



UNIVERSIDAD DE CHILE

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Departamento de Química Inorgánica y Analítica

**ESTUDIO TEÓRICO DE PROCESOS DE REDUCCIÓN DE UNA
FAMILIA DE NITROIMIDAZOLES SUSTITUÍDOS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO

WALTER ALBERTO CAÑÓN MANCISIDOR

DIRECTOR DE MEMORIA

DR. DIEGO VENEGAS
YAZIGI

Departamento de Química de los
Materiales

Facultad de Química y Biología

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

PATROCINANTE

DRA. EVGENIA SPODINE
SPIRIDONOVA

Departamento de Química
Inorgánica y Analítica

Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéutica

UNIVERSIDAD DE CHILE

SANTIAGO, CHILE, AGOSTO 2008.

*Solo se que nada se....
Sócrates.*

Agradecimientos

Es difícil agradecer a todas las personas que me apoyaron en la realización de esta memoria de título, por lo que empezare con mi familia, amigos y así sucesivamente.

En primera instancia quiero agradecer a Marjorie Maldonado, mi compañera en estos casi 5 años que llevamos juntos, por su total e incondicional apoyo y amor en los momentos que mas lo he necesitado.

Mi madre, Luisa, a mi padre, Walter y a mi hermana, Maca, que sin su confianza, cariño y enseñanzas no seria la persona que soy hoy. También a mi abuela Rosa por su cariño

Mis compañeros de laboratorio, Karina, Nete, Miguel, Kareen, Pauli, Pato, Fabiola, por su amistad y apoyo en todos esos momentos difíciles que hemos y seguiremos pasando en el laboratorio.

Mis amigos de universidad, Daniela, Andrea, Carmen, Koala, Paúl, Maka, Sureño, Marcos, Carlos, Flaco y a mis amigos farmacéuticos. Todavía recuerdo nuestros *viernes químicos*.

A mis profesores Dra. Evgenia Spodine, Dra. Verónica Paredes, Dr. Domingo Ruiz y por ultimo, al profesor que me ha y seguirá enseñando el mundo científico Dr. Diego Venegas Yazigi.

Y a todos aquellos que se me pueden haber quedado fuera de estos agradecimientos. Gracias a todos.

Índice

| | |
|--|-----|
| Índice | I |
| Resumen | li |
| Summary | lii |
| Índice Figuras | lv |
| Índice Tablas | v |
| | |
| 1. Introducción | 1 |
| 2. Metodología y Procedimientos Generales | 6 |
| 2.1 Programas utilizados en la presente tesis, en los trabajos de modelación y cálculo | 6 |
| 2.2 Diseño de los modelos iniciales | 6 |
| 2.3 Optimización de las geometrías de los compuestos estudiados | 6 |
| 2.3.1 Método de Cálculo | 6 |
| 2.3.2 Bases orbitales utilizadas | 7 |
| 2.3.3 Modelo de Solvatación Continua | 7 |
| 2.4 Cálculo de los Potenciales de Reducción | 8 |
| 2.5 Cálculos de pK _a | 10 |
| 2.5.1 Método de Namazian | 10 |
| 2.5.2 Método de Cramer | 11 |
| 2.6 Mecanismo de Reducción | 12 |
| 3. Resultados y Discusión | 15 |
| 3.1 Potenciales de reducción calculados | 15 |
| 3.2 Análisis Estructural | 20 |
| 3.3 Valores de pK _a calculados | 27 |
| 3.4 Modelos del proceso de reducción | 29 |
| 4. Predicciones | 37 |
| 5. Conclusiones | 40 |
| 6. Bibliografía | 42 |
| 7. Anexos | 44 |
| 7.1 Anexo A | |
| Teoría de funcionales de la densidad (TDF) | 44 |
| 7.2 Anexo B | |

| | |
|--|----|
| Bases Orbitales | 50 |
| 7.3 Anexo C | |
| Tabla de los potenciales de reducción experimentales de los compuestos estudiados referentes al electrodo de Hidrogeno | 52 |
| 7.4 Anexo D | |
| Esquemas del proceso de reducción para los compuestos 2, 3 y 4 | 53 |
| 7.5 Anexo E | |
| Tablas de distancias seleccionadas para los compuestos 2, 3 y 4. | 56 |
| 7.6 Anexo F | |
| Diagramas energéticos de las cuatro moléculas bajo los tres modelos utilizados para describir el proceso de reducción | 58 |

ESTUDIO TEÓRICO DE PROCESOS DE REDUCCIÓN DE UNA FAMILIA DE NITROIMIDAZOLES SUSTITUIDOS

Resumen

Los valores experimentales de los potenciales de reducción de la familia de nitroimidazoles sustituidos están en el rango de -80 y -550 mV. Estos valores fueron correlacionados con los calculados usando la teoría de funcionales de la densidad. Las estructuras optimizadas, los potenciales de reducción y los pK_a calculados fueron obtenidos utilizando la funcional híbrida B3LYP y la base orbital D95. Se realizó un análisis de las estructuras obtenidas para cada etapa del proceso de reducción encontrándose una relación entre la conjugación de los dobles enlaces del sistema y el valor de los potenciales de reducción. El mecanismo propuesto en la memoria en base a los potenciales calculados difiere en dos pasos a los determinados experimentalmente por Laviron.

THEORETICAL STUDY OF THE REDUCTION PROCESSES OF A SUBSTITUTED NITROIMIDAZOLE FAMILY.

Abstract

The experimental values of the reduction potentials of a substituted nitroimidazole family are between -80 to -550 mV. These values were correlated with the reduction potentials calculated using the density functional theory. The optimized geometries, the predicted reduction potentials and pK_a were obtained using the B3LYP hybrid functional and the basis sets D95. The structural analysis of the molecules obtain for different stages of the reduction process show a relation between the double bond conjugation of the system and the calculated reduction potentials. The proposed mechanism in this thesis based on the calculated reduction potentials differs in two steps to that experimentally determinated by Laviron.

Índice de Figuras

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Bioactivación reductiva de los compuestos nitroimidazólicos. | 1 |
| Figura 2 | Voltamogramas cíclicos del 4-nitroimidazol a diferentes valores de pH, respecto al electrodo Ag/Agul. | 3 |
| Figura 3 | Familia de derivados de 4-nitroimidazol estudiados | 3 |
| Figura 4 | Mecanismos posibles de la reducción de compuestos nitroaromáticos descritos por Laviron et al. | 4 |
| Figura 5 | Derivados del 4-nitroimidazol que se estudiarán con el fin para predecir su proceso de reducción. | 5 |
| Figura 6 | Efecto de la incorporación de la solvatación en la curva de energía potencial en una molécula. | 7 |
| Figura 7 | Esquema del proceso de reducción; aproximaciones adiabática y vertical. | 8 |
| Figura 8 | Ciclo termodinámico para el cálculo de potenciales de oxidación. | 9 |
| Figura 9 | Posibles etapas de la reducción de compuestos nitroaromáticos. | 12 |
| Figura 10 | Mecanismo de reducción seleccionado para el estudio teórico. | 13 |
| Figura 11 | Esquema del mecanismo de reducción en sistemas nitroaromáticos para rangos de pH ácido-neutro descrito por Laviron. | 13 |
| Figura 12 | Esquema del proceso de reducción descrito por el cálculo en azul. En negro etapa propuesta por Laviron. | 15 |
| Figura 13 | Esquema del proceso de reducción del compuesto 1, con los valores de los potenciales de reducción calculados. Los esquemas para los compuestos 2, 3 y 4 en anexo D. | 16 |
| Figura 14 | Dos conformeros del compuesto 2 con sus respectivos potenciales calculados. | 18 |
| Figura 15 | Diagrama de energía para los conformeros del compuesto 2 con sus respectivos potenciales calculados. | 19 |

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 16 | Esquema de 4-nitroimidazol sustituido en las posiciones 1 y 2. | 20 |
| Figura 17 | Esquema del mecanismo que describe el cálculo, donde se muestran las estructuras analizadas. | 20 |
| Figura 18 | Esquema de 4-nitroimidazol sustituido en las posiciones 1 y 2, donde se define el ángulo diedro N3-C2-C1-O3. | 23 |
| Figura 19 | Interacción por puente de hidrógeno entre el grupo metilo y el oxígeno del grupo alcohol para el compuesto 1. | 24 |
| Figura 20 | Pérdida de interacción de puente de hidrógeno del compuesto 3 por la introducción de un electrón al sistema. | 25 |
| Figura 21 | Interacción de puente de hidrógeno para el compuesto 2. | 26 |
| Figura 22 | Relación lineal entre los valores de pK_a experimentales y los pK_a teóricos. | 28 |
| Figura 23 | Diagrama energético para el compuesto 1 utilizando el modelo 1. | 32 |
| Figura 24 | Diagrama energético para el compuesto 1 para el modelo 2. | 34 |
| Figura 25 | Diagrama energético para el compuesto 1 utilizando el modelo 3. | 35 |
| Figura 26 | Esquema del proceso de reducción del compuesto 5 con los valores de los potenciales de reducción calculados. Los esquemas para los compuestos 6 y 7, en el anexo D. | 37 |

Índice de Tablas

| | | |
|----------|---|----|
| Tabla 1 | Desviaciones absolutas de los métodos empleados para determinar los potenciales de reducción teóricos. | 15 |
| Tabla 2 | Potenciales teóricos de las cuatro etapas de reducción de los compuestos 1, 2, 3 y 4 para generar hidroxilamina. | 17 |
| Tabla 3 | Distancias del enlace N ₂ -O ₁ y N ₂ -O ₂ en las distintas etapas del proceso de reducción hasta la formación de hidroxilamina para el compuesto 1; para los compuestos 2, 3 y 4 ver anexo E. | 21 |
| Tabla 4 | Ángulos O ₁ -N ₂ -O ₂ en las distintas etapas del proceso de reducción, hasta la formación del derivado dihidroxilamina. | 22 |
| Tabla 5 | Ángulos diedros N ₃ -C ₂ -C ₁ -O ₃ en las distintas etapas del proceso de reducción, hasta la formación del derivado nitroso. | 23 |
| Tabla 6 | Valores de pK _a calculados por los métodos Cramer y Namazian, utilizando la base orbital D95 y la funcional B3LYP. | 27 |
| Tabla 7 | Energías en kcal mol ⁻¹ de las reacciones electroquímicas y químicas del proceso de reducción de los compuestos nitroimidazólicos estudiados bajo el modelo 1. | 31 |
| Tabla 8 | Energías en kcal mol ⁻¹ de las reacciones electroquímicas y químicas del proceso de reducción de los compuestos nitroimidazólicos estudiados bajo el modelo 2. | 33 |
| Tabla 9 | Energías en kcal mol ⁻¹ de las reacciones electroquímicas y químicas del proceso de reducción de los compuestos nitroimidazólicos estudiados bajo el modelo 3. | 35 |
| Tabla 10 | Potenciales teóricos de las cuatro etapas de reducción de las tres moléculas derivadas de 4-nitroimidazol para generar hidroxilamina. | 38 |
| Tabla 11 | Valores de pK _a calculados por el método de Namazian, utilizando la base orbital D95 y la funcional B3LYP, para los compuestos 5, 6 y 7. | 38 |

1. Introducción

Los compuestos nitroimidazólicos presentan diversas actividades biológicas, como por ejemplo fármacos radiosensibilizadores. En éstas se aprovechan sus características citotóxica en células mamíferas hipóxicas lo que permite aumentar la sensibilidad de las células cancerígenas a la radiación. Otro uso de los nitroimidazoles es su uso como fármacos antibacterianos o antiprotozoarios.¹⁻³ Su característica antimicrobiana aprovecha su toxicidad selectiva hacia microorganismos anaeróbicos, lo que permite su uso para el tratamiento de enfermedades infecciosas, tanto en humanos como en animales. La acción antimicrobiana de los compuestos nitroimidazólicos es producida dentro de los organismos patógenos, debido a que algunas formas reducidas de los nitroimidazoles interaccionan con el ADN del microorganismo patógeno causando daño estructural al ADN de éste. Además, los nitroimidazoles hacen que el microorganismo patógeno no sea capaz de reproducirse, debido al daño estructural que le provoca el nitroimidazol.⁴⁻⁶

El esquema clásico que describe la reducción del grupo nitro de los nitroimidazoles, en presencia o ausencia de oxígeno en sistemas modelo y vivos, se puede esquematizar de la siguiente forma, Figura 1;

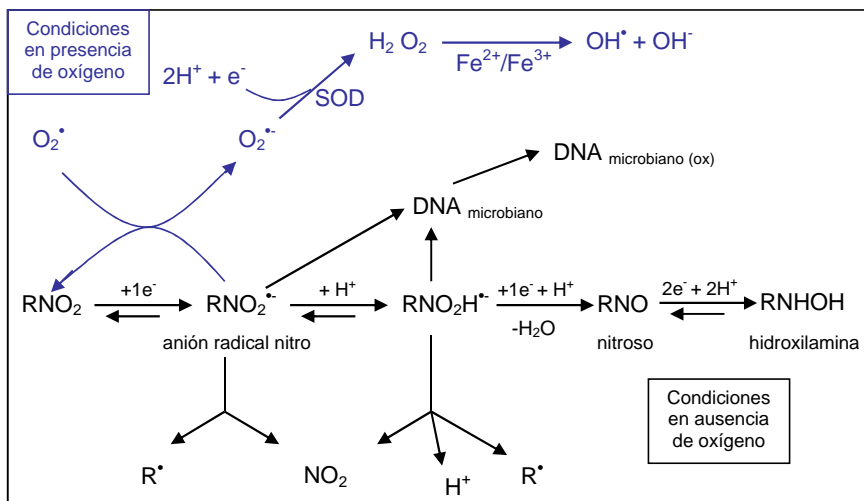
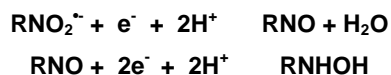


Figura 1: Bioactivación reductiva de los compuestos nitroimidazólicos.

La reducción de estos compuestos puede seguir dos rutas diferentes dependiendo de la presencia o ausencia de oxígeno.⁴ Sin embargo, ambas rutas comparten una primera etapa común, en la cual se genera el anión radical nitro:



Este anión radical bajo condiciones anaeróbicas puede seguir reduciéndose hasta formar derivados nitrosos (RNO), y por una subsiguiente reducción a 2 electrones se forma hidroxilamina (RNHOH).



Por otro lado, bajo condiciones aeróbicas, el radical nitro formado se puede re-oxidar para generar el nitro compuesto original y producir el radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot -}$).⁷



Estudios electroquímicos del proceso de reducción de la molécula 4-nitroimidazol en medio prótico y pH básico, han mostrado que la reducción a un electrón produce un anión radical nitro estable. A este pH es posible observar dos ondas de reducción, una a -830 mV y una segunda a -1180 mV. La primera onda corresponde a un proceso a un electrón, mientras que la segunda corresponde a un proceso a tres electrones. A pH ácido solamente es posible observar una onda de reducción a -700 mV que corresponde a un proceso a 4 electrones,⁸ Figura 2.

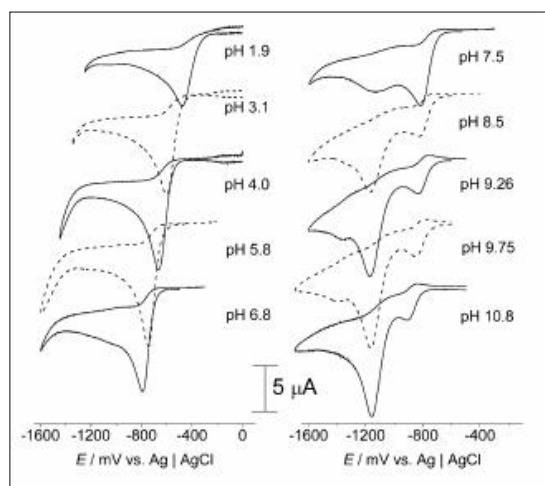


Figura 2: Voltamogramas cíclicos del 4-nitroimidazol a diferentes valores de pH, respecto al electrodo Ag/AgCl.

