



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Estudio teórico de la reacción tándem de aminas alílicas a amidas glicídicas con NaClO_2

Tesis presentada para obtener el grado de:
Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

Presenta:

Isaías Morales Salazar

Director de tesis:

Dr. Julio Manuel Hernández Pérez

Asesor de tesis:

Dr. Jacinto Sandoval Lira

Puebla, Pue.

Agosto 2018

Agradecimientos

El principio fue incierto porque lo que me atrajo no fue el eje principal de la carrera, sino que me interesaron temas más profundos. La curiosidad me llevó a la leer acerca de la química cuántica y la química cuántica me llevo al laboratorio de físico química teórica, en donde he pasado los últimos 4 años de mi vida en constante aprendizaje, más allá de lo que la carrera puede ofrecer. Aquí he disipado mis dudas y con ello he adquirido las herramientas para forjar los cimientos de mi vida profesional. A lo largo de este camino las adversidades estuvieron presentes, pero a pesar de ello, he encontrado personas que ahora son como mi familia y me han brindado el apoyo para no olvidarme de mi convicción.

Agradezco al Dr. Julio Manuel Hernández Pérez por guiarme, por la paciencia y más allá de las teorías, los cálculos y la química, por compartir su visión de la vida; gracias por creer, gracias por la camaradería.

Agradezco al Dr. Jacinto Sandoval Lira por todo el apoyo brindado. Por ser mi mentor dentro de la química computacional y alentarme a continuar mi preparación dentro de este ámbito. Le agradezco que a pesar de la distancia sus enseñanzas, consejos y conocimientos han llegado a mí y sobre todo, nuestra amistad se ha mantenido fuerte.

A la Dra. Flor Pilar y al Dr. Juan Manuel por ser parte de mi crecimiento académico.

A mis amigos les agradezco las charlas y los momentos amenos. Por todo lo vivido y lo que vendrá. A Ángel, mi aliado a lo largo de esta travesía llamada universidad. A Sonia por entablar nuestra amistad después de la discordia. A Sandra por el cariño que a través de la distancia perdura. A Eliud por el aprecio sincero que me ha brindado. A Dilan por

el compañerismo que forjamos. A Lorena por la hermandad y el afecto. A Alfredo por compartir su saber.

A mi familia por la confianza, el cariño y la constancia dedicados hacía mí. Por sus sacrificios y apoyo para estar en donde me encuentro hoy. A mi mamá, por sus desvelos, sus regaños y las veces que me has hecho regresar al camino. A mi papá por ser testigo de mi formación y mi crecer. A mi hermano por su apoyo y su esfuerzo, no podría tener mejor hermano y amigo; soy dichoso de tenerlos.

“Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica.”

Agradezco a la VIEP por el apoyo económico otorgado a través de los proyectos HEPJ-NAT15-I y HEPJ-NAT16-I.

Índice general

| | |
|--|-------------|
| Lista de Abreviaturas | IX |
| Índice de compuestos | XI |
| Lista de tablas | XIII |
| Lista de figuras | XV |
| Introducción | 1 |
| 1. Antecedentes | 3 |
| 1.1. Método directo para la obtención de 2,3-epoxiamidas usando NaClO_2 . . . | 4 |
| 1.2. Superficie de energía potencial | 6 |
| 1.2.1. Puntos estacionarios. Estado de transición | 7 |
| 1.2.2. Coordenada de Reacción Intrínseca | 8 |
| 1.3. Teoría de funcionales de la densidad | 9 |
| 1.4. Conjuntos base | 11 |
| 2. Hipótesis y Objetivos | 17 |

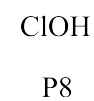
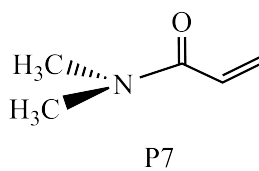
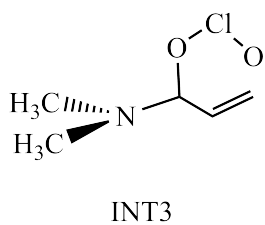
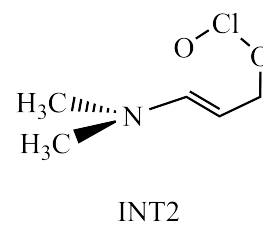
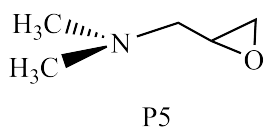
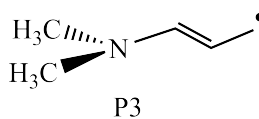
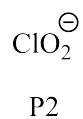
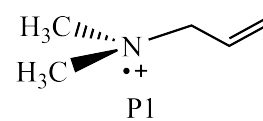
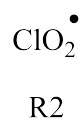
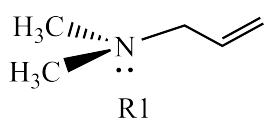
| | |
|--|-----------|
| 2.1. Justificación | 17 |
| 2.2. Hipótesis | 17 |
| 2.3. Objetivo General | 18 |
| 2.3.1. Objetivos Particulares | 18 |
| 3. Metodología | 19 |
| 3.1. Propuestas para el mecanismo de reacción | 20 |
| 3.1.1. Transferencia de un electrón (SET) | 20 |
| 3.1.2. Transferencia de un átomo de hidrógeno (HAT) | 20 |
| 3.1.3. Reacción de adición radicalaría | 21 |
| 3.2. Métodos de estudio | 21 |
| 3.2.1. Puntos en la superficie de energía potencial | 21 |
| 3.2.2. Sistemas estudiados | 22 |
| 4. Resultados y discusión | 25 |
| 4.1. Modelo simplificado | 25 |
| 4.1.1. Ruta 1. Transferencia de un electrón | 28 |
| 4.1.2. Ruta 2: Transferencia de un átomo de hidrógeno | 29 |
| 4.1.3. Ruta 3. Adición radicalaria | 33 |
| 4.1.4. Ruta 2.1: Oxidación alílica a partir de colapso del radical P3 y otro radical clorito | 37 |
| 4.1.5. Ruta 2.2: Epoxidación del doble enlace de la amida alílica P7 con P4 | 41 |

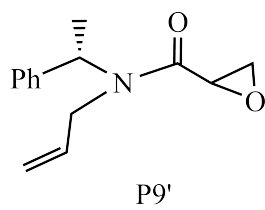
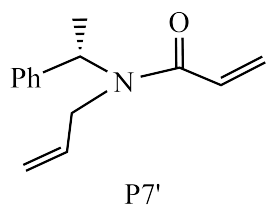
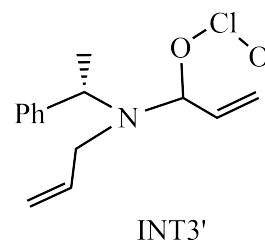
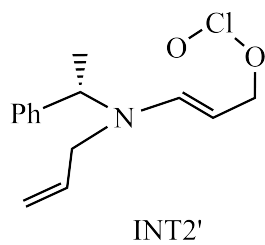
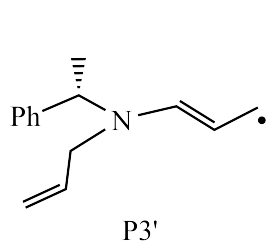
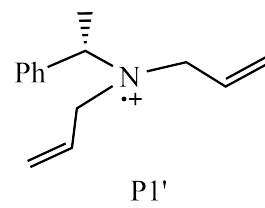
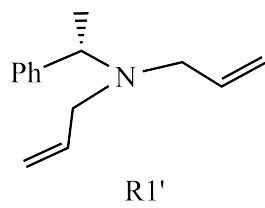
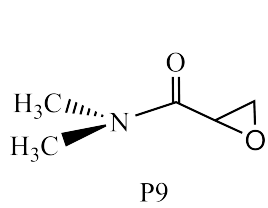
| | | |
|--------|--|-----------|
| 4.1.6. | Mecanismo de reacción | 43 |
| 4.2. | Modelo experimental | 45 |
| 4.2.1. | Ruta 1. Transferencia de un electrón | 45 |
| 4.2.2. | Ruta 2: Transferencia de un átomo de hidrógeno | 46 |
| 4.2.3. | Ruta 2.1: Oxidación alílica | 49 |
| 4.2.4. | Ruta 2.2: Epoxidación del doble enlace de amida alílica P7' con P4' | 52 |
| 4.2.5. | Mecanismo de reacción | 54 |
| | Conclusiones | 57 |
| | A. Detalles computacionales | 59 |
| A.1. | Archivo de entrada para optimización de geometrías | 59 |
| A.2. | Archivo de entrada para cálculo de estados de transición | 60 |
| A.3. | Archivo de entrada para cálculo de IRC | 62 |
| A.4. | Gráficas de IRC para los estados de transición | 63 |
| A.5. | Constante dieléctrica | 69 |
| | Bibliografía | 71 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|-----|---|
| SEP | Superficie de energía potencial |
| TBS | tert-butildimetilsilil |
| TS | Estado de transición (Transition State) |
| IRC | Coordenada de Reacción Intrínseca (Intrinsic Reaction Coordinate) |
| DFT | Teoría de Funcionales de la Densidad (Density Functional Theory) |
| TV | Transición Vertical |
| SET | Transferencia de un electrón (Single Electron Transfer) |
| HAT | Transferencia de un Átomo de Hidrógeno (Hydrogen Atom Transfer) |
| ZPE | Energía de Punto Cero (Zero Point Energy) |
| THF | Tetrahidrofurano |
| MS | Modelo Simplificado |
| ME | Modelo Experimental |
| RT | Reactivos Totales |
| PT | Productos Totales |
| CR | Complejo de Reacción |
| CP | Complejo de Productos |
| INT | Intermediario |
| DCM | Modelo de Dieléctico Continuo (Dielectric Continuum Model) |

Índice de compuestos





Lista de tablas

| | |
|--|----|
| 1.1. Forma de los orbitales y momento angular. | 13 |
| 4.1. Energías electrónicas relativas a RT1 de reactivos y productos involucrados en el mecanismo SET (Valores de energía en kcal/mol). | 29 |
| 4.2. Energías electrónicas con la corrección ZPE relativas al CR1 para las estructuras involucradas en el mecanismo HAT (Valores de energía en kcal/mol). | 31 |
| 4.3. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR2 para las estructuras involucradas en el mecanismo de adición radicalaria, seguida de la formación del epóxido. (Valores de energía en kcal/mol). | 35 |
| 4.4. Energías electrónicas con ZPE relativas al INT2 para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la oxidación alílica a partir del colapso del radical P3 con otra molécula de R2. (Valores de energía en kcal/mol). | 40 |
| 4.5. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR5 para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (P7) con el ácido cloroso (P4) formado como producto de la Ruta 2. (Valores de energía en kcal/mol). | 42 |
| 4.6. Energías electrónicas relativas a RT1' del mecanismo SET del modelo experimental (Valores de energía en kcal/mol). | 46 |

| | |
|--|----|
| 4.7. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR1' para las estructuras involucradas en el mecanismo HAT (Valores de energía en kcal/mol). | 48 |
| 4.8. Energías electrónicas con ZPE relativas al INT2' para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la oxidación alílica (Valores de energía en kcal/mol). | 51 |
| 4.9. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR5' para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (P7') con el ácido cloroso (P4'). (Valores de energía en kcal/mol). . | 53 |

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| 3.1. Metodología para la doble funcionalización selectiva C-H de aminas alílicas. | 19 |
| 3.2. Modelos propuestos para análisis de mecanismos | 23 |
| 4.1. Rutas teóricas propuestas para estudiar el mecanismo de reacción para la obtención de 2,3-epoxiamidas. | 27 |
| 4.2. Perfil energético para la transferencia de un átomo de hidrógeno. | 32 |
| 4.3. Perfil energético para la adición radicalaria, seguida de la formación del epóxido. | 36 |
| 4.4. Densidad de espín para el radical alilamina (P3). | 37 |
| 4.5. Mecanismo propuesto para la oxidación alílica a partir del INT3 (adición de clorito sobre C_{α} de la alilamina). | 40 |
| 4.6. Mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (a partir de P7 con P4). | 43 |
| 4.7. Perfil energético para la transferencia de un átomo de hidrógeno (ME). . . | 48 |
| 4.8. Mecanismo propuesto para la oxidación alílica a partir del INT3'. | 51 |
| 4.9. Mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (a partir de P7' con P4'). | 53 |

| | |
|---|----|
| A.1. IRC para la Transferencia de Átomo de Hidrógeno (HAT) | 64 |
| A.2. IRC Adición Radicalaria | 64 |
| A.3. IRC TS3: Formación directa del epóxido | 65 |
| A.4. IRC TS4: Formación de INT3 por la migración del clorito | 65 |
| A.5. IRC TS5: Oxidación alílica | 66 |
| A.6. IRC TS6: Formación de la 2,3-epoxiamida | 66 |
| A.7. IRC TS1': HAT | 67 |
| A.8. IRC TS4': Formación de INT3' por migración del clorito | 67 |
| A.9. IRC TS5': Oxidación alílica | 68 |
| A.10. IRC TS6': Formación de 2,3-epoxiamida en el ME | 68 |
| A.11. Interpolación de la constante dieléctrica, ϵ_r | 70 |

Lista de Esquemas

| | |
|--|----|
| 1.1. Metodologías más utilizadas para obtener epoxiamidas. | 4 |
| 1.2. Reacción de Pinnick. | 4 |
| 1.3. Mecanismo de oxidación de Pinnick. | 5 |
| 1.4. Reacción tándem para obtener 2,3-epoxiamidas. | 5 |
| 1.5. Retrosíntesis de Nobal subramida. | 6 |
| 3.1. Mecanismo propuesto para SET | 20 |
| 3.2. Mecanismo propuesto para HAT | 21 |
| 3.3. Mecanismo propuesto para la adición radicalaria | 21 |
| 4.1. Mecanismo propuesto para la transferencia de un electrón | 28 |
| 4.2. Mecanismo propuesto para la transferencia de un átomo de hidrógeno | 30 |
| 4.3. Mecanismo propuesto para la adición radicalaria | 33 |
| 4.4. Mecanismo propuesto para la formación del epóxido (continuación de la Ruta 3) a partir del INT1. | 35 |
| 4.5. Mecanismo de reacción propuesto para el colapso de P3 con R2 \rightarrow INT2. | 38 |
| 4.6. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del intermediario 3. | 38 |
| 4.7. Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación alílica del átomo de carbono (C_α) a partir de INT3. | 39 |
| 4.8. Mecanismo de reacción de epoxidación de la amida alílica (P7) con ácido cloroso. | 41 |
| 4.9. Mecanismo de reacción total para la formación de epoxiamidas. | 44 |
| 4.10. Mecanismo propuesto para la transferencia de un electrón. | 46 |
| 4.11. Mecanismo propuesto para la transferencia de un átomo de hidrógeno. | 47 |

| | |
|--|----|
| 4.12. Mecanismo de reacción propuesto para el colapso de P3' con R2' → INT2'. | 49 |
| 4.13. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del intermediario INT3' a partir de INT2'. | 49 |
| 4.14. Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación alílica del átomo de carbono (C _α) a partir de INT3'. | 50 |
| 4.15. Mecanismo de reacción de epoxidación de la amida alílica (P7') con ácido cloroso (P4'). | 52 |
| 4.16. Mecanismo de reacción total para la formación de epoxiamidas. | 55 |

Introducción

En el curso de una reacción química una o más sustancias se transforman cambiando su estructura molecular. Un mecanismo de reacción es una propuesta teórica que describe una reacción química como el conjunto de reacciones elementales para la transformación de una sustancia (reactivo) en otra (producto), los mecanismos complejos por lo general presentan intermediarios que son especies muy reactivas y no aparecen en la reacción global. En el mecanismo de reacción las estructuras moleculares que involucran la ruptura y formación de enlaces químicos son los complejos activados, los cuales jugarán el rol más importante. Sin embargo, estas especies no pueden aislarse y la química computacional ofrece una alternativa a su estudio. En la actualidad la química computacional es una de las herramientas más utilizadas para abordar el estudio y entendimiento de los mecanismos de reacción. En particular, el modelo de la superficie de energía potencial proporciona una descripción adecuada de una transformación química como función de la disposición espacial de los átomos. En la superficie de energía potencial existen tres tipos de puntos críticos de interés químico: máximos, mínimos y puntos silla de primer orden. Al hacer una asociación de estos puntos con una reacción química se puede notar que corresponden a productos, reactivos y estados de transición. Dentro de la superficie de energía potencial podemos pasar de un mínimo a otro, a través de uno o más puntos críticos. Las rutas que conectan a los puntos de interés se denominan trayectorias de reacción.

El trabajo de tesis presentado aquí aborda un estudio teórico de la reacción tándem para la formación de 2,3-epoxiamidas a partir de aminas alílicas utilizando NaClO_2 vía radicales libres.

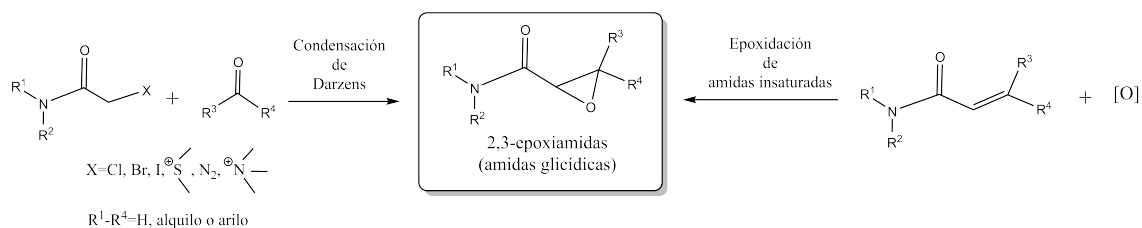
Las 2,3-epoxiamidas son utilizadas como intermediarios en la síntesis orgánica de diversos antibióticos, analgésicos y alcaloides, también se encuentran en la naturaleza como productos naturales con actividad biológica tal es el caso de la prebalamida. Debido a sus diversas aplicaciones nos pareció importante analizar el mecanismo de reacción. Se estudiaron teóricamente tres diferentes rutas como paso inicial para la formación de 2,3-epoxiamidas: transferencia de un electrón, transferencia de un átomo de hidrógeno y la adición radicalaria (epoxidación directa). Todos los cálculos se realizaron en el contexto de la teoría de funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés), utilizando el funcional M06 con un conjunto base cc-pVDZ. Para estudiar las tres propuestas se calcularon las diferencias de energía (ΔE) entre reactivos y productos para poder tener una idea de la dirección que sigue el mecanismo.

Capítulo 1

Antecedentes

En síntesis orgánica se cuenta con una gran variedad de métodos para obtener diversos productos naturales con actividad biológica, sin embargo, muchos de estos métodos no llevan a obtener un rendimiento alto en los productos finales de la reacción. Hoy en día la meta de la síntesis orgánica es crear nuevas metodologías que requieren menos pasos y que aumenten el rendimiento de la reacción. Una de las propuestas que ha dado buenos resultados es el uso de reacciones tándem. Una reacción tándem es aquella en la que varios enlaces se forman en secuencia sin aislar intermediarios, sin cambios en las condiciones de reacción ni la adición de un exceso de reactivos y en la que las reacciones sucesivas resultan como consecuencia de la funcionalidad formada en la etapa previa. Este tipo de reacciones tienen grandes beneficios, algunos de los cuales son: una clara disminución de recursos, tiempo y una baja formación de residuos.

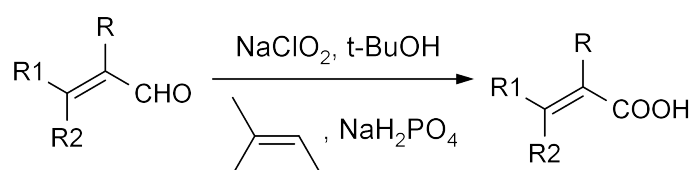
Dentro de la síntesis orgánica existen diversos intermediarios sintéticos y uno de los más importantes son las 2,3-epoxiamidas (amidas glicídicas, como también se les conoce) debido a su gran versatilidad. A pesar de la importancia de estos compuestos, no existen métodos directos para su obtención. Generalmente las 2,3-epoxiamidas son sintetizadas por una condensación de Darzens [1] partiendo de diversos compuestos o por la epoxidación de amidas α,β -insaturadas (ver Esquema 1.1). Para ambas metodologías primero se debe hacer una reacción en la que se obtenga el grupo amida y posteriormente otra en la cual se obtiene el epóxido.



Esquema 1.1. Metodologías más utilizadas para obtener epoxiamidas.

