



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

**“EL MÉTODO ONIOM EN ESTUDIOS TEÓRICOS DE REACCIONES QUÍMICAS
SOBRE SUPERFICIES DE SÍLICE Y EN NANOTUBOS DE CARBONO”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. en C. FLAVIO FERNANDO CONTRERAS TORRES



TUTOR: Dr. Vladimir A. Basiuk E. AÑO: 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

En forma especial, es un deber de amigos el expresar profundamente mis agradecimientos a mi amigo y asesor, el Prof. Dr. Vladimir A. Basiuk, por estos cinco años de entrega, responsabilidad, apoyo, guía y enseñanzas totales. Mi querido Dr. Vladimir muchísimas gracias por haberme permitido ser parte de su alumnado.

A esta noble casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México, la cual en estos cinco grandiosos años no solamente me ha educado en sus brazos científicos, sino también me ha formado en su responsabilidad humanista.

Un agradecimiento y un reconocimiento de gratitud a la Dirección General de Estudios de Posgrado, DGEP, por la beca doctoral que asistió a la buena culminación del presente trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, mediante los proyectos DGAPA-IN100107 (responsable, Dr. Vladimir Basiuk Evdokimenko) y DGAPA-IN101906 (responsable, Dra. Elena Golovataya Dzhymbeeva) los cuales financiaron en parte la compra del equipo de trabajo.

A los integrantes del jurado: Dr. Pedro Bosch Giral, Dra. Ma. Eugenia Costas Basín, Dr. Raúl Álvarez Idaboy, Dra. Ana Cecilia Noguez Garrido, Dr. Francisco Miguel Castro Martínez, Dr. José Manuel Martínez Magadán y Dr. Abraham F. Jalbout por sus revisiones y comentarios en favor de la presente obra.

A los Drs. Pedro Bosch, IM-UNAM, y Ma. Eugenia Costas, FQ-UNAM, miembros del comité tutelar ampliado, por sus constantes consejos, revisiones y críticas de gran apoyo.

Al Dr. Jesús Flores Mijangos, ICN-UNAM, por sus enseñanzas tanto científicas como humanas.

Al Lic. en Comp. Alejandro Arzate Jacinto por su colaboración técnica y humana dentro del laboratorio de cómputo.

A los grupos técnicos de las unidades de Cómputo y Seguridad e Información y Biblioteca del ICN-UNAM por sus asistencias y apoyos de gran calidad.

Finalmente, y no por ello la menos importante, al Med. Cir. Juan Cedillo por los cuidados recibidos durante los días más difíciles.

Dedicatoria

Con toda la profundidad que el amor de un hijo y hermano pueda brindar, dedico este trabajo a mi familia: Mi madre Lidia, mi padre Flavio y mi hermanita Paola (mi sol sempiterno). Sin ustedes la definición de amor pierde su sentido más real.

Preliminares

El presente trabajo, con título mencionado, se realizó en el Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM, México D.F., en el período 2004-2007 bajo la tutoría principal del Prof. Dr. Vladimir A. Basiuk.

Los resultados del presente trabajo públicamente se presentaron en los congresos y reuniones siguientes:

- 36th International Congress in Coordination Chemistry, ICC36, Mérida, México, 2004.
- 43rd IUPAC General Assembly, Beijing, China, 2005.
- International Conference on Nanoscience and Technology, ICN+T, Basel, Suiza, 2006.
- XV International Materials Research Congress, Cancún, México, 2006.

Además, los resultados del presente estudio también fueron publicados en las revistas, enciclopedias y libros siguientes:

- *Spectrochim. Acta A* (2005) **61**, 2560.
- *J. Phys. Chem. A*. (2006) **110**, 7431.
- *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (H. S. Nalwa, Ed.), American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, En prensa.
- *J. Phys.: Conf. Ser.* (2007) **61**, 85.
- *Chemistry of Carbon Nanotubes* (V.A. Basiuk and E.V. Basiuk, Eds.), American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, En prensa.
- *J. Comp. Theor. Nanosc.* (2007). Aceptado.

Índice general

<i>Agradecimientos</i>	I
<i>Dedicatoria</i>	III
<i>Preliminares</i>	IV
<i>Resumen</i>	V
<i>1.. Introducción</i>	1
<i>2.. Antecedentes</i>	4
2.1. Imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazinas	5
2.1.1. Formación por Pirólisis de Aminoácidos en la Fase Gaseosa	8
2.1.2. Formación en la Presencia de Superficies Inorgánicas	11
2.2. La Química de los Nanotubos de Carbono	13
2.2.1. Hidrogenación y Fluoración	14
2.2.2. Oxidación	15
2.2.3. Adición de Nitrógeno	16
2.2.4. Reacciones diversas	17
2.2.5. Amidación directa	17
2.2.6. Esterificación	19
<i>3.. Objetivos</i>	20
<i>4.. Metodología</i>	22
<i>5.. Resultados y Discusión</i>	26
5.1. Estudio Teórico de los Mecanismos de Formación de Derivados Cíclicos de α -Aminoácidos: Imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazinas	26

5.1.1. Formación de Amidinas Bicíclicas Derivadas de Glicina . . .	29
5.1.2. Formación de Amidinas Bicíclicas Derivadas de α -Metilalanina	58
5.2. Reacciones Químicas de Esterificación en los Nanotubos de Car- bono Armchair (9,9) y Zigzag (16,0)	76
5.2.1. Reacción de Esterificación de Nanotubos de Carbono Oxi- dados con Metanol	76
5.2.2. Reacción de Esterificación de Nanotubos de Carbono Oxi- dados con Etanol	103
6.. <i>Conclusiones Generales</i>	111
<i>Apéndice</i>	127
.1. Los Métodos Híbridos	128
.1.1. EL MÉTODO ONIOM	129

Índice de figuras

- 2.1. Amidinas bicíclicas (BCA, izquierda) y tricíclicas (TCA, derecha) derivadas de α -aminoácidos. Nombres sistemáticos: 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona (R = H) y 2,3,5,7,8,10-hexahidrodiimidazo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pirazina-3,8-diona (R = H), respectivamente. 6
- 2.2. Rutas químicas más comunes para funcionalizar nanotubos de carbono, a saber, aminación y esterificación en disolución y con el uso de fuertes agentes de activación como el cloruro de tionilo, SOCl₂. . . 18
- 5.1. Efecto del conjunto base sobre algunas frecuencias fundamentales seleccionadas (frecuencias no escaladas para los modos vibracionales seleccionados) en el espectro de IR calculado para la amidina bicíclica 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona usando el potencial híbrido B3LYP. 28
- 5.2. Perfil total de las energías relativas (en kcal mol⁻¹) para la formación de los derivados BCA de Gly: la secuencia de la reacción en fase gaseosa está indicada para el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). 29
- 5.3. **Paso 1.** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, para la formación en fase gaseosa del producto O-acilado de DKP derivada de Gly. Se indican las energías (en kcal mol⁻¹) relativas a los reactivos por separado y calculadas en los niveles de teoría B3LYP, B3LYP//MP2 (valores entre paréntesis) y MPWB1K (valores entre corchetes) empleando el conjunto base 6-31G(d). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms) y los ángulos diedrales (en grados) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). 33
- 5.4. Isosuperficie del potencial electrostático molecular (en 0.03 u.a.) para Gly y su DKP relacionada. Los lóbulos amarillo y azul corresponden a los potenciales negativos y positivos, respectivamente. 35