Para ampliar el estudio anterior, se han sintetizado y estudiado electroquímicamente una familia de derivados de 4-nitroimidazol con el fin de avanzar en la dilucidación de los mecanismos de reducción de este tipo de compuestos.^{9,10}

En este trabajo se pretende investigar a través de un estudio teórico, el efecto producido por la sustitución del nitroimidazol en las posiciones 1 y 2 del anillo sobre la formación y estabilidad del anión radical nitro. (Figura 3)

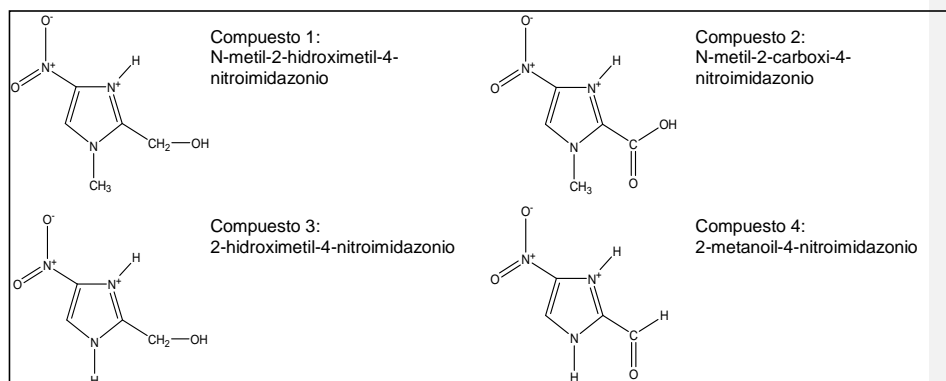


Figura 3: Familia de derivados de 4-nitroimidazol estudiados.

Para describir el proceso de reducción de los derivados de 4-nitroimidazol nos hemos basado en los resultados descritos experimentalmente para compuestos nitroaromáticos. El trabajo de Laviron et al.¹¹ muestra todas las etapas posibles que puede seguir el proceso de reducción de compuestos nitroaromáticos a diferentes rangos de pH. (Figura 4).

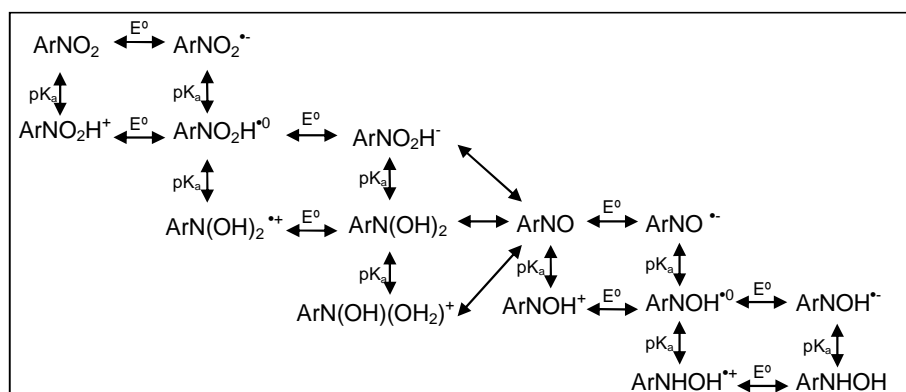


Figura 4: Mecanismos posibles de la reducción de compuestos nitroaromáticos descritos por Laviron et al.

Existen varios estudios teóricos para determinar los potenciales redox de ciertas moléculas orgánicas utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD). Estos estudios han sido capaces de describir correctamente los procesos redox en moléculas aromáticas. Así, estudios realizados anteriormente por Truhlar et al.¹² para un conjunto de anilinas sustituidas utilizaron la funcional híbrida de Becke (B3LYP) y la base orbital MIDII y cc-pVDZ. Por otro lado, Friesner et al.¹³ utilizó la funcional híbrida B3LYP y las bases orbitales cc-pVTZ(-f) y 6-31G** para sistemas aromáticos de distinto tipo. Por ejemplo, para el nitrobenzeno se logró predecir los potenciales de reducción con errores de entre 100 y 300 mV.

La hipótesis de nuestro trabajo plantea que el efecto de los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 del anillo de la molécula 4-nitroimidazol, tiene un efecto directo sobre el mecanismo de reducción. Además, estas sustituciones tienen un efecto sobre los potenciales de reducción.

El *objetivo general* será estudiar mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) el proceso de reducción de los 4 compuestos nitroimidazólicos que se muestran en la Figura 3.

Los *objetivos específicos*:

- Estudiar las diferentes etapas químicas y electroquímicas en término de las energías totales.
- Determinar los valores de pKa de los compuestos involucrados en los distintos procesos de reducción que involucran protonaciones.
- Reproducir los potenciales de reducción referidos a NHE de la familia de nitroimidazoles medidos experimentalmente.
- Predecir los potenciales de reducción y los valores de pKa del proceso de reducción de los compuestos 5, 6 y 7, los que se muestran en la Figura 5.

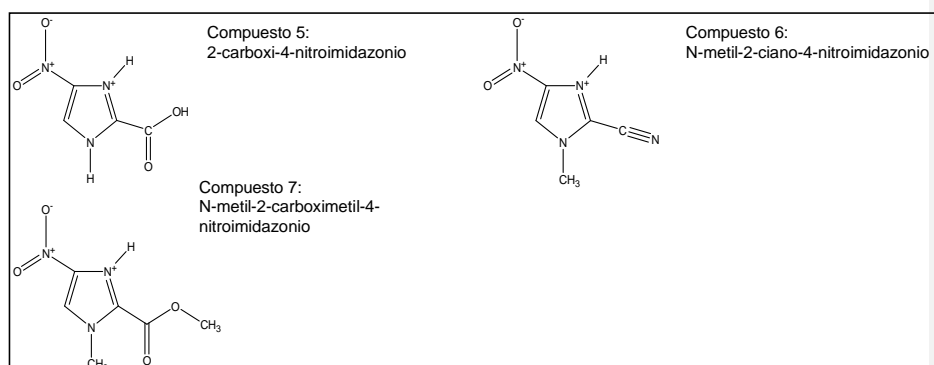


Figura 5: Derivados del 4-nitroimidazol que se estudiarán con el fin para predecir su proceso de reducción.

2. Metodología y Procedimientos Generales

2.1 Programas utilizados en la presente tesis, en los trabajos de modelación y cálculo

Programas:

- Jaguar[®] 5.5 (Schördinger L.L.C., Pórtland, OR, 1991-2003).
- TITAN[®] 1.0.8 (Wavefunction, Inc. and Schrodinger Inc., 2001).

2.2 Diseño de los modelos iniciales

Los modelos iniciales de los compuestos en estudio fueron realizados a partir de las distancias y ángulos estándares, de los cuales se dispone en las herramientas de construcción de moléculas del programa TITAN.

2.3 Optimización de las geometrías de los compuestos estudiados

2.3.1 Método de Cálculo

Para optimizar las geometrías de los compuestos neutros y radicalarios se utilizaron métodos SCF-DFT (Anexo A), a través del programa Jaguar 5.5.¹⁴ En general las metodologías utilizadas se basan en la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT). Esta teoría se basa en determinar principalmente la densidad electrónica del estado base de un sistema para poder extraer sus propiedades (conocer la función de onda del sistema, $\psi = \dots$).

La funcional utilizada en este trabajo corresponde a la funcional híbrida B3LYP.¹⁵⁻¹⁸ Esta funcional se denomina híbrida por que se mezclan funcionales que dependen de la densidad con una expresión que no depende de ésta (Energía de Intercambio Hartree-Fock exacta). La funcional B3LYP utiliza la aproximación de intercambio corregida por gradiente de Becke 1988 (B) y la funcional de intercambio de Lee-Parr-Yang (LYP). El número 3 significa que hay tres parámetros que definen el tipo de combinación, (a, b, c). Se define como:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + bE_X^{B88} + (1-c)E_C^{VWN} + cE_C^{LYP}$$

E_X^{HF} es la energía de intercambio Hartree-Fock y los parámetros a, b, c corresponden aproximadamente a 0.2, 0.7 y 0.8, respectivamente.

2.3.2 Bases orbitales utilizadas

Las bases orbitales (Anexo B) utilizadas en este estudio corresponden a:

- 6-31G*; corresponde a bases de Pople.¹⁹ Los asteriscos son funciones de polarización.
- D95; Es una base doble Zeta desarrollada por Dunning et al.²⁰
- cc-pVTZ(-f); es una base también desarrollada por Dunning,²¹ que no utiliza potencial de core efectivo.

2.3.3 Modelo de Solvatación Continua

Se trabajó con el modelo de solvatación continua dentro del paquete de Jaguar 5.5, utilizando un modelo de solvente continuo basado en la Ecuación de Poisson-Boltzman²², Figura 6.

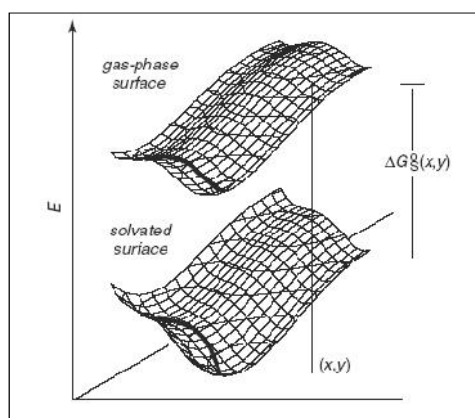


Figura 6: Efecto de la incorporación de la solvatación en la curva de energía potencial en una molécula.

2.4 Cálculo de los Potenciales de Reducción

El cálculo de los potenciales de reducción teóricos se basa en el proceso de introducir un electrón a la especie oxidada (N electrones) para obtener una especie reducida (N+1 electrones), y obtener las diferencias de energías para las dos especies^{23,24}. La especie oxidada debe encontrarse en un mínimo de energía (estructura optimizada), mientras que la incorporación de un electrón al sistema (especie reducida) puede ser tratada de dos formas, Figura 7:

a.- Proceso Adiabático: consiste en optimizar la geometría de la especie reducida, además de la geometría de la especie oxidada. (Sistema relajado)

b.- Proceso Vertical: No se optimiza la geometría de la especie reducida (Sistema no-relajado)

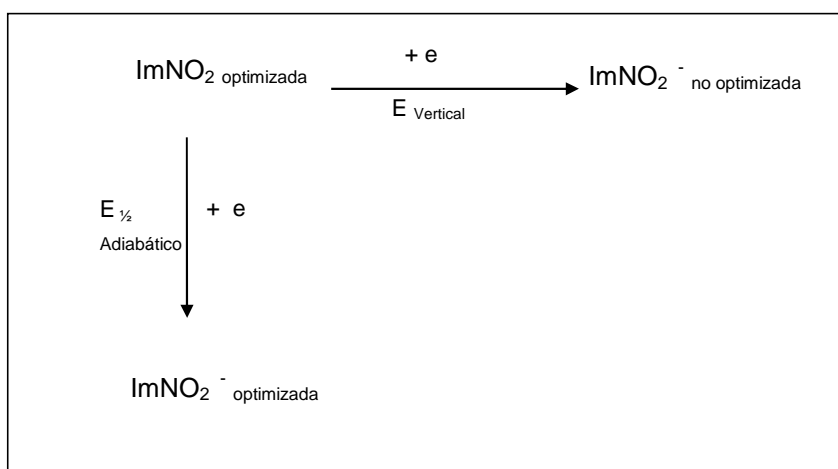


Figura 7: Esquema del proceso de reducción; aproximaciones adiabática y vertical.

Definidos los estados se utiliza un ciclo de energía libre para poder calcular los potenciales redox, (Figura 8).

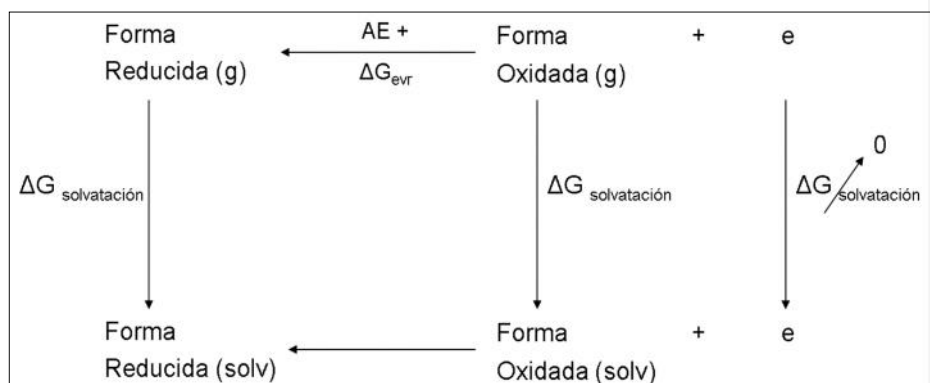


Figura 8: Ciclo termodinámico para el cálculo de potenciales de oxidación.

En el esquema anterior presentamos diferentes términos, los cuales definiremos a continuación. La electroafinidad vertical (EA) es la diferencia entre la especie reducida y la especie oxidada. Las contribuciones térmicas se definen como las contribuciones de energía libre rotacional, vibracional y electrónica. La energía de solvatación ($G_{\text{solvatación}}$) se calcula como la diferencia de energía entre la especie en fase solvente y fase gas. Por lo tanto, la ecuación termodinámica que define el potencial redox es:

$$E = EA + \Delta ZPE + \Delta(\Delta G_{\text{Solvatación}}) + \Delta G_{\text{evr}}$$

Donde EA (electroafinidad) es la diferencia de energía entre la especie reducida y la especie oxidada; G_{solv} , es la energía de solvatación ($G_{\text{solv}} = E_{\text{solv}}^{\text{ox}} - E_{\text{solv}}^{\text{red}}$); G_{evr} corresponde a las contribuciones térmicas y ZPE, es la diferencia de energía de la corrección de punto cero, la cual es cero para procesos verticales, y distinta de cero para procesos adiabáticos.

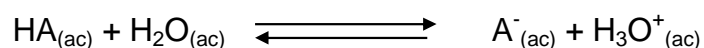
Los potenciales de reducción experimentales fueron medidos en una solución acuosa de electrolito Britton-Robinson, lo cual es diferente a medir los potenciales en agua pura. Para los cálculos de los potenciales de reducción se utilizó como solvente el agua. Al utilizar el modelo de solvatación continua no podemos incluir el efecto del electrolito Britton-Robinson.

2.5 Cálculos de pK_a

El proceso de reducción de los 4-nitroimidazoles estudiados depende de las condiciones de pH del medio, por lo que el cálculo de los valores de pK_a para estos sistemas puede ser de mucha utilidad para comprender los mecanismos involucrados en la reducción. Existen dos métodos por los cuales el valor de pK_a puede ser calculado, estos son:

2.5.1 Método de Namazian

El método descrito por Namazian et al.²⁵, permite obtener los valores de los pK_a de moléculas orgánicas con errores no mayores a 0,49 en unidades de pK_a. Con este método es posible calcular el pK_a de disociación de una molécula HA a través del cambio en la energía libre de la siguiente reacción;



$$\Delta G^\circ = -2,303RT \cdot \log\left(\frac{K_a}{[\text{H}_2\text{O}]}\right)$$

o

$$\Delta G^\circ (\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}) = 1,36 pK_a + 2,36$$

donde, G° es el cambio en la energía libre de la reacción de disociación de un mol/L de HA a 298 K. Los valores 1,36 y 2,36 corresponden a los factores $-2,303RT$ y $2,303RT \log(55,56)$, respectivamente a 298 K. El cambio en la energía libre para la reacción de disociación puede ser calculado utilizando las energías libres en fase gas y las energías de solvatación. La energía libre de Gibbs en fase gas se calcula bajo condiciones de presión constante de 1 atmósfera. La diferencia entre las energías de los productos y los reactantes debe considerar las correcciones térmicas que derivan de las entropías traslacional, rotacional y vibracional de cada molécula.