1.1 Método directo para la obtención de 2,3-epoxiamidas usando NaClO_2

Con el fin de buscar otro método para la obtención de 2,3-epoxiamidas que fuese más sencillo y amigable con el medio ambiente, en 2009 nuestro grupo de investigación reportó un método que utilizaba el NaClO_2 como agente oxidante [2]. Estas condiciones de reacción son parecidas a las de la oxidación de Pinnick, es una reacción en la cual participan aldehídos que son convertidos en sus respectivos ácidos carboxílicos usando NaClO_2 bajo condiciones ácidas. Es importante señalar que para esta reacción se utiliza NaClO_2 como agente oxidante y es una reacción que no emplea metales de transición como catalizadores. Esta reacción fue descubierta originalmente por Lingdren y Nilsson [3], mas tarde H. W. Pinnick demostró que las condiciones aplicadas para esta oxidación podían ser aplicadas para oxidar aldehídos α,β -insaturados (ver esquema 1.2) [4].

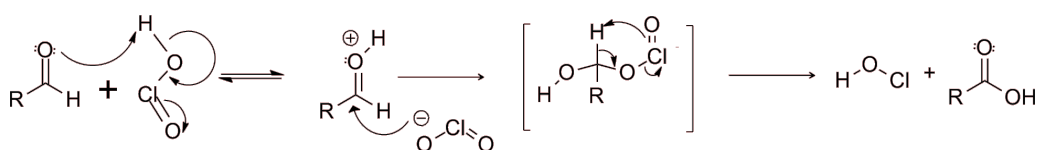


Esquema 1.2. Reacción de Pinnick.

Lo más destacado de esta reacción es que ha demostrado ser tolerante a los grupos

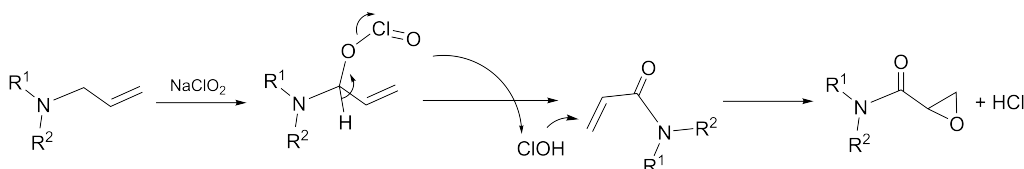
funcionales sensibles ya que no es agresivo con la molécula y capaz de reaccionar con grupos estéricamente impedidos. El mecanismo de reacción involucra al ácido cloroso como agente oxidante, el cual se forma bajo condiciones ácidas a partir del clorito.

Primero el ácido cloroso se adiciona al aldehído, posteriormente la estructura resultante sufre una fragmentación pericíclica (sigmatropica[3,3]) en la cual el hidrógeno del aldehído se transfiere a un oxígeno del cloro y sale como ácido hipocloroso (ver esquema 1.3).



Esquema 1.3. Mecanismo de oxidación de Pinnick.

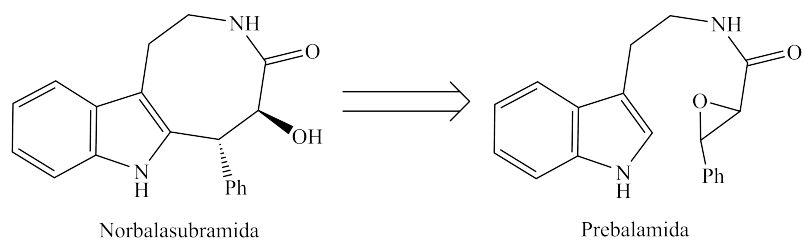
Al implementar el método de oxidación para alilaminas terciarias inesperadamente lo que se observó fue que además de la epoxidación del doble enlace, también se oxidó la posición α de la amina (ver Esquema 1.4).



Esquema 1.4. Reacción tándem para obtener 2,3-epoxiamidas.

Se propuso que la reacción de doble oxidación es mediada por la producción *in situ* de dióxido de cloro ClO_2 a partir de NaClO_2 y el medio ácido lo proporciona el uso de fosfato di-ácido de sodio.

El éxito de esta metodología se demostró en la síntesis de la prebalamida [5] que es un intermediario sintético para la formación de la norbalasubramida, demostrando la efectividad de la reacción tándem sobre la síntesis de dos pasos para amidas glicídicas.



Esquema 1.5. Retrosíntesis de Nobalasubramida.

A pesar del éxito de la metodología para la formación de amidas glicídicas, existen dudas respecto al mecanismo que sigue la reacción. Por lo que se ha planteado elucidar el problema mediante el uso de química computacional.

Para comprender mejor cómo se puede utilizar la química computacional para ayudar a la resolución de problemas químicos de este estilo es necesario dar una pequeña introducción a la química computacional que aplica la teoría cuántica al estudio y caracterización de las estructuras atómicas y moleculares, así como de la energía involucrada en los diferentes procesos químicos.

La química cuántica se puede aplicar en muchas de las ramas de la química: se emplea para el cálculo de las propiedades termodinámicas, interpretación de espectros moleculares, barreras de rotación interna, diferencias de energía entre isómeros conformacionales, en el estudio de enlaces y para el cálculo de propiedades de los estados de transición de una reacción química.

1.2 Superficie de energía potencial

Las reacciones químicas se han estudiado de manera teórica con la ayuda de diversos modelos, uno de ellos es la superficie de energía potencial (SEP). La SEP es una hipersuperficie construida por los valores de energía total de un conjunto de átomos sobre todos los posible arreglos que puedan tener, en otras palabras, cada punto de la SEP es

un valor de energía que corresponde a una geometría de la molécula. La SEP completa nos proporciona información de todas las posibles estructuras químicas y todas las rutas de isomerización que las conecta [6]. Desafortunadamente para moléculas poliatómicas el cálculo se vuelve muy tardado debido a que se deben calcular todos los posible arreglos que las moléculas puedan adoptar. La SEP tiene $3N-6$ dimensiones, siendo N el número de átomos en la molécula ($N \geq 3$). Como consecuencia de tener $3N-6$ dimensiones, la visualización de la SEP se vuelve complicada, por esta razón, para poder visualizar una ruta de reacción que involucre las estructuras de interés regularmente se toman cortes de la SEP.

1.2.1 Puntos estacionarios. Estado de transición

La SEP es muy útil debido a que nos ayuda a entender la relación entre la energía y la geometría molecular. Dentro de la SEP las estructuras de interés son aquellas que corresponden a puntos estacionarios. Los puntos estacionarios matemáticamente son aquellos en los cuales la primera derivada de la energía con respecto a sus coordenadas es cero:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial x_i} \right) = 0 \quad i = 1, \dots, 3N. \quad (1.1)$$

Los puntos estacionarios pueden ser máximos, mínimos o puntos silla de diferente orden. La naturaleza de estos puntos se puede distinguir calculando la segunda derivada de la energía con respecto a sus coordenadas y colocándolos en un arreglo matricial, formando el operador Hessiano o la matriz Hessiana (H):

$$H = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 \partial x_N} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial x_2 \partial x_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_2^2} & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial x_N \partial x_1} & \dots & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_N^2} \end{pmatrix} \xrightarrow{f=L^1HL} f = \begin{pmatrix} \frac{d^2 E}{dl_1^2} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{d^2 E}{dl_2^2} & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \frac{d^2 E}{dl_6^2} \end{pmatrix}. \quad (1.2)$$

Al diagonalizar el hessiano encontramos los valores propios, f , y los vectores pro-

pios, L , de H . Los valores propios determinan la naturaleza de los puntos estacionarios [7].

Existen tres tipos de puntos estacionarios:

- Mínimos: Son puntos donde la segunda derivada de la energía con respecto a sus posiciones es positiva:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x_i^2} > 0. \quad (1.3)$$

- Máximos: La segunda derivada de la energía con respecto a sus posiciones es negativo:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x_i^2} < 0. \quad (1.4)$$

- Puntos silla de primer orden: Son los puntos donde la segunda derivada de la energía con respecto a sus posiciones es un máximo en una dirección y mínimo en todas las demás:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x_i^2} > 0 \text{ excepto en } \frac{\partial^2 E}{\partial x_j^2} < 0 \quad i \neq j \quad i = 1, \dots, n. \quad (1.5)$$

Difícilmente los puntos silla de orden mayor a uno tienen una interpretación química por lo que no se consideran en este estudio. Existen dos tipos de mínimos: mínimos locales y globales. Los primeros corresponden a los puntos más bajos en una región de la SEP, mientras que los mínimos globales corresponden al punto más bajo de toda la SEP. Usando conceptos de reacciones químicas, los mínimos de la SEP se asocian a estructuras estables, reactivos o productos. Por otro lado los puntos silla de primer orden se relaciona con una estructura de transición (TS por sus siglas en inglés) debido a que son el punto de mayor energía que conecta dos mínimos.

1.2.2 Coordenada de Reacción Intrínseca

Un complejo activado es una estructura en la cual se forman y rompen enlaces simultáneamente, sin embargo estas estructuras no se pueden aislar experimentalmente debido

a que son una especie muy inestable. Al utilizar el modelo de la SEP en el estudio de una reacción química se hace la asociación de mínimos y puntos silla de primer orden a geometrías estables y estados de transición respectivamente. Debemos señalar que las estructuras de transición corresponden a un punto silla el cual separa dos mínimos en una SEP mientras que el estado de transición se refiere a un estado termodinámico situado en un máximo de energía (energía libre, G) a lo largo del camino de reacción que conecta dos mínimos.

Cuando se planea obtener un mecanismo de reacción lo que generalmente se hace es buscar primero el TS. La búsqueda de los TS es muy difícil debido a que ésta es muy sensible a la geometría de partida. Una vez que se logra encontrar el TS se debe corroborar que sea el correcto mediante el cálculo de la coordenada de reacción intrínseca (IRC por sus siglas en inglés). El IRC es el camino de mínima energía que conecta dos mínimos pasando por un punto máximo. Asociando el IRC con las reacciones químicas podemos identificar la energía de activación, necesaria para que ocurra la reacción y la diferencia energética entre reactivos y productos está relacionado con la constante de equilibrio.

1.3 Teoría de funcionales de la densidad

Una vez que comprendimos la SEP y establecimos una relación sobre este modelo teórico y las reacciones químicas, debemos calcular la energía del sistema para poder construir la SEP. Para calcular la energía podemos utilizar la mecánica cuántica mediante la ecuación de Schrödinger, sin embargo, debido a que la ecuación de Schrödinger no tiene una solución exacta para sistemas con más de un electrón, se hace una aproximación a través de la propuesta de un operador hamiltoniano efectivo y la función de onda aproximada. Por otro lado, existen métodos para calcular las propiedades de un sistema que impliquen menos variables que la función de onda y que se puedan utilizar para calcular la energía y otras propiedades, uno de estos métodos es la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) [8,9]. La DFT se fundamenta en el hecho de que para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental y todas las demás propiedades electrónicas están determinadas unívocamen-

te por la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, una función de solamente tres variables. El punto de partida para su aplicación química son los teoremas de Hohenberg y Kohn [10]:

Teorema 1. Para cualquier sistema de partículas interactuantes en presencia de un potencial externo, el potencial externo es determinado unívocamente por la densidad electrónica del estado base.

Teorema 2. Para cualquier potencial externo particular, la energía del estado base del sistema, (que es un funcional de la densidad) es el valor mínimo absoluto de este funcional, y la densidad que minimiza el funcional es la densidad electrónica exacta del estado base.

Puesto que la energía es un funcional de la densidad, se puede afirmar que sus componentes también lo son:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{en}[\rho], \quad (1.6)$$

donde el término T es la energía cinética electrónica, E_{ee} y E_{en} representan las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo, respectivamente.

La ecuación 1.6 se puede dividir en la parte dependiente del sistema, que es la que contempla la atracción electrón-núcleo E_{en} , y la independiente con validez universal, que se representa como F_{HK} y define como funcional de Hohenberg-Kohn [11],

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho]. \quad (1.7)$$

Si se conociera este funcional, se podría resolver de manera exacta la ecuación de Schrödinger. El problema se encuentra en que este funcional no es conocido. En el funcional F_{HK} se puede dividir la parte de interacción electrón-electrón en un término que corresponde a la interacción clásica de Coulomb de una densidad electrónica consigo misma, $J[\rho]$, y otro término que describe el resto de interacciones no clásicas (intercambio, corre-

lación o corrección a la autointeracción),

$$E_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (1.8)$$

Finalmente, la energía se puede escribir como:

$$E_0[\rho] = E_{en}[\rho] + J[\rho] + (T[\rho] + E_{xc}[\rho]), \quad (1.9)$$

los términos dentro del paréntesis, energía cinética e intercambio-correlación, no tienen forma conocida y se evalúan por distintos modelos. Los métodos DFT se clasifican según el método utilizado para calcular el término de intercambio-correlación como: la aproximación de densidad local, aproximación de gradiente generalizado y métodos híbridos. Estos últimos funcionales combinan las partes del funcional de intercambio como el de correlación, partiendo de la siguiente ecuación,

$$E_{xc} = E_x + E_c. \quad (1.10)$$

El funcional M06 [12] es un ejemplo de este tipo de funcionales, el funcional M06 es una combinación lineal de las formas de los funcionales de intercambio M05 y VSXC. Su forma es la siguiente,

$$E_{xc}^{hyb} = \frac{X}{100} E_x^{HF} + (1 - \frac{X}{100}) E_x^{DFT} + E_c^{DFT}, \quad (1.11)$$

donde E_x^{HF} es la energía de intercambio Hartree-Fock, $X=27$ es el porcentaje de intercambio Hartree-Fock en el funcional híbrido, E_x^{DFT} es la energía de intercambio local DFT y E_c^{DFT} es la energía de correlación local DFT. Además el funcional M06 es recomendado para el cálculo de interacciones no covalentes y un estándar para el estudio de sistemas de capa abierta [13].

1.4 Conjuntos base

Una vez elegido un funcional para calcular la energía de nuestro sistema, se debe seleccionar la forma de la función de onda. Para aproximar la función de onda se utilizan los conjuntos de base que son un conjunto de funciones matemáticas bien definidas (funciones base) que deben cumplir con el primer postulado de la mecánica cuántica (deben ser

funciones univaluadas, continuas y normalizadas), estas funciones se combinan de forma lineal para formar los orbitales moleculares.

Para seleccionar la base adecuada para un cálculo se debe considerar la complejidad del sistema y el tiempo de cómputo. Al elegir una base pequeña se obtienen cálculos muy rápidos, pero poco precisos; mientras que al aumentar el número de funciones base se ocupa un tiempo mayor de cómputo, sin embargo, proporcionan una mejor representación del sistema [14, 15]. Las funciones base que más se utilizan en los cálculos de estructura electrónica son las funciones orbitales de tipo Slater (STO, por sus siglas en inglés) y las funciones orbitales de tipo gaussiano (GTO, por sus siglas en inglés).

Las funciones STO tienen la siguiente forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{(2-l)}e^{-\zeta r}, \quad (1.12)$$

donde N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son funciones conocidas como armónicos esféricos. Las funciones STO dependen de la distancia r entre el núcleo y los electrones.

Las funciones GTO se escriben, en coordenadas esféricas, como:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{(2n-2-l)}e^{-\zeta r^2}, \quad (1.13)$$

o bien, en coordenadas cartesianas, como

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x,y,z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r^2}, \quad (1.14)$$

donde l_x , l_y , y l_z son tres números enteros relacionados con el tipo de orbital atómico (ver Tabla 1.1).

La distancia entre el núcleo y los electrones, r , depende de la forma de la función exponencial, las funciones tipo Slater decaen más lentamente que las gaussianas.

Por otra parte, en el núcleo, una función GTO tiene pendiente 0,

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\omega r^2} \right]_{r=0} = 0 \quad (1.15)$$

Tabla 1.1. Forma de los orbitales y momento angular.

| $l_x + l_y + l_z$ | Tipo de orbital |
|-------------------|-----------------|
| 0 | <i>s</i> |
| 1 | <i>p</i> |
| 2 | <i>d</i> |
| 3 | <i>f</i> |
| 4 | <i>g</i> |
| ⋮ | ⋮ |

mientras que las funciones STO tienen una derivada discontinua,

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\zeta r} \right]_{r=0} \neq 0. \quad (1.16)$$

En general, las funciones GTO no describen adecuadamente a la función de onda. Sin embargo, el producto de dos funciones gaussianas, centradas en dos puntos diferentes, puede reducirse a una tercera gaussiana en un punto centrado entre ambas funciones. Así es más fácil evaluar integrales que aparecen en los cálculos moleculares usando funciones gaussianas que funciones tipo Slater. Por esta razón se usan combinaciones de funciones gaussianas (contracciones) para aproximar funciones tipo Slater. Con esta elección se obtiene una mejor descripción de la densidad electrónica en un enlace químico [14].

Además de la forma, también se puede definir el tamaño de la base. Existen diversos tipos de funciones base, por ejemplo las funciones base de Pople, las cuales se escriben mediante una secuencia de números y letras de la forma $k-nlmG$, donde la k se refiere al número de funciones usado para describir a los electrones internos *core*, y nlm se refieren al número de funciones utilizadas para describir a los electrones de valencia, compuestas por combinaciones lineales de gaussianas primitivas, G . Sin embargo, para obtener mejores resultados podemos mejorar la base, aplicando alguno de los siguientes esquemas:

- **Funciones polarizadas.** En este esquema a cada átomo se le agregan funciones de alto momento angular, es decir, a los elementos del primer periodo de la tabla pe-

riódica se les adicionan orbitales p y a los del segundo (Li a Ne) orbitales d . Las bases polarizadas se denotan colocando la función que se aumentó entre paréntesis, en primer lugar la que corresponde a los átomos pesados y después la que corresponde a H ó He, 6-31G(d,p), o colocando un asterisco para átomos pesados y dos para átomos pesados e hidrógeno, 6-31G**.

- **Funciones difusas.** En este esquema se aumenta el tamaño de la función respetando la forma del orbital y se incrementa la distancia entre el núcleo y los electrones (el coeficiente exponencial es más pequeño), describiendo mejor a los electrones que se encuentren más alejados del núcleo. Este conjunto de base proporciona mejores resultados cuando se trata de describir aniones, estados excitados y pares de electrones libres. Las bases difusas se representan con un signo + para elementos pesados, 6-31G+(d,p), y con dos signos + si además se incluyen funciones difusas a H y He, 6-31G++(d,p) [14].

Otro conjunto de bases son las llamadas **bases consistentes con la correlación**, desarrolladas por Dunning [15–17]. Este conjunto de base recupera de manera equilibrada la energía de correlación e incluyen funciones con alto momento angular (d, f, g, \dots), las cuales reducen el error en la energía de correlación en 1 kcal/mol o menos. Su desarrollo se basa en el hecho de que las funciones de base se pueden agrupar en conjuntos de funciones que dan cuenta en una cantidad aproximadamente equivalente a la energía de correlación, y cuya eficiencia es máxima en la agrupación establecida. Por ejemplo, la primera función d proporciona una cantidad importante de energía de correlación, pero la contribución de la segunda función d es equivalente a la primera función f , y una tercera función d tiene una aportación similar a la segunda f y la primera función g .

En concreto, la **base consistente con la correlación de valencia polarizada doble-zeta** (cc-pVDZ), contiene la función primitiva ($9s4p1d/4s, 1p$) contraída en la función [$3s2p1d/2s, 1p$], la V indica un esquema de contracción particular para los orbitales de valencia.

Una notación que es más antigua, pero que aún se emplea y es la que utilizaremos

en este trabajo de tesis, consiste en el uso del acrónimo VTZ (de valencia triple-zeta) indicando que hay tres contracciones de valencia, tales como en una base 6-311G. Los acrónimos SZ y DZ se utilizan para simple zeta y doble zeta, respectivamente. Una p en esta notación indica el uso de funciones de polarización.

Una extensión a esta última notación es aug-cc-pVTZ. El término aug denota que es una base aumentada, es decir se incluyen funciones difusas. El cc denota que es una base consistente con la correlación, esto es, que las funciones fueron optimizadas para un mejor desempeño en los cálculos post HF. La p denota que las funciones de polarización se incluyen sobre todos los átomos.