-
- 5.5. Pozos potenciales calculados con los métodos B3LYP, MPWB1K, MP2 y HF (todos empleando la base 6-31G(d)) para la disociación del enlace H-N en dimetilamina. La figura en la derecha, que corresponde a una ampliación a escala de la curva del potencial B3LYP, presenta los valores teóricos de las energías de disociación de equilibrio, D_e , y del estado vibracional fundamental, D_0 , calculados a 0 K. 37
- 5.6. Pozos potenciales calculados con los métodos B3LYP, MPWB1K, MP2 y HF (todos empleando la base 6-31G(d)) para la disociación del enlace HO-C(=O) en glicina. La figura en la derecha, que corresponde a una ampliación a escala de la curva del potencial B3LYP, presenta los valores teóricos de las energías de disociación de equilibrio, D_e , y del estado vibracional fundamental, D_0 , calculados a 0 K. 38
- 5.7. El agregado molecular $H_7Si_8O_{12}$ -OH empleado en los cálculos ONIOM2 para las reacciones estudiadas en presencia de sílice. Los átomos representados por el modelo de bolas y mallas (O_3Si -OH) fueron tratados con métodos de la mecánica cuántica; el resto, representado por el modelo de tubo, fueron tratados con los campos UFF de mecánica clásica. 45
- 5.8. **Paso 1'**: Perfil de la superficie de energía potencial en la formación de los derivados O-acilados de DKP derivada de Gly en presencia de una superficie modelo de sílice y calculadas en los niveles de teoría ONIOM2: B3LYP/6-31G(d):UFF y B3LYP/3-21G:UFF (valores entre paréntesis); se especifican solamente las energías SCF (en $kcal\ mol^{-1}$). También se muestran las geometrías optimizadas para los puntos estacionarios de los complejos de reacción (RC1(Si)), estados de transición (TS1(Si)) y productos (P1(Si)); distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms), ángulos de enlace y diedrales (en grados). Los átomos representados por el modelo de bolas y palillos fueron tratados con el método B3LYP/6-31G(d); los átomos representados por el modelo de marco de alambre fueron tratados con los campos de fuerza universales de la mecánica clásica. 47
-

- 5.9. **Paso 2.** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, para la formación en fase gaseosa del producto N-acilado de DKP derivado Gly. Se indican las energías (en kcal mol⁻¹) relativas al complejo RC2 y calculadas en los niveles de teoría B3LYP, B3LYP//MP2/6-31G(d) (valores entre paréntesis) y MPWB1K (valores entre corchetes) empleando el conjunto base 6-31G(d). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms) y los ángulos diedrales (en grados) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). 53
- 5.10. **Pasos 3 y 4.** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, para la formación en fase gaseosa del producto intermediario, ciclol, y de los productos finales, una imidazo[1,2-*a*]pirazina más una molécula de agua (formación total a partir de tres moléculas de Gly). Se indican las energías (en kcal mol⁻¹) relativas al complejo RC3 y calculadas en los niveles de teoría B3LYP, B3LYP//MP2 (valores entre paréntesis) y MPWB1K (valores entre corchetes) empleando el conjunto base 6-31G(d). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms) y ángulos diedrales (en grados) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). 56
- 5.11. Perfil total de las energías relativas (en kcal mol⁻¹) para la formación de los derivados BCA de AIB: la secuencia de la reacción en fase gaseosa está indicada para el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). 58
- 5.12. **Paso 1:** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación en fase gaseosa del producto O-acilado de DKP derivada de AIB. Se indican las energías relativas (en kcal mol⁻¹) calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/3-21G (entre paréntesis). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms) y ángulos diedrales (en grados). 61
-

- 5.13. **Paso 1'**: Perfil de la superficie de energía potencial en la formación de los derivados O-acilados de DKP derivada de AIB en presencia de una superficie modelo de sílice, y calculadas en los niveles de teoría ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF y B3LYP/3-21G:UFF (valores entre paréntesis); se especifican solamente las energías SCF (en kcal mol⁻¹). También se muestran las geometrías optimizadas para los puntos estacionarios de los complejos de reacción (RC1(Si)), estados de transición (TS1(Si)) y productos (P1(Si)), distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms), ángulos de enlace y diedrales (en grados). Los átomos representados por el modelo de bolas y palillos fueron tratados con el método B3LYP/6-31G(d); los átomos representados por el modelo de marco de alambre fueron tratados con los campos de fuerza universales de la mecánica clásica. 64
- 5.14. Energías de activación extrapoladas con la Ley de Arrhenius. 68
- 5.15. **Paso 2**: Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación en fase gaseosa del producto N-acilado de DKP derivada de AIB. Se indican las energías relativas (en kcal mol⁻¹) calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/3-21G (entre paréntesis). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms), ángulos diedrales (en grados). 71
- 5.16. **Pasos 3 y 4**: Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación en fase gaseosa del producto intermedio Ciclol, y del producto final Imidazo[1,2-*a*]pirazina (derivada de tres moléculas de AIB) más una molécula de agua. Se indican las energías relativas (en kcal mol⁻¹) calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/3-21G (entre paréntesis). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms), ángulos diedrales (en grados). 73
- 5.17. Geometrías optimizadas para los modelos de SWNT funcionalizados; A = armchair; Z = zigzag. Los átomos representados por el modelo de bolas y palos (en conjunto con las moléculas de metanol y etanol) fueron estudiados hasta el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) (para metanol); los átomos representados por el modelo de mallas fueron estudiados con el método UFF de la mecánica molecular. 77
-

- 5.18. Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)H₅ (I) y zigzag Z(16,0)-(COOH)H₅ (I) con metanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados). 83
- 5.19. Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)OH(=O)₄ (II) y zigzag Z(16,0)-(COOH)OH(=O)₄ (II) con metanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados). 84
- 5.20. Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)₃(OH)₃ (III) y zigzag Z(16,0)-(COOH)₃(OH)₃ (III) con metanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados). 85
- 5.21. Perfiles sobre la superficie de energía potencial en la reacción de formación de los derivados esterificados de SWNT-(COOH)H₅ armchair (modelo A(I)) y zigzag (modelo Z(I)) con metanol. Se indican las energías SCF B3LYP/6-31G(d) (en kcal mol⁻¹; valores en la Tabla 5.8) para el nivel más alto y las energías ONIOM extrapoladas totales (valores entre paréntesis). También se indican los perfiles de la reacción de retorno (b = backward) usando el éster de SWNT y agua como los reactantes. Las estructuras optimizadas para los puntos estacionarios se indican en la Fig. 5.18 91
- 5.22. Perfiles sobre la superficie de energía potencial en la reacción de formación de los derivados esterificados de SWNT-(COOH)OH(=O)₄ armchair (modelo A(II)) y zigzag (modelo Z(II)) con metanol. Se indican las energías SCF B3LYP/6-31G(d) (en kcal mol⁻¹; valores en la Tabla 5.8) para el nivel más alto y las energías ONIOM extrapoladas totales (valores entre paréntesis). También se indican los perfiles de la reacción de retorno (b = backward) usando el éster de SWNT y agua como los reactantes. Las estructuras optimizadas para los puntos estacionarios se indican en la Fig. 5.19 93
-