Reordenando la ecuación descrita por Namazian, se tiene la siguiente expresión;

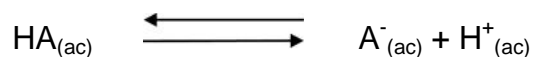
$$pK_a = -\log(10^{\left(\frac{-\Delta G^0 + 2,303RT \cdot \log(55,56)}{2,303RT}\right)})$$

donde, 55,56 corresponde a la concentración molar de 1 litro de agua.

2.5.2 Método de Cramer

Existe otro método que nos permite determinar el valor de los pK_a , el cual es descrito por Cramer et al.²⁶. Este método utiliza un ciclo termodinámico que toma en consideración la generación del H^+ , en vez de la generación del ión hidronio.

Si tenemos la siguiente reacción de desprotonación;



Los valores de pK_a según el método de Cramer se calculan a partir de un ciclo de energía libre, utilizando la siguiente ecuación;

$$\Delta G = RT \cdot \ln K_a ;$$

El valor de ΔG corresponde a la suma del valor ΔG° , que corresponde a la energía libre de la reacción de desprotonación, mas un factor de corrección. La expresión resultante se muestra a continuación.

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \cdot \ln(24,5)$$

donde, 24,5 L corresponde al volumen de un mol bajo condiciones estándar. Reordenando las dos ecuaciones anteriores, tenemos que la expresión para calcular el valor de pK_a corresponde a;

$$pK_a = -\log\left(e^{\left(\frac{-\Delta G^0 + RT \cdot \ln(24,5)}{RT}\right)}\right)$$

Los ciclos termodinámicos que utilizan los dos métodos mencionados anteriormente para determinar el valor de G^0 son diferentes; en uno se considera la generación directa del H^+ , en cambio en el otro considera la generación del ión H_3O^+ , lo cual desde el punto vista químico es más correcto. También es posible apreciar que el método de Namazian considera la concentración de 1L de H_2O en vez del valor de 1 mol de gas en 24,5 L.

2.6 Mecanismo de Reducción

Para describir el mecanismo de reducción de los nitroimidazoles aquí estudiados nos hemos basado en el estudio del proceso de reducción de compuestos nitroaromáticos descrito por Laviron et al.. La reducción de RNO_2 a $RNHOH$ se produce con la generación de la especie intermediaria dihidroxilamina, $RN(OH)_2$, la cual se deshidrata formando la especie RNO . La reducción de RNO procede a continuación en un proceso a $2 H^+$ y $2 e^-$, hasta la formación del derivado de hidroxilamina, $RNHOH$. (Figura 9).

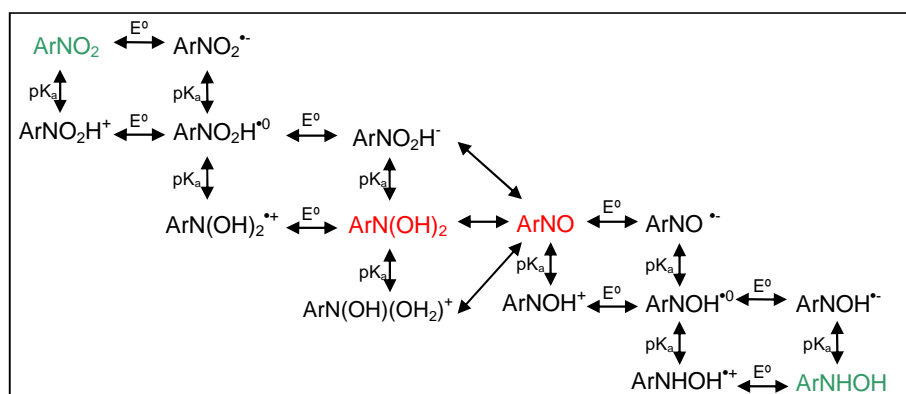


Figura 9: Posibles etapas de la reducción de compuestos nitroaromáticos.

El trabajo de Laviron detalla todas las etapas posibles que puede seguir el proceso de reducción en compuestos nitroaromáticos a distintos rangos de pH. En nuestro estudio hemos seleccionado el mecanismo de reducción que ocurre entre los pH

3,4 hasta 7,9; considerando solamente las moléculas que se encuentran protonadas. Las voltametrías cíclicas para este tipo de moléculas muestran una sola onda de reducción correspondiente a 4 electrones, la cual se describe con el proceso detallado en la Figura 10:

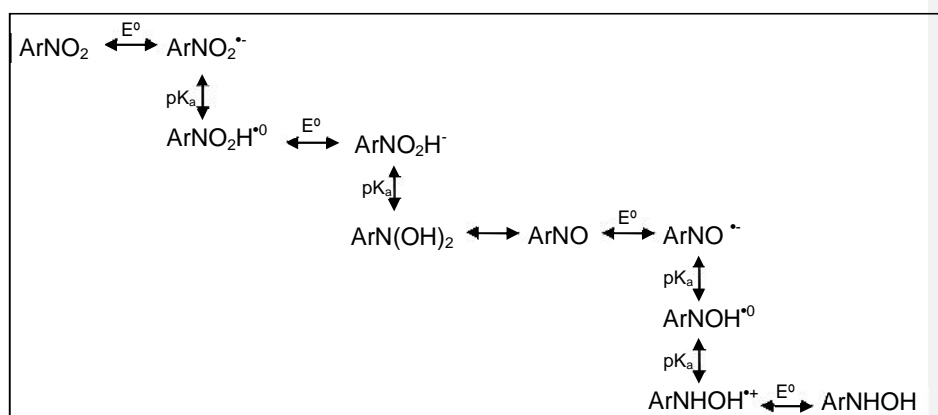


Figura 10: Mecanismo de reducción seleccionado para el estudio teórico.

En este mecanismo se puede apreciar que existen etapas químicas (pK_a , que se representan por la letra Q) como electroquímicas (E). El mecanismo puede resumirse en las siguientes etapas, donde Q^\ddagger representa la etapa de deshidratación de la molécula de dihidroxilamina, (Figura 11).

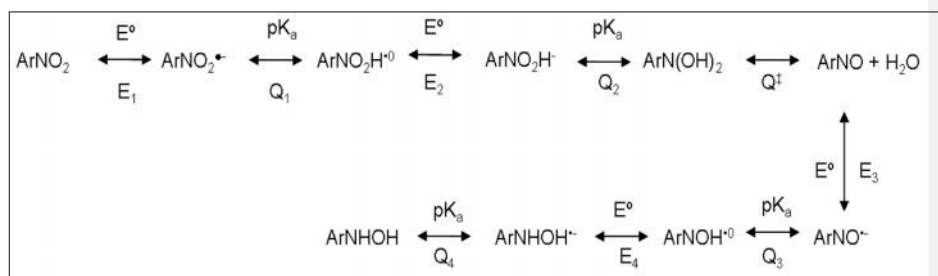


Figura 11: Esquema del mecanismo de reducción en sistemas nitroaromáticos para rangos de pH ácido-neutro descrito por Laviron.

En un proceso electroquímico tenemos un electrodo que suministra los electrones a la molécula que sufre la reducción. Sin embargo, al tratar de describir las etapas del proceso de reducción desde un punto de vista teórico no se puede considerar un

electrodo como fuente de electrones. Por lo tanto se consideraron tres fuentes de electrones: H_2 , H^+ , H_3O^{+0} .

Otra consideración importante es que cuando se analiza el mecanismo de reducción utilizando las tres fuentes de electrones, se deben tomar en cuenta las estabildades relativas entre los reactantes y los productos. Esto quiere decir que es necesario que el balance de masa sea adecuado (número de partículas). O sea, el número de partículas de reactantes y productos debe ser igual.

Por último, al analizar el proceso de reducción a partir del nitrocompuesto hasta la generación de la hidroxilamina, tenemos que todas las estructuras que se generan durante la reducción pertenecen a la superficie de energía potencial de la reducción del nitrocompuesto.

3. Resultados y Discusión

3.1 Potenciales de reducción calculados

Los potenciales de reducción calculados para la familia de nitroimidazoles fueron descritos de mejor manera con la base orbital D95 y la funcional híbrida B3LYP, ya que presentaron la menor desviación absoluta (Tabla 1). Los valores experimentales de los potenciales de reducción se muestran en el anexo C.

| | B3LYP/D95 | B3LYP/6-31G* | B3LYP/cc-pVTZ(-f) |
|---------------------|-----------|--------------|-------------------|
| Desviación Absoluta | 104 mV | 931 mV | 553 mV |

Tabla 1: Desviaciones absolutas de los métodos empleados para determinar los potenciales de reducción teóricos.

La razón por la cual la descripción de este sistema es mejor con esta base orbital puede deberse al hecho que la base D95 determina con gran exactitud las electroafinidades de los átomos de nitrógeno, carbono y oxígeno ²⁰.

Los potenciales de reducción calculados para las distintas etapas electroquímicas permitieron obtener un camino diferente al descrito por Laviron. Esta diferencia está relacionada con la última etapa del proceso esquematizado en la Figura 12.

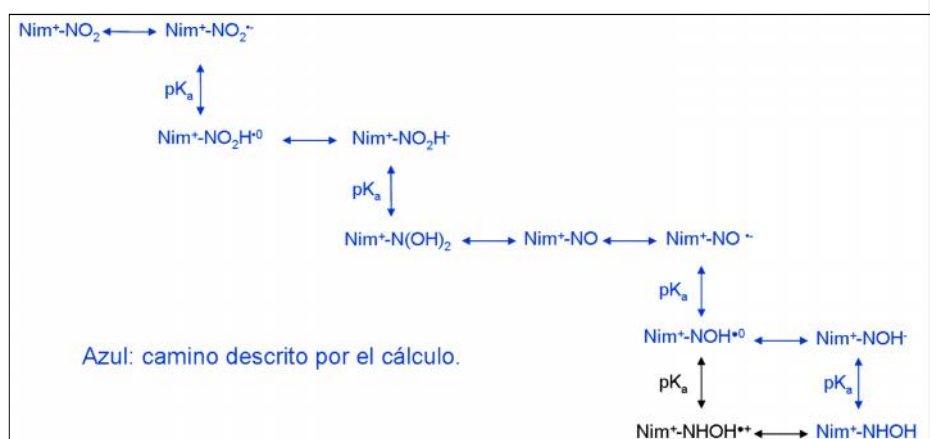


Figura 12: Esquema del proceso de reducción descrito por el cálculo en azul. En negro etapa propuesta por Laviron.

Tomando en cuenta que una vez protonado el grupo nitro reducido, puede presentar dos confórmeros posibles, y además cada sustituyente puede presentar dos confórmeros, se presentan en algunos casos dos potenciales calculados, y en otros casos cuatro potenciales calculados, correspondientes a los diferentes confórmeros. En la Figura 13 se pueden apreciar los potenciales calculados para el compuesto 1.

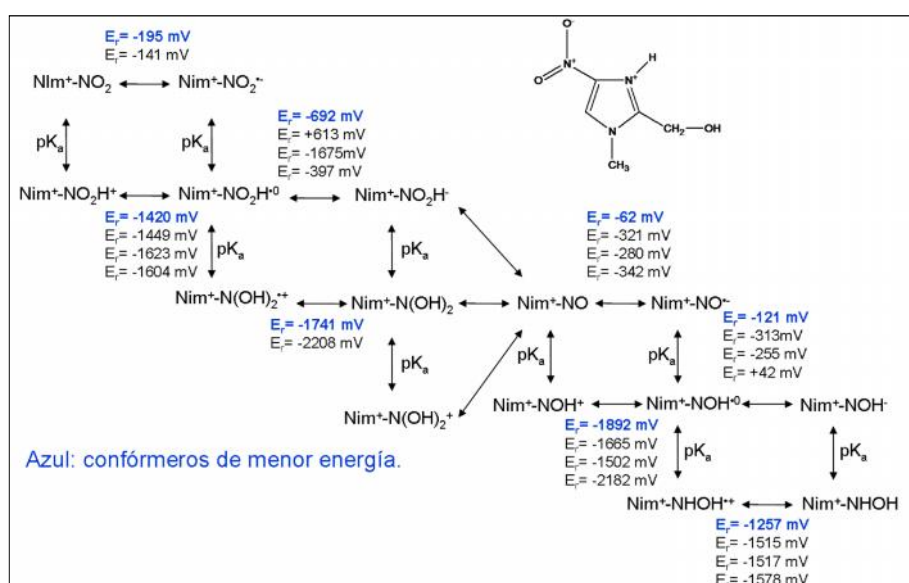


Figura 13: Esquema del proceso de reducción del compuesto 1, con los valores de los potenciales de reducción calculados. Los esquemas para los compuestos 2, 3 y 4 en anexo D.

Como se puede apreciar en la figura 13, para las especies con mayor índice de protonación y por ende mayor carga positiva, los valores de los potenciales calculados son más altos que para las especies con menor índice de protonación. Esto se debe a que la predicción de las energías de solvatación para el cálculo de las energías SCF en especies cargadas es muy sensible al tamaño de la cavidad del soluto. Pequeñas variaciones en la cavidad de éste, se traducen en un aumento en la superficie accesible para el solvente.²⁷

Los potenciales calculados mostraron que para los sistemas que presentan el grupo CH_2OH (compuestos 1 y 3), el proceso de reducción ocurre en una etapa a un

electrón y en una segunda etapa a 3 electrones. Por otra parte, para los sistemas conjugados (compuestos 2 y 4) el proceso de reducción ocurre a 4 electrones directamente. (Ver anexo D).

Los cálculos de los potenciales para las etapas electroquímicas en el proceso de reducción muestran valores de potenciales negativos. Como podemos apreciar para los compuestos 1 y 3 el valor del primer potencial es menor que el segundo. Por lo tanto, tenemos la posibilidad de visualizar dos procesos de reducción.

En cambio para los compuestos 2 y 4 se observa que el valor del primer potencial es mucho mayor que el de las siguientes transferencias electrónicas del proceso de reducción, lo que provoca el apantallamiento del resto de los potenciales de reducción. Tabla 2.

| Potencial Reducción / mV | Compuesto 1 | Compuesto 2 | Compuesto 3 | Compuesto 4 |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1º proceso | -195 | -444 | -424 | -390 |
| 2º proceso | -692 | -235 | -802 | -13 |
| 3º proceso | -62 | -454 | -286 | -393 |
| 4º proceso | -121 | -174 | -296 | -314 |

Tabla 2: Potenciales teóricos de las cuatro etapas de reducción de los compuestos 1, 2, 3 y 4 para generar hidroxilamina.

Los potenciales calculados para todos los procesos son negativos. En estricto rigor la ecuación utilizada para determinar los potenciales es una ecuación que describe la energía involucrada en la reacción de transferencia electrónica, pero con la incorporación del valor del potencial absoluto de hidrógeno, que corresponde a $-4,28 \text{ eV}^{28}$, el potencial calculado (incorporando el potencial absoluto de hidrógeno) produce que este término pueda ser considerado como el potencial de celda.

Es importante destacar que estos compuestos presentan confórmeros estables de energías similares, y barreras de energía de conversión suficientemente grandes como para proponer la existencia de ambos confórmeros.

Para el caso del compuesto 2 se puede apreciar que existen dos confórmers debido a la posibilidad del grupo carbonilo de formar interacciones de puente de hidrógeno. Cada conformero se encuentra estabilizado por la formación de puentes de hidrógeno, lo cual se muestra para el compuesto 2 en la Figura 14.