Capítulo 2

Hipótesis y Objetivos

2.1 Justificación

La reacción de formación de 2,3-epoxiamidas a partir de aminas alílicas terciarias es una alternativa a la reacción de Darzens y la oxidación de amidas $\alpha - \beta$ -insaturadas, pero con las ventajas propias de las reacciones tándem; además esta nueva metodología parte de reactivos fácilmente accesibles. Estudiar el curso mecanístico de la reacción resultará en un máximo aprovechamiento de la misma, ya que al comprender los cambios que ocurren a nivel molecular se podrán modular las condiciones de reacción para aumentar el rendimiento, expandir su aplicación a otro tipo de sustratos e incluso proponer nuevas metodologías sintéticas.

2.2 Hipótesis

Utilizando la química computacional podemos corroborar que el mecanismo de reacción para la formación de 2,3-epoxiamidas se lleva a cabo mediante tres etapas: 1) transferencia de un átomo de hidrógeno, 2) oxidación alílica, 3) epoxidación de amida alílica.

2.3 Objetivo General

Elucidar el mecanismo de reacción para explicar la formación de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias utilizando clorito de sodio a través de un estudio teórico.

2.3.1 Objetivos Particulares

1. Realizar la búsqueda de las estructuras estables y de transición sobre la SEP.
2. Hacer la caracterización teórica de los puntos críticos de la SEP que conduzcan a la formación de amidas glicídicas, utilizando cálculos de frecuencias.
3. Reconocer, extraer y computar información útil de la energía asociada a las etapas elementales del mecanismo de reacción, para determinar la coordenada de reacción más favorable.
4. Probar el mecanismo de reacción encontrado utilizando las moléculas empleadas en el experimento de nuestro grupo de investigación.

Capítulo 3

Metodología

En este trabajo se determinó desde un punto de vista teórico el mecanismo de reacción de la transformación de aminas alílicas a amidas glicídicas utilizando clorito de sodio, vía radicales libres (ver 3.1).

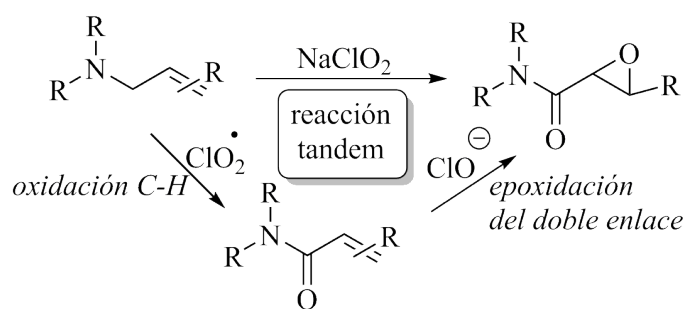


Figura 3.1. Metodología para la doble funcionalización selectiva C-H de aminas alílicas.

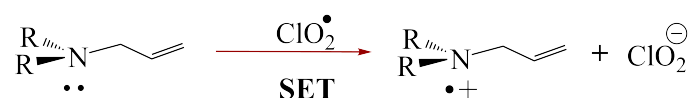
La conexión entre dos puntos (reactivos y productos) en una SEP se puede hacer por un conjunto infinito de trayectorias. Cada una de estas trayectorias se relaciona con un posible mecanismo de reacción. Como es imposible estudiar este número de trayectorias, basándonos en una búsqueda bibliográfica propusimos tres posibles pasos iniciales para convertir una amina alílica en una glicídica usando clorito de sodio:

- Transferencia de un electrón
- Transferencia de un átomo de hidrógeno
- Reacción de adición radicalaria

3.1 Propuestas para el mecanismo de reacción

3.1.1 Transferencia de un electrón (SET)

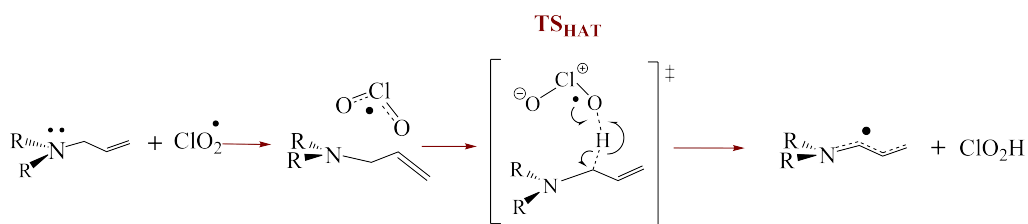
Se ha observado que en algunos casos la transferencia de un electrón en aminas puede dar como intermediario radicales amino [18], con base en ello se propone la transferencia de un electrón del átomo de nitrógeno hacia el radical clorito para formar el radical cationico centrado en nitrógeno y generar dióxido de cloro [19] (ver Esquema 3.1). Debido a que la transferencia de un sólo electrón sucede de manera muy rápida la reacción se modela mediante una transición vertical (TV). Una TV es el paso de un estado vibrónico fundamental a un estado vibrónico superior manteniendo la geometría del estado fundamental en el cambio de una SEP a otra [20–22].



Esquema 3.1. Mecanismo propuesto para SET

3.1.2 Transferencia de un átomo de hidrógeno (HAT)

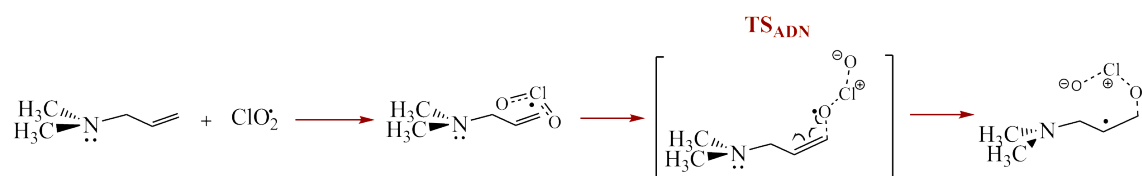
El mecanismo HAT, se ha propuesto en la combustión, oxidación parcial y halogenación de hidrocarburos [23]. Se modeló una transferencia de átomo de hidrógeno del carbono α de la amina alílica hacia el radical clorito provocando la formación de un C-radical estabilizado por resonancia (radical alílico) y ácido cloroso como primer paso del mecanismo (ver Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Mecanismo propuesto para HAT

3.1.3 Reacción de adición radicalaría

En esta propuesta se plantea la epoxidación directa del doble enlace mediante la adición del radical clorito. En el estudio se acercó el radical clorito hacia el doble enlace esperando ver la formación del epóxido (ver Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Mecanismo propuesto para la adición radicalaría

3.2 Métodos de estudio

3.2.1 Puntos en la superficie de energía potencial

Una vez propuestos los posibles mecanismos de reacción todos los cálculos se realizaron en el contexto de la teoría de funcionales de la densidad, en el programa Gaussian 09 [24]. Las geometrías de los reactivos, productos, intermediarios y estados de transición se localizaron de la siguiente manera:

- En la primera fase se utilizó el funcional M06 en combinación con el conjunto de

base cc-pVDZ para la optimización de geometría. Para el caso de radicales libres se usó un esquema no restringido, donde el valor esperado de $\langle s^2 \rangle = 0.75$ para un doblete. Los valores calculados de $\langle s^2 \rangle$ para los sistemas de interés se encuentran en el intervalo de 0.65 y 0.85. Las diferencias de energía incluyen la corrección de punto cero (ZPE, por sus siglas en inglés). Los estados de transición fueron caracterizados a partir de un cálculo de frecuencias al mismo nivel de teoría, los cuales presentan una frecuencia imaginaria.

- En una segunda fase, para garantizar la conexión entre los productos y reactivos, a partir de los TS se realizó un cálculo de IRC. Con los resultados del IRC determinamos los reactivos y productos de cada etapa. Cada uno fue caracterizado con un cálculo de frecuencia.
- En la tercera fase, se utilizó el mismo nivel de teoría M06/cc-pVDZ incluyendo el modelo de disolvente C-PCM [25, 26]. Experimentalmente se usó una mezcla de disolventes t-BuOH/THF/H₂O con relación 7:3:3. Debido a que no existe una constante dieléctrica reportada experimentalmente para la mezcla decidimos considerar una mezcla t-buOH/H₂O con relación 10:3 debido a que la constante dieléctrica del THF y el t-buOH es similar. Para la mezcla t-buOH/H₂O se encontraron valores reportados de la constante dieléctrica y se hizo una interpolación a partir de una tabla de valores experimentales a 20°C [27].

3.2.2 Sistemas estudiados

En este trabajo se realizaron cálculos con dos modelos diferentes, un modelo simplificado (MS) el cual es una alilamina terciaria con dos sustituyentes pequeños (metilos) y otro (modelo experimental, ME) en el cual empleamos la molécula utilizada en el experimento (ver Figura 3.2) [2]. La razón de realizar la búsqueda con un modelo simplificado es reducir el tiempo de cómputo en la búsqueda de los estados de transición del mecanismo de reacción propuesto. Debido a que en el modelo simplificado hay un número menor de átomos la SEP es de menor dimensión lo que facilita la búsqueda de los TS.

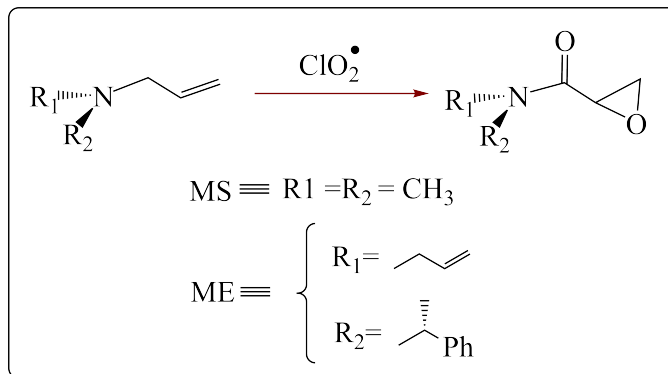


Figura 3.2. Modelos propuestos para análisis de mecanismos

Capítulo 4

Resultados y discusión

El análisis de los resultados se presenta en dos secciones. En la primera sección, se muestran los resultados obtenidos para el modelo simplificado propuesto. Esta aproximación se toma como punto de inicio para elucidar el mecanismo de reacción para la obtención de 2,3-epoxiamidas. Con la finalidad de tener un acercamiento más adecuado a lo que ocurre a nivel experimental, en la segunda sección de este capítulo, se detallan los resultados obtenidos con el modelo experimental usando como geometrías de partida las obtenidas con el modelo simplificado. En dicho modelo experimental, se utiliza como una de las alilaminas terciarias probada en la obtención de 2,3-epoxiamidas a nivel experimental [2]; en este modelo se incluye el efecto del disolvente.

4.1 Modelo simplificado

En el modelo simplificado (MS), las estructuras que se utilizan como reactivos son una amina alílica de bajo peso molecular y el radical ClO_2^\bullet . El MS, nos permitirá explorar varios mecanismos para la obtención de 2,3-epoxiamidas a bajo costo computacional. En la figura 4.1 se esquematizan las propuestas que intentan responder a la interrogante planteada en este trabajo. Varias rutas son exploradas con la finalidad de establecer la más probable por la cual se genera el producto deseado.

Como se mencionó en la metodología las rutas propuestas como etapas iniciales son:

- **Ruta 1:** Transferencia de un electrón.
- **Ruta 2:** Transferencia de un átomo de hidrógeno.
- **Ruta 3:** Adición radicalaria.

A continuación se presentan los resultados obtenidos a partir del modelado molecular de cada una de ellas. Ya que la mayoría de las reacciones que estudiamos son del tipo $A + B \rightarrow C + D$ cuando A y B ó C y D están muy cerca interactúan de forma no covalente generando una estructura que llamaremos complejo de reactivos o de productos respectivamente.

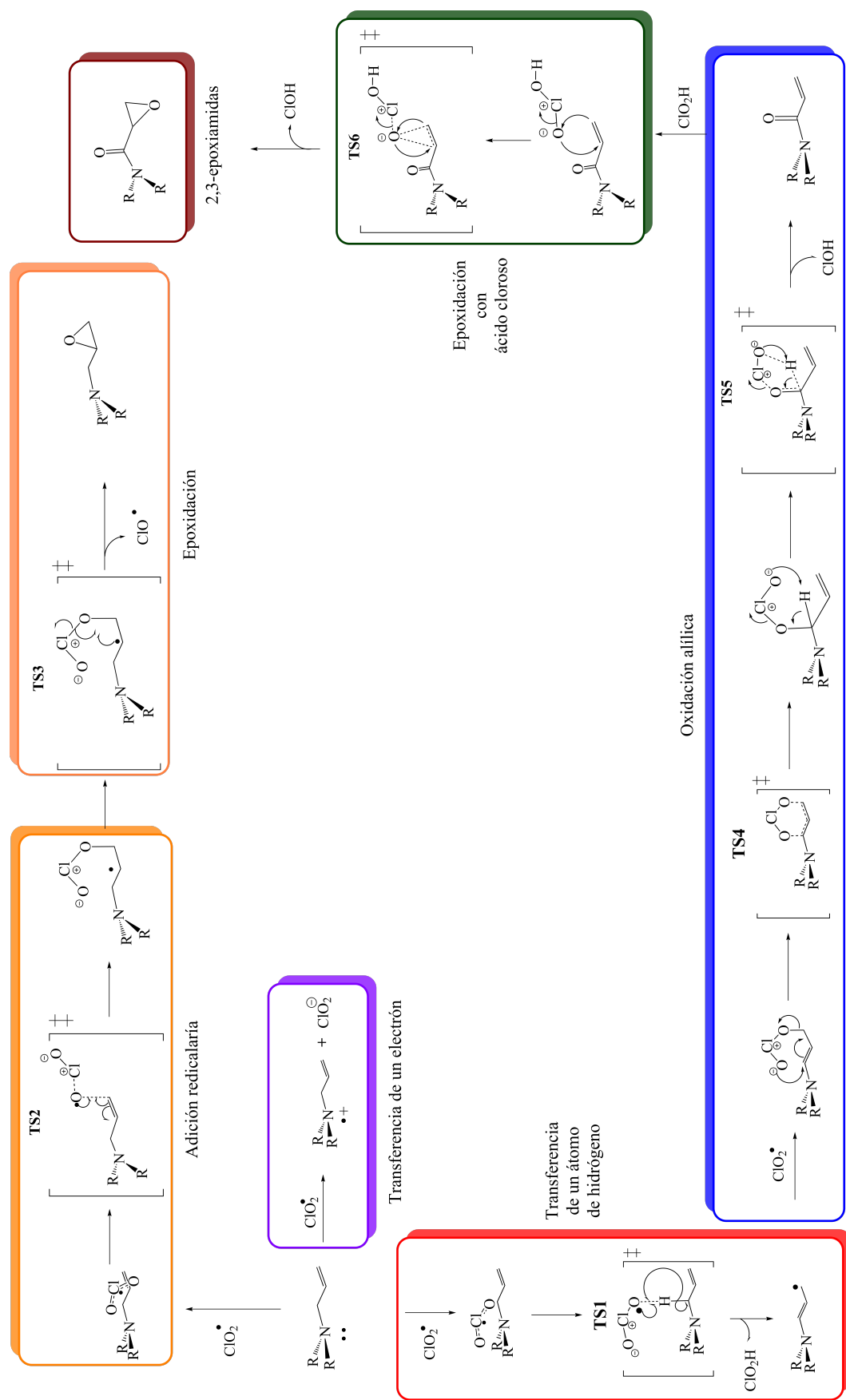
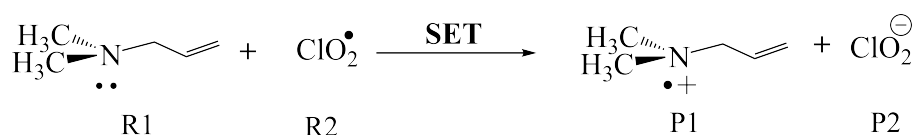


Figura 4.1. Rutas teóricas propuestas para estudiar el mecanismo de reacción para la obtención de 2,3-epoxiamidas.

4.1.1 Ruta 1. Transferencia de un electrón

Dado que el mecanismo SET ocurre a través de un proceso muy rápido [18], la reacción se modela mediante una transición vertical (TV). El cambio energético de la TV se determinó como la diferencia de energía entre reactivos y productos. En primera instancia se optimizaron las estructuras de los reactivos y a partir de estas geometrías se calculó la energía de los productos. En este caso, la diferencia entre reactivos y productos es el número de electrones. La alilamina pierde un electrón, mientras que el clorito gana un electrón (ver Esquema 4.1).



Esquema 4.1. Mecanismo propuesto para la transferencia de un electrón

En la tabla 4.1 se presentan las energías electrónicas relativas de los sistemas involucrados en la reacción que describe el mecanismo SET. A partir de estos resultados se determinó la energía del proceso de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{SET}} &= E_{\text{P1}} + E_{\text{P2}} - (E_{\text{R1}} + E_{\text{R2}}) \\ &= E_{\text{PT1}} - E_{\text{RT1}}, \end{aligned}$$

donde $\text{RT1} = \text{R1} + \text{R2}$ y $\text{PT1} = \text{P1} + \text{P2}$.

En sistemas similares al caso que estudiamos se ha reportado que esta reacción sucede de forma rápida [18] sin embargo, en nuestro caso el valor de ΔE_{SET} es de 147.17 kcal/mol, este resultado indica que para la formación del radical cationico se requiere un gasto energético superior a 140 kcal/mol, de acuerdo a estimaciones de tiempos de reacción reportadas basadas en la energía, el tiempo esperado para la reacción es demasiado grande por lo tanto es poco probable que nuestro sistema inicie por este mecanismo [28].

Tabla 4.1. Energías electrónicas relativas a RT1 de reactivos y productos involucrados en el mecanismo SET (Valores de energía en kcal/mol).

| | Reactivos | Productos |
|---------|-----------|-----------|
| | RT1 | PT1 |
| Energía | 0.0 | 147.17 |

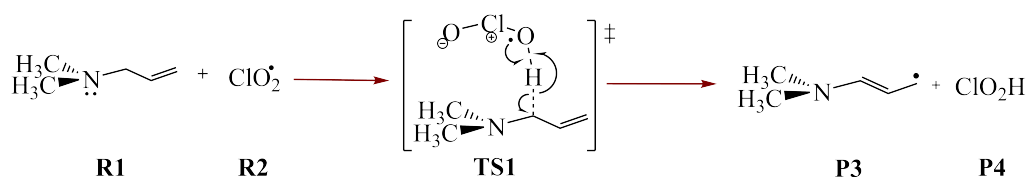
Cabe señalar que en los productos generados existe un equilibrio de especies cargadas (P1 y P2) y para su simulación adecuada se requiere incluir efectos del disolvente que den estabilidad a las especies generadas, sin embargo para fines comparativos de otras dos rutas que describimos a continuación, el modelado del SET con efecto del disolvente lo discutiremos junto con el modelo experimental (ME) en la sección 4.2.

4.1.2 Ruta 2: Transferencia de un átomo de hidrógeno

La transferencia de un átomo de hidrógeno (HAT) se presenta en diversas reacciones en la química orgánica de radicales libres. Por lo tanto se estudió el mecanismo de transferencia del átomo de hidrógeno alílico hacia el radical clorito generando como productos de reacción un radical alílico y ácido cloroso (HClO_2). En el esquema 4.2 se presenta el mecanismo HAT propuesto en los sistemas de estudio, el cual se usó como punto de inicio para su modelado con la finalidad de determinar si es energéticamente probable.

El modelado de este mecanismo de reacción involucra la ruptura y formación de enlaces, por lo que su estudio es más complejo. Dicho lo anterior, se inicia con la búsqueda del estado de transición (TS1) propuesto (ver Esquema 4.2), el cual involucra la ruptura homolítica del enlace $\text{C}_\alpha\text{-H}$ de la amina alílica R1 y la formación de un nuevo enlace entre el átomo de hidrógeno del carbono (C_α) de R1 y el radical clorito (R2). La estructura optimizada del TS1 fue caracterizada a partir de un modo de vibración (con valor propio

negativo) que describe la ruptura y formación del enlace mencionado.