- 5.23. Perfiles sobre la superficie de energía potencial en la reacción de formación de los derivados esterificados de SWNT-(COOH)₃(OH)₃ armchair (modelo A(III)) y zigzag (modelo Z(III)) con metanol. Se indican las energías SCF B3LYP/6-31G(d) (en kcal mol⁻¹; valores en la Tabla 5.8) para el nivel más alto y las energías ONIOM extrapoladas totales (valores entre paréntesis). También se indican los perfiles de la reacción de retorno (b = backward) usando el éster de SWNT y agua como los reactantes. Las estructuras optimizadas para los puntos estacionarios se indican en la Fig. 5.20 94
- 5.24. Energías de activación extrapoladas con la Ley de Arrhenius para la esterificación de los nanotubos oxidados con metanol. 100
- 5.25. Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/3-21G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)H5 (I) y zigzag Z(16,0)-(COOH)H5 (I) con Etanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados). . . . 105
- 5.26. Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/3-21G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)OH(=O)₄ (II) y zigzag Z(16,0)-(COOH)OH(=O)₄ (II) con Etanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados). 106
- 5.27. Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/3-21G* para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)₃(OH)₃ (III) y zigzag Z(16,0)-(COOH)₃(OH)₃ (III) con Etanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados). 107
- .1. ONIOM: Descripción de un sistema químico REAL en un nivel alto de teoría (bola negra superior) a través de un procedimiento que selecciona libremente uno o dos sistemas MODELOS y los integra mediante el cálculo de sus energías relativas en diferentes niveles de teoría. La energía total se obtiene por extrapolación de las energías relativas. 131

Índice de Tablas

5.1. Energías (en kcal mol ⁻¹ ; relativas a los niveles de los reactantes) calculadas en la fase gaseosa y en la presencia de sílice (valores entre corchetes) ^a para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, en la formación de 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina-3,6-diona, la cual es una BCA derivada de una molécula de Gly (3 ; R = H; esquema 5.1) y una molécula de la dicetopiperacina relacionada, DKP.	32
5.2. Cargas naturales atómicas NBO calculadas en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) // B3LYP/6-31G(d) para cada uno de los puntos estacionarios encontrados en el paso de la O-acilación. Se indican también las energías (en eV) de los orbitales HOMO y LUMO sólo para comparación.	42
5.3. Fuerza del enlace C–O calculada para los puntos estacionarios de las reacciones en la fase gaseosa y en la presencia de sílice.	49
5.4. Energías (en kcal mol ⁻¹ ; relativas a los niveles de los reactantes) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación de 2,3,5,6,7,8-hexametil[1,2- <i>a</i>]pirazina-3,6diona derivada de una molécula de AIB (3 ; R = CH ₃) y su dicetopiperacina relacionada (DKP) en fase gaseosa y con la presencia de sílice (valores entre corchetes). ^a	60
5.5. Valores calculados ^a para las energías de activación E_a ; entalpías de reacción, $\Delta_r H$ y energías libres, $\Delta_r G$ (ambas a 298 K); barreras de energía libre ^b , $\Delta^\ddagger G^\circ$; constantes de reacción ^c , K (en L s ⁻¹ mol ⁻¹) (a 298 y 473 K) para la reacción de O-acilación de los aminoácidos Gly y AIB con DKP. Todos los valores calculados con el nivel de teoría ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d):UFF).	66

- 5.6. Energías libres de Gibbs calculadas a 298 K (en kcal mol⁻¹; relativas al nivel de los reactantes) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) en la reacción de O-acilación de DKP con aminoácidos para la fase gaseosa y en la presencia de sílice^a. 69
- 5.7. Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) relativas al nivel de los reactantes por separado (SWNT y metanol) para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos de esterificación, Ps, calculadas para un modelo minimalista [126] y los modelos extendidos [82a,82b,127]. Niveles de teoría empleados B3LYP/6-31G(d):UFF (modelo minimalista) y, AM1:UFF, HF/STO-3G:UFF y B3LYP/STO-3G:UFF (modelos extendidos). Valores entre paréntesis incluyen las contribuciones del punto cero a la energía. 79
- 5.8. Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) relativas al nivel de los reactantes por separado (SWNT y metanol) para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos esterificados, Ps, calculadas en los niveles de teoría B3LYP/3-21G(d):UFF y B3LYP/6-31G(d):UFF (fragmentos del nivel de teoría alto en las Figs. 16-18). Los valores B3LYP, ONIOM y energías corregidas del punto cero (ZPE) ONIOM están especificadas para una comparación. 82
- 5.9. Valores calculados^a para las energías de activación ΔE_a ; entalpías de reacción $\Delta_r H$ y energías libres $\Delta_r G$ (ambas a 298 K); barreras de energía libre^b $\Delta^\ddagger G^0$; constantes de equilibrio^c K (en L s⁻¹ mol⁻¹) (a 298 y 350 K) para la reacción de esterificación de los SWNT armchair y zigzag en los modelos (COOH)H₅, (COOH)OH(=O)₄ y (COOH)₃(OH)₃ (ver Fig. 5.17) con metanol. Todos los valores calculados con el nivel de teoría ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF. 96
- 5.10. Parámetros derivados de la ecuación de Arrhenius (Ec. 5.10) para la reacción de esterificación de SWNT carboxilados con metanol. 98
- 5.11. Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) calculadas con los métodos HF, B3LYP y MP2 en conjunto con la base 6-31G(d), para los puntos estacionarios en la reacción de esterificación directa en fase gaseosa con metanol del ácido benzoico. Se reproducen también los valores calculados para el modelo armchair I. 102

-
- 5.12. Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) calculadas al nivel de teoría B3LYP/3-21G(d):UFF relativas al nivel de los reactantes por separado para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos de esterificación enlazados por puentes de hidrógeno (P) en la reacción de esterificación en fase gaseosa SWNT carboxilados con etanol. Los valores de las energías B3LYP, ONIOM y corrección por punto cero (ZPE) ONIOM están especificados. 104
-

Resumen

Nuestro objetivo fundamental fue abordar teóricamente la elucidación de mecanismos de reacción. Dos casos en particular fueron estudiados: (i) La formación de amidinas bicíclicas derivadas de glicina y metilalanina tanto en la fase gaseosa como en la presencia de una superficie modelo de sílice; y (ii) La formación en fase gaseosa de ésteres derivados de nanotubos de carbono oxidados. Los parámetros termodinámicos que gobiernan a dichas reacciones fueron derivados y las conclusiones se extraen principalmente desde dichos valores. Debido al tamaño de los sistemas físicos estudiados, y con objeto de poder representar adecuadamente (vía la aplicación de métodos de primeros principios y de la teoría de funcionales de la densidad) la parte químicamente participativa en dichas reacciones, la aproximación ONIOM fue empleada.

Las conclusiones más relevantes se extraen en los siguientes puntos de acuerdo a los dos casos estudiados:

(i) Las imidazo[1,2-*a*]pirazin-3,6-dionas, compuestos pertenecientes a la familia de las amidinas cíclicas, poseen estructuras químicamente inusuales conformadas por residuos de tres fragmentos de α -aminoácidos. En particular, las amidinas bicíclicas se forman especialmente a temperaturas pirolíticas i.e. mayores a los 1000 °C. Se postula entonces que la presencia de fuertes agentes deshidratantes, agentes catalíticos o incluso superficies inorgánicas (en principio inertes) contribuye a reducir las barreras de reacción. Así, se estableció cualitativamente (al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d):UFF) los valores energéticos para dichas barreras y, la metodología ONIOM de dos niveles se empleó para el caso de las reacciones en la presencia de sílice.