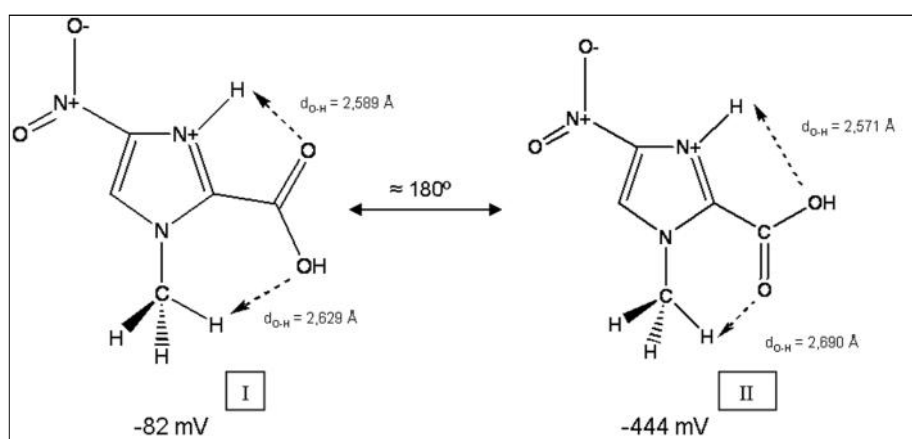


Figura 14: Dos confórmers del compuesto 2 con sus respectivos potenciales calculados.

Para el caso del compuesto 2, se tiene que ambos confórmers son prácticamente equivalentes en energía. La energía para el conformero I es $-412181.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ y para II la energía asociada a este conformero es $-412182.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Figura 15). La barrera energética para pasar de un conformero a otro es alta; el valor calculado entre uno y otro es de $6,2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Así, la elección del conformero de menor energía lleva a la determinación del potencial de reducción teórico que mejor se ajusta a los resultados experimentales.

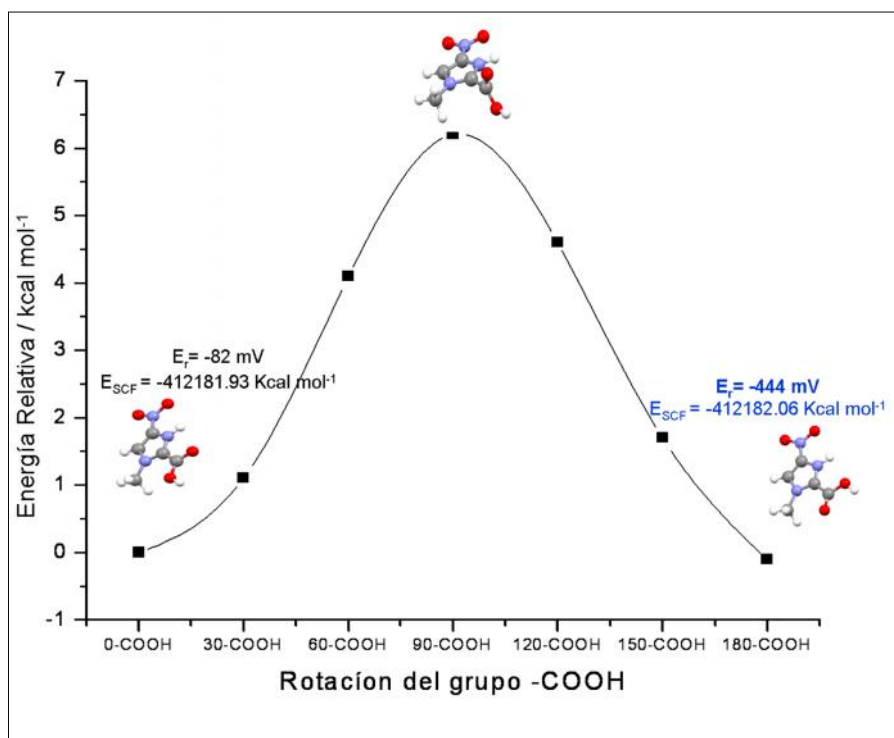


Figura 15: Diagrama de energía para los conformeros del compuesto 2 con sus respectivos potenciales calculados.

3.2 Análisis Estructural

La incorporación de un electrón en el sistema, provoca cambios estructurales sobre el grupo nitro en todas las moléculas estudiadas, es decir la reducción esta centrada en el grupo nitro²⁹. A continuación se muestra el esquema para 4-nitroimidazol sustituido en las posiciones 1 y 2 (Figura 16).

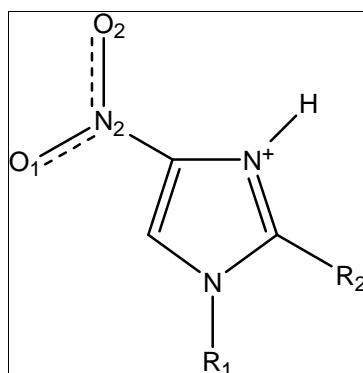


Figura 16: Esquema de 4-nitroimidazol sustituido en las posiciones 1 y 2.

Los resultados muestran que para toda la familia de 4-nitroimidazoles el efecto de la incorporación del electrón sobre la estructura de estas moléculas modifica las distancias N_2-O_1 y N_2-O_2 del grupo NO_2 . Estas variaciones se pueden apreciar en la Tabla 3 para el compuesto 1. (Para el resto de los compuestos ver Anexo E). En la Tabla 3 las letras de A a la J representan las diferentes estructuras, ver Figura 17.

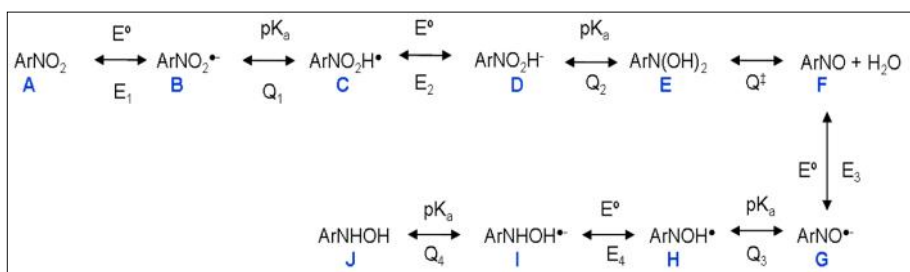


Figura 17: Esquema del mecanismo que describe el cálculo, donde se muestran las estructuras analizadas.

Para el caso de la distancia N_2-O_1 , se tiene que para las reacciones electroquímicas, es decir, las reacciones A B (E_1), C D (E_2), F G (E_3) y H I (E_4) la distancia de enlace se alarga. Esto se produce por la incorporación del electrón sobre el grupo nitro, provocando cambios en el enlace N-O.

| Compuesto 1 distancia (Å) | | |
|---------------------------|-----------|-----------|
| | N_2-O_1 | N_2-O_2 |
| A | 1,28 | 1,28 |
| B | 1,35 | 1,35 |
| C | 1,43 | 1,30 |
| D | 1,65 | 1,37 |
| E | 1,45 | 1,47 |
| F | 1,28 | |
| G | 1,38 | |
| H | 1,42 | |
| I | 1,52 | |
| J | 1,45 | |

Tabla 3: Distancias del enlace N_2-O_1 y N_2-O_2 en las distintas etapas del proceso de reducción hasta la formación de hidroxilamina para el compuesto 1; para los compuestos 2, 3 y 4 ver anexo E.

Para el caso de las reacciones químicas el enlace N_2-O_1 , los casos de las etapas B C (Q_1) y G H (Q_3) se tiene que las distancias de enlace de estos átomos se alargan. Esto se debe al hecho que el enlace nitrógeno-oxígeno que tiene inicialmente carácter de doble enlace pasa a tener carácter de enlace simple, lo cual se traduce en un alargamiento del enlace N-O. (Tabla 3 y Anexo E).

Para las etapas químicas D E (Q_2) y I J (Q_4), se tiene que la distancia de enlace N_2-O_1 se acorta. Esto se debe a que en el primer caso tenemos que este enlace tiene carácter de enlace simple en D, el que pasa a formar un enlace con carácter de doble en E. Para el caso de la etapa Q_4 , el enlace N-O tiene carácter de simple tanto en I como en J, pero es más largo en I debido a que el nitrógeno posee una

alta densidad electrónica mientras que en J, la incorporación de un protón a este nitrógeno provoca el acortamiento del enlace.

Para el proceso E F (Q^\ddagger), en la etapa E se tiene la especie dihidroxilamina que posee dos enlaces N-OH. Al formarse el derivado nitroso en la etapa F, la distancia de enlace N_2-O_1 se acorta, ya que el derivado nitroso pasa a tener un enlace entre el nitrógeno y el oxígeno con carácter doble, producto de la pérdida de una molécula de agua.

Para la distancia N_2-O_2 tenemos que en las etapas electroquímicas existe un alargamiento del enlace N-O. Las razones de este alargamiento son las mismas que se explicaron para el caso de las distancia N_2-O_1 . En la etapa química B C (Q_1) para la distancia N_2-O_2 tenemos que el enlace se acorta debido a que este enlace es el que no se protona y tiende a tener carácter de doble. También es posible apreciar que existe alargamiento de este enlace en la etapa química D E, que es la etapa donde se forma la dihidroxilamina, ver Tabla 3.

Ahora si se analiza el valor del ángulo $O_1-N_2-O_2$, (Tabla 4), se puede apreciar que el nitrógeno, originalmente de geometría plano trigonal en la especie que sufre el proceso de reducción, se transforma a una geometría tetraédrica en la especie reducida, dihidroxilamina, donde los valores del ángulo O-N-O van desde los 125° aproximadamente hasta los 109° . Los ángulos asociados a las geometrías plano trigonal y tetraédrica son de 120° y 109° , respectivamente.

| Angulo $O_1-N_2-O_2$ en grados | | | | |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Compuesto 1 | Compuesto 2 | Compuesto 3 | Compuesto 4 |
| A | 124,73 | 125,41 | 124,54 | 125,26 |
| B | 123,31 | 123,70 | 123,35 | 123,50 |
| C | 121,22 | 121,98 | 121,43 | 121,71 |
| D | 112,98 | 114,03 | 112,45 | 115,41 |
| E | 109,13 | 109,84 | 109,08 | 109,71 |

Tabla 4: Ángulos $O_1-N_2-O_2$ en las distintas etapas del proceso de reducción, hasta la formación del derivado dihidroxilamina.

Por último, si se analiza el ángulo diedro formado por los átomos $N_3-C_2-C_1-O_3$ se puede racionalizar la coplanaridad de los sustituyentes en la posición 2, respecto del anillo imidazólico. Cabe destacar que en los compuestos 1 y 3 el enlace C_1-O_3 tiene carácter de enlace simple, mientras que en los compuestos 2 y 4 este mismo enlace presenta carácter doble (Figura 18).

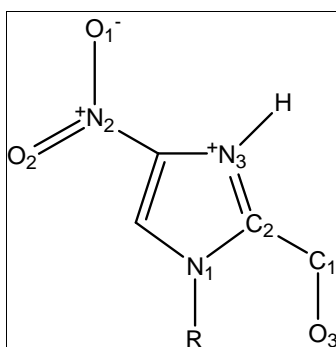


Figura 18: Esquema de 4-nitroimidazol sustituido en las posiciones 1 y 2, donde se define el ángulo diedro $N_3-C_2-C_1-O_3$.

| Ángulo diedro $N_3-C_2-C_1-O_3$ ($^\circ$) | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Compuesto 1 | Compuesto 2 | Compuesto 3 | Compuesto 4 |
| A | 122,56 | -1,19 | 0,19 | -0,19 |
| B | 123,49 | -0,29 | 65,65 | 0,14 |
| C | -128,48 | 0,29 | -0,94 | -0,07 |
| D | 135,22 | 1,49 | 29,90 | -1,04 |
| E | -124,45 | -1,25 | -7,89 | -0,59 |
| F | -122,66 | 0,03 | -1,56 | -0,14 |
| G | -125,39 | 0,41 | -78,30 | -0,17 |
| H | -121,27 | 0,32 | 0,70 | -0,11 |
| I | -117,74 | -0,16 | 0,69 | -0,07 |
| J | -146,44 | -1,48 | 4,42 | -2,67 |

Tabla 5: Ángulos diedros $N_3-C_2-C_1-O_3$ en las distintas etapas del proceso de reducción, hasta la formación del derivado nitroso.

Al analizar los resultados obtenidos se puede apreciar que para los compuestos 1 y 3 existe una variación en el ángulo diedro. Para el compuesto 1 se tiene que desde

la molécula de partida el grupo CH₂-OH pierde su coplanaridad respecto del anillo, esto se debe a que los hidrógenos del grupo metilo en la posición 1 y el oxígeno del grupo alcohol forman interacciones del tipo puente de hidrógeno. (Figura 19).

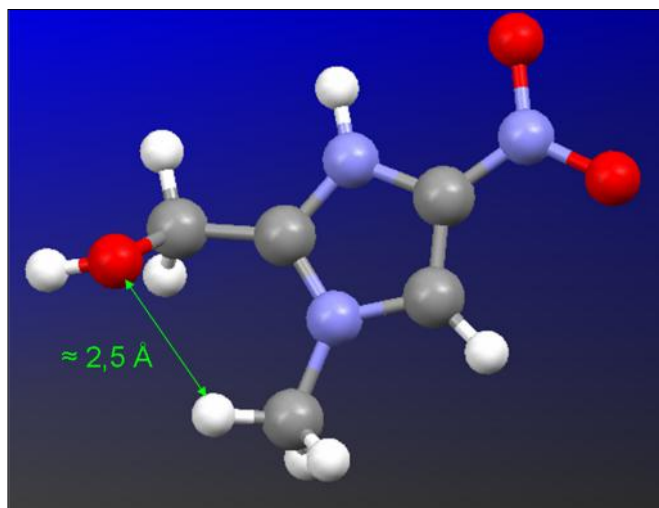


Figura 19: Interacción por puente de hidrógeno entre el grupo metilo y el oxígeno del grupo alcohol para el compuesto 1.

Para el compuesto 3, cuando ocurre la reacción electroquímica E₁(A B), E₂(C D) y E₃(F G) el grupo CH₂-OH pierde su coplanaridad con el anillo. Sin embargo, cuando ocurre una reacción química (protonación de un oxígeno del grupo nitro o nitroso) se observa que este grupo vuelve a ser coplanar con el anillo, con excepción de la reacción química Q₄(I J). Tabla 5.

← --- Tabla con formato

Angulo diedro N₂-C₁-C₂-O₃ (°)

| | Compuesto 1 | Compuesto 2 | Compuesto 3 | C |
|---|-------------|-------------|-------------|---|
| A | 122,56 | -1,19 | 0,19 | |
| B | 123,49 | -0,29 | 65,65 | |
| C | -128,48 | 0,29 | -0,94 | |
| D | 135,22 | 1,49 | 29,90 | |
| E | -124,45 | -1,25 | -7,89 | |
| F | -122,66 | 0,03 | -1,56 | |
| G | -125,39 | 0,41 | -78,30 | |

Lo anterior se debe a la formación de puentes de hidrógeno entre el hidrógeno

| | | | |
|---|---------|-------|---------|
| H | -121,27 | 0,32 | -179,30 |
| † | -117,74 | -0,16 | -179,31 |
| ↓ | -146,44 | -1,48 | -175,58 |

del N de la posición uno y el oxígeno del grupo alcohol ($\approx 2,4 \text{ \AA}$), o por el puente de hidrógeno que se forma entre el oxígeno del $\text{N}_2\text{-O}_1$ y el hidrógeno del nitrógeno protonado (N_3) con una distancia de aproximadamente $2,4 \text{ \AA}$. (Figura 20).

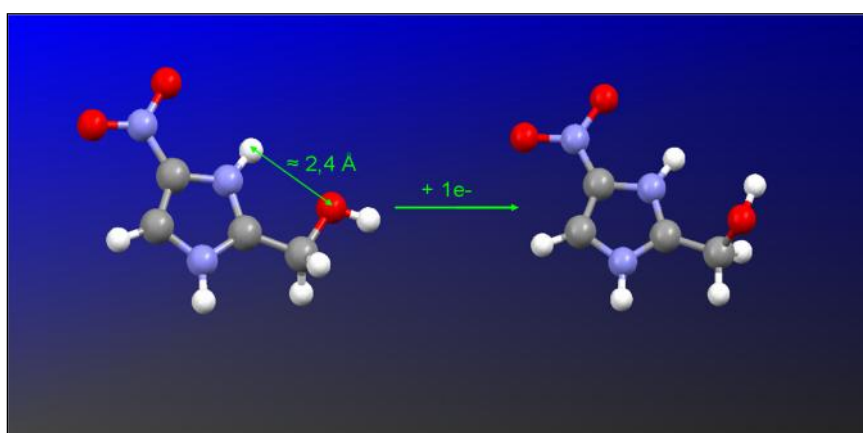


Figura 20: Pérdida de interacción de puente de hidrógeno del compuesto 3 por la introducción de un electrón al sistema.

Para los compuestos 2 y 4 podemos ver que en todo el proceso de reducción el ángulo diedro permanece prácticamente invariable. Es decir, los grupos C-O permanecen coplanares con el anillo durante todas las etapas de la reducción. (Tabla 5).

La pérdida de planaridad de los compuestos 1 y 3 respecto al anillo podría ser la razón por la cual los potenciales de reducción son más negativos que los de los compuestos 2 y 4. Este comportamiento podría indicar que existe una relación entre la conjugación de los dobles enlaces del anillo con el doble enlace del grupo carbonilo para el caso del ácido carboxílico en el compuesto 2 y del aldehído para el compuesto 4, con los potenciales de reducción. Es decir, en las moléculas donde existe conjugación de los dobles enlaces del anillo con los sustituyentes, el potencial de reducción asociado a éste es menor que en las moléculas que no presentan conjugación de los sustituyentes con el anillo (Figura 18).

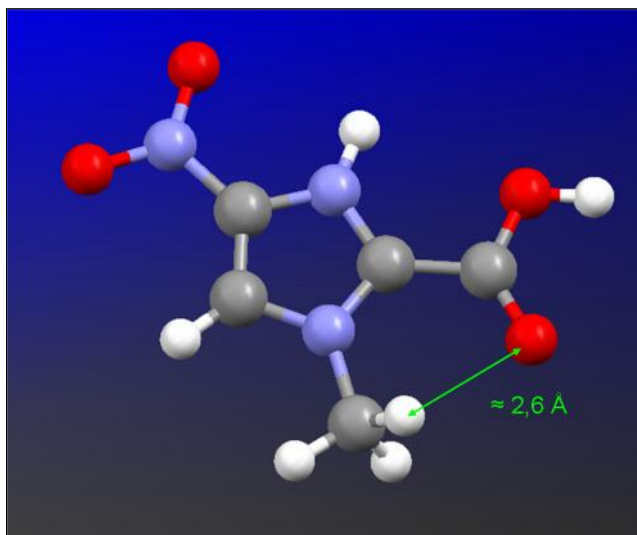


Figure 21: Interacción de puente de hidrógeno para el compuesto 2.

También fue posible determinar la formación de puente de hidrógeno en el compuesto 2 entre un hidrógeno del grupo metilo y el oxígeno del ácido carboxílico, siendo esta distancia de 2,6 Å. Este puente puede ayudar a mantener este grupo plano respecto al anillo imidazólico. (Figura 21).

3.3 Valores de pK_a calculados

Como se mencionó anteriormente los ciclos termodinámicos que se utilizan para determinar el valor de G^0 son diferentes. En uno se considera la generación directa del H⁺, en cambio en el otro se considera la generación del ion H₃O⁺, lo cual desde el punto vista químico es más correcto. Esto conduce al hecho que los datos obtenidos por el método de Namazian sean mas cercanos a los experimentales.

Respecto al cálculo de pK_a de protonación del nitrógeno no sustituido (N₃) podemos decir que el método descrito por Namazian et al., describió de mejor manera los pK_a experimentales (utilizando la base orbital D95 y la funcional híbrida B3LYP), (Tabla 6).

| | pK _a (Cramer) | pK _a (Namazian) | pK _a (Namazian) corregido | pK _a experimental |
|-------------|--------------------------|----------------------------|---|---------------------------------|
| Compuesto 1 | 2,13 | 8,80 | 4,86 | 5,00 |
| Compuesto 2 | 1,55 | 8,47 | 4,53 | 4,50 |
| Compuesto 3 | 1,61 | 9,96 | 6,02 | 5,70 |
| Compuesto 4 | -2,81 | 8,84 | 4,90 | 4,90 |

Tabla 6: Valores de pK_a calculados por los métodos Cramer y Namazian, utilizando la base orbital D95 y la funcional B3LYP.

Todos los valores de pK_a calculados por el método de Namazian se encuentran sobreestimados en 3,94 unidades de pK_a. Sin embargo, los calculados con el método de Cramer mostraron valores dispersos, por lo que no es posible introducir algún factor de corrección.

Friesner et al. encontró que existe un error asociado al cálculo de la energía de solvatación para moléculas que poseen átomos de nitrógeno en su estructura (sistemas amínicos).³⁰ Esta sería la causa por la cual los valores de pK_a se encuentran sobrestimados en aproximadamente 4 unidades de pK_a.

Como los valores de pK_a para la familia de los 4-nitroimidazoles se encuentran sobrestimados en aproximadamente 4 unidades de pK_a se incorporó un factor de

corrección (fc). Los valores de pK_a obtenidos incorporando este factor de corrección se ajustaron muy bien a la relación teórico-experimental ideal, como se puede apreciar en la Figura 22. El coeficiente de correlación de la regresión lineal entre los pK_a experimental y teórico fue de 0,9761. La pendiente obtenida para la relación lineal entre los pK_a experimentales y teóricos fue de 0,908. (Figura 22).

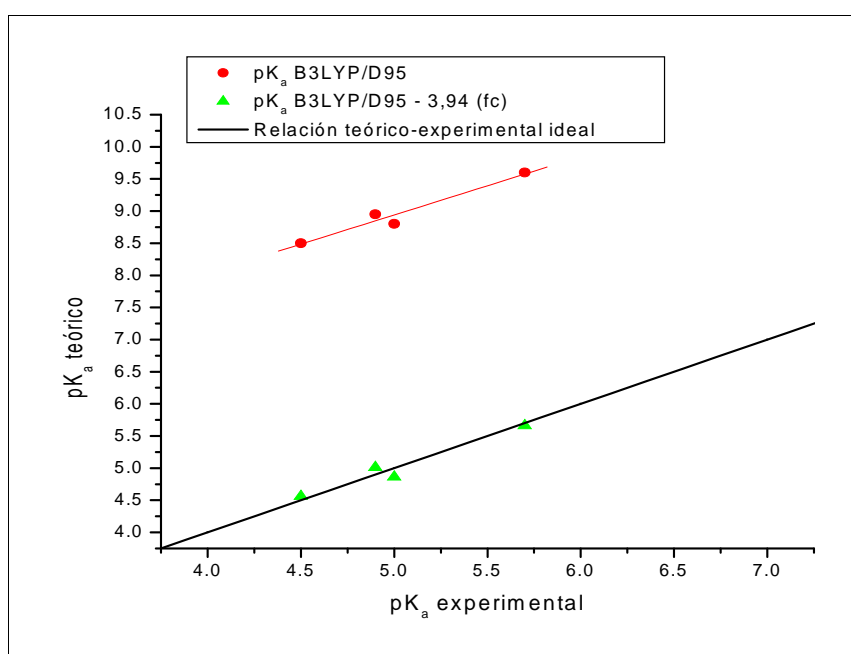


Figura 22: Relación lineal entre los valores de pK_a experimentales y los pK_a teóricos.

En general, es posible apreciar que la mejor forma de tratar los sistemas en estudio para determinar el valor del pK_a es considerar la concentración de 1 L de H_2O en vez del valor de 1 mol de gas en 24,5 L (Tabla 6).

Modelo 1.- Para el modelo 1 tenemos que las energías absolutas de todas las etapas son negativas (Anexo F). Este modelo muestra que en general las reacciones químicas presentan variaciones de energía positivas, que se relacionan con la generación de especies menos estables con excepción de la etapa Q₂ para el compuesto 2, y Q₄ para los compuestos 2 y 3. Por otro lado, las variaciones de energía relacionadas con las reacciones electroquímicas son todas negativas. (Tabla 7).

Es importante hacer notar que existe un cambio energético muy grande, para el compuesto 3, en la reacción electroquímica E₃ (F G); la caída energética es de -166,94 kcal mol⁻¹. Para los compuestos 1 y 2 la reacción E₃ (F G) es la que presenta un menor cambio de energía, lo que implica que se generan especies mucho más estables. Esta diferencia se puede deber a que en los compuestos 3 y 4 el sustituyente en la posición 1 del anillo es un hidrógeno, en cambio para los compuestos 1 y 2 el sustituyente es el grupo metilo.

| Reacción | Compuesto 1 | Compuesto 2 | Compuesto 3 | Compuesto 4 |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| E₁ | -43,56 | -24,42 | -15,32 | -74,00 |
| Q₁ | 31,75 | 9,65 | 5,04 | 54,05 |
| E₂ | -72,80 | -15,66 | -34,13 | -56,70 |
| Q₂ | 54,67 | -11,92 | 12,84 | 31,59 |
| Q[‡] | 5,57 | 14,00 | 4,32 | 14,41 |
| E₃ | -51,91 | -26,98 | -166,94 | -75,00 |
| Q₃ | 22,57 | 2,50 | 146,30 | 44,59 |
| E₄ | -42,16 | -19,57 | -13,44 | -68,73 |
| Q₄ | 20,43 | -12,67 | -18,24 | 39,22 |

Tabla 7: Energías en kcal mol⁻¹ de las reacciones electroquímicas y químicas del proceso de reducción de los compuestos nitroimidazólicos estudiados bajo el modelo 1.

La Figura 23 presenta el diagrama energético para el compuesto 1 utilizando el modelo 1, en el cual es posible apreciar que las etapas electroquímicas tienen valores energéticos negativos, lo que se relaciona con la generación de especies más estables. Para las reacciones químicas que se relacionan con las reacciones de protonación, las energías asociadas a estas etapas son positivas.

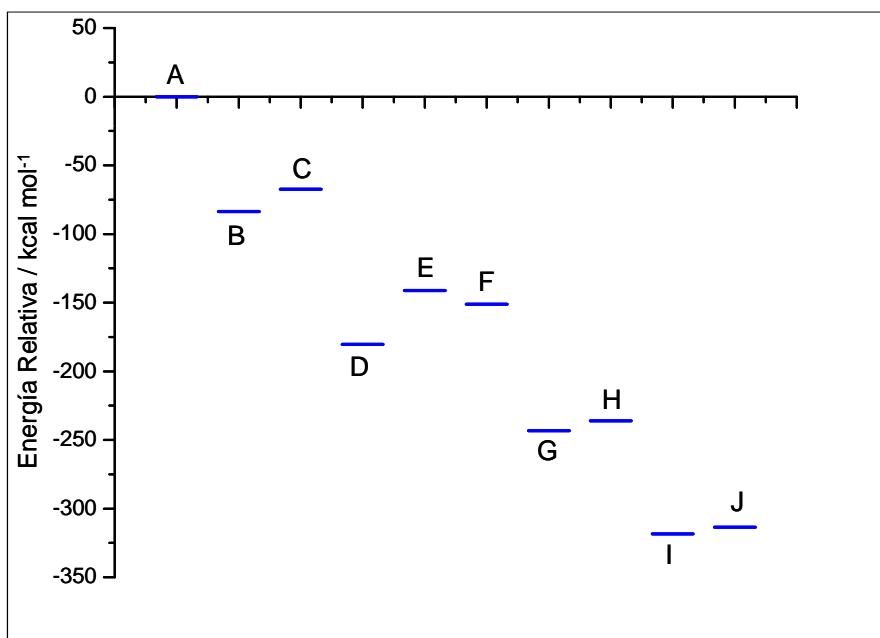


Figura 23: Diagrama energético para el compuesto 1 utilizando el modelo 1.

Modelo 2.- Los resultados obtenidos utilizando el modelo 2 son totalmente diferentes a los obtenidos con el modelo 1. En este modelo se puede apreciar que se generan especies energéticamente menos estables, ya que el proceso presenta energías relativas positivas.

Se puede apreciar que para la reacción E_1 se generan especies energéticamente menos estables para los compuestos 1, 2 y 3. En cambio existe una inversión en la energía para el compuesto 4, lo que significa que bajo este modelo el compuesto 4 genera especies más estables en la reacción E_1 (Tabla 8).

| Reacción | Compuesto 1 | Compuesto 2 | Compuesto 3 | Compuesto 4 |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| E₁ | 10,45 | 29,58 | 38,68 | -19,99 |
| Q₁ | 16,27 | -5,83 | -10,44 | 38,57 |
| E₂ | -18,80 | 38,34 | 19,88 | -2,69 |
| Q₂ | 39,19 | -27,40 | -2,64 | 16,11 |
| Q[‡] | -9,91 | -1,48 | -11,16 | -1,07 |
| E₃ | 2,09 | 27,03 | -112,93 | -20,99 |
| Q₃ | 7,09 | -12,98 | 130,82 | 29,11 |
| E₄ | 11,85 | 34,43 | 40,56 | -14,72 |
| Q₄ | 4,95 | -28,16 | -33,72 | 23,74 |

Tabla 8: Energías en kcal mol⁻¹ de las reacciones electroquímicas y químicas del proceso de reducción de los compuestos nitroimidazólicos estudiados bajo el modelo 2.

Para la reacción Q[‡] tenemos que para los sistemas conjugados (compuestos 2 y 4) la variación de la energía asociada a este proceso es la más cercana a 0, -1,48 kcal mol⁻¹ y -1,07 kcal mol⁻¹, respectivamente. En cambio para el compuesto 1 y 3 la variación energética en este proceso es bastante mayor. (Tabla 8).

Es posible apreciar que al igual que en el modelo 1 se observa una caída energética muy grande en la etapa E₃ para el compuesto 3, con una variación calculada de -112,93 kcal mol⁻¹.

Para el compuesto 4 en la etapa E₄ se genera una especie más estable (-14,72 kcal mol⁻¹) lo cual es un comportamiento diferente al de las otras moléculas de esta familia, ya que todas generan especies más inestables en esta etapa. Esto se debe a que la interacción de puente de hidrogeno entre el protón del N₃ el oxígeno del grupo NOH es mas fuerte.

En la Figura 24 se tiene el diagrama energético para el compuesto 1 bajo el modelo 2.

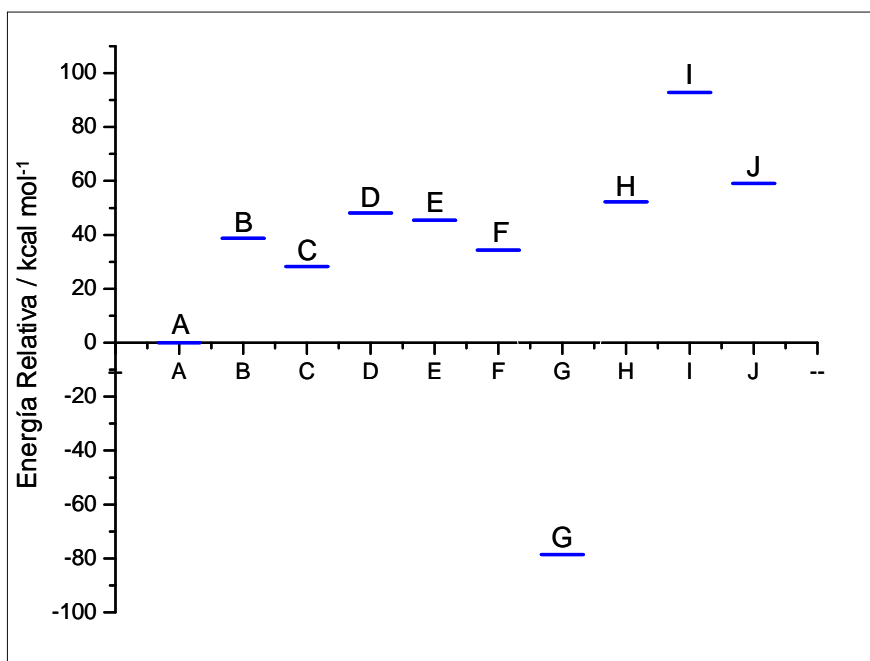


Figura 24: Diagrama energético para el compuesto 1 para el modelo 2.

Modelo 3.- El modelo 3 presenta un perfil bastante similar al obtenido utilizando el modelo 1, presentando todas las etapas electroquímicas energías negativas, Figura 25. Bajo este modelo es posible apreciar que para las reacciones electroquímicas, las energías asociadas a estas etapas son todas negativas. Se puede apreciar que para la reacción electroquímica E₂ el compuesto 1 presenta la mayor variación energética. (Tabla 9).

| Reacción | Compuesto 1 | Compuesto 2 | Compuesto 3 | Compuesto 4 |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| E₁ | -83,73 | -64,59 | -55,49 | -114,17 |
| Q₁ | 16,27 | -5,83 | -10,44 | 38,57 |
| E₂ | -112,97 | -55,83 | -74,29 | -96,87 |
| Q₂ | 39,19 | -27,40 | -2,64 | 16,11 |
| Q[‡] | -9,91 | -1,48 | -11,16 | -1,07 |
| E₃ | -92,08 | -67,14 | -207,11 | -115,17 |
| Q₃ | 7,09 | -12,98 | 130,82 | 29,11 |
| E₄ | -82,33 | -59,74 | -53,61 | -108,90 |
| Q₄ | 4,95 | -28,16 | -33,72 | 23,74 |

Tabla 9: Energías en kcal mol⁻¹ de las reacciones electroquímicas y químicas del proceso de reducción de los compuestos nitroimidazólicos estudiados bajo el modelo 3.

Como se aprecia en la tabla 9 existe una caída brusca en la energía para los compuestos 3 y 4, siendo estas caídas de aproximadamente 100 y 200 kcal mol⁻¹, respectivamente. Esto indica que se generan especies más estables en los nitroimidazoles que presentan un hidrógeno en la posición 1 del anillo imidazólico, Tabla 9.

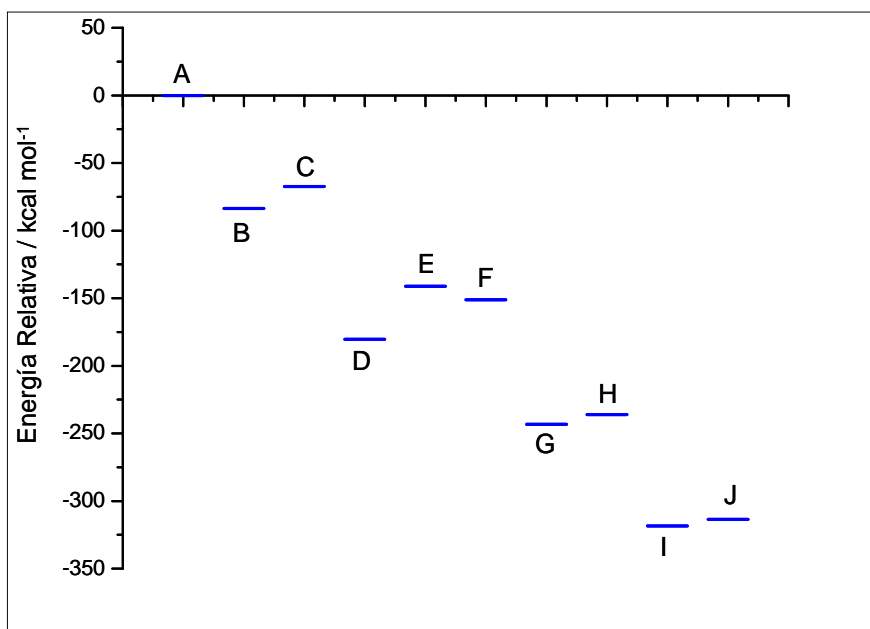


Figura 25: Diagrama energético para el compuesto 1 utilizando el modelo 3.

Analizando los tres modelos utilizados es posible apreciar que ninguno de estos nos puede definir cual es el camino correcto para el proceso de reducción de la familia de los nitroimidazoles. La única forma de poder establecer cual es el camino más apropiado es por medio del análisis de los potenciales calculados.

Respecto al cambio brusco en la energía en la etapa E₃ para el compuesto 3, la literatura informa que algunos compuestos nitrosoaromáticos son utilizados para spin-trapping, por lo que podríamos pensar que el compuesto 3 genera un radical nitroso estable y por eso es que el cambio en la energía es tan grande.³¹

4. Predicciones

Los buenos resultados obtenidos de los cálculos de los potenciales de los procesos de reducción y de los valores de pK_a del nitrógeno no sustituido (N_2 de la Figura 16), permitieron tomar una serie de tres moléculas y tratar de predecir los valores de los potenciales de reducción y los valores de pK_a de éstas. Las moléculas seleccionadas, (2-carboxi-4-nitroimidazonio, N-metil-2-ciano-4-nitroimidazonio, N-metil-2-carboximetil-4-nitroimidazonio), se muestran en la Figura 5.

Los compuestos 5, 6 y 7 se estudiaron aplicando las mismas bases teóricas que para los compuestos 1-4. Los resultados de los potenciales del proceso de reducción calculados se muestran en la Figura 26.

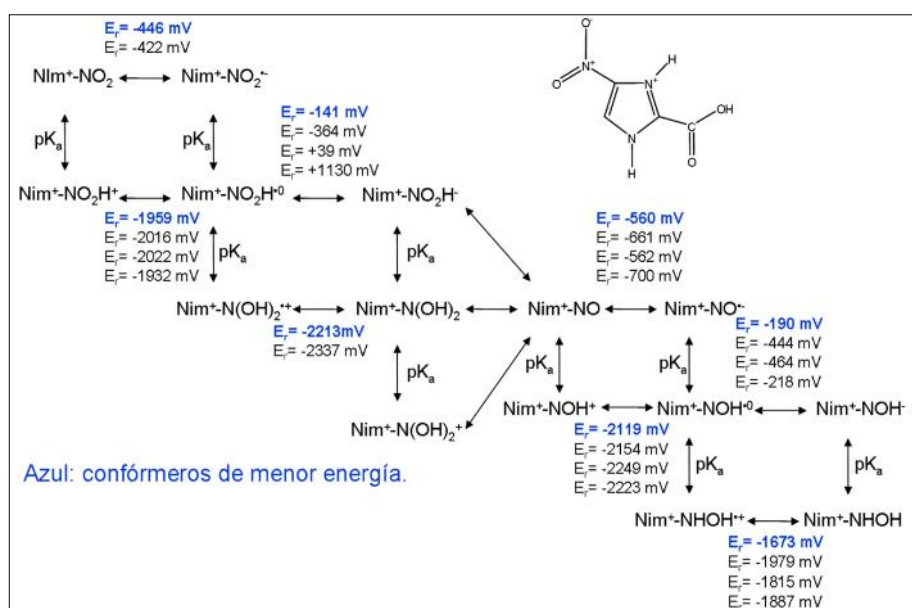


Figura 26: Esquema del proceso de reducción del compuesto 5 con los valores de los potenciales de reducción calculados. Los esquemas para los compuestos 6 y 7, en el anexo D.

Los potenciales calculados para las diferentes etapas electroquímicas mostraron que para las tres moléculas estudiadas el proceso de reducción ocurre a dos

electrones, donde el primer potencial no permite apreciar al segundo y el tercero apantalla al cuarto. (Tabla 10).

| Potencial Reducción / mV | Compuesto 5 | Compuesto 6 | Compuesto 7 |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 1º proceso | -446 | -521 | -365 |
| 2º proceso | -141 | -184 | -158 |
| 3º proceso | -560 | -752 | -517 |
| 4º proceso | -190 | -153 | -390 |

Tabla 10: Potenciales teóricos de las cuatro etapas de reducción de las tres moléculas derivadas de 4-nitroimidazol para generar hidroxilamina.

El menor de los potenciales calculados corresponde a N-metil-2-carboximetil-4-nitroimidazonio (7). Si se comparan los valores de los potenciales calculados de los compuestos 2 y 7, es posible apreciar que el reemplazo de un grupo ácido por un derivado de ácido provoca una baja en el valor del potencial de reducción (-444 mV para 2 y -365 mV para 7). Por lo tanto, se puede predecir que el compuesto 7 presentaría mejores características de aceptor de electrones frente a la nitroreductasa en comparación al compuesto 2.

Predicción de valores de pK_a para los compuestos 5, 6 y 7:

| | pK_a calculado para el átomo de nitrógeno rotulado como N_2 | pK_a calculado para el átomo de nitrógeno rotulado como $N_2 + f.c. (-3,94)$ |
|-------------|---|--|
| Compuesto 5 | 8,19 | 4,25 |
| Compuesto 6 | 3,54 | -0,40 |
| Compuesto 7 | 9,20 | 5,26 |

Tabla 11: Valores de pK_a calculados por el método de Namazian, utilizando la base orbital D95 y la funcional B3LYP, para los compuestos 5, 6 y 7.

Se puede apreciar en la Tabla 11, que los valores de pK_a para los compuestos 5 y 7 están dentro de lo esperado. En cambio, para el compuesto 6 el valor de pK_a es demasiado bajo (-0,40), debido a que el grupo ciano presente en este compuesto

tiene un efecto atractor de electrones extremadamente fuerte. Esto estaría indicando que el nitrógeno 2 no se encontraría protonado durante todo el proceso de reducción.

5. Conclusiones

El análisis de las geometrías obtenidas por el cálculo reveló claramente que existen parámetros geométricos que se relacionan con los potenciales de reducción. Las distancias de enlace del grupo nitro (N-O) mostraron claramente que el proceso de reducción está principalmente centrado en este grupo.

Los compuestos 1 y 3 tienen potenciales de reducción más bajos que los compuestos 2 y 4 por la falta de conjugación de los grupos sustituyentes con el anillo en estos compuestos.

Los mejores resultados en el cálculo de los potenciales de reducción se obtuvieron con B3LYP/D95. Los potenciales calculados mostraron una discrepancia respecto al mecanismo experimental para las moléculas nitroaromáticas descrito por Laviron et al.

El cálculo de los potenciales de reducción mostró que la elección del conformero de menor energía es el que más acerca al valor calculado al potencial redox experimental.

Tanto los valores de pK_a calculados, como los potenciales de reducción calculados, resultaron sobreestimados.

Se puede concluir que los compuestos con los potenciales de reducción menos negativos (compuestos 2 y 4) deben esta característica al efecto de la conjugación de los enlaces de los grupos en las posición 2. Además, se pudo apreciar que el efecto del grupo metilo en la posición 1 para el compuesto 2, también es de fundamental importancia, ya que este grupo interactúa a través de un puente de hidrógeno con el oxígeno del grupo carboxílico.

Para los compuestos 5, 6 y 7 el proceso de reducción ocurre en dos etapas a dos electrones cada una. De los tres compuestos estudiados sin datos experimentales, el compuesto 7 presentó el menor potencial asociado a la primera etapa electroquímica. El cálculo de los valores de pK_a mostró que para los compuestos 5

y 7 este valor esta dentro de lo esperado, en cambio para el compuesto 6 este valor es demasiado bajo, indicando que esta estructura no se encuentra protonada en el N_3 durante el proceso de reducción.

6. Bibliografía

1. D. Thall, G. Rosner, C. Azuma, M. McEntee. *Radiotherapy & Oncology*, 1997, 44, 171-176.
2. D. I. Edwards. *Progress Med. Chem.*, 1981, 18, 87-116.
3. S. Trinh, G. Reisset. *Mut. Res.*, 1998, 398, 55-65.
4. D. I. Edwards. *Biochem. Pharmacol.*, 1986, 35, 53-58.
5. H. Van den Bossche, *Nature*, 1978, 273, 626-630.
6. D. I. Edwards. *J. Antimicrobiol. Chemother.*, 1993, 31, 9-20.
7. C. Vióde, N. Battache, N. Cenas, L. Krauth-Siegel, N. Bakalara, J. Perie. *Biochem. Pharmacol.*, 1999, 59, 549-557.
8. J. Carbajo, S. Bollo, L. J. Nuñez-Vergara, A. Campero, J. A. Squella. *J. Electroanal. Chem.*, 531, 2002, 187-194.
9. Eduardo Cutiño, *Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico*, 2007.
10. Daniel Sanhueza, *Tesis para optar al título de Químico*, 2005
11. E. Laviron, A. Vallat, R. Meunier-Prest. *J. Elec. Chem.*, 1994, 379, 427-435.
12. P. Winget, E. Weber, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *Phys. Cem. Chem. Phys.* 2000, 2, 1231-1239.
13. M. H. Baik, R. A. Friesner. *J. Phys. Chem. A.*, 2002, 106, 7407-7412.
14. *Jaguar*, version 5.5, Schrödinger, LLC, Portland, OR, 2003.
15. A. D. Becke. *Phys. Rev. A.*, 1988, 38, 3098-3100.
16. J. P. Perdew, K. Burke, Y. Wang. *Phys. Rev. B.*, 1996, 54, 16533-16539.
17. C. T. Lee, W. T. Wang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B.* 1988, 37, 785-789.
18. S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. *Can. J. Phys.*, 1980, 58, 1200-1211.
19. R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.*, 1971, 54, 724-728.
20. T. H. Jr. Dunning, P. J. Hay. Chapter 1 in *Modern Theoretical Chemistry: Methods of Electronic Structure Theory*; Schaefer, H. F., III, Ed.; Plenum: New York, 1977; Vol. 3.
21. Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.*, 1989, 90, 1007-1023.
22. Los cálculos fueron realizados usando el (solver) solucionador de la ecuación de Poisson-Boltzaman incluido en *Jaguar 5.5*.
23. P. Winget, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *Theor. Chem. Acc.*, 2004, 112, 217-227.
24. M. Uudsemaa, T. Tamm. *J. Phys. Chem. A.* 2003, 107, 9997-10003.

25. M. Namazian, S. Halvani. *J. Chem. Thermodynamics*, 2006, 38, 1495-1502.
26. C. J. Cramer., *Essentials of Computational Chemistry*, 2004, Second Edition, WILEY, 411-413.
27. C. J. Cramer., *Essentials of Computational Chemistry*, 2004, Second Edition, WILEY, 410.
28. C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. B*, 2007, 111, 408–422.
29. C. Viodé, N. Bettache, N. Cenas, L. Krauth-Siegel, G. Chauviere, N. Bakalara, J. Périé. *Biochem. Pharmacol.* 1999, 57, 549-557.
30. B. Marten, K. Kim, C. Cortis, R. A. Friesner , R. B. Murphy, M. N. Ringnalda, D. Sitkoff, B. Honig. *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 11775-11788.
31. H. Lund, O. Hammerich. *Organic Electrochemistry*, 2001, Four Edition, Marcel Dekker, Inc., 398.

7. Anexos

7.1 Anexo A

Teoría de funcionales de la densidad (TDF)

En 1964, Hohenberg y Kohn^{1,2} probaron un teorema que establecía que para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, la función de onda y las demás propiedades electrónicas están determinadas únicamente por la densidad electrónica de este estado $\rho_0(x, y, z)$, por lo que se puede decir que la energía del estado basal E_0 es funcional (función de una función) de la densidad electrónica $E_0 = E[\rho_0]$.

Si se considera el Hamiltoniano de una molécula de n electrones se tiene:

$$H = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^n \hat{v}(r_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}}$$

Hohenberg y Kohn demostraron que la probabilidad de densidad electrónica determina tanto el potencial externo $\hat{v}(r_i)$, como el número de electrones, y por lo tanto, la función de onda y la energía de la molécula. De esta manera, se puede decir que la densidad electrónica contiene toda la información necesaria para describir al sistema.

El Hamiltoniano puramente electrónico es la suma de la energía cinética de los electrones, el potencial debido a la atracción entre el núcleo y los electrones, y el potencial debido a la repulsión entre los electrones. Así, se puede escribir que la energía es:

$$E = T + V_{ne} + V_{ee}$$

Ahora cuando se introduce el teorema de Hohenberg y Kohn, se encuentra que todos estos términos son dependientes de la densidad, por lo que se llega a la ecuación siguiente:

$$E_0 = E[\dots_0] = T[\dots_0] + V_{ne}[\dots_0] + V_{ee}[\dots_0]$$

Donde $T[\dots_0]$ corresponde a la energía cinética, $V_{ne}[\dots_0]$ corresponde a la energía potencial de atracción núcleo-electrón, y $V_{ee}[\dots_0]$ corresponde a la energía potencial de repulsión electrón-electrón.

Con la finalidad de calcular la energía del estado basal E_0 , a partir de ρ_0 , Kohn y Sham³ propusieron un método que consiste en considerar un sistema ficticio de referencia (descrito con la letra s) y denominado sistema no interactuante de n electrones (los electrones no interactúan entre ellos). Estos electrones experimentan el mismo potencial externo $\hat{v}_s(r_i)$, que es una cantidad elegida de tal manera que la densidad sea igual a la densidad electrónica exacta de la molécula en estudio.

$$\rho_s = \rho_0$$

El sistema de partículas no interactuantes puede ser descrito por un Hamiltoniano de la siguiente forma:

$$H_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \hat{v}_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{ks}$$

donde h_i^{ks} es el Hamiltoniano de Kohn-Sham para un electrón.

Como el sistema de referencia s está formado de partículas no interactuantes, es posible separar el efecto de cada una y, a partir del principio de Pauli, se obtiene una función de onda del sistema de referencia en el estado basal $\psi_{s,0}$, que se escribe como un determinante de Slater de espín orbitales de Kohn-Sham, u_i^{ks} , donde la parte espacial $\psi_i^{ks}(r_i)$ de cada espín orbital es función propia del Hamiltoniano h_i^{ks} , que depende sólo de un electrón. De esta manera se tiene que la función de onda queda de la siguiente forma, $\Psi_{s,0} = |u_1, u_2, \dots, u_n|$, donde $u_i = \psi_i^{ks}(r_i) \chi_i$. Aquí χ_i es la función de espín (α o β). Con esto es posible escribir la ecuación de valores propios:

$h_i^{ks} = \epsilon_i^{ks} = \epsilon_i^{ks} - \epsilon_i^{ks}$, donde ϵ_i^{ks} es la energía del orbital de Kohn-Sham.

Ahora como trabajamos con un sistema de referencia podemos establecer ciertas diferencias entre este sistema y el real, tanto para el término cinético T , como para el término de repulsión electrónica:

$$\Delta T[\dots] = T[\dots] - T_s[\dots]$$

$$\Delta V_{ee}[\dots] = V_{ee}[\dots] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho[\dots](r_1)\rho[\dots](r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2$$

Donde, el parámetro $\frac{1}{2} \iint \frac{\rho[\dots](r_1)\rho[\dots](r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2$ es la expresión clásica para la energía potencial de repulsión electrostática entre los electrones, considerados como sumergidos en una distribución de carga continua con densidad electrónica ρ . Así la ecuación $E_v[\dots]$ queda como:

$$E_v[\dots] = \int \rho(r) \epsilon(r) dr + T_s[\dots] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho[\dots](r_1)\rho[\dots](r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\dots] + \Delta V_{ee}[\dots]$$

En esta ecuación los funcionales T y V_{ee} no se conocen. En este punto, estas cantidades desconocidas se incluyen en la definición de una nueva funcional, la funcional de energía de intercambio y correlación, la cual se define de la siguiente manera:

$$E_{xc}[\dots] = \Delta T[\dots] + \Delta V_{ee}[\dots]$$

La energía de intercambio y correlación E_{xc} contiene los términos siguientes: la energía de correlación cinética, la energía de intercambio (que se origina en el requerimiento de antisimetría) y la energía de correlación Coulómbica (diferencia de energía entre el sistema real y el calculado). Por lo que la ecuación $E_v[\dots]$ queda como:

$$E_{\epsilon}[\dots] = \int \dots(r) \epsilon(r) dr + T_s[\dots] + \frac{1}{2} \iint \frac{\dots[r_1] \dots[r_2]}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\dots]$$

Entonces, para poder resolver completamente estas ecuaciones se necesita, primero determinar la densidad electrónica del estado basal. La densidad electrónica para un sistema de n partículas, que se expresa como un determinante de Slater de espín orbitales, donde $u_i = \sum_{\sigma} \psi_{i\sigma}(r_i) \chi_{\sigma}$ se obtiene por la relación siguiente:

$$\dots = \dots_s = \sum_{i=1}^n \left| \psi_{i\sigma} \right|^2$$

A continuación se deben encontrar expresiones que permitan determinar los siguientes términos $\int \dots(r) \epsilon(r) dr$ y $T_s[\dots]$. El primer término corresponde al potencial núcleo-electrón que se puede evaluar fácilmente si se conoce la densidad. El segundo término corresponde a la energía cinética del sistema de electrones no interactuantes utilizando los orbitales de Kohn-Sham. Por lo que los términos $\int \dots(r) \epsilon(r) dr$ y $T_s[\dots]$ quedan como se muestra a continuación:

$$\int \dots(r) \epsilon(r) dr = - \sum_r Z_r \int \frac{\dots(r_1)}{r_{1r}} dr_1$$

$$T_s[\dots] = - \frac{1}{2} \sum_i \left\langle \psi_{i\sigma}(1) \left| \nabla^2 \right| \psi_{i\sigma}(1) \right\rangle$$

Por lo tanto, la ecuación $E_0[\dots]$ queda como;

$$E_{\epsilon}[\dots] = - \sum_r Z_r \int \frac{\dots(r_1)}{r_{1r}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_i \left\langle \psi_{i\sigma}(1) \left| \nabla^2 \right| \psi_{i\sigma}(1) \right\rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\dots[r_1] \dots[r_2]}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\dots]$$

Así es posible determinar E_0 a partir de la densidad, siempre y cuando se puedan encontrar los orbitales de Kohn-Sham, $\psi_{i\sigma}$, y se conozca el funcional E_{xc} .

Los orbitales de Kohn-Sham son los orbitales para el sistema de referencia ficticio de electrones no interactuantes y, de manera estricta, no tienen un significado físico; su utilidad es la de permitir que la densidad molecular exacta del estado

basal pueda ser calculada con la ecuación $\rho = \sum_{i=1}^n |\psi_i^{ks}|^2$.

Los orbitales de Kohn-Sham se obtienen siguiendo el teorema de Hohenberg y Kohn el cual propone que se puede encontrar la energía del estado basal variacionalmente, lo que es equivalente a variar los orbitales ψ_i^{ks} para determinar la densidad y minimizar $E_v[\rho]$, y de esta manera satisfacer el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} h^{ks}(\mathbf{r}) \psi_i^{ks}(\mathbf{r}) &= \epsilon_i^{ks} \psi_i^{ks}(\mathbf{r}) \\ \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_s \frac{Z_s}{r_s} \right] \psi_i^{ks}(\mathbf{r}) &= \epsilon_i^{ks} \psi_i^{ks}(\mathbf{r}) \\ \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_r \frac{Z_r}{r_{1,r}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_2 + V_{xc} \right] \psi_i^{ks}(\mathbf{r}) &= \epsilon_i^{ks} \psi_i^{ks}(\mathbf{r}) \end{aligned}$$

El potencial de intercambio y correlación V_{xc} es la derivada de la funcional de la energía de intercambio y correlación E_{xc} :

$$V_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)}$$

El problema que se presenta en este punto es que la funcional de $E_{xc}[\rho]$ no se conoce. Se han desarrollado varios métodos para encontrar aproximaciones a esta funcional, y de esta manera poder resolver la ecuación anterior.

Existen varias aproximaciones que permiten estimar $V_{xc}[\rho]$; de las más importantes se tiene la Aproximación Local de la Densidad (LDA) y la Aproximación Local de la Densidad de Espín (LSDA).

Ahora bien, si se consideran las dos aproximaciones mencionadas en el párrafo anterior, éstas se pueden mejorar si se corrigen, mediante la variación de la

densidad electrónica con la posición (corrección por gradiente). Algunas funcionales de intercambio corregidas por gradiente son la de Becke de 1988 (B88) o la de Perdew y Wang de 1991 (PW91). Algunas funcionales de correlación son la Lee-Yang-Parr (LYP) o la Vosko-Wilk-Nusair (VWN).

Las funcionales híbridas son ampliamente usadas; estas toman las aproximaciones de intercambio corregidas por gradiente y la LSDA e incorporan la energía de intercambio Hartree-Fock de manera parcial o exacta.

La funcional utilizada en este trabajo corresponde a la funcional híbrida B3LYP, en donde ésta se define como:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + bE_X^{B88} + (1-c)E_C^{VWN} + cE_C^{LYP}$$

E_X^{HF} es la energía de intercambio Hartree-Fock, y los parámetros a, b, c corresponden aproximadamente a 0.2, 0.7 y 0.8, respectivamente. Esta funcional se denomina híbrida porque se mezclan funcionales que dependen de la densidad con una expresión que no depende de ésta (Energía de Intercambio Hartree-Fock exacta). La funcional B3LYP utiliza la aproximación de intercambio corregida por gradiente de Becke 1988 (B) y la funcional de intercambio de Lee-Parr-Yang (LYP). El número 3 significa a que hay tres parámetros que definen el tipo de combinación.

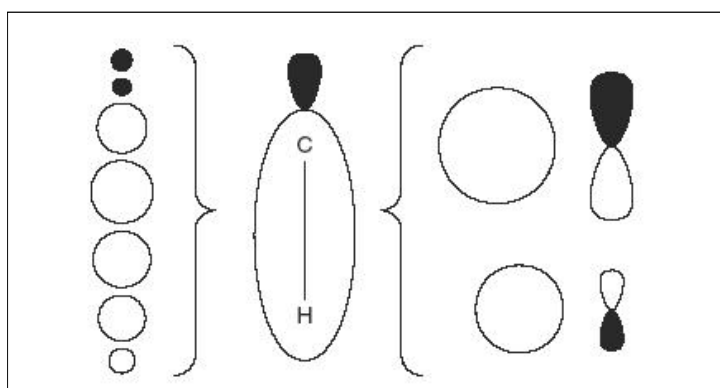
Referencias

1. G. Cortes, F. Cortes. *Introducción a la Química Computacional*, 2003.
2. P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.*, 1964, 136, B864.
3. W. Kohn, L. J. Sham. *Phys. Rev.*, 1965, 140, A1133.

7.2 Anexo B

Bases Orbitales

Las bases orbitales son un conjunto de funciones matemáticas usadas para describir la forma de los orbitales en un átomo. Las funciones de onda y los orbitales moleculares se crean a partir de combinaciones lineales de funciones radiales o angulares, que permiten describir la distribución de la densidad electrónica. El conjunto de bases orbitales permite obtener una representación de los orbitales de un sistema químico (átomos y moléculas), pudiendo así describir una molécula.



Dos bases orbitales que representan el enlace C-H.

La expansión de una función desconocida, como un orbital molecular, en un conjunto de funciones conocidas, no es una aproximación si se tiene una base completa. Sin embargo, para el espacio vectorial que contiene a los orbitales moleculares, una base completa significa el uso de un número infinito de funciones básicas.

La elección de la base es muy importante en un cálculo. Por ejemplo, las bases pequeñas que permiten cálculos rápidos y poco demandantes de recursos computacionales no son precisas, dado que implican una representación pobre de la realidad física. Además, el tipo de funciones empleadas influye directamente en la precisión de un cálculo.

Las bases orbitales utilizadas en este estudio corresponden a:

6-31G*; corresponden a bases de Pople¹. Los asteriscos son funciones de polarización y significan que se han añadido orbitales *d* a los átomos distintos del hidrógeno. La numeración de estas bases significa que se utilizan seis funciones Gaussianas primitivas para representar los orbitales internos o de core. Los números 3 y 1 expresan el número de funciones Gaussianas primitivas que son empleadas para la representación de los orbitales de la capa de valencia.

D95; corresponden a bases orbitales desarrolladas por Dunning et al². Esta base representa a los orbitales de core por medio de 9 orbitales *s* y describe los orbitales de valencia con 5 orbitales *p*. Esta base orbital corresponde a una base doble Zeta, lo que significa que los electrones de core y los electrones de valencia que se describen con 9 orbitales *s* y 5 orbitales *p* respectivamente, se contraen en dos conjuntos de 4 orbitales *s* para los electrones de core, y 2 orbitales *p* para los electrones de valencia.

cc-pVTZ(-f); es una base también desarrollada por Dunning³, la que no utiliza potencial de core efectivo, es decir, se pueden generar funciones de polarización y difusas. Esta base está definida para la serie de átomos entre H – Ar, para el átomo Ca y para la serie de átomos entre el Ga – Kr.

Referencias

1. R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.*, 1971, 54, 724-728.
2. T. H. Jr. Dunning, P. J. Hay. Chapter 1 in *Modern Theoretical Chemistry: Methods of Electronic Structure Theory*; Schaefer, H. F., III, Ed. Plenum; New York, 1977; Vol. 3.
3. Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.*, 1989, 90, 1007-1023.

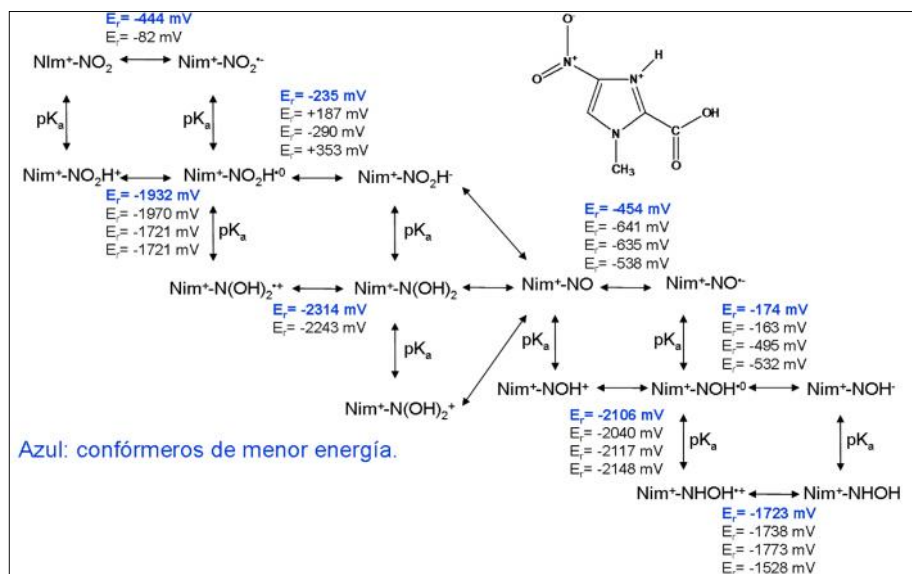
7.3 Anexo C

Tabla de los potenciales de reducción experimentales de los compuestos estudiados referentes al electrodo de Hidrogeno.

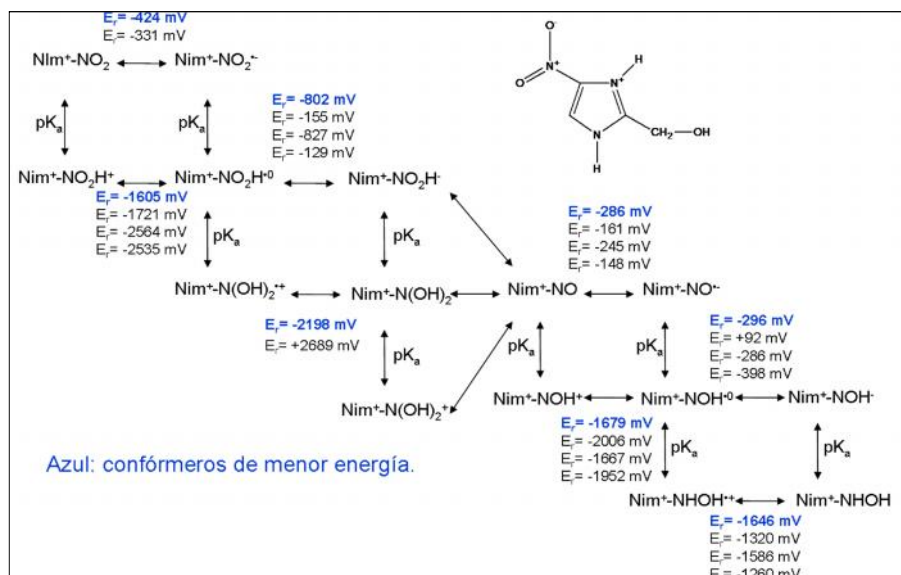
| | Potencial de Reducción / mV. |
|-------------|------------------------------|
| Compuesto 1 | -278 |
| Compuesto 2 | -196 |
| Compuesto 3 | -538 |
| Compuesto 4 | -492 |

7.4 Anexo D

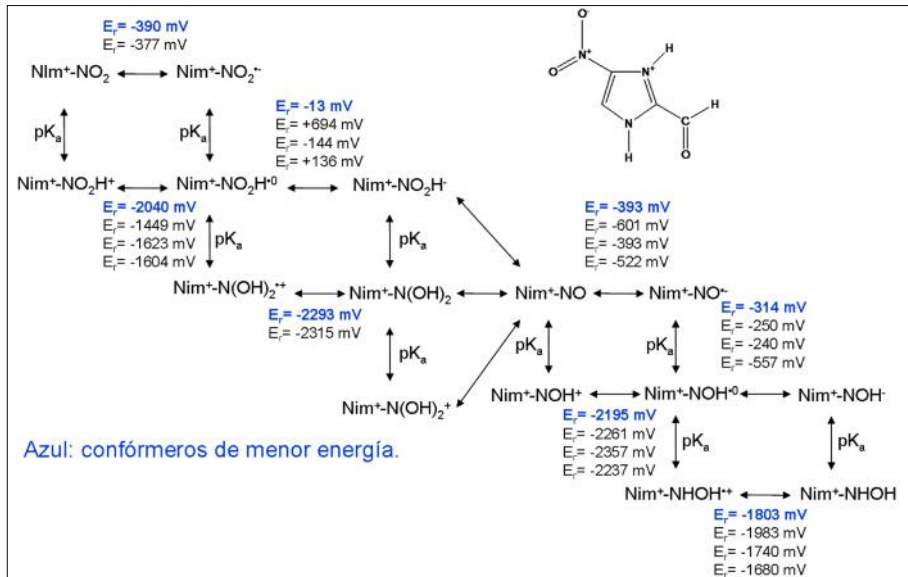
Esquemas del proceso de reducción para los compuestos 2, 3 y 4.



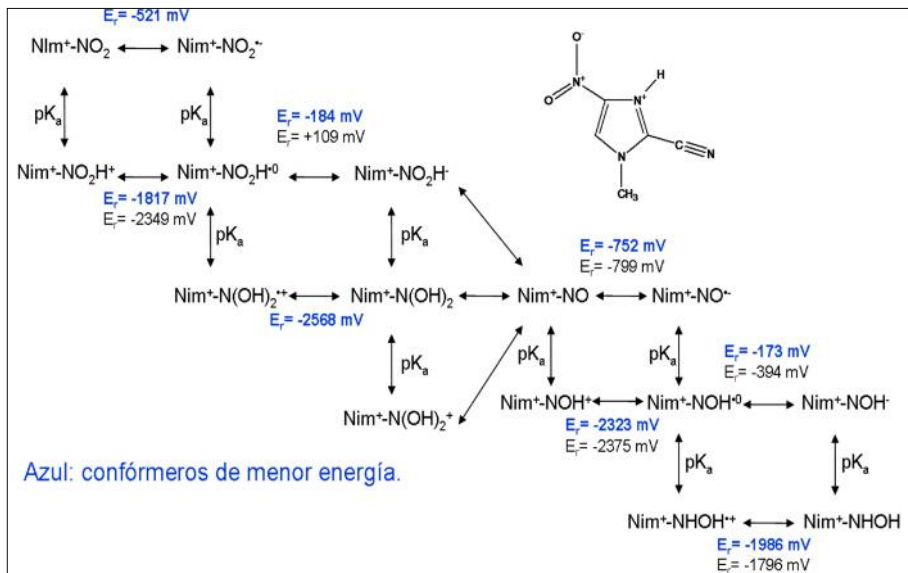
Esquema del proceso de reducción del compuesto 2, con los valores de los potenciales de reducción calculados.



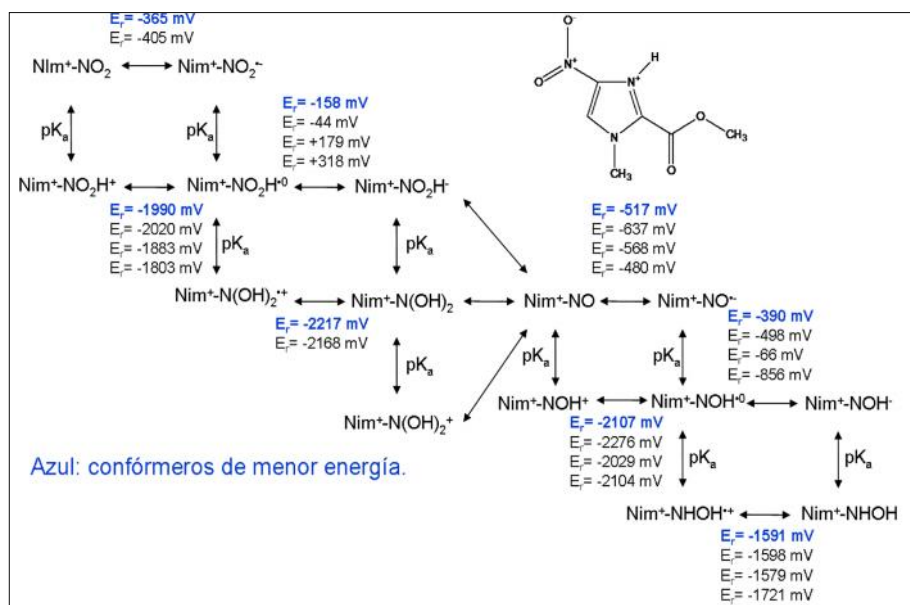
Esquema del proceso de reducción del compuesto 3, con los valores de los potenciales de reducción calculados.



Esquema del proceso de reducción del compuesto 4, con los valores de los potenciales de reducción calculados.



Esquema del proceso de reducción del compuesto 6, con los valores de los potenciales de reducción calculados.



Esquema del proceso de reducción del compuesto 7, con los valores de los potenciales de reducción calculados.

7.5 Anexo E

Tablas de distancias seleccionadas para los compuestos 2, 3 y 4.

| Compuesto 2, distancias en Å | | |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | N ₂ -O ₁ | N ₂ -O ₂ |
| A | 1,28 | 1,28 |
| B | 1,34 | 1,34 |
| C | 1,42 | 1,30 |
| D | 1,53 | 1,39 |
| E | 1,46 | 1,46 |
| F | 1,27 | |
| G | 1,37 | |
| H | 1,41 | |
| I | 1,50 | |
| J | 1,44 | |

Distancias del enlace N₂-O₁ y N₂-O₂ en las distintas etapas del proceso de reducción, hasta la formación de hidroxilamina para el compuesto 2.

| Compuesto 3, distancias en Å | | |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | N ₂ -O ₁ | N ₂ -O ₂ |
| A | 1,28 | 1,28 |
| B | 1,35 | 1,35 |
| C | 1,43 | 1,30 |
| D | 1,66 | 1,37 |
| E | 1,49 | 1,43 |
| F | 1,28 | |
| G | 1,38 | |
| H | 1,43 | |
| I | 1,52 | |
| J | 1,41 | |

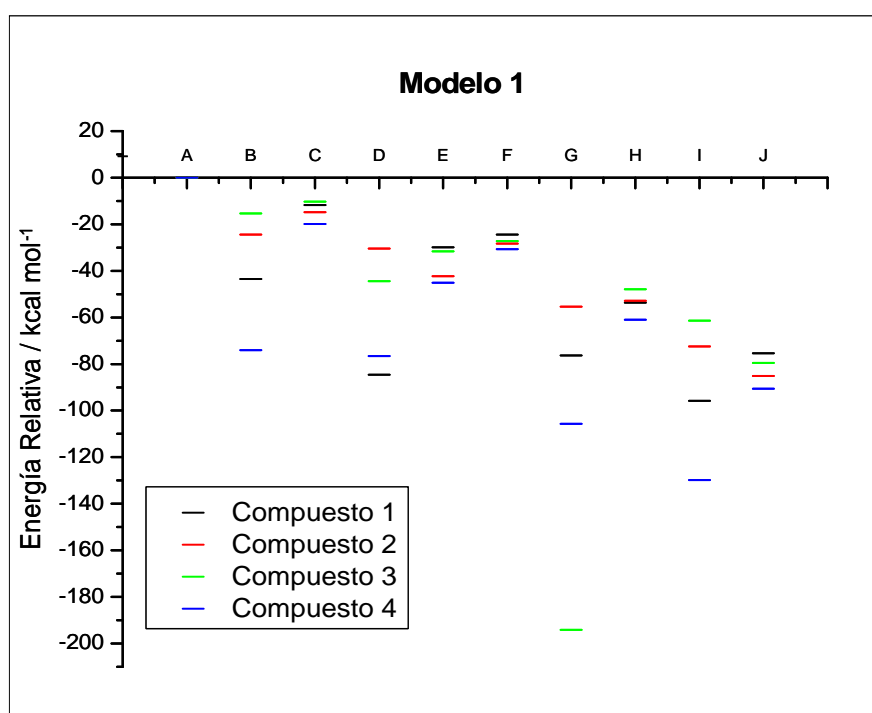
Distancias del enlace N₂-O₁ y N₂-O₂ en las distintas etapas del proceso de reducción, hasta la formación de hidroxilamina para el compuesto 3.

| Compuesto 4, distancias en Å | | |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | N ₂ -O ₁ | N ₂ -O ₂ |
| A | 1,28 | 1,28 |
| B | 1,33 | 1,34 |
| C | 1,43 | 1,29 |
| D | 1,51 | 1,39 |
| E | 1,46 | 1,46 |
| F | 1,27 | |
| G | 1,36 | |
| H | 1,41 | |
| I | 1,49 | |
| J | 1,44 | |

Distancias del enlace N₂-O₁ y N₂-O₂ en las distintas etapas del proceso de reducción, hasta la formación de hidroxilamina para el compuesto 4.

7.6 Anexo F

Diagramas energéticos de las cuatro moléculas bajo los tres modelos utilizados para describir el proceso de reducción.



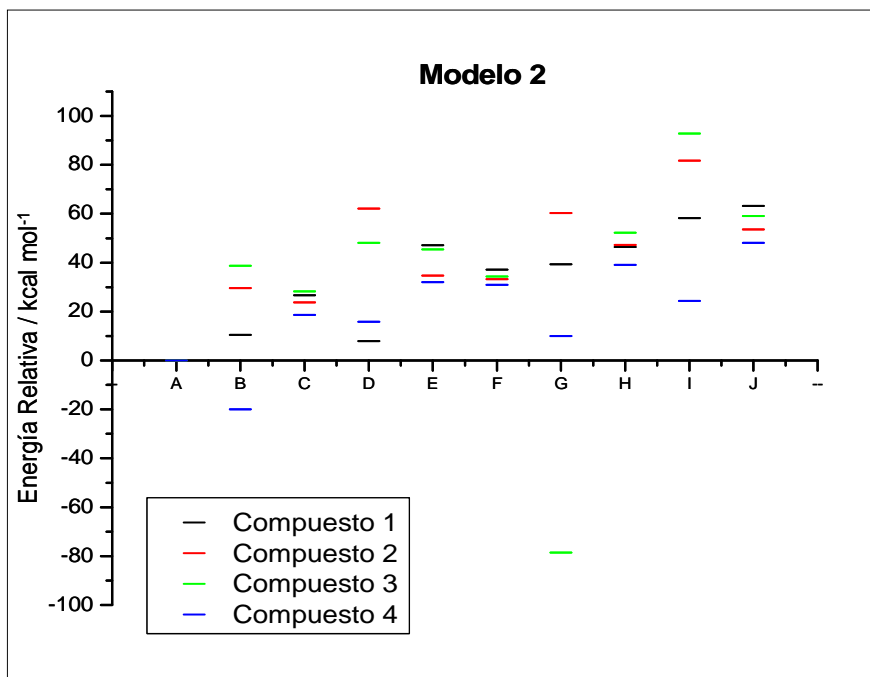


Diagrama energético utilizando el modelo 2.

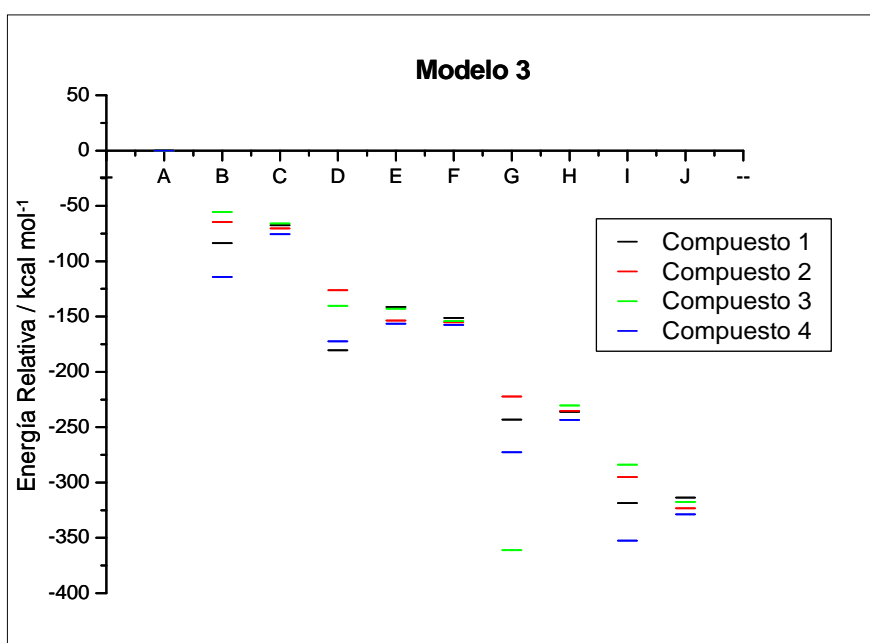


Diagrama energético utilizando el modelo 3.