Esquema 4.2. Mecanismo propuesto para la transferencia de un átomo de hidrógeno

Tomando como punto de inicio la estructura del estado de transición, se realizó el cálculo de la coordenada de reacción intrínseca (IRC, por sus siglas en inglés) hacia reactivos y productos con la finalidad de corroborar la formación de los productos deseados P3 y P4 a partir de los reactivos R1 y R2. El perfil energético del IRC para el mecanismo HAT que garantiza la conexión $\text{R1} + \text{R2} \rightarrow \text{TS1} \rightarrow \text{P3} + \text{P4}$, se muestra en la figura A.1 del apéndice A. Las geometrías finales tanto en la dirección de reactivos como en la de productos obtenidas del cálculo del IRC fueron sometidas a una optimización total de geometría y un cálculo de frecuencias (todos los valores propios positivos), con la finalidad de caracterizarlas como mínimos que conectan al TS1 (máximo). Como resultado de estas optimizaciones se obtuvieron dos nuevas estructuras. La primera la llamaremos CR1 (complejo de reacción 1) la cual es el resultado del acercamiento de la alilamina (R1) y el radical clorito (R2). La segunda CP1 (complejo de productos 1) corresponde a la interacción entre el radical alilamina (P3) y el ácido cloroso (P4). Se optimizaron por separado a los reactivos (R1 y R2) y productos (P3 y P4), la suma de las energías se denominó reactivos totales 1 (RT1) y productos totales 2 (PT2), respectivamente.

En la tabla 4.2 se presentan los resultados de las energías electrónicas con corrección de punto cero, ZPE (por sus siglas en inglés) relativas a CR1. A manera de comparación, también son incluidas las energías correspondientes a los reactivos totales (RT1) y los productos totales (PT2) esperados. Para la discusión de las diferencias de energía relativas al complejo CR1 (alilamina y radical clorito), se hará uso del perfil de energía que describe el mecanismo de reacción para la transferencia de un átomo de hidrógeno (ver Figura 4.2), en el cual se incluyen las geometrías optimizadas de todas las estructuras involucradas. La diferencia de energía entre PT2 y RT1 ($\Delta E = PT2 - RT1$) corresponde a la energía de la reacción, es de -4.14 kcal/mol lo cual indica que es probable que el proceso ocurra. Un acercamiento más riguroso que garantiza la conexión entre RT1 y PT2, se obtiene a través de la caracterización del mecanismo de reacción: $CR1 \rightarrow TS1 \rightarrow CP1$, debido a que en una reacción química los productos se obtienen en una mezcla interactuando. En la figura 4.2, se puede observar que la energía de activación (E^\ddagger) para la transferencia de un átomo de hidrógeno es de 1.22 kcal/mol, este valor indica que es muy probable que la reacción siga este mecanismo. La diferencia energética entre CP1 (radical alilamina y ácido cloroso) y CR1 (alilamina y radical clorito) ($\Delta E = CP1 - CR1$) es de -12.9 kcal/mol, confirmando que el proceso es termodinámicamente favorable.

Tabla 4.2. Energías electrónicas con la corrección ZPE relativas al CR1 para las estructuras involucradas en el mecanismo HAT (Valores de energía en kcal/mol).

| | Estructuras | | | | |
|---|-------------|------|------|------|--------|
| | RT1 | PT2 | CR1 | TS1 | CP1 |
| Energía | 4.54 | 0.41 | 0.00 | 1.22 | -12.91 |
| RT1 = R1 + R2 (alilamina + radical clorito) | | | | | |
| PT2 = P3 + P4 (radical alilamina + ácido cloroso) | | | | | |
| CR1 = R1 con R2 (alilamina con radical clorito) | | | | | |
| CP1 = P3 con P4 (radical alilamina con ácido cloroso) | | | | | |

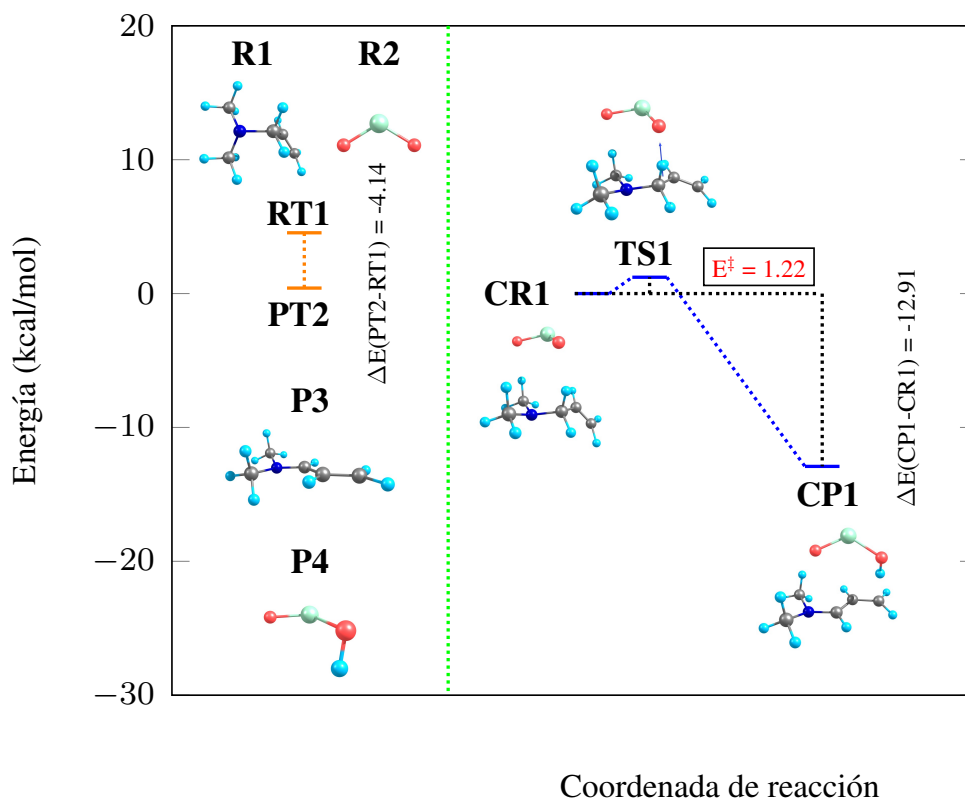
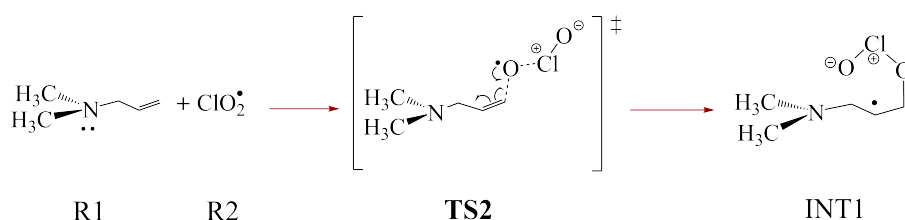


Figura 4.2. Perfil energético para la transferencia de un átomo de hidrógeno.

Comparando los resultados obtenidos de ΔE para la **Ruta 1** y **Ruta 2** o los procesos SET (147.27 kcal/mol) y HAT (-4.14 kcal/mol), el mecanismo HAT es más favorable energéticamente. Este resultado, indica que el HAT es probablemente la etapa inicial por el cual el mecanismo de reacción conduce a la formación de 2,3-epoxiamidas. Con la finalidad de explorar una opción más por la cual el mecanismo pueda iniciar, en la siguiente sección se analiza la adición radicalaria del radical clorito (R2) al doble enlace de la alilamina (R1) (**Ruta 3**).

4.1.3 Ruta 3. Adición radicalaria

El mecanismo de adición radicalaria es muy conocido en la síntesis de polímeros [29, 30]. Por lo que se explora la probabilidad de la adición del radical clorito (R2) a la amina alílica (R1) como etapa inicial que conduzca a la formación de 2,3-epoxiamidas. En el esquema 4.3 se observa el mecanismo de adición radicalaria propuesto para los sistemas de estudio. La adición radicalaria implica la formación de un nuevo enlace a partir de una ruptura homolítica del enlace de tipo π de la amina alílica cuando el radical clorito se acerca a este. Estas características, fueron consideradas para modelar el estado de transición TS2.



Esquema 4.3. Mecanismo propuesto para la adición radicalaria

La estructura optimizada del TS2 fue caracterizada a partir de un modo de vibración (con valor propio imaginario) que describe la interacción del radical clorito (R2) con el doble enlace de la alilamina (R1). A partir de la estructura del estado de transición se realizó el cálculo de IRC hacia reactivos y productos con la finalidad de corroborar la formación del intermediario deseado (INT1) en el cual se adicionó el radical clorito en el carbono terminal, deslocalizando el radical sobre la alilamina. Un intermediario es una especie química con un tiempo de vida media corto en comparación con los reactivos o productos, se forma en las reacciones elementales como un subproducto que vuelve a participar en la reacción para dar lugar al producto final, no aparece en la reacción global, ni en la ecuación de velocidad. El perfil energético del IRC para el mecanismo de la adición radicalaria que garantiza la conexión $R1 + R2 \rightarrow TS2 \rightarrow INT1$, se muestra en la figura A.2 del apéndice A.

Las geometrías finales en la dirección de reactivos como de productos fueron sometidas a una optimización completa de geometría y un cálculo de frecuencias, con la finalidad de caracterizarlas como mínimos que conectan al TS2 (máximo). Los resultados de las optimizaciones generaron nuevas geometrías en la dirección de reactivos que llamaremos CR2 (Complejo de Reacción 2, conformada por el acercamiento de R2 al doble enlace R1) y en la dirección de productos lo llamaremos INT1 (Intermediario 1, en el cual el clorito se adiciona a la alilamina en el carbono terminal provocando la deslocalización del radical sobre esta).

En la figura 4.3 se muestra el perfil de energía que describe el mecanismo de reacción para la adición radicalaria, en el cual se incluyen las geometrías optimizadas de todas las estructuras involucradas (CR2 \rightarrow TS2 \rightarrow INT1). Las estructuras R1 y R2 son incluidas para facilitar la visualización de la formación de CR2. La diferencia de energía entre RT1 y CR2 es de $\Delta E(\text{RT1-CR2}) = 3.3$ kcal/mol, lo que indica que la formación de CR2 es más estable que la suma de las energías electrónicas de las estructuras aisladas R1 y R2. La conexión entre CR2 \rightarrow TS2 \rightarrow INT1 se muestra en la figura 4.3, la energía de activación para la adición radicalaria es: $\Delta E^\ddagger = 11.14$ kcal/mol. Este resultado, indica que este mecanismo necesita aproximadamente 10 veces más energía en comparación con el mecanismo de la transferencia de un átomo de hidrógeno ($\Delta E^\ddagger = 1.22$ kcal/mol). La diferencia de energía entre INT1 (intermediario de la adición radicalaria) y CR2 ($\Delta E = \text{INT1} - \text{CR2}$) es de -1.91 kcal/mol mostrando que INT1 es más estable.

Comparando los resultados de ΔE de las etapas iniciales: la **Ruta 1** o SET tiene un gasto energético de 147.22 kcal/mol, la **Ruta 2** o transferencia de un átomo de hidrógeno requiere de 1.22 kcal/mol para que ocurra el proceso y finalmente la **Ruta 3** o adición radicalaria requiere de 11.14 kcal/mol. Estos resultados indican que la ruta 2 o transferencia de un átomo de hidrógeno es el mecanismo más probable por el cual inicia el mecanismo de reacción que conduzca a la formación de 2,3-epoxiamidas.

Tabla 4.3. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR2 para las estructuras involucradas en el mecanismo de adición radicalaria, seguida de la formación del epóxido. (Valores de energía en kcal/mol).

| | Estructuras | | | | | | |
|---------|-------------|--------|------|-------|-------|-------|--------|
| | RT1 | PT3 | CR2 | TS2 | INT1 | TS3 | CP3 |
| Energía | 3.33 | -51.61 | 0.00 | 11.40 | -1.91 | -1.02 | -56.14 |

RT1 = R1 + R2 (alilamina + radical clorito)

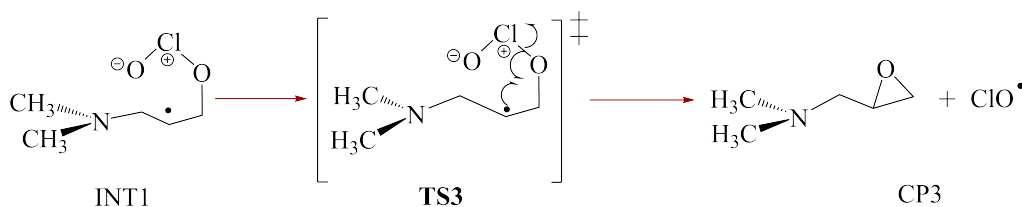
PT3 = P5 + P6 (epoxiamina + radical clorito)

CR1 = R1 con R2 (alilamina con radical clorito)

CP3 = P5 con P6 (epoxiamina con radical clorito)

Ruta 3.1: Formación del epóxido a partir del producto de adición radicalaria

A pesar de que la barrera para la **Ruta 3** es de 11.14 kcal/mol, la reacción puede ocurrir. Por lo tanto se continúa explorando la formación del epóxido como producto final de la **Ruta 3**, lo que permitirá confirmar si realmente la formación de INT1 es reversible a CR2, o si INT1 es un intermediario de la formación del epóxido (P5) a partir del mecanismo propuesto en el esquema 4.4.



Esquema 4.4. Mecanismo propuesto para la formación del epóxido (continuación de la **Ruta 3**) a partir del INT1.

Los resultados de la formación del epóxido son incluidos en la tabla 4.3 y la figura 4.3. El estado de transición TS3, conecta a INT1 con CP3 (ver IRC, en la figura A.3 del apéndice A). La energía de activación del TS3 es $\Delta E^\ddagger = 0.89$ kcal/mol, lo cual muestra que la reacción del intermediario (INT1) hacia el complejo (CR2) es desfavorecida termodinámicamente, por lo contrario indica que conduce a la formación del epóxido. El valor de la $\Delta E(\text{CP3-INT1}) = -54.23$ kcal/mol indica que la formación de CP3 es favorable termodinámicamente. Todos estos resultados en conjunto confirman que el INT1 es solo un intermediario en la formación del complejo CP3 (epoxiamina y radical clorito) a partir del complejo CR2 (alilamina y radical clorito).

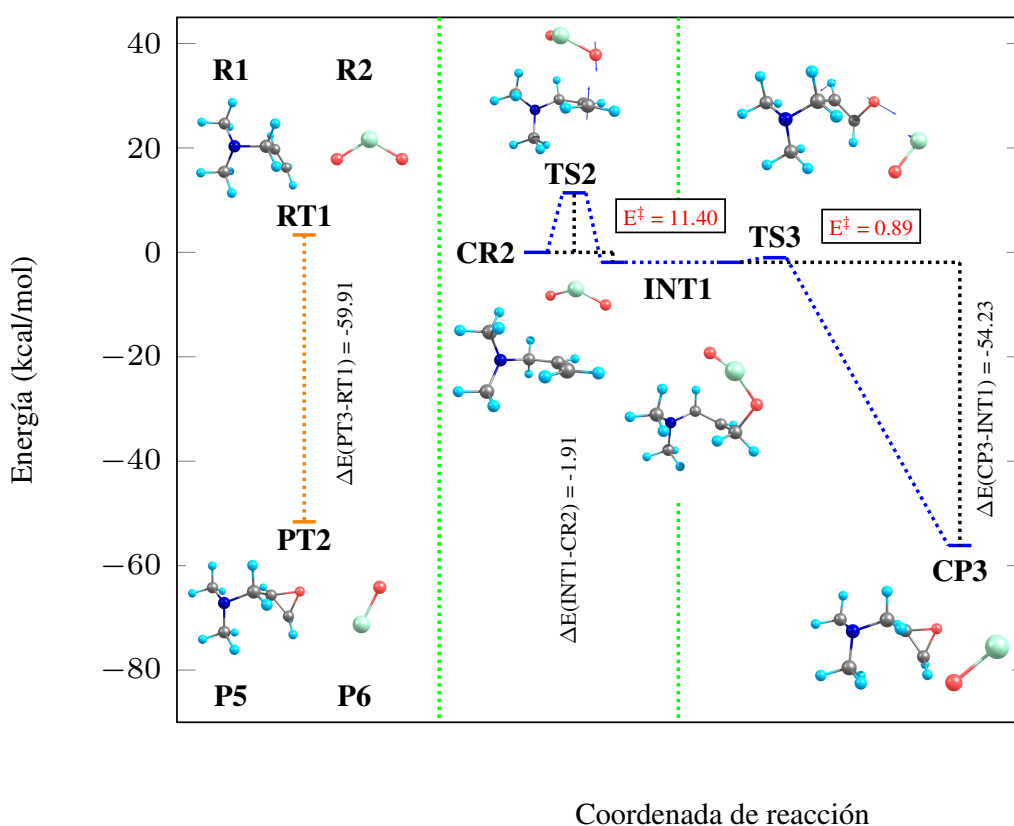


Figura 4.3. Perfil energético para la adición radicalaria, seguida de la formación del epóxido.

4.1.4 Ruta 2.1: Oxidación alílica a partir de colapso del radical P3 y otro radical clorito

Los resultados anteriores apuntan a que la etapa inicial en la oxidación de aminas alílicas terciarias es la transferencia de un átomo de hidrógeno (**Ruta 2**). Para dar continuidad al curso mecanístico, se propone el colapso de una molécula del radical clorito (R2) con el radical de la alilamina (P3) formando un intermediario (INT2, ver Esquema 4.5). El colapso entre dos radicales libres es muy difícil de modelar, debido a que el proceso involucra un cambio de multiplicidad de reactivos (P3 + R2, con multiplicidad total triplete) a productos (INT2, multiplicidad total singulete). Una solución para dicho problema es localizar el radical libre en P3 a partir del análisis de la densidad de espín, lo que permitirá saber en qué posición de P3 colapsará R2; este proceso ocurrirá muy rápido debido a la alta reactividad de los radicales libres. En la figura 4.4, se presenta el mapa de la densidad de espín para P3, en él se puede observar que la mayor densidad de espín se localiza en el carbono terminal del doble enlace.

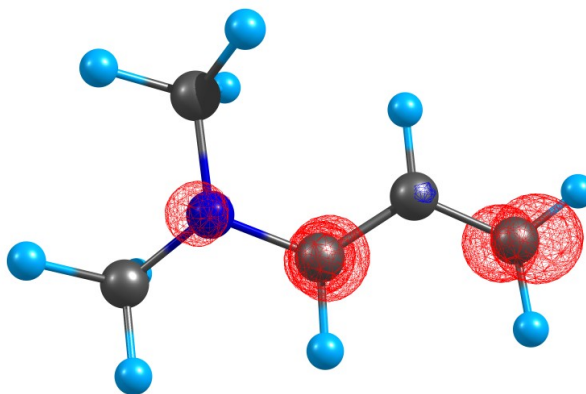
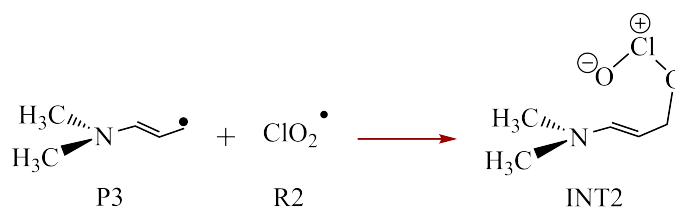


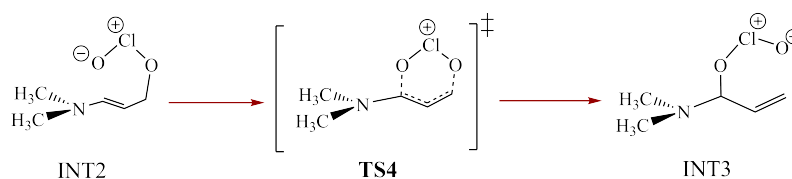
Figura 4.4. Densidad de espín para el radical alilamina (P3).

Con este resultado se puede suponer que el colapso del radical clorito (R2) sobre el radical de la alilamina (P3) será en el carbono terminal del doble enlace generando la especie INT2, misma que fue optimizada y caracterizada como un mínimo.



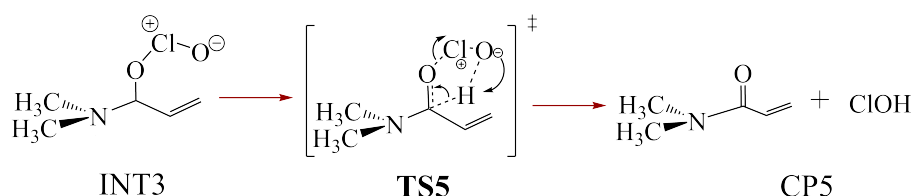
Esquema 4.5. Mecanismo de reacción propuesto para el colapso de P3 con R2 \rightarrow INT2.

La siguiente etapa del mecanismo es la oxidación alílica del átomo de carbono (C_α) del radical alilamina (P3). Sin embargo, para que dicho proceso ocurra, el radical clorito tiene que migrar del átomo de carbono terminal del doble enlace al C_α de P3. El mecanismo propuesto para dicho proceso se presenta en el esquema 4.6, donde la estructura de transición que conecta a INT2 con INT3 es TS4 en el cual se hace un arreglo intramolecular cambiando el clorito de carbono terminal al C_α (ver IRC, en la figura A.4 del apéndice A).



Esquema 4.6. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del intermediario 3.

Por lo tanto, de forma estricta, la oxidación alílica del átomo de carbono (C_α) del radical de la alilamina (P3) inicia a partir de INT3 como reactivo. El mecanismo se describe en el esquema 4.7, en donde el TS5 describe la transferencia intramolecular 1,5 de un átomo de hidrógeno, generando como resultado el complejo de productos CP5 formado por una amida alílica (P7) y el ácido hipocloroso (P8).



Esquema 4.7. Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación alílica del átomo de carbono (C_α) a partir de INT3.

Los resultados de la oxidación alílica a partir del colapso de P3 con R2, se presentan en tabla 4.4 y se esquematizan en la figura 4.5. Una primera aproximación que nos indica que la reacción será más probable es la diferencia de energía entre los productos totales (PT4) y los reactivos totales (RT2), relativas a INT2 (colapso de P3 con R2), la cual es de $\Delta E(\text{PT4-RT2}) = -135.20$ kcal/mol. Como hemos mencionado en esta etapa el intermedio INT2, está conectado con INT3 a partir del estado de transición TS4. La energía de activación del TS4 es de $\Delta E^\ddagger = 23.87$ kcal/mol y el valor de la $\Delta E(\text{INT3-INT2}) = 4.90$ kcal/mol. Los resultados indican que la formación de INT3 no es favorable (ver Tabla 4.4 y Figura 4.5). Con este resultado, INT3 es propuesto como un intermediario de reacción en el proceso total de oxidación alílica, necesario para generar el complejo de productos CP5. El estado de transición que conecta a INT3 con CP5 es el TS5 (ver IRC, en la figura A.5 del apéndice A). La energía de activación del TS5 es de $\Delta E^\ddagger = 1.55$ kcal/mol, este valor es fácilmente alcanzable, lo que confirma que INT3 es un intermediario de reacción que conduce al producto de oxidación alílica. El valor de $\Delta E(\text{CP5-INT3})$ es de -92.01 kcal/mol, indicando que el producto CP5 es mucho más estable que el reactivo (INT2).

De forma global, la etapa de oxidación alílica ocurre de la siguiente manera $\text{INT2} \rightarrow \text{TS4} \rightarrow \text{INT3} \rightarrow \text{TS5} \rightarrow \text{CP5}$ (ver IRC, en la figura A.4 y A.5 del apéndice A). Por lo tanto, la diferencia de energía entre INT2 y CP5 será la que describa el proceso. El valor de $\Delta E(\text{CP5-INT2})$ es de -96.91 kcal/mol, lo que indica que la reacción global (**Ruta 2.1**), oxidación alílica es muy probable que ocurra.

Tabla 4.4. Energías electrónicas con ZPE relativas al INT2 para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la oxidación alílica a partir del colapso del radical P3 con otra molécula de R2. (Valores de energía en kcal/mol).

| Energía | Estructuras | | | | | | |
|---------|-------------|--------|------|-------|------|------|--------|
| | RT2 | PT4 | INT2 | TS4 | INT3 | TS5 | CP5 |
| | 50.29 | -84.91 | 0.00 | 23.87 | 4.90 | 6.45 | -96.91 |

RT2 = P3 + R2 (radical alilamina + radical clorito)

PT4 = P7 + P8 (amida alílica + ácido hipocloroso)

INT2 = colapso de P3 con R2 (radical alilamina con radical clorito)

CP5 = P7 con P8 (amida alílica con ácido hipocloroso)

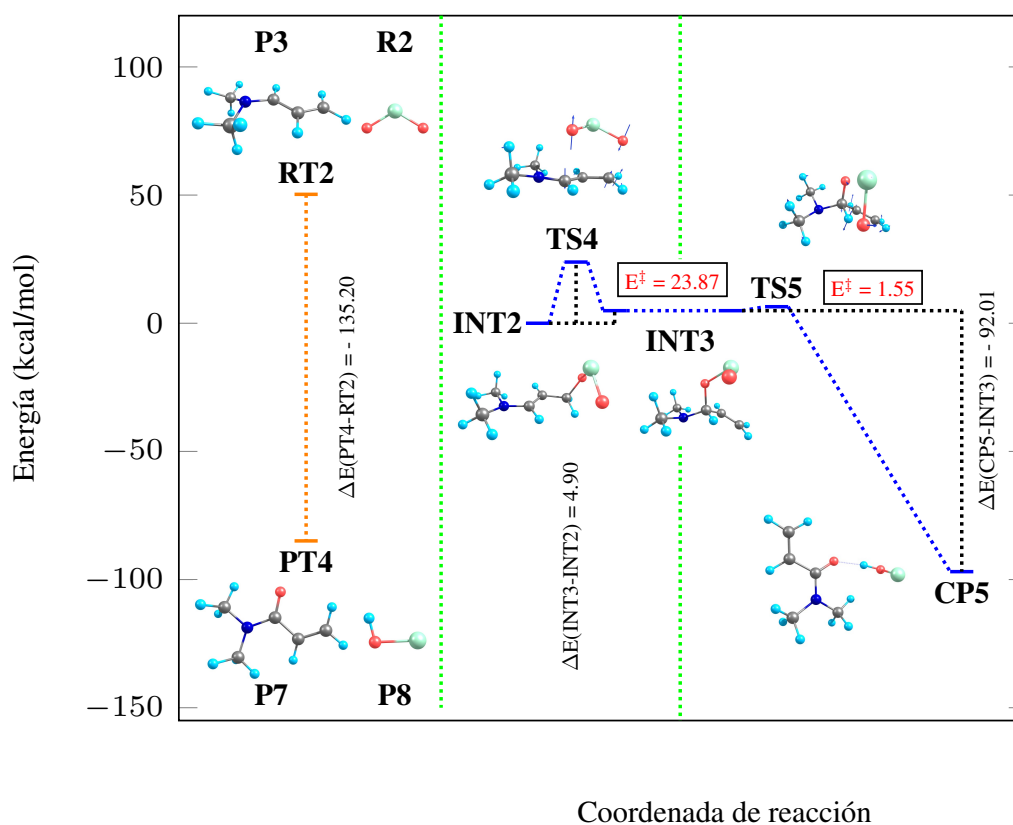


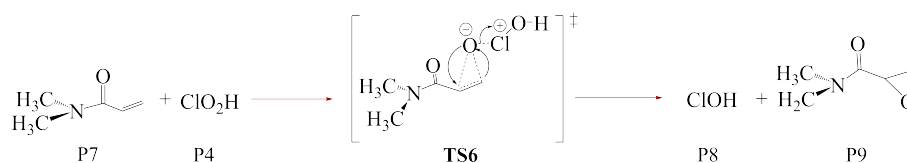
Figura 4.5. Mecanismo propuesto para la oxidación alílica a partir del INT3 (adición de clorito sobre C_{α} de la alilamina).

4.1.5 Ruta 2.2: Epoxidación del doble enlace de la amida alílica

P7 con P4

La siguiente etapa del mecanismo para la obtención de 2,3-epoxiamidas es la epoxidación del doble enlace de la amida alílica (P7) con el ácido cloroso, P4, obtenido como producto del mecanismo de transferencia de un átomo de hidrógeno (**Ruta 2**).

Debido a que en la reacción propuesta sólo se utiliza la amida alílica debemos cambiar de SEP y definir un nuevo complejo de reactivos. El mecanismo propuesto para la epoxidación de P7 con P4, se presenta en el esquema 4.8, en donde el estado de transición que conecta al complejo de reacción CR5 (formado por P7 y P4) con el complejo de productos CP6 (formado por el ácido hipocloroso P8 y la epoxiamida P9) es el TS6.



Esquema 4.8. Mecanismo de reacción de epoxidación de la amida alílica (P7) con ácido cloroso.

Los resultados para la epoxidación de la amida alílica P7 con el ácido cloroso P4, se presentan en tabla 4.5 y se esquematizan en la figura 4.6. La primera aproximación está dada por $\Delta E(\text{PT5-RT3}) = -69.48$ kcal/mol (Energías relativas a CR5), lo cual indica que el proceso es favorecido termodinámicamente. El complejo de reacción CR5 (amida alílica con ácido cloroso) está conectado con CP6 (ácido hipocloroso con epoxiamida) a partir del estado de transición TS6 (ver IRC, en la figura A.6 del apéndice A). La energía de activación del TS6 es de $\Delta E^\ddagger = 14.26$ kcal/mol y el valor de la $\Delta E(\text{CP6-CR5}) = -68.91$ kcal/mol, indicando que es probable que el proceso de $\text{CR5} \rightarrow \text{TS6} \rightarrow \text{CP6}$ ocurra. De esta forma, uno de los productos que forman el complejo de productos CP6, es la 2,3-epoxiamida (P9) producto final del mecanismo de reacción total.

Tabla 4.5. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR5 para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (P7) con el ácido cloroso (P4) formado como producto de la Ruta 2. (Valores de energía en kcal/mol).

| | Estructuras | | | | |
|--|-------------|--------|------|-------|--------|
| | RT3 | PT5 | CR5 | TS6 | CP6 |
| Energía | 6.26 | -63.22 | 0.00 | 14.26 | -68.91 |
| RT5 = P7 + P4 (amida alílica + ácido cloroso) | | | | | |
| PT5 = P8 + P9 (ácido hipocloroso + epoxiamida) | | | | | |
| CR5 = P7 con P4 (amida alílica con ácido cloroso) | | | | | |
| CP6 = P8 con P9 (ácido hipocloroso con epoxiamida) | | | | | |

En resumen, en esta etapa se observa que la oxidación del doble enlace de la amida alílica mediante el uso de ácido cloroso como agente oxidante (mismo que resulta como producto secundario de la **Ruta 2**) nos conduce a la obtención de la 2,3-epoxiamida deseada y ácido hipocloroso como subproducto.

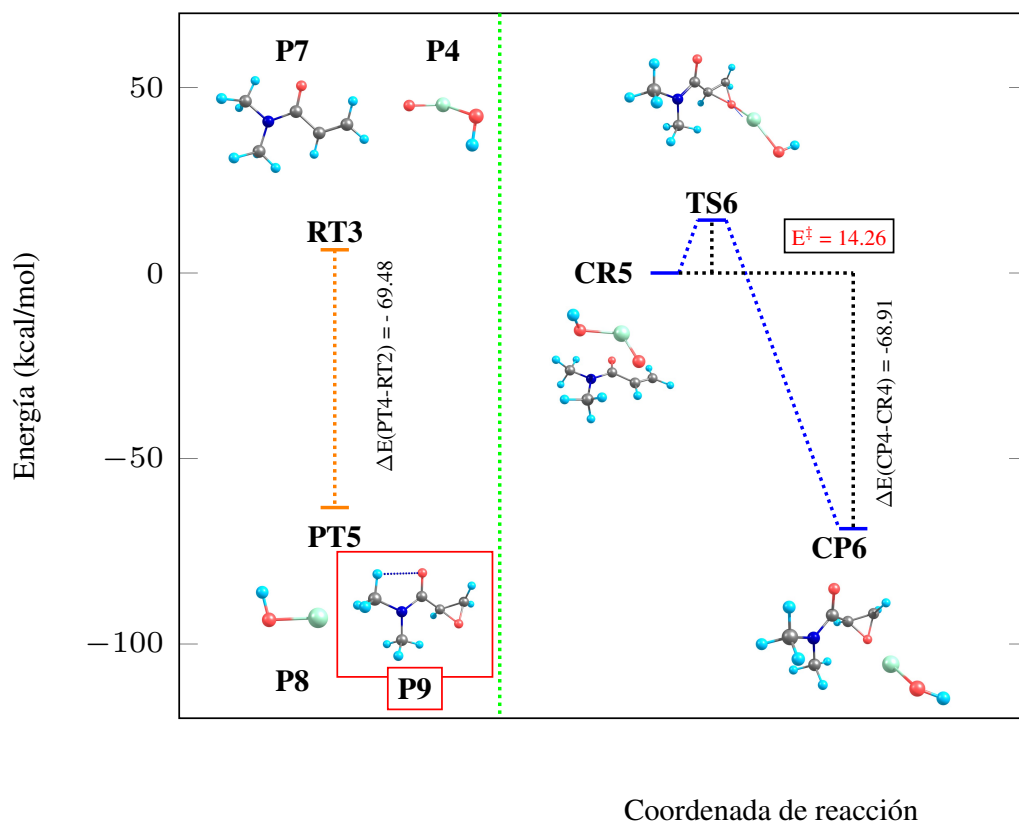


Figura 4.6. Mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (a partir de P7 con P4).

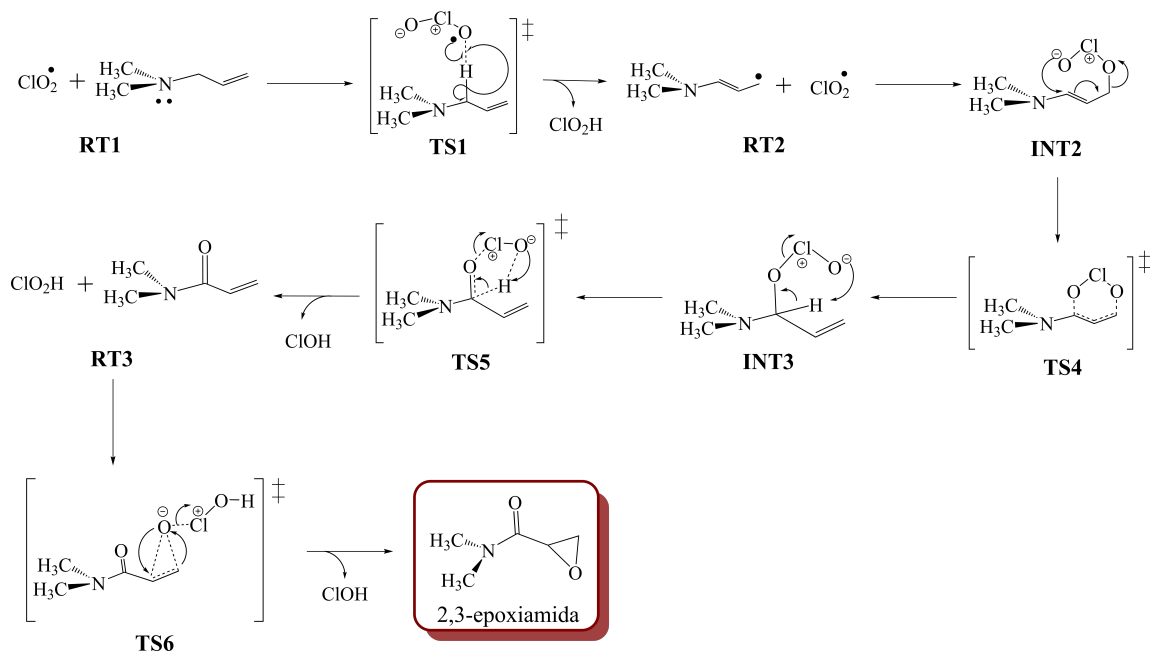
4.1.6 Mecanismo de reacción

Los resultados de las etapas anteriores, muestran que el mecanismo de reacción para la obtención de 2,3-epoxiamidas ocurre por etapas (ver Esquema 4.9). Las cuales siguen el orden siguiente:

- Transferencia de un átomo de hidrógeno (**Ruta 2**)
- Oxidación alílica (**Ruta 2.1**)
- Epoxidación de la amida alílica (**Ruta 2.2**)

Finalmente cabe señalar, que algunos de los reactivos que se utilizan en las dos

últimas etapas son subproductos generados en el medio de reacción de etapas anteriores, lo que deja de manifiesto que el efecto colectivo de las especies generadas en la reacción es importante. La transferencia de un átomo de hidrógeno (**Ruta 1**) y la adición radicalaria (**Ruta 3**) fueron descartadas por la ΔE elevada para el primer caso y la obtención de productos no deseados.



Esquema 4.9. Mecanismo de reacción total para la formación de epoxiamidas.

4.2 Modelo experimental

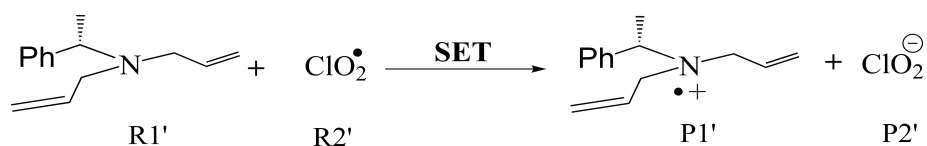
En el modelo experimental (ME), las estructuras que se utilizan como reactivos son una amina alílica de mayor peso molecular y el radical ClO_2^\bullet (ver Figura 4.10). El ME nos permitirá validar los resultados obtenidos con el modelo simplificado, para el mecanismo propuesto para la obtención de 2,3-epoxiamidas. Para tener un mejor acercamiento al experimento se incluye el efecto del disolvente utilizado, el cual es una mezcla de *t*-buOH/THF/H₂O, con relación de 7:3:3.

La constante dieléctrica para la mezcla se calculó mediante una interpolación a partir de los datos reportados por Kumbharkhane et al. [31]. Para obtener el valor de la constante se supuso que la proporción de THF y *t*-buOH se pueden combinar para obtener una proporción final de 10:3 e igualar la contribución de la constante dieléctrica del THF a la de *t*-buOH debido a que las constantes dieléctricas de ambos disolventes son similares [32]. Esto simplifica el problema a un sistema de dos disolventes y no de tres. A pesar de reducir el problema a dos disolventes no se encontró un valor reportado para la constante dieléctrica de la mezcla a la concentración que deseamos. Una vez que definimos la proporción *t*-buOH:H₂O, se graficaron los datos reportados de la constante dieléctrica contra la concentración de cada disolvente a 20°C [31]. A partir de la gráfica que se obtuvo realizamos una interpolación para calcular la constante dieléctrica, los detalles se muestran en el apéndice A.5 del apéndice A. Una vez que se obtuvo la constante dieléctrica se realizaron los cálculos del modelo experimental, incluyendo el modelo de disolvente en la aproximación C-PCM, con una constante dieléctrica de 21.8425, para la mezcla *t*-buOH/H₂O.

4.2.1 Ruta 1. Transferencia de un electrón

Debido a la formación de las especies cargadas P1' y P2' (ver Esquema 4.10) se decidió volver a modelar este mecanismo con el modelo experimental para observar que tanto disminuye la ΔE que describe la transición vertical por el efecto del disolvente. Al tener especies cargadas la energía tiende a aumentar debido a que las estructuras son inestables, sin embargo, al encontrarse rodeados por un disolvente polar las cargas pueden

estabilizarse y disminuir su energía para dar más estabilidad al sistema.



Esquema 4.10. Mecanismo propuesto para la transferencia de un electrón.

Tabla 4.6. Energías electrónicas relativas a RT1' del mecanismo SET del modelo experimental (Valores de energía en kcal/mol).

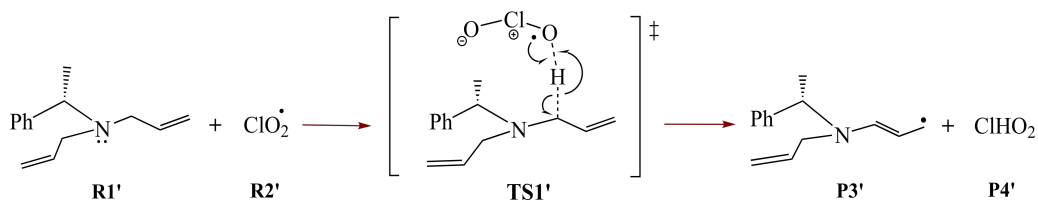
| | Reactivos | Productos |
|---------|-----------|-----------|
| | RT1' | PT1' |
| Energía | 0.0 | 51.68 |

Como se puede observar en la tabla 4.6, la ΔE de la transferencia de un electrón del ME disminuye de manera considerable pasando de 147.17 kcal/mol (MS) a 51.68 kcal/mol (ME). Dejando claro que el efecto del disolvente es muy importante en los sistemas con carga. A pesar de la disminución notable en la ΔE , el mecanismo SET continúa teniendo una diferencia energética elevada entre reactivos y productos, señalando que el proceso no es favorable, en los sistemas estudiados.