Dentro del marco de la teoría de funcionales de la densidad profundizamos sobre cuatro mecanismos de reacción, los cuales incluyen a las reacciones entre los derivados monocíclicos de glicina y metilalanina con sus respectivos monómeros. Cada uno de los procesos requiere en total cuatro etapas principales: (1) O-acilación de la dicetopiperazina (derivado monocíclico) con aminoácidos libres o enlazados covalentemente a la superficie de sílice y, eliminación de una molécula de agua; (2) transferencia intramolecular del grupo acilo desde el átomo de oxígeno al átomo de nitrógeno vecinal en el anillo amídico; (3) condensación intramolecular del derivado N-acilado hasta la formación de un ciclol y (4) eliminación de una segunda molécula de agua. El efecto catalítico de la sílice es observado particularmente en la etapa de la O-acilación, y donde los valores de la energía de activación -en directa comparación con los procesos sin la presencia de la superficie inorgánica- son menores a las 9 kcal mol^{-1} . A diferencia de la O-acilación, el cual es un proceso endotérmico, la transferencia intramolecular (etapa 2) fue calculada exotérmica en ambos casos i.e. para glicina y metilalanina, no obstante más favorable para el primer aminoácido. La ciclocondensación de la dicetopiperazina N-acilada en una amidina bicíclica (etapas 3 y 4) es un proceso termodinámicamente no favorable para glicina pero favorable para metilalanina lo cual concuerda perfectamente con hechos experimentales.

(ii) Utilizando métodos semiempíricos, así como de primeros principios y de la teoría de funcionales de la densidad (todos dentro del contexto de la aproximación ONIOM) estudiamos la reacción de esterificación directa entre los nanotubos de carbono oxidados de capa sencilla armchair (9, 9) y zigzag (16, 0) con metanol y etanol. Un estudio sistemático nos llevó a proponer seis diferentes modelos físicos de nanotubos oxidados para estudiar las reacciones en cada uno de ellos. Los niveles de teoría más altos se extendieron en seis anillos aromáticos fusionados al borde de cada nanotubo, todos con sus respectivas funcionalidades oxidadas i.e. sobre ésta partición se modelaron diferentes combinaciones de los grupos COOH, C=O y OH. Así, el mecanismo de la esterificación se estudió teóricamente y donde el objetivo principal fue llegar a justificar reactividades diferentes entre los isómeros quirales mencionados. Los parámetros termodinámicos derivados incluyeron a la energía de activación, entalpía de reacción, energía libre de Gibbs, y las constantes de equilibrio teóricas.

Así, se ha observado que los valores termodinámicos son muy sensibles a la selección del modelo empleado. No obstante dichos valores no pueden agrupar tendencias claras sobre la reactividad de los isómeros a una reacción específica, las constantes cinéticas infieren -para todos los casos- una reactividad químicamente inherente y superior sobre los isómeros zigzag. Se postula entonces que bajo una reacción de esterificación, los isómeros zigzag se funcionalizarán a mayor velocidad que los isómeros armchair, y de ahí que se pueda diseñar un proceso experimental para lograr separarlos dada diferencias en solubilidades.

Capítulo 1

Introducción

UNO DE LOS RETOS MÁS GRANDES EN LA QUÍMICA CUÁNTICA (QC) es sin duda alguna llegar a predecir con gran precisión las propiedades de los sistemas en estudio. No obstante, el reto se acentúa al querer extender dichas precisiones en la predicción de las propiedades de sistemas muy grandes y complejos como lo son efectivamente las superficies y, dentro de este contexto, por supuesto también los nanocompuestos. Debido a estas limitantes, el grado de precisión por alcanzarse dependerá cómo se aborde el problema i.e. estudiando el sistema en su totalidad, por regiones o en partes específicas. Para el último caso, la precisión total ya no representa más a un valor que pueda ser corroborado experimentalmente. Así, y sobre las propiedades estudiadas, es necesario ahora encontrar la tendencia hacia un valor constante.

El método ONIOM es una metodología más en la QC, y fue diseñado por Morokuma como una generalización de los métodos híbridos (la descripción formal se puede repasar dentro del Apéndice); su importancia radica en permitir que problemas de sistemas químicos complejos i.e. donde es natural la presencia de un ingente agregado molecular, puedan ser estudiados sin vastas demandas en el recurso computacional -como efectivamente otras metodologías lo demandarían. Dentro de estos problemas, uno en particular será abordado en el desarrollo de la presente tesis: la descripción, proposición y elucidación teórica de mecanismos de reacción en la presencia de una superficie inorgánica o una macromolécula, respectivamente para sílice y nanotubos de carbono.

Por otra parte, en química siempre será imprescindible elucidar los mecanismos para una reacción dada. Sin importar el tamaño del sistema, los mecanismos deben ser propuestos correctamente. El problema de la precisión surge entonces para los casos donde es necesario elucidar un mecanismo de reacción bajo la

presencia de un agregado molecular grande, y como el proponer un mecanismo implica encontrar las geometrías correctas de los reactantes, estados de transición y productos que bajo el perfil de una energía potencial dada puedan estar conectados correctamente, el problema se centra básicamente en la predicción de dichos estados. Aunque el valor de las energías ONIOM no sea tan exacto, bajo ciertos parámetros como son el potencial y la base empleados, la importancia del método ONIOM es que puede predecir geometrías correctas en la región donde la reacción química toma lugar i.e. que despreciando la precisión para el resto del sistema, se logra inferir la geometría de las estructuras en su región más importante.

Debido al alcance del método ONIOM, el cual puede ser aplicado tanto en estudios de termoquímica, catálisis homo y heterogéneas, estereoselectividad en síntesis orgánica, química de nanocompuestos de carbono y química de los sistemas biomoleculares, principalmente, aprovechamos su capacidad para inferir buenas geometrías y por lo tanto describir cada paso de los mecanismos de reacción; en una manera cualitativa también predecir los valores energéticos necesarios para llevarlos a fin. Aunque el método también ha sido combinado junto con el modelo del polarizable continuo (ONIOM-PCM) y su aplicación es extendida hacia la simulación por dinámica molecular de disoluciones, esta tesis solamente aborda casos en la fase gaseosa y por lo tanto ésta aplicación del método no es desarrollada.

Finalmente, el alcance del método dependerá tanto cuanto se desee elevar los niveles de teoría en cada una de las capas seleccionadas. Es decir, la precisión en la predicción de las propiedades en estudio tiene como límite el empleo del mismo nivel de teoría para todas las capas. La presente tesis no explora este alcance (debido sobretodo al tamaño de los sistemas en estudio), sino que fija un método de mecánica molecular como el nivel de teoría más bajo en una región donde básicamente se restringe la geometría espacial del sistema. Las regiones del sistema donde ocurrirán las reacciones son estudiadas a niveles diferentes de teoría.

La presente tesis está estructurada de la siguiente manera: primeramente, describimos en los Antecedentes la formación experimental de amidinas cíclicas, en particular de las imidazo[1,2-*a*]pirazinas. Aunque muchas de sus formaciones experimentales son realmente descritas en un medio homogéneo, nosotros principalmente hemos concentrado los resultados de las formaciones cuando suceden en la fase gaseosa y en la presencia de sílice. De este modo, es directa nuestra propues-

ta sobre la utilidad de la metodología ONIOM en los estudios donde el sistema total conjunta a los aminoácidos y a la sílice. Posteriormente es descrita la química de los nanocompuestos de carbono con total énfasis en los nanotubos y donde son revisados los aspectos más relevantes de las reacciones químicas que han sido estudiadas por diversos autores empleando el método ONIOM. Debido a la amplia ventaja que ofrece este método en la descripción de la química de nanotubos de carbono, nosotros justificamos su empleo también para la última parte de nuestros estudios. En segundo lugar, definimos los objetivos y la metodología que emplearemos para alcanzarlos. Los resultados entonces son discutidos para dos casos: (i) los mecanismos de reacción de las imidazo[1,2-*a*]pirazinas derivadas de glicina y metilalanina y su comparación cuando se forman en la fase gaseosa y en un medio heterogéneo (donde se emplea un modelo de sílice); y (ii) los mecanismos de reacción de esterificación con metanol y etanol en modelos de nanotubos de carbono armchair y zigzag oxidados y de capa sencilla. Las conclusiones cierran estos estudios junto con la bibliografía considerada como la más relevante para sustentarlos. Se anexa finalmente un apéndice sobre la descripción formal del método ONIOM.

Así, empezamos redactando como antecedentes a las formaciones experimentales más relevantes de las amidinas cíclicas imidazo[1,2-*a*]pirazinas; posteriormente finalizamos con un breviario sobre la química de los nanotubos de carbono. Como se ha mencionado, el énfasis sobre la utilización del método ONIOM radica principalmente en el hecho que nosotros trabajamos con estructuras moleculares grandes, las cuales en particular son la sílice y los nanotubos de carbono y por lo tanto, no apremiamos en obtener valores energéticos exactos, sino que principalmente pretendemos dar tendencias con estimados cualitativos de los mismos. Nuestro mayor objetivo es la propuesta correcta de los mecanismo de reacción ha estudiarse.

Capítulo 2

Antecedentes

LA RELACIÓN DIRECTA ENTRE LA QUÍMICA DE AMINOÁCIDOS, péptidos y proteínas con el problema del origen de la vida ha hecho de esta área del conocimiento una de las más estudiadas y exploradas. Particularmente, la química de los derivados de aminoácidos es muy amplia, y es que el alto número de combinaciones posibles entre los aminoácidos puede dar lugar a la formación de nuevos compuestos con propiedades desconocidas.

El principal paso en una reacción química entre dos aminoácidos consiste en un intermediario que induce la formación del enlace peptídico i.e. $C(=O)-N(H)$, pudiendo en la gran mayoría de los casos generar péptidos lineales. Este es un hecho que parecería ser tan natural que difícilmente nos lleva a pensar sobre otros posibles patrones de enlazamiento; sin embargo, inusuales formaciones han sido observadas experimentalmente y por lo tanto los mecanismos de reacción que conllevan a la generación de dichos compuestos representa un campo de estudio que es necesario explorar y comprender. En efecto, la formación de derivados cíclicos implicaría un proceso de deshidratación no estequiométrica a través de un mecanismo alternativo. Uno de nuestros objetivos será por lo tanto el elucidar dicho mecanismo.

Por otra parte, la química de los nanocompuestos de carbono es una área de estudio de altísimo interés en los últimos años dada su conexión directa con el desarrollo de nueva tecnología. Aunque básicamente las investigaciones se concentran en los hechos experimentales, los estudios teóricos también han aportado con notables resultados (posteriormente se hace una reseña de algunos de estos resultados). Sobre este punto es importante hacer notar que la selección del modelo propuesto en la nanoestructura será el factor más preponderante en la realización de los estudios teóricos.

Los nanotubos de carbono (CNT, por sus siglas en inglés) son los nanocompuestos estudiados en esta tesis, y debido principalmente a su gran tamaño (ca. micras, respecto a su longitud) el modelo empleado será primordialmente el de un tubo corto. Además, los CNT pueden presentarse naturalmente en multicapas (a estos compuestos se los conoce como MWNT, de multi-walled nanotubes) o en una capa sencilla (SWNT, de single-walled carbon nanotube). De aquí, que el modelo computacionalmente más económico será siempre uno que mimetice a los SWNTs.

La situación respecto al modelaje cambia drásticamente al querer estudiar los defectos oxidados de las nanoestructuras, y dependerá básicamente si éstos están o no presentes en las paredes o en las puntas del tubo. Aunque los métodos espectroscópicos tradicionales como IR, Raman, UV-visible, RMN, etc., han logrado detectar la presencia de funcionalidades oxidadas tipo quinonas, ácidos, hidroxilos y otras, el principal problema se centra en la escasa (o nula) información sobre la distribución de las mismas en el cuerpo del nanotubo. Por estas razones, y dada la limitada capacidad de los métodos experimentales en dar una aproximación sobre dicha distribución, otro objetivo es proponer modelos donde la distribución química de los grupos oxidados sea sometida a una interacción con alcoholes y así inferir el grado de oxidación en las puntas. La importancia de estos estudios es conocer qué conductas (si las hubieran) diferencian a los isómeros extremos zigzag (semiconductores) y armchair (metálicos) para el determinado tipo de reacción química ha estudiarse.

2.1

Imidazo[1,2-*a*]pirazinas

La clase de imidazo[1,2-*a*]pirazinas (ver Figura 2.1) abarca aquellos compuestos heterociclos basados en un sistema bi o tricíclico con un átomo de nitrógeno como cabeza de puente [1].

Aunque son compuestos con apariencia sencilla, el primer trabajo [2] donde se reportó la formación de una imidazopirazina como una sal percolada con bajos rendimientos data recién del año 1957. Desde esa fecha, la expansión de la química de estos compuestos no solamente creció en los campo académicos (ver

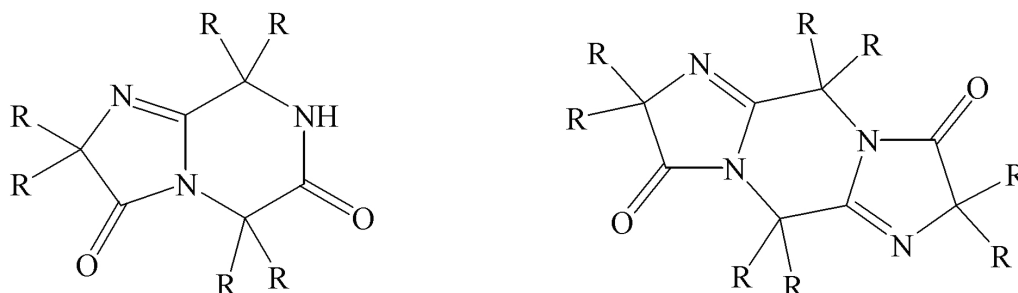


Fig. 2.1: Amidinas bicíclicas (BCA, izquierda) y tricíclicas (TCA, derecha) derivadas de aminoácidos. Nombres sistemáticos: 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona (R = H) y 2,3,5,7,8,10-hexahidrodiimidazo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pirazina-3,8-diona (R = H), respectivamente.

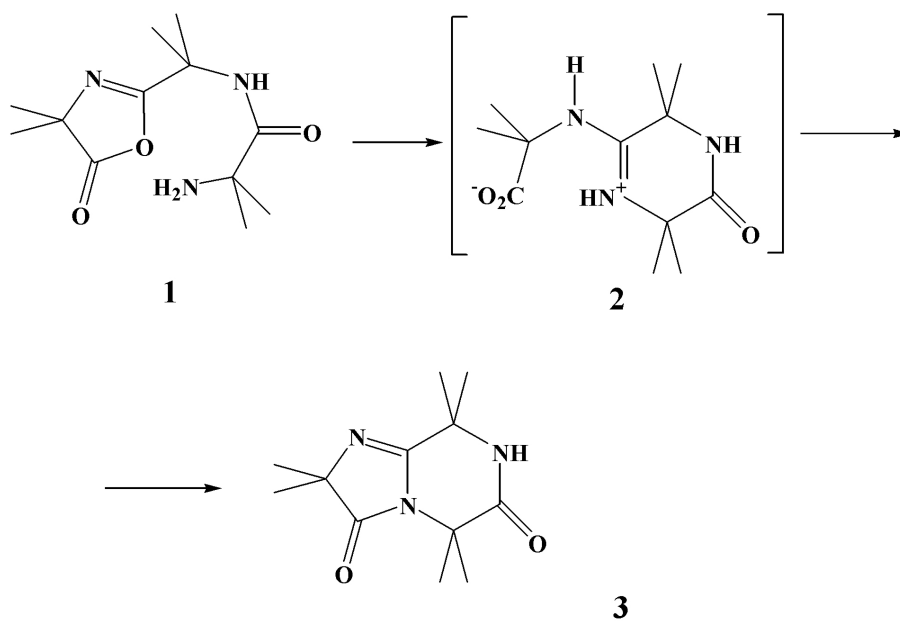
por ejemplo refs.[3,4]), sino que también derivó hacia aplicaciones en la industria farmacéutica. Para el último caso, los estudios sobre las imidazo[1,2-*a*]pirazinas han demostrado que éstas pueden poseer inusuales actividades farmacológicas, por ejemplo, revisar las patentes U.S. Pat. Nos. 4.507.294, 4.483.858, 4.376.772 y 4.242.344; la patente británica No. 2.132.203; y las patentes europeas Nos. 0.013.914, 0.113.236 y 0.154.494.

En términos generales no solamente las imidazo[1,2-*a*]pirazinas han llamado la atención por sus interesantes características estructurales, sino también sus derivados de los cuales se han encontrado compuestos con un amplio rango de aplicaciones médicas como antispasmódicos, relajantes uterinos, broncodilatadores y sedantes [5,6]. Interesantemente, también se ha encontrado [7] una equivalencia biológica entre las imidazo[4,5-*c*]piridinas con las imidazo[1,2-*a*]pirazinas y donde sus respectivos 2-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-derivados han demostrado ser notables agentes inotrópicos.

El número posible de métodos para la síntesis de esta clase de compuestos es muy vasto como para resumirlos, sin embargo, brevemente mencionamos dos de sus ejemplos: 1) la síntesis de Meuer et al. [8] donde se describe la formación de la 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazina por la acción del cloruro de tionilo, SOCl_2 , sobre la N-(β -hidroxietil)pirazina y 2) la síntesis de Slepukhin et al. [9] entre la sal de triioduro de 8-cloro-3-iodometil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-*a*]pirazinium con piperidina para dar por sustitución de los halógenos y aromatización del anillo

imidazol una mezcla del 8-(1-piperidinil)-3-(1-piperidinil)metilimidazo[1,2-*a*]pirazina y la 3-metil-8-(piperidinil)imidazo[1,2-*a*]pirazina.

Es de notar, sin embargo, que la posibilidad de la preparación de derivados directamente desde péptidos ha merecido un pobre interés. En este entorno el empleo de métodos para la formación directa de derivados de imidazo[1,2-*a*]pirazinas a partir de α -aminoácidos (o en su caso, desde péptidos) solamente reportan hasta la fecha la formación de menos de diez de estos compuestos por esta vía. Por ejemplo, la primera síntesis que describe la formación de derivados de imidazo[1,2-*a*]pirazinas a partir de péptidos (lineales) fue reportada por Jones et al. en el año de 1963 [10,11]. Según esta síntesis la oxazolona de la α -metilalanil- α -metilalanil- α -metilalanina (tripéptido de la α -metilalanina, o llamada también ácido α -aminoisobutírico, AIB) se isomeriza a temperatura ambiente en una solución de etilacetato resultando en una amidina la cual se cicla con gran facilidad para producir una imidazolona, y cuyo paso previo sugiere la formación de un ciclol [10]. Esta reacción ocurre vía el uso de fuertes agentes condensantes como PtCl_5 o SOCl_2 presumiblemente a través de la formación de una amidina monocíclica (1), según el esquema 1.1.



Esquema 1.1

La formación de imidazopirazinas derivadas de tetra y pentapéptidos de AIB también ha sido demostrada como factible [12-15] aunque con rendimientos más bajos (11–26 por ciento). No obstante, el uso de estos péptidos permite también la formación de imidazopirazinas tricíclicas, compuestos peculiares formados solamente bajo estas condiciones (ver Figura 2.1). La ciclización de ésteres activados de los tripéptidos de los aminoácidos glicina (Gly), alanina (Ala), Valina (Val) también ha sido investigada con cierto detalle [16-18] y se ha demostrado que los intermediarios son azacicloles que incorporan al grupo hidroxilo en el puente de los anillos. Es necesario enfatizar que las condiciones usadas en estas síntesis son igualmente condiciones fuertes de reacción por el hecho de usar agentes condensantes severos. En comparación, por ejemplo, es muy conocido que la formación de derivados peptídicos en fase acuosa sin estos agentes condensantes es desfavorable tanto cinética como termodinámicamente [19]. La sensibilidad a la hidrólisis así como una barrera de activación energéticamente muy alta inhiben la formación de estos productos.

Por otra parte, y tomando en cuenta el hecho que residuos de aminoácidos son las unidades estructurales principales de las imidazo[1,2-*a*]pirazinas, se ha sugerido [1] que estos compuestos en principio también podrían ser obtenidos a través de un mecanismo de ciclización intramolecular de aminoácidos (o sus derivados activados) vía la pirólisis de los mismos. De ocurrir lo último, el paso más crítico debe ser la formación de un dipéptido cíclico conocido como 2,5-dicetopirazinas, DKP, seguido por su dehidrociclización.

2.1.1. Formación por Pirólisis de Aminoácidos en la Fase Gaseosa

Aunque la pirólisis no es precisamente un método de síntesis, ya que este método simultáneamente llega a producir un gran número de productos de descomposición y por lo tanto no es el método más apropiado para la separación, caracterización y purificación de los mismos, la pirólisis analítica sí es considerada como una técnica para estudiar material orgánico desconocido que en muchos casos procede de un origen natural. Así, hoy en día las técnicas modernas utilizan a los métodos pirolíticos acoplados a cromatografía de gases y espectrometría de masas [20-22] permitiendo el análisis de sistemas muy complejos. La información estructural es entonces inferida sobre el diagnóstico de la ocurrencia de los compuestos analizados (marcadores) en el pirolisado vía el peso molecular de los iones separados. En particular, la pirólisis de aminoácidos es un tema de alto in-

terés debido a su notable relevancia en el campo de la salud [23-36].

Se ha determinado [24,30] que la hoja de tabaco puede contener al menos 20 α -aminoácidos los cuales por combustión pirolítica del cigarrillo i.e. temperaturas del orden de los 850 °C pueden ser degradados en grandes cantidades hasta moléculas con marcadas propiedades tóxicas como el ácido cianhídrico [31] o cancerígenas como el benceno y sus derivados [26,32]. Otros experimentos [25] también han reportado que la pirólisis a elevadas temperaturas e.g. mayores a los 850 °C de pequeños aminoácidos alifáticos produce casi en su totalidad gases simples, no obstante que su formación y rendimientos están determinados por mecanismos de reacción muy complejos.

Además, compuestos de alto peso molecular como los derivados de imidazo[4,5-*b*]piridinas también han sido detectados en muestras del humo de cigarrillo por Kanai et al. [33] y por Manabe et al. [34], y cuya presencia es atribuida a la degradación de aminoácidos presentes en la hoja del tabaco. Revisiones críticas [27-29] también han dado cuenta sobre la formación de una gran familia de aminas heterocíclicas, entre las cuales destacan las imidazo[4,5-*f*]quinolinas, imidazo[4,5-*f*]quinoxalinas e imidazo[4,5-*b*]piridinas como productos de los derivados pirolizados de los aminoácidos presentes en las carnes asadas, y cuyos blancos mutagéticos preferenciales según estudios en ratas y ratones [28,35] son las células del hígado, los vasos sanguíneos y pulmones. Finalmente, Chan et al. [36] realizaron la pirólisis de algunos α -aminoácidos alifáticos con temperaturas en el rango de 300–650 °C y han postulado que para la formación de compuestos policíclicos aromáticos es necesaria la formación primaria de heterociclos de bajo peso molecular los cuales actuarían como el material precursor.

Parecería entonces ser que el tipo de aminoácido y la temperatura empleada en los experimentos juegan un papel fundamental en la generación de los derivados pirolizados, por ello se han extendido los estudios a pequeños péptidos derivados de aminoácidos alifáticos con el afán de comprender en mejor forma las rutas pirolíticas. Para el caso de dipéptidos los resultados indican la formación de 2,5-dicetopiperazinas (DKP) [20-22] a través de un mecanismo de ciclización intramolecular de un dipéptido alifático. Finalmente, algunos aminoácidos, en particular aquellos con cadenas alquílicas, producen los correspondientes derivados del trimetilsilano (TMS) cuando estos se han pirolizado conjuntamente con agentes *activadores* como el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) [29]. Este punto es muy importante para el desarrollo de la presente tesis y la explicación

a una de sus hipótesis planteadas ya que la formación de los principales productos pirolizados aparecería como derivados silanoles en la forma de ésteres de aminoácidos formados en un mecanismo acoplado entre pirólisis y silación.

Por otro lado, la biogénesis ha sido relacionada con la formación abiótica de ciertos compuestos orgánicos mediante estudios sobre pirolizados de aminoácidos [37-39]; enfocados siempre en responder a preguntas fundamentales sobre el origen de la vida (véase, por ejemplo, Cap. 3 de la ref. [40]). No obstante que la biogénesis ha sido de interés en los más diversos ambientes geológicos involucrando volcanes, sistemas hidrotermales marinos, fuentes de metano, ríos subterráneos salinos, y otros cuerpos planetarios en el sistema solar, la pirólisis de aminoácidos es un fenómeno que solamente puede darse en la entrada de los meteoritos a la atmósfera terrestre.

En este marco, a preguntas cómo los aminoácidos habrían podido resistir la entrada a la atmósfera terrestre y beneficiar así la formación de material más complejo en la Tierra primitiva e.g. péptidos y proteínas, se han aproximado respuestas mediante estudios de la pirólisis de los mismos. Según Basiuk et al. [41] todo dependería sobre la capacidad de las biomoléculas para sobrevivir en regímenes de altas temperaturas. Se ha demostrado [41,42], sin embargo, que algunos aminoácidos simples, así como purinas y pirimidinas no se descomponen por completo (de hecho se ha medido su porcentaje de sobrevivencia en aprox. 1–10 por ciento) incluso sobre los regímenes de volatilización a 500 °C. Para el caso de los aminoácidos se conoce la formación de compuestos básicamente más estables conocidos como 2,5-dicetopiperazinas (DKP, para abreviar), amidinas bi y tríciclicas (imidazopirazinas) e hidantoinas (imidazolidine-2,4-diona) demostrando así la posibilidad para que los aminoácidos y ácidos nucleicos pudieran sobrevivir a temperaturas de cruce en la atmósfera, la cual pueden exceder los 10,000 °C [43].

De esta revisión se puede obtener una amplia visión sobre la pirólisis de aminoácidos y su papel central en los campos de la salud y la biogénesis. Sin embargo, la formación mecanística de los productos pirolizados es una materia que no se ha estudiado aún. Ya que claramente se infiere que la pirólisis conlleva una compleja red de reacciones químicas, es parte central de esta tesis el dar una aproximación mecanística a dos posibles rutas en reacciones pirolíticas de los aminoácidos glicina, Gly, y α -metilalanina (conocido también como el ácido α -metilisobutírico, AIB) dada su pobre comprensión.

2.1.2. Formación en la Presencia de Superficies Inorgánicas

De la sección anterior se puede apreciar que la explicación de los mecanismos de condensación de aminoácidos, así como la elongación de la cadena peptídica, tiene enorme importancia para la química prebiótica y el problema del origen de la vida. Durante las pasadas décadas fueron propuestos un gran número de posibles escenarios prebióticos. Por ejemplo, dada la abundancia de los metales catiónicos e.g. Na, Ca, Al y Fe en arcillas y océanos, la formación peptídica inducida por dichas sales fue sugerida como el mecanismo más simple y universal para producir péptidos desde aminoácidos [44].

En este entorno, la catálisis heterogénea sobre superficies minerales de arcillas, alúmina y sílice es la mejor vía práctica para explicar la elongación de la cadena peptídica bajo condiciones moderadas de temperatura [45]. No obstante, muchos estudios en esta área [46-57] se han enfocado también sobre el papel catalítico de las superficies de óxidos inorgánicos. De esta forma, sílice y alúmina puras son modelos como activadores y elongadores de péptidos [58]. En particular, los grupos silanol Si-OH y aluminol Al-OH han sido propuestos como los sitios activos de estas superficies capaces de reaccionar con aminoácidos para producir enlaces *activados* tipo éster X-O-R (donde X = Si ó Al; R = acilo de aminoácido) [59-61].

El papel fundamental de estas superficies no está aún esclarecido, principalmente en dos aspectos: 1) la formación de los *intermediarios activos* que entrarían en el proceso de la policondensación desde aminoácidos a péptidos y, 2) el comportamiento (o no) de la superficie inorgánica como un catalizador. No obstante, la incorporación de sílice (en principio un material inerte) no solamente ayuda en la producción de DKP, los cuales son los productos de la ciclodeshidratación intramolecular de aminoácidos, capaces de actuar como los agentes de acilación para las futuras elongaciones de la cadena peptídica, sino que también ofrece un espacio donde los aminoácidos pueden ser concentrados a través de las adsorciones físicas o químicas. En particular, el problema con la identificación de los intermediarios activos tipo éster no se ha concentrado en reconocerlos como estructuras químicamente activas, sino más bien en identificar si están o no unidas covalentemente a la superficie. Es bien conocido [62-64] que a diferencia de la formación de péptidos lineales, lo cual es favorable en ambientes con al menos una pequeña cantidad de agua, la formación de DKPs (péptidos cíclicos) sobre sílice

con un altísimo grado de deshidratación, producen rendimientos lo suficientemente altos para glicina, alanina, valina, leucina y prolina, en particular sobre la sublimación de éstos cerca de los 200 °C.

Otros productos que han sido identificados por su coloración amarilenta fueron extraídos (con cloroformo) desde la muestra pirolizada y su análisis preliminar por espectroscopia de masas reveló que su estructura efectivamente pertenece a las amidinas cíclicas; los rendimientos alcanzan el nivel porcentual [65]. Estos últimos resultados indican, a nuestro conocimiento, que la química de aminoácidos bajo condiciones de temperaturas de descomposición permanece muy incompleta. Análisis experimentales [63-64] a través del uso de técnicas acopladas de cromatografía de gases, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas (GC-FTIR-MS) han detectado amidinas BCA y TCA en los ensayos sobre la pirólisis de aminoácidos a 500 °C (sin catalizadores). Por otro lado, bajo la introducción de sílice en el sistema de la reacción y la reducción de la temperatura de sublimación de los aminoácidos hasta ca. 260 °C también se ha podido obtener BCAs con rendimientos en el rango del 1–10 por ciento [66]. No obstante, la única BCA que ha podido ser caracterizada (por difracción de rayos X) es la amidina cíclica derivada del aminoácido AIB [67].

En resumen, el proceso termodinámico (aparentemente muy común bajo las condiciones prebióticas) de la química de aminoácidos a distintos regímenes de temperaturas y en presencia de una superficie inorgánica, es capaz de formar péptidos monocíclicos e.g. DKP, así como amidinas bi y tricíclicas e.g. imidazopirazinas. Sin embargo, el mecanismo de formación de las amidinas bicíclicas, en particular de imidazo[1,2-*a*]pirazinas, es desconocido y, aunque se ha sugerido [65] inicialmente que la formación de estas amidinas sucedería a través de la N-acilación del péptido cíclico en una reacción bimolecular con un aminoácido, no está claro si este es el paso preponderante en el mecanismo de la reacción. Lo ambiguo de este mecanismo al no poder explicar la interacción inicial entre los aminoácidos y el ciclo DKP sugiere la realización de un estudio mecanístico teórico detallado y así considerar una herramienta útil más en la comprensión de los escenarios prebióticos de la química de aminoácidos [ver refs. 68-70].

2.2

La Química de los Nanotubos de Carbono

Aunque fulerenos y nanotubos de carbono (CNTs, por sus siglas del inglés) han sido los nanomateriales típicamente más usados para investigar potenciales nuevas aplicaciones en nanotecnología, muchas de éstas sobretodo enfocadas al campo de la nanoelectrónica, el interés en las moléculas de fulerenos (especialmente con el C_{60}) no ha sido tan sustancial en las expectativas para desarrollar verdaderos bloques constructores de esta tecnología. En efecto, la mayor parte del esfuerzo sobre la investigación en nanotecnología se ha enfocado sobre derivados de los CNTs debido esto principalmente a sus únicas características intrínsecas (ver capítulos relacionados con las propiedades de los CNTs, por ejemplo, en las refs. [71-74]).

La química de los CNT usualmente emplea técnicas comunes de la síntesis orgánica, las cuales pueden suceder ya sea en las paredes de los nanotubos como también en sus puntas o en el interior de la cavidad del tubo. Esta química básicamente puede dividirse en dos grandes grupos: (1) química por reacciones covalentes y, (2) química por reacciones no covalentes. Una clasificación más detallada, no obstante, divide a las reacciones covalentes en tres grandes subgrupos:

- Funcionalización de las paredes de los CNT empleando la química de las hojas de grafeno [71,75,76].
- Derivatización de las funcionalidades oxigenadas (principalmente grupos carboxílicos) formados en las puntas de los CNT, así como en sus paredes, como resultado de un tratamiento oxidativo con fuertes ácidos minerales [71,75-77], y
- Adición directa sobre las tapas cerradas y defectos en las paredes, los cuales proveen mayor reactividad al nanotubo [78,79].

Particularmente en la presente tesis, nos concentraremos en el segundo subgrupo de reacciones, es decir, en la derivatización química de los grupos funcionales oxidados presentes en las puntas de los CNTs [77]. Consecuentemente, es fácil de apreciar que los estudios teóricos sobre la química de los CNT dependerán del tipo de reacción química en estudio. Por ejemplo, la química sobre las paredes y las puntas cerradas de los CNTs es no ambigua al tipo de reacción, empero, el nanotubo seleccionado será crucial para el estudio teórico ya que éste

dependerá del diámetro del tubo seleccionado y en menor grado, pero no menos importante, de la longitud del mismo.

Aunque los métodos computacionales modernos pueden ayudar en el estudio de las propiedades físicas y químicas de los CNTs, cálculos relacionados con la termodinámica y los mecanismos de reacción son computacionalmente demandantes debido sobretodo el tamaño de estos agregados de carbono. Es de notar que incluso los métodos de la mecánica molecular (los cuales están basados en teorías clásicas y por lo tanto no toman en cuenta la estructura electrónica de los sistemas en estudio) no pueden estudiar a nanotubos con tamaños realísticos i.e. micras en longitud.

Tomando como base el principio que la reactividad química es local, una de las aproximaciones teóricas capaz de estudiar sistemas tan grandes como polipéptidos de alto peso molecular está basada en la combinación de los modelos de la mecánica cuántica (QM) y la mecánica molecular (MM). Estos métodos conocidos como métodos *híbridos* (QM:MM) usan esquemas de partición donde la sección física de interés (parte de la estructura química donde ocurre la transformación) es estudiada con métodos *ab initio* o con métodos de la teoría de funcionales de la densidad, DFT; el resto del tubo, el cual básicamente sirve para restringir la geometría del sistema incluso puede ser estudiada con métodos de la mecánica clásica. A la fecha, el método híbrido ONIOM (*Our N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) de dos o tres niveles, diseñado por Morokuma y colaboradores [80,81] ha sido ampliamente usado en los estudios sobre nanotubos de carbono [82]. Esta aproximación, donde las metodologías variacionales son principalmente usadas en cualquier combinación QM:MM, permite profundizar sobre la estructura química, reactividad y propiedades de los CNTs con mayor ligereza computacional en comparación a los métodos tradicionales (la descripción formal del método ONIOM puede revisarse en el Apéndice). Brevemente resumimos las principales reacciones químicas estudiadas por diversos autores con esta metodología.

2.2.1. Hidrogenación y Fluoración

El hidrógeno es el transportador de energía más ideal que puede haber en la naturaleza, no obstante, su uso está impedido por las dificultades en su almacenamiento y con ello en la seguridad. Se ha sugerido [75,76], que los nanotubos de puntas

abiertas pudieran servir para el propósito de almacenar H_2 así como otros gases. Estudios ONIOM sobre el particular han sido descritos por Bauschlicher [83,84] al nivel de teoría B3LYP/4-31G:UFF. Aunque también los métodos semiempíricos AM1 y CNDO fