015-1020.
40. Liptak, M. D.; Gross, K. C.; Seybol, P. G.; Feldgus, S.; Shields, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6421.
41. Galano A.; Ramirez-Silva, T. Rojas, A. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 11765
42. a) Capon, B. y Zucco, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7567. b) Chiang, Y.; Kresge, J. y Schepp, N. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3977.
43. Yamabe, S.; Tsuchida, N. and Miyajima, K. *J. Phys. Chem.* **2004**, 108, 2750.

44. a) Lee, D.; Kon Kin, C.; Lee, B.S.; Lee, I. y Choon Lee, B. *J. Comp. Chem.* **1997**, 18, 55. b) Lledós, A.; Bertrán, J. y Ventura, O. *Int. J. Quant. Chem.* **1986**, 30, 467. c) Ventura, O.; Lledós, A.; Bonaccorsi, R.; Bertrán, J. y Tomasi, J. *Theor. Chim. Act.*, **1987**, 72, 175. d) Cucinotta, C.; Ruini, A.; Catellini, A. y Stirling, A. *Chem Phys Chem*, **2006**, 7, 1229. e) Andrés, J.; Domingo, L. R.; Picher, M. T. y Safont, V. S. *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, 66, 9. g) Rak, J.; Skurski, Simons, J. and Gutowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11695; h) Rodriguez, C.; Cunje, A.; Shoeib, T.; Chu, I. K.; Hopkinson, A. C. and Siu, K. W. M. *J. Phys. Chem. A.* **2000**, 104, 5023; i) Cardenas-Jirón, G. I. and Toro-Labbe, A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, 390, 79; j) Cardenas-Jirón, G. I.; Lahsen, J. y Toro-Labbe, A. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 5325.

45. Hirshfeld, F. L. *Theor. Chem. Acc.* **1977**, 44, 129.

46. Levin, I. Química Cuántica;

47. a) Gao, Q.; Leung, K. T. *J. Chem. Phys.* **2005**, 123, 074325. b) Thompson M. A. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 14492. c) Rodríguez-Santiago, L.; Vendrell, O.; Tejero, M.; Sodupe, M.; Bertran, J. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, 334, 112.



## Apéndice 1 Evaluación de energías libres de reacción en fase gas.

La energía libre de Gibbs en fase gas está dada por

$$G = H - TS$$

en donde

$$H = U + PV$$

donde  $U$  se define

$$U = E_{molecular} + E_{ZPE} + \Delta E_{(0 \rightarrow T)}$$

$E_{molecular}$  es la energía obtenida mediante cálculos de mecánica cuántica. La corrección a la energía ZPE y  $\Delta E_{(0 \rightarrow T)}$  la corrección térmica a la energía interna, las cuales se obtienen a partir del análisis de frecuencias.

$$H = E_{molecular} + E_{ZPE} + \Delta E(0 \rightarrow T) + PV^0 = U^0 + PV^0$$

Las variables termodinámicas se encuentran reportadas en estado estándar y el estado estándar en el estado gaseoso es una atm y comportamiento de gas ideal por lo que  $PV^0 = RT$ .

De esta forma la ecuación de la entalpía se puede escribir de la forma

$$\Delta H = \Delta U + RT\Delta n$$

$$\Delta H = \Delta E_{molecular} + \Delta ZPE + \Delta \Delta E(0 \rightarrow T) + RT\Delta n$$

Dado que la energía libre de Gibbs de una reacción se calcula mediante

$$\Delta G = G_{prod} - G_{react}$$

se tiene que

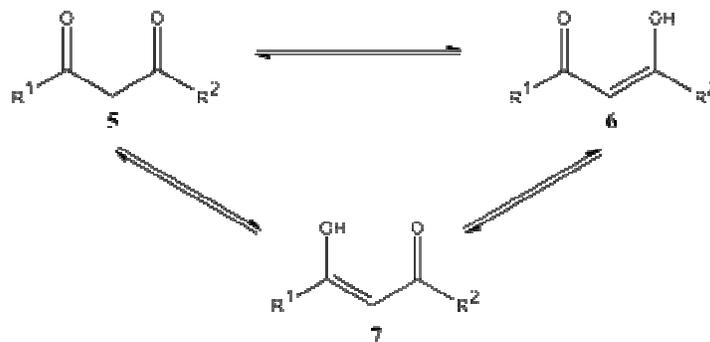
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

La entropía  $S$  se obtiene mediante el análisis vibracional, para la reacción se evalúa como  $\Delta S = S_{prod} - G_{react}$ .



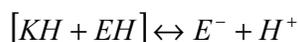
## Apéndice 2 Constante de acidez aparente en las $\beta$ -dicetonas

Las  $\beta$ -dicetonas, son compuestos que presentan un equilibrio tautomérico ceto-enol muy interesante debido a la presencia de dos tautómeros enólicos posibles, como se muestra en la figura 1.



La presencia de estos dos enoles generalmente da una mezcla de las tres especies y por lo tanto complica la interpretación de los valores de  $pK_a$  para estos compuestos.

Cuando se tiene dos especies presentes en el equilibrio, éste se representa como,



ya que la base conjugada es la misma en ambos casos. Así la constante de acidez aparente se escribe de la forma

$$K_a^{eq} = \frac{[E^-][H^+]}{[KH + EH]}$$

Para cada tautómero se tiene una constante de equilibrio,

$$K_a^E = \frac{[E^-][H^+]}{[EH]}, \quad K_a^K = \frac{[E^-][H^+]}{[KH]}.$$

La constante de equilibrio aparente puede expresarse de la siguiente forma

$$K_a^{eq} = \frac{[E^-][H^+]}{[E^-][H^+] \left[ \frac{1}{[KH]} + \frac{1}{[EH]} \right]},$$

o bien,

$$K_a^{eq} = \frac{1}{\left[ \frac{1}{[KH]} + \frac{1}{[EH]} \right]}$$

Cuando dentro del equilibrio se presentan las tres especies, el procedimiento es similar,

$$K_a^{eq} = \frac{[E^-][H^+]}{[KH] + [E_1H] + [E_2H]} = \frac{[E^-][H^+]}{\frac{[E^-][H^+]}{K_a^K} + \frac{[E^-][H^+]}{K_a^{E_1}} + \frac{[E^-][H^+]}{K_a^{E_2}}}$$

simplificando

$$K_a^{eq} = \frac{1}{\frac{1}{K_a^K} + \frac{1}{K_a^{E_1}} + \frac{1}{K_a^{E_2}}}$$

Experimentalmente se determina la constante de acidez aparente y se tratan de estimar las constantes de los tautómeros mediante el uso de otros modelos.

### Apéndice 3. Energías de interacción con una y dos moléculas de agua.

En la tabla 1 se muestra la energía de interacción para cada uno de los equilibrios estudiados, con una y dos moléculas de agua. Estos resultados son similares a los reportados para algunos compuestos carbonílicos en la literatura.<sup>(47)</sup>

En la literatura se encuentran reportados algunos de los complejos estudiados en este trabajo, tales como el acetaldehído, acetona y ácido acético.<sup>(47)</sup> Cabe mencionar que en dicho trabajo sólo están interesados en la formación de complejos con una y dos moléculas de agua para analizar el proceso de microsolvatación. Por esta razón presentan diferentes conformaciones y en algunos casos se observa que el complejo más estable no es precisamente él que se estudia en esta tesis. En algunos complejos de los trabajos mencionados, la estructura es similar a la que se muestra en la figura 5.4. Este tipo de complejos son más estables debido a que se forman dos puentes de hidrógeno moderados con el soluto. Sin embargo, estas geometrías de mayor estabilidad no presentan la orientación adecuada para que se lleve a cabo la transferencia de protón que se estudia en este trabajo.

**Tabla A.3.1.** Energías de interacción para el equilibrio tautomérico ceto-enol  $\text{CH}_3\text{COX} \rightarrow \text{CH}_2\text{CXOH}$ , en kcal/mol.

	una molécula de agua		dos moléculas de agua	
	ceto	enol	ceto	enol
X				
H	-5.3	-5.6	-12.8	-14.3
CH <sub>3</sub>	-5.7	-5.3	-13.1	-14.2
NH <sub>2</sub>	-6.7	-5.9	-14.9	-16.2
OH	-5.3	-6.6	-12.6	-17
OCH <sub>3</sub>	--	--	-12.8	-16.5
F	--	--	-11.8	-16.5



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00059

Matrícula: 203280122

EFFECTOS DEL SUSTITUYENTE Y DEL DISOLVENTE EN LA REACTIVIDAD QUIMICA DE LAS ESPECIES DEL EQUILIBRIO TAUTOMERICO CETO-ENOL.

En México, D.F., se presentaron a las 11:00 horas del día 8 del mes de diciembre del año 2010 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JUAN RAUL ALVAREZ IDABOY  
DRA. ANA MARIA MARTINEZ VAZQUEZ  
DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA  
DR. FELIPE APARICIO PLATAS  
DRA. MARIA VILLA Y VILLA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: NELLY MA DE LA PAZ GONZALEZ RIVAS

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

APROBAR

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



NELLY MA DE LA PAZ GONZALEZ RIVAS  
ALUMNA

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI  
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISION DE CBI

DR. JOSE ANTONIO DE LOS REYES HEREDIA

PRESIDENTE

DR. JUAN RAUL ALVAREZ IDABOY

VOCAL

DRA. ANA MARIA MARTINEZ VAZQUEZ

VOCAL

DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA

VOCAL

DR. FELIPE APARICIO PLATAS

SECRETARIA

DRA. MARIA VILLA Y VILLA