4.2.2 Ruta 2: Transferencia de un átomo de hidrógeno

En esta sección mostramos que el mecanismo de reacción HAT sigue siendo una propuesta viable sin importar que se encuentren grupos funcionales más grandes en la amina alílica como se muestra en el esquema 4.11. Se realizó la búsqueda del estado de transición TS1' partiendo de la geometría obtenida en el TS1 del MS, se caracterizó la estructura optimizada del TS1' mediante una frecuencia imaginaria que describe la ruptura y formación de enlaces: C $_{\alpha}$ -H en la alilamina R1' y H-O en el radical clorito R2'. A partir

del TS1' se realizó el cálculo del IRC (ver Figura A.7 del apéndice A). Partiendo de los extremos del IRC, se encontró CR1' (R1' y R2') y el complejo CP1' (interacción débil entre el radical alilamina, P3', y el ácido cloroso, P4').



Esquema 4.11. Mecanismo propuesto para la transferencia de un átomo de hidrógeno.

En la tabla 4.7 se presentan los resultados obtenidos de las energías electrónicas incluyendo la corrección ZPE relativas al CR1' (alilamina con el radical clorito) de todas las estructuras mostradas en el esquema 4.11. La diferencia de energía entre PT2' (P3'+ P4' sin interacción) y RT1' (R1'+ R2' sin interacción) ($\Delta E = PT2' - RT1'$) es de -16.73 kcal/mol lo que indica que el proceso es favorable termodinámicamente. Una caracterización del mecanismo de reacción $CR1' \rightarrow TS1' \rightarrow CP1'$ de manera más rigurosa, se puede observar en la figura 4.7. La E^\ddagger para acceder al TS1' es de 1.07 kcal/mol, señalando que existe una alta probabilidad que ocurra el proceso. Para confirmar que es probable que ocurra se calculó la diferencia energética entre CP1' (radical alilamina con ácido cloroso) y CR1' ($\Delta E = CP1' - CR1'$) la cual es de -14.44 kcal/mol. Con estos resultados podemos corroborar que la **ruta 2** propuesta en el MS es la de menor energía en comparación con la **Ruta 1** y por lo cual la **Ruta 2** es la etapa por la que debe iniciar el mecanismo de reacción.

Tabla 4.7. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR1' para las estructuras involucradas en el mecanismo HAT (Valores de energía en kcal/mol).

| Energía | Estructuras | | | | |
|---------|-------------|------|------|--------|------|
| | RT1' | PT2' | CR1' | TS1' | CP1' |
| 3.29 | -13.44 | 0.00 | 1.07 | -14.44 | |

RT1' = R1' + R2' (alilamina + radical clorito)
 PT2' = P3' + P4' (radical alilamina + ácido cloroso)
 CR1' = R1' con R2' (alilamina con radical clorito)
 CP1' = P3' con P4' (radical alilamina con ácido cloroso)

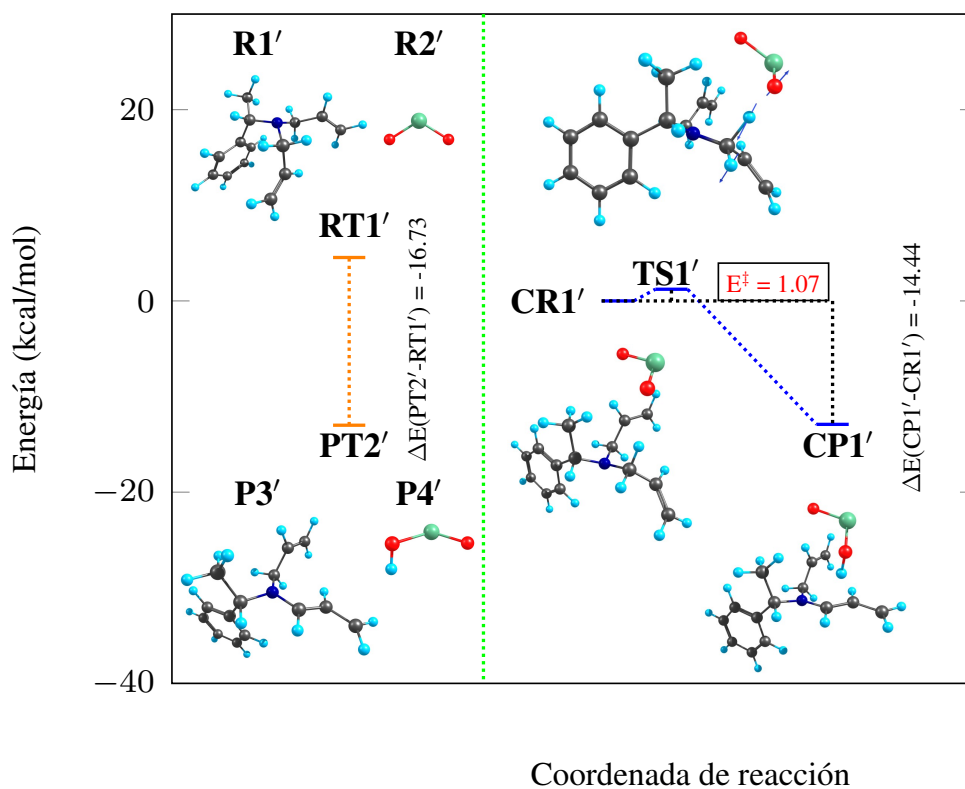
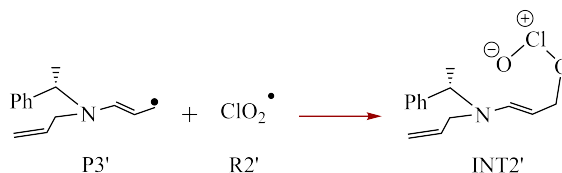


Figura 4.7. Perfil energético para la transferencia de un átomo de hidrógeno (ME).

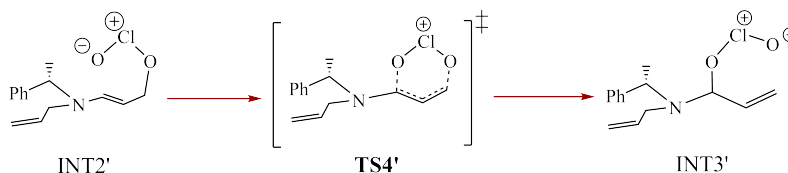
4.2.3 Ruta 2.1: Oxidación alílica

Siguiendo con los resultados obtenidos con el MS para la formación de la 2,3-epoxiamida, se construyó la geometría del compuesto INT2' uniendo el radical clorito en el extremo del radical alilamina (ver Esquema 4.12).



Esquema 4.12. Mecanismo de reacción propuesto para el colapso de P3' con R2' → INT2'.

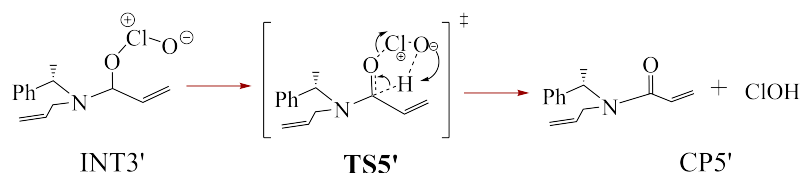
A continuación se realizó la oxidación alílica del átomo de carbono (C_{α}) del radical de la alilamina (P3'). Como se explica en el MS, debemos modelar el cambio entre el INT2' (colapso del radical clorito en el carbono terminal) y el INT3' (adición del clorito al C- α). El mecanismo propuesto para dicho proceso se presenta en el esquema 4.13, en donde el estado de transición que conecta a INT2' con INT3' es el TS4' en el cual se observa la migración del clorito del átomo de carbono terminal hacia el átomo de C $_{\alpha}$ (ver Figura A.7 del apéndice A).



Esquema 4.13. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del intermediario INT3' a partir de INT2'.

Por lo tanto la oxidación alílica del átomo de carbono (C_{α}) del radical de la alilamina (P3') inicia a partir de INT3' como reactivo. El mecanismo se muestra en el esquema 4.14, en donde el TS5' evidencia la transferencia intramolecular 1,5 de un átomo de hidrógeno, generando el complejo de productos CP5' formado por la amida alílica (P7') y

el ácido hipocloroso (P8'), en una interacción no covalente.



Esquema 4.14. Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación alílica del átomo de carbono (C_{α}) a partir de INT3'.

Los resultados de la oxidación alílica a partir del colapso del radical alilamina (P3') con el radical clorito (R2'), se presentan en tabla 4.8 y se esquematizan en la figura 4.8. Para corroborar que este proceso es favorable analizamos la diferencia energética entre los productos totales ($PT4' = P7' + P8'$) y los reactivos totales ($RT2' = P3' + R2'$), relativas a INT2' (colapso del radical alilamina P3' con el radical clorito R2'), la cual es de $\Delta E(PT4' - RT2') = -136.59$ kcal/mol. La energía de activación del TS4' es de $E^{\ddagger} = 16.69$ kcal/mol y el valor de la $\Delta E(\text{INT3}' - \text{INT2}') = 4.69$ kcal/mol para los intermediarios. Los resultados indican que la formación del intermediario INT3' no es favorecido (ver Tabla 4.8 y Figura 4.8), al igual que el intermediario INT3 en el MS. Por lo tanto, INT3' se propone como un intermediario de reacción necesario para generar el complejo de productos CP5' (amida alílica con ácido hipocloroso). El estado de transición que conecta a INT3' con CP5' es el TS5' el cual describe la transferencia intramolecular 1,5 de un átomo de hidrógeno. La energía de activación para alcanzar al TS5' es de $E^{\ddagger} = 3.59$ kcal/mol. El valor de $\Delta E(\text{CP5}' - \text{INT3}')$ es de -102.69 kcal/mol, indicando que el proceso de $\text{INT3}' \rightarrow \text{TS5}' \rightarrow \text{CP5}'$ es favorecido termodinámicamente.

Al igual que en el MS, en el ME la reacción ocurre de la siguiente manera $\text{INT2}' \rightarrow \text{TS4}' \rightarrow \text{INT3}' \rightarrow \text{TS5}' \rightarrow \text{CP5}'$. Por lo tanto, la diferencia de energía entre INT2' y CP5' (amida alílica con ácido hipocloroso) será la que determine el proceso. El valor de la $\Delta E(\text{CP5}' - \text{INT2}')$ es de -98.00 kcal/mol, por lo tanto la reacción global (**Ruta 2.1**) llamada oxidación alílica es favorecida termodinámicamente.

Tabla 4.8. Energías electrónicas con ZPE relativas al INT2' para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la oxidación alílica (Valores de energía en kcal/mol).

| Energía | Estructuras | | | | | | |
|---------|-------------|--------|-------|-------|-------|------|--------|
| | RT2' | PT4' | INT2' | TS4' | INT3' | TS5' | CP5' |
| | 48.21 | -88.38 | 0.00 | 16.69 | 4.69 | 8.28 | -98.00 |

RT2' = P3' + R2' (radical alilamina + radical clorito)

PT4' = P7' + P8' (amida alílica + ácido hipocloroso)

INT2' = colapso de P3' con R2'

CP5' = P7' con P8' (amida alílica con ácido hipocloroso)

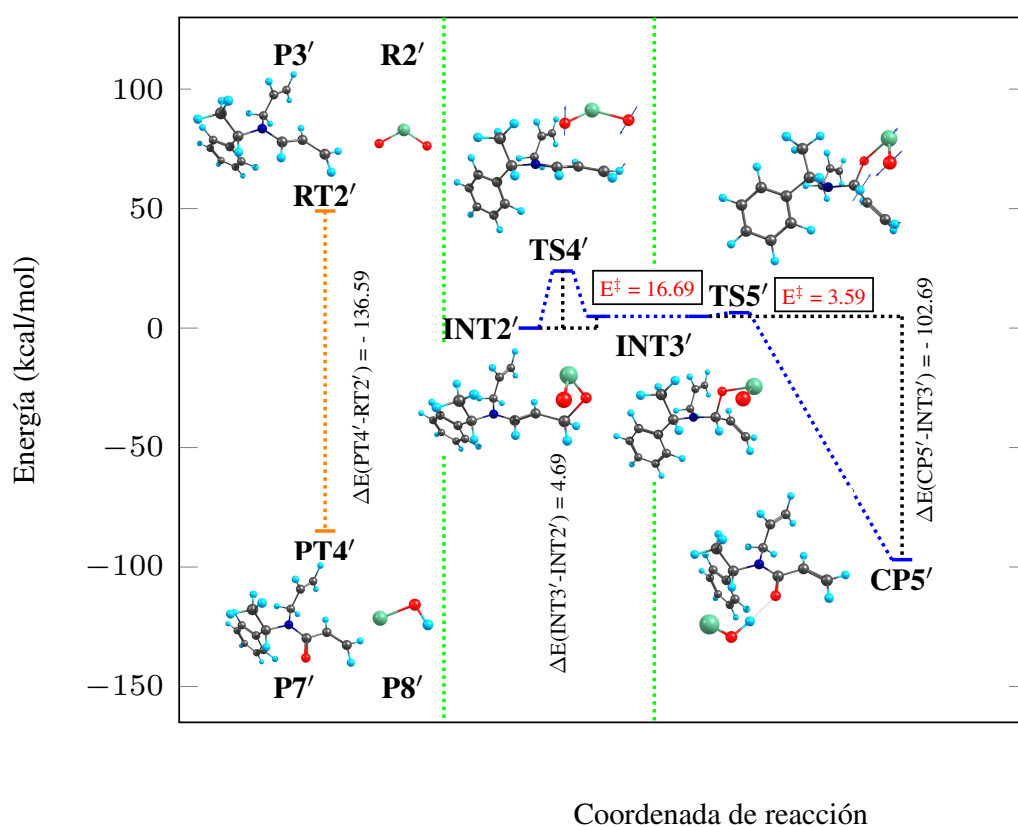
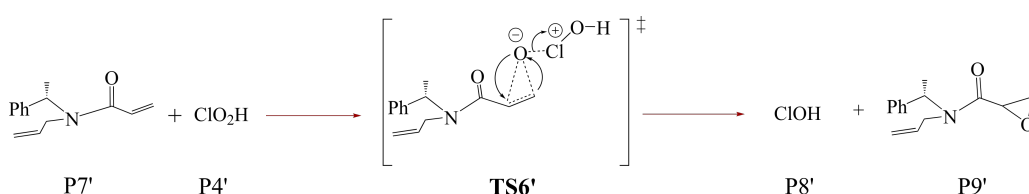


Figura 4.8. Mecanismo propuesto para la oxidación alílica a partir del INT3'.

4.2.4 Ruta 2.2: Epoxidación del doble enlace de amida alílica P7' con P4'.

Siguiendo el mecanismo del modelo simplificado, la siguiente etapa es la epoxidación de P7' con P4', la cual se presenta en el esquema 4.15.

Los resultados del mecanismo mostrado en el esquema 4.15 se resumen en la tabla 4.9 y se esquematizan en la figura 4.9. La $\Delta E(\text{PT5}'\text{-RT3}')$ de -66.93 kcal/mol (Energías relativas a CR5'), indica que la reacción es favorecida termodinámicamente. El complejo de reacción CR5' es conectado con CP6' a partir del TS6' donde se observa la adición electrofílica al doble enlace del ácido cloroso para formar el epóxido y desprender ácido hipocloroso.



Esquema 4.15. Mecanismo de reacción de epoxidación de la amida alílica (P7') con ácido cloroso (P4').

La energía de activación para alcanzar el TS6' es de $\Delta E^\ddagger = 16.31$ kcal/mol y el valor de la $\Delta E(\text{CP6}'\text{-CR5}')$ = -67.07 kcal/mol. De acuerdo a estos resultados el proceso de $\text{CR5}' \rightarrow \text{TS6}' \rightarrow \text{CP6}'$ está favorecido termodinámicamente. De esta forma, al igual que en el MS uno de los productos que forman el complejo de productos CP6', es la 2,3-epoxiamida (P9') producto final del mecanismo de reacción.

Tabla 4.9. Energías electrónicas con ZPE relativas al CR5' para las estructuras involucradas en el mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (P7') con el ácido cloroso (P4'). (Valores de energía en kcal/mol).

| | Estructuras | | | | |
|---------|-------------|--------|------|-------|--------|
| | RT3' | PT5' | CR5' | TS6' | CP6' |
| Energía | 5.68 | -61.25 | 0.00 | 16.31 | -67.07 |

RT5' = P7' + P4' (amida alílica + ácido cloroso)

PT5' = P8' + P9' (ácido hipocloroso + epoxiamida)

CR5' = P7' con P4' (amida alílica con ácido cloroso)

CP6' = P8' con P9' (ácido hipocloroso con epoxiamida)

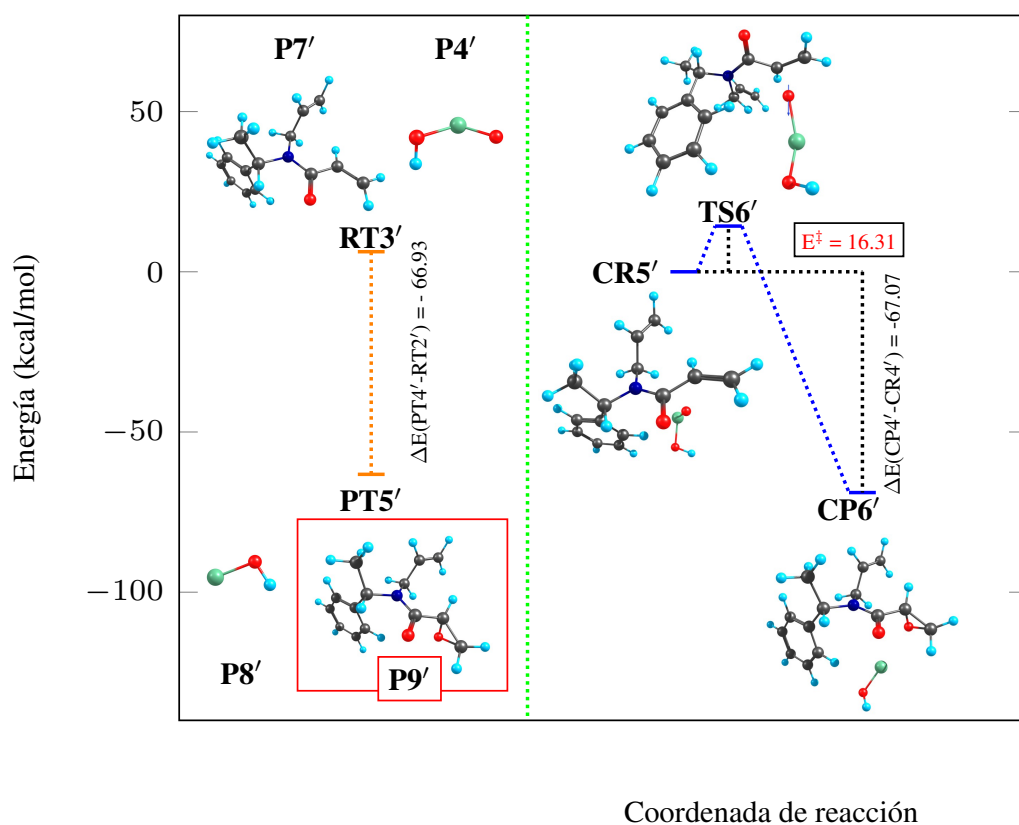


Figura 4.9. Mecanismo propuesto para la epoxidación de la amida alílica (a partir de P7' con P4').

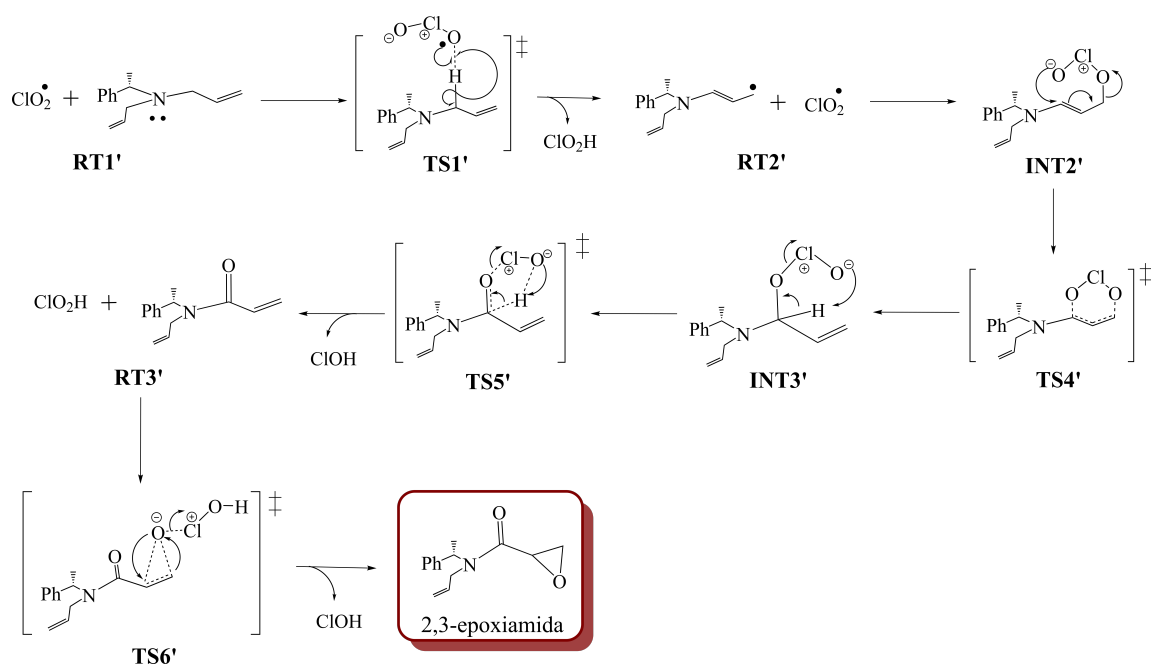
4.2.5 Mecanismo de reacción

Los resultados obtenidos en el modelo experimental corroboran que el mecanismo de reacción para la obtención de 2,3-epoxiamidas ocurre por las mismas 3 etapas que el modelo simplificado. Estas etapas son:

- Transferencia de un átomo de hidrógeno (**Ruta 2**)
- Oxidación alílica (**Ruta 2.1**)
- Epoxidación de la amida alílica (**Ruta 2.2**)

Al realizar el modelado utilizando la alilamina empleada en el experimento podemos notar que el mecanismo propuesto en el MS se puede llevar a sistemas que tengan grupos funcionales similares y además comprobamos que es una reacción tándem en la cual es muy importante la formación de ácido cloroso (P4') en el medio de reacción para poder obtener la 2,3-epoxiamida (ver Esquema 4.16).

Es importante señalar que a lo largo del modelado de la reacción con el ME se mantuvo la tendencia de energía en las tres etapas de la **Ruta 2**, **Ruta 2.1** y **Ruta 2.2**, indicando que la participación del disolvente en este mecanismo de reacción no afecta significativamente en la estabilidad de las especies involucradas ya que a lo largo del mecanismo no existe formación de moléculas con carga sino que se forman moléculas neutras y especies radicalarias o bien, no hay una participación directa del disolvente implícito en el mecanismo de reacción.



Esquema 4.16. Mecanismo de reacción total para la formación de epoxiamidas.

Conclusiones

En esta tesis se estudió desde un punto de vista teórico la reacción tándem de aminas alílicas a amidas glicídicas usando NaClO_2 . Se analizó la superficie de energía potencial de la reacción de una amina alílica sencilla y el radical clorito, y encontramos que en la competencia entre los mecanismos transferencia de un electrón (SET), transferencia de un átomo de hidrógeno (HAT) y adición radicalaria, el mecanismo de transferencia de un átomo de hidrógeno, es el más favorable energéticamente, por lo tanto es más probable que el mecanismo de reacción inicie por esta ruta. Siguiendo la propuesta de la transferencia de un átomo de hidrógeno logramos establecer un mecanismo de reacción para la formación de 2,3-epoxiamidas mediado por tres etapas: 1) Transferencia de átomo de hidrógeno (HAT) **Ruta 2**, 2) Oxidación alílica (**Ruta 2.1**), 3) Epoxidación (**Ruta 2.2**). Todos los estados de transición obtenidos tienen barreras energéticas pequeñas indicando que los procesos pueden ocurrir a temperatura ambiente.

Al cambiar la amina alílica sencilla del MS por una amina alílica más compleja estructuralmente en el ME, el mecanismo es reproducible. Otro aspecto relevante es que a pesar de incluir el efecto del disolvente en los cálculos, los valores de ΔE^\ddagger y ΔE (energías de reacción) no se ven afectadas, excepto la ΔE que describe la TV (transición vertical) del mecanismo de transferencia de un electrón (SET).

Además de obtener un mecanismo de reacción para la formación de amidas glicídicas mediante radicales libres, encontramos un comportamiento característico de reacciones vía radicales libres en las que existe la formación de un precomplejo que disminuye la

energía de los reactivos y es de gran importancia como paso previo para la formación del estado de transición.

Apéndice A

Detalles computacionales

A.1 Archivo de entrada para optimización de geometrías

A continuación se presenta un ejemplo de archivo de entrada para el cálculo de optimización de geometrías en el programa *Gaussian 09*, frecuencias e impresión de la función de onda en el formato wfn.

```
.....  
  
%chk=inter.oxa.chk  
%mem=20GB  
%nprocs=8  
#m06/cc-pvdz opt freq output=wfn test  
  
inter.oxa m06/cc-pvdz  
  
0 1  
  
6      -0.117890000      0.373463000      -0.119872000  
1      -2.509356000     -0.587270000      1.181384000  
7       0.992877000     -0.421519000     -0.048375000  
6       0.057047000      1.804914000     -0.481234000
```

| | | | |
|----|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 1.047620000 | 2.195645000 | -0.726752000 |
| 6 | -0.991713000 | 2.621307000 | -0.368092000 |
| 1 | -1.964836000 | 2.207319000 | -0.087563000 |
| 1 | -0.908390000 | 3.698745000 | -0.522467000 |
| 6 | 0.850193000 | -1.698228000 | 0.623019000 |
| 1 | 1.828261000 | -1.987656000 | 1.037906000 |
| 1 | 0.122129000 | -1.603159000 | 1.438560000 |
| 1 | 0.499218000 | -2.496274000 | -0.054707000 |
| 6 | 2.154708000 | -0.294954000 | -0.899538000 |
| 1 | 3.085082000 | -0.407556000 | -0.318456000 |
| 1 | 2.144132000 | -1.083786000 | -1.675074000 |
| 1 | 2.176982000 | 0.672873000 | -1.413736000 |
| 8 | -3.260201000 | -0.966918000 | 1.695763000 |
| 17 | -3.987104000 | -1.971294000 | 0.523550000 |
| 8 | -1.218759000 | -0.055653000 | 0.215682000 |

inter.oxa.wfn

.....
 Con este archivo se lograron calcular las estructuras de reactivos y productos. Posteriormente, se utilizó el programa Chemcraft para visualizar las estructuras optimizadas.

A.2 Archivo de entrada para cálculo de estados de transición

Para el cálculo de las estructuras de transición el archivo de entrada es el siguiente:

.....

```

%chk=ts1.chk
%mem=20GB
%nprocs=8
# m06/cc-pvdz  opt=(calcall,ts,noeigentest, cartesian)
# freq integral=(acc2e=12,grid=ultrafine) output=wfn test

```

```
ts1 m06/cc-pvdz
```

```

0 1
6      -0.117890000      0.373463000      -0.119872000
1      -2.509356000     -0.587270000      1.181384000
7       0.992877000     -0.421519000     -0.048375000
6       0.057047000      1.804914000     -0.481234000
1       1.047620000      2.195645000     -0.726752000
6      -0.991713000      2.621307000     -0.368092000
1      -1.964836000      2.207319000     -0.087563000
1      -0.908390000      3.698745000     -0.522467000
6       0.850193000     -1.698228000      0.623019000
1       1.828261000     -1.987656000      1.037906000
1       0.122129000     -1.603159000      1.438560000
1       0.499218000     -2.496274000     -0.054707000
6       2.154708000     -0.294954000     -0.899538000
1       3.085082000     -0.407556000     -0.318456000
1       2.144132000     -1.083786000     -1.675074000
1       2.176982000      0.672873000     -1.413736000
8      -3.260201000     -0.966918000      1.695763000
17     -3.987104000     -1.971294000      0.523550000
8      -1.218759000     -0.055653000      0.215682000

```

ts1.wfn

.....
Con este archivo se obtuvieron las diferentes estructuras de transición y con el visualizador se lograron capturar las imágenes con los vectores de la frecuencia imaginaria.

A.3 Archivo de entrada para cálculo de IRC

.....

%chk=ts1.irc.chk
%mem=20GB
%nprocs=8
#m06/cc-pvdz IRC=(maxpoints=200,recalc=4,calcfc,maxcycle=40,
tight, cartesian, lqa, stepsize=8)
integral=(acc2e=12,grid=ultrafine) test

ts1.irc m06/cc-pvdz

0 1
6 -0.117890000 0.373463000 -0.119872000
1 -2.509356000 -0.587270000 1.181384000
7 0.992877000 -0.421519000 -0.048375000
6 0.057047000 1.804914000 -0.481234000
1 1.047620000 2.195645000 -0.726752000
6 -0.991713000 2.621307000 -0.368092000
1 -1.964836000 2.207319000 -0.087563000
1 -0.908390000 3.698745000 -0.522467000

| | | | |
|----|--------------|--------------|--------------|
| 6 | 0.850193000 | -1.698228000 | 0.623019000 |
| 1 | 1.828261000 | -1.987656000 | 1.037906000 |
| 1 | 0.122129000 | -1.603159000 | 1.438560000 |
| 1 | 0.499218000 | -2.496274000 | -0.054707000 |
| 6 | 2.154708000 | -0.294954000 | -0.899538000 |
| 1 | 3.085082000 | -0.407556000 | -0.318456000 |
| 1 | 2.144132000 | -1.083786000 | -1.675074000 |
| 1 | 2.176982000 | 0.672873000 | -1.413736000 |
| 8 | -3.260201000 | -0.966918000 | 1.695763000 |
| 17 | -3.987104000 | -1.971294000 | 0.523550000 |
| 8 | -1.218759000 | -0.055653000 | 0.215682000 |

.....
 Este archivo de entrada nos ayudó a calcular la coordenada de reacción intrínseca para relacionar los reactivos y productos con las estructuras de transición para cada caso.

A.4 Gráficas de IRC para los estados de transición

En esta sección del apéndice se muestran los IRC calculados para cada uno de los estados de transición que se encontró. El eje horizontal de las gráficas representa las coordenadas de reacción que representan diferentes movimientos de las moléculas y un seguimiento de la reacción desde precomplejos a intermediarios y productos, en el eje vertical se tiene la energía en kcal/mol obtenida directamente del cálculo. Estas gráficas nos ayudan a garantizar la conexión entre complejos de reacción y complejos de productos a través de estados de transición.

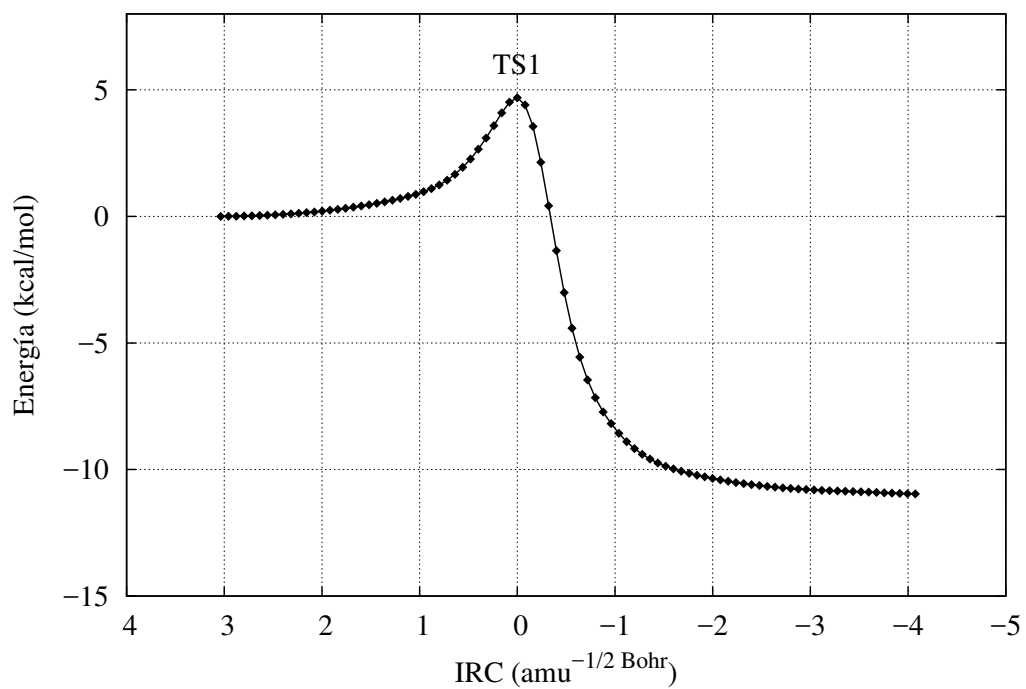


Figura A.1. IRC para la Transferencia de Átomo de Hidrógeno (HAT)

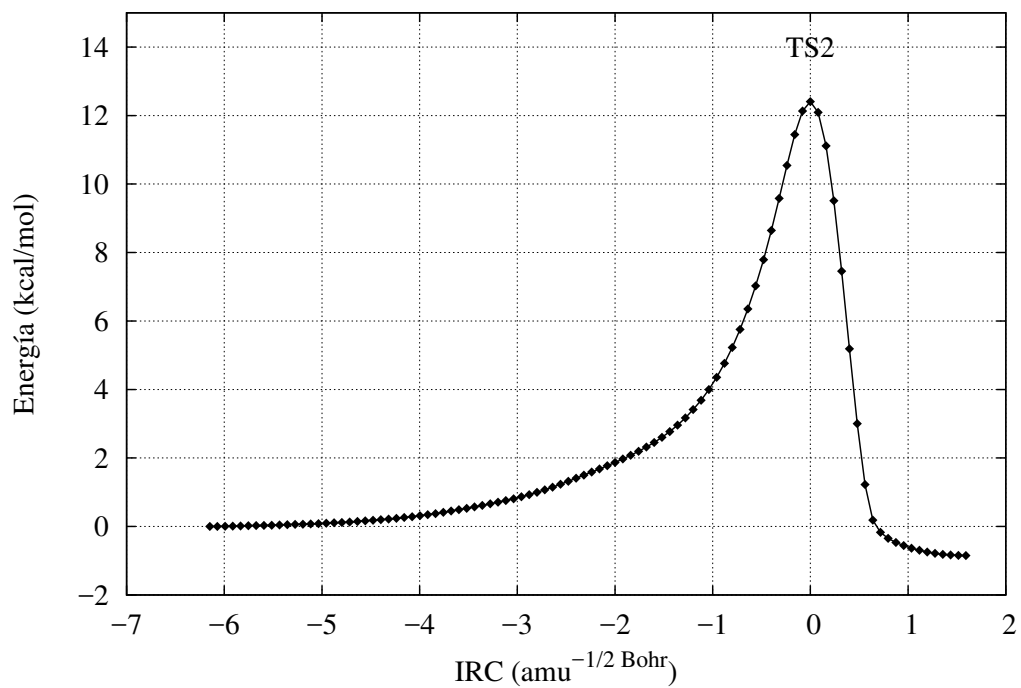


Figura A.2. IRC Adición Radicalaria

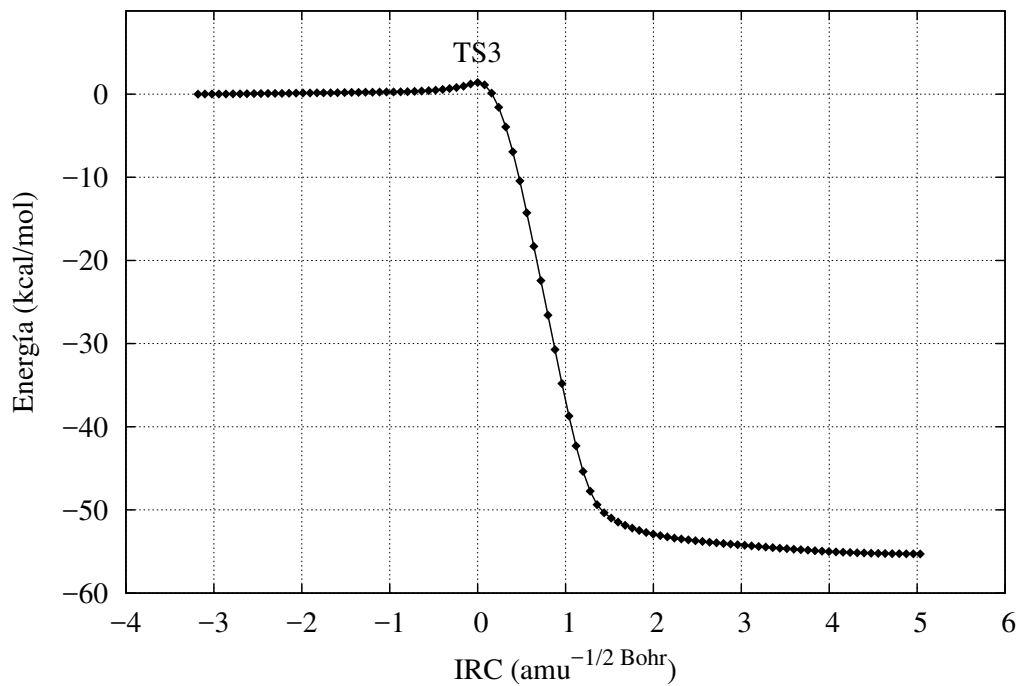


Figura A.3. IRC TS3: Formación directa del epóxido

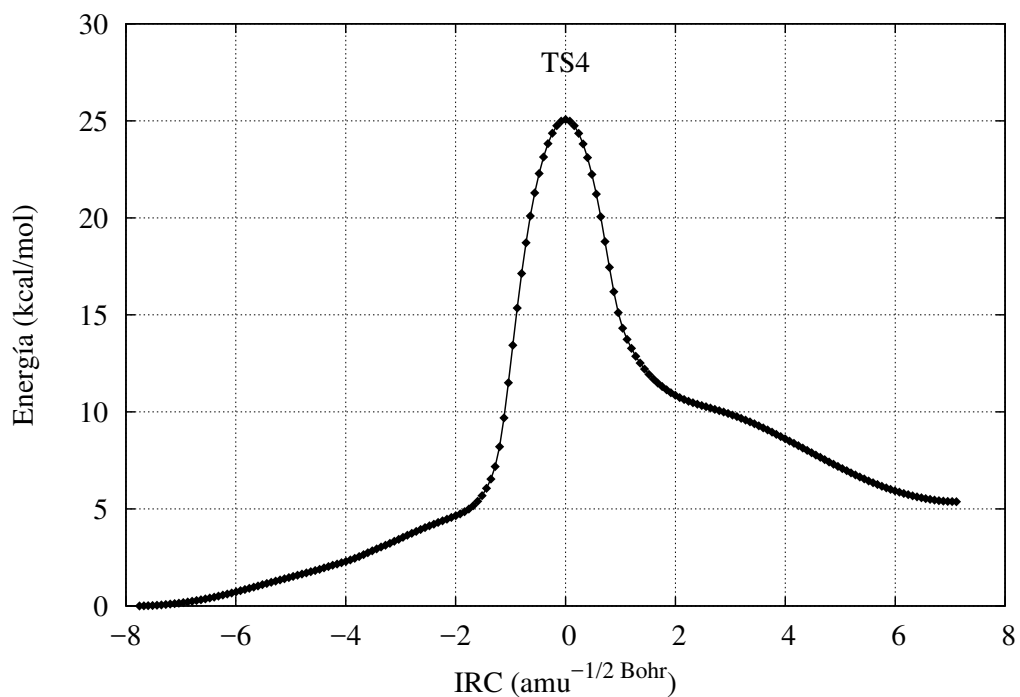


Figura A.4. IRC TS4: Formación de INT3 por la migración del clorito

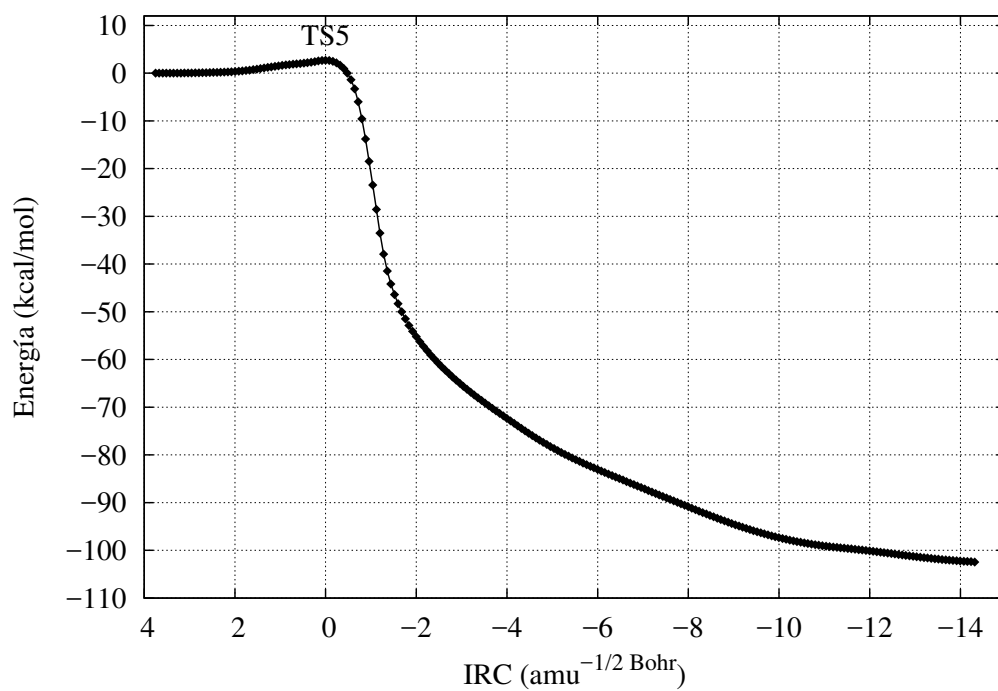


Figura A.5. IRC TS5: Oxidación alílica

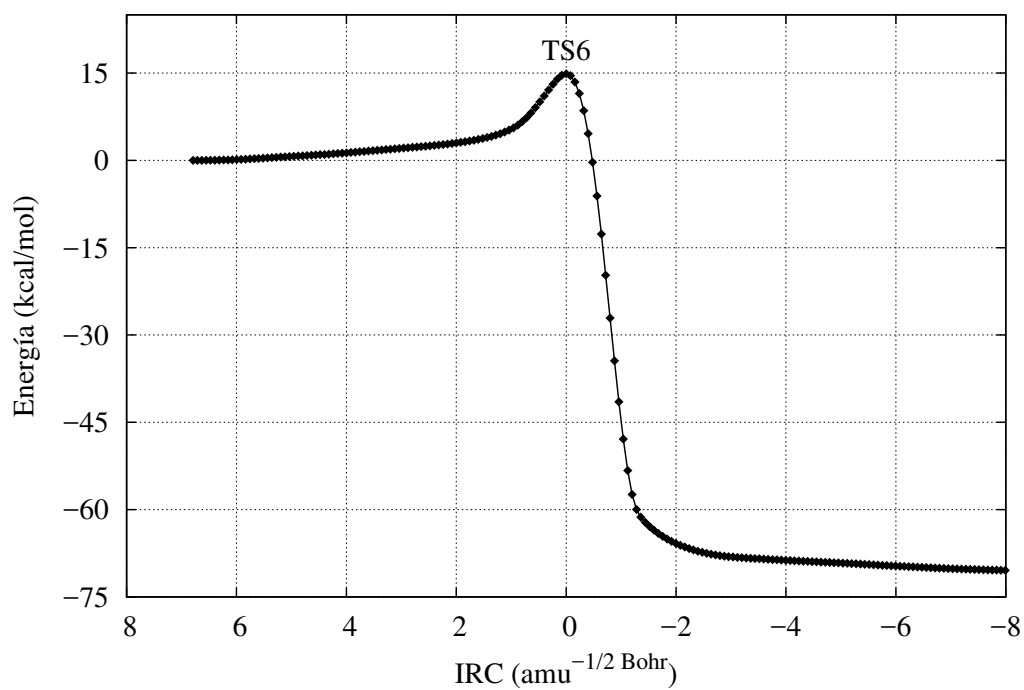


Figura A.6. IRC TS6: Formación de la 2,3-epoxiamida

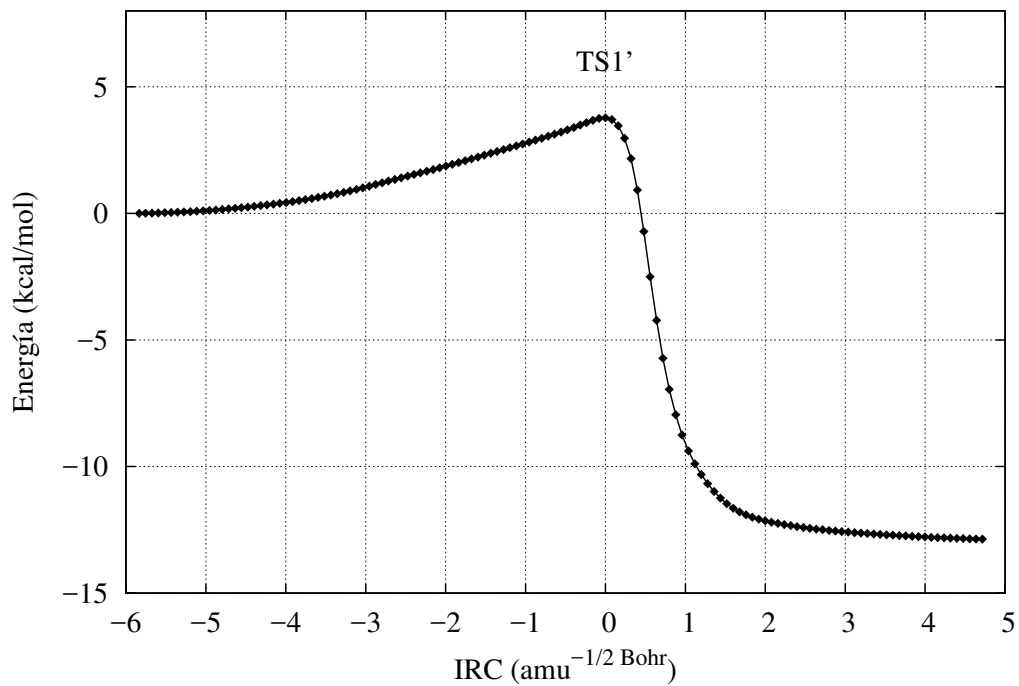


Figura A.7. IRC TS1': HAT

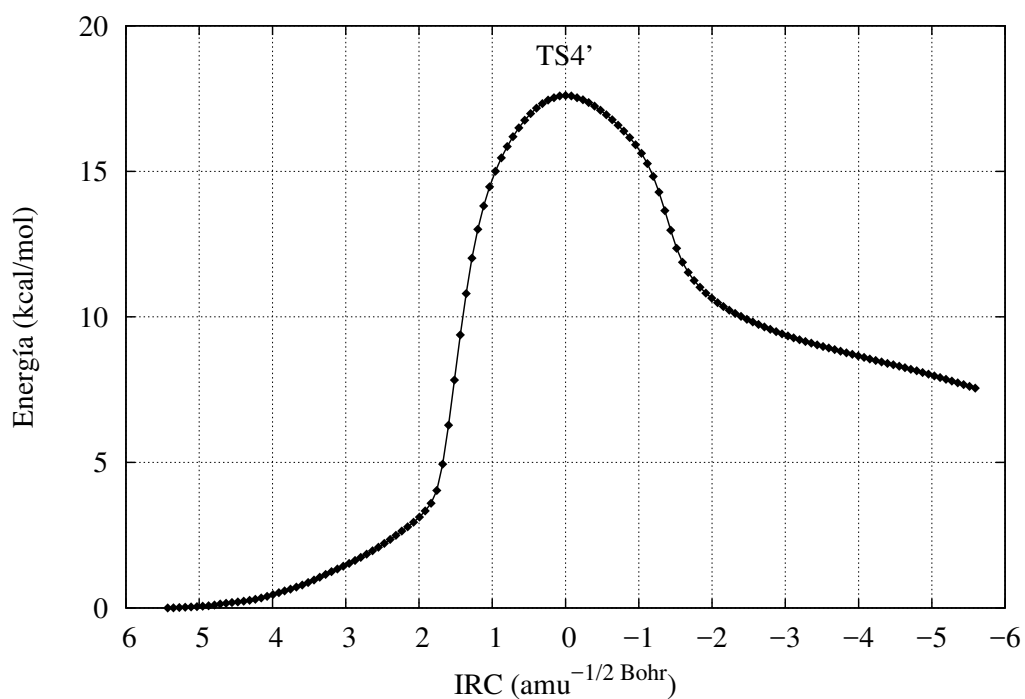


Figura A.8. IRC TS4': Formación de INT3' por migración del clorito

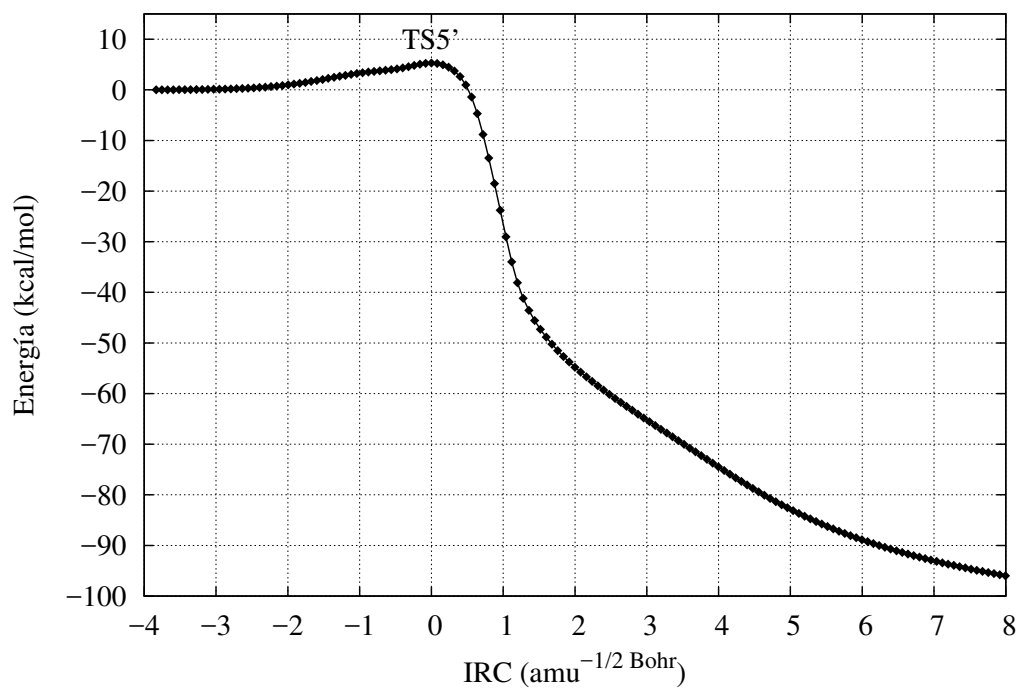


Figura A.9. IRC TS5': Oxidación alílica

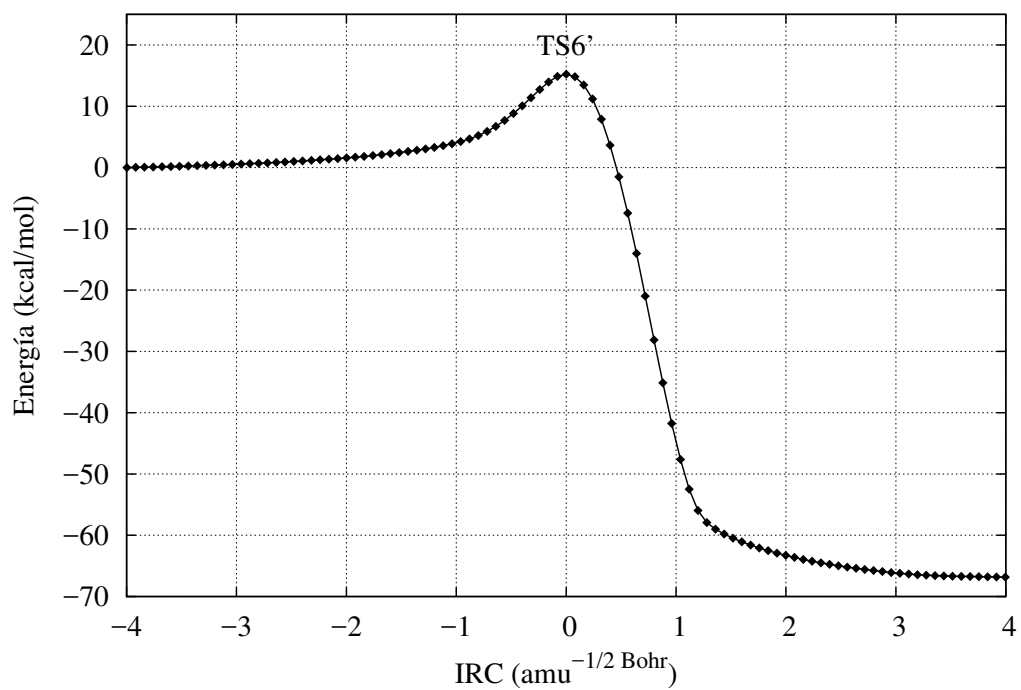


Figura A.10. IRC TS6': Formación de 2,3-epoxiamida en el ME

A.5 Constante dieléctrica

La constante dieléctrica (permitividad) de un medio continuo es una propiedad macroscópica que describe cómo un campo eléctrico afecta y es afectado por un medio. Puede determinarse por la tendencia de un material a polarizarse ante la presencia de un campo eléctrico. La permitividad de una sustancia se da normalmente en relación con la del vacío y se denomina permitividad relativa, ϵ_r .

La importancia de esta constante en los cálculos de estructura electrónica, radica en que indica la polaridad del disolvente en el cual se lleva a cabo la reacción, además, si este puede interactuar con los reactivos y productos de la reacción. Por este motivo se realizó una investigación para buscar el valor de la ϵ_r , para la mezcla t-buOH/THF/H₂O con relación 7:3:3, sin embargo, no hay datos reportados para esta mezcla, por lo tanto realizamos una aproximación de la ϵ_r . Debido a que no hay métodos que puedan predecir el valor de ϵ_r para un sistema trifásico, planteamos reducir el problema a un sistema binario al considerar que la ϵ_r del THF (7.52) y del t-buOH (12.50) son cercanas en comparación con la del H₂O (78.54) [32, 33]. De este manera la relación del disolvente es de 10:3 dejando como principal agente el *t*-buOH debido a que su valor de ϵ_r es mayor que la del THF. Al tener un disolvente binario es más sencillo realizar la búsqueda de la ϵ_r .

A pesar de reducir el problema a la mezcla de *t*-buOH/H₂O no existen datos reportados para la relación 10:3 del disolvente. Por lo tanto se procedió a realizar una aproximación del valor para la constante dieléctrica por medio de una interpolación de los datos reportados [31](ver Figura A.11) obteniendo un valor para la constante de 21.8425.

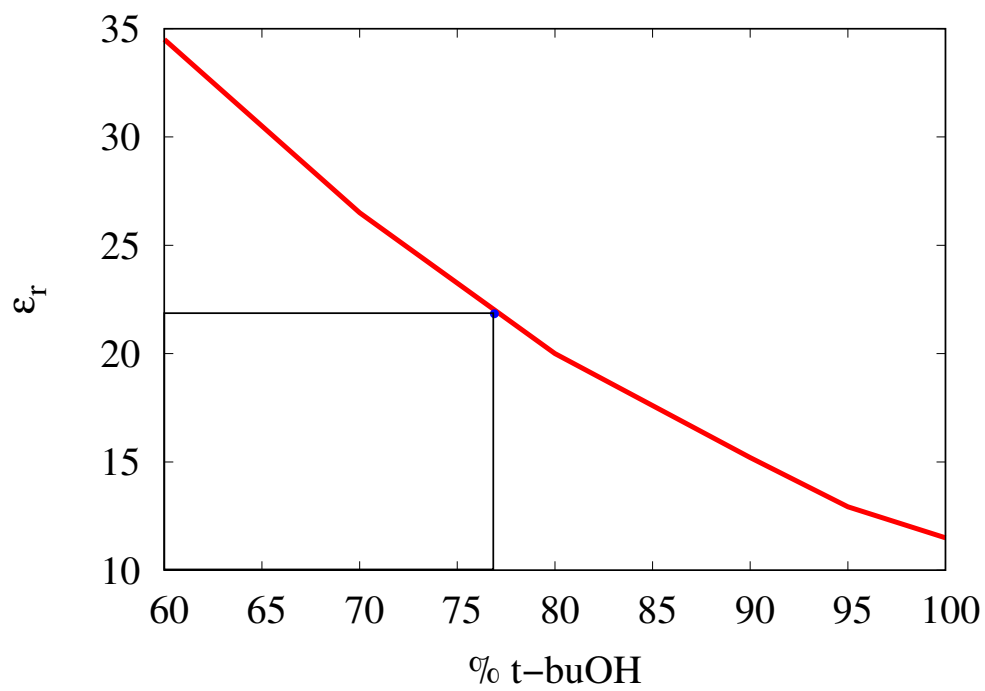


Figura A.11. Interpolación de la constante dieléctrica, ϵ_r .

Bibliografía

- [1] R. T., *Comprehensive Organic Synthesis* (Elsevier)
- [2] L. Fuentes, U. Osorio, L. Quintero, H. Höpfl, N. Vázquez-Cabrera, F. Sartillo-Piscil, *J. Org. Chem.* **77**(13), 5515 (2012)
- [3] B.O. Lindgren, T. Nilsson, *ChemInform* **4**(35) (1973)
- [4] B.S. Bal, W.E. Childers Jr, H.W. Pinnick, *Tetrahedron* **37**(11), 2091 (1981)
- [5] L. Fuentes, M. Hernández-Juarez, J.L. Terán, L. Quintero, F. Sartillo-Piscil, *Synlett* **24**, 0878 (2013)
- [6] E.G. Lewars, *Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics* (Springer, 2011)
- [7] J.H. Jensen, *Molecular modeling basics* (CRC Press, 2010)
- [8] L.H. Thomas, in *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 23 (Cambridge Univ Press, 1927), vol. 23, pp. 542–548
- [9] E. Fermi, *Z. Phys.* **48**(1-2), 73 (1928)
- [10] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964)
- [11] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965)
- [12] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **120**(1), 215 (2008)
- [13] T. Takatani, J.S. Sears, C.D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **114**(43), 11714 (2010)

- [14] F. Jensen, *Introduction to computational chemistry* (John Wiley and Sons, Ltd: San Francisco, 2010)
- [15] F. Jensen, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **3**, 273 (2013)
- [16] T.H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.* **53**, 2823 (1970)
- [17] D. Cremer, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **3**, 482 (2013)
- [18] E.C. Ashby, *Accounts Chem. Res.* **21**, 414 (1988)
- [19] Y.L. Chow, W.C. Danen, S.F. Nelsen, D.H. Rosenblatt, *Chem. Rev.* **78**, 243 (1978)
- [20] P.W. Atkins, R.S. Friedman, *Molecular quantum mechanics* (Oxford university press, 2011)
- [21] E. Condon, *Phys. Rev.* **28**, 1182 (1926)
- [22] J. Franck, E.G. Dymond, *T Faraday Soc* **21**, 536 (1926)
- [23] J.M. Mayer, D.A. Hrovat, J.L. Thomas, W.T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 11142 (2002)
- [24] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ā. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox. Gaussian09 Revision E.01. Gaussian Inc. Wallingford CT 2009

-
- [25] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **102**, 1995 (1998)
- [26] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.* **24**, 669 (2003)
- [27] D. Chensinska-Majak, A. Bald, R.J. Sengwa, *J. Mol. Liq.* **179**, 72 (2013)
- [28] P. Scudder, *Electron Flow in Organic Chemistry: A Decision-Based Guide to Organic Mechanisms* (Wiley, 2013)
- [29] J.K. Leigh, J. Rajput, D.E. Richardson, *Inorg. Chem.* **53**, 6715 (2014)
- [30] S.N. Khan, E. Miliordos, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 18152 (2017)
- [31] A.C. Kumbharkhane, S.M. Puranik, S.C. Mehrotra, *J. Chem. Soc. Faraday T.* **87**, 1569 (1991)
- [32] I. Smallwood, *Handbook of organic solvent properties* (Butterworth-Heinemann, 2012)
- [33] A.I. Vogel, *A text-book of practical organic chemistry including qualitative organic analysis* (Longmans Green And Co; London; New York; Toronto, 2013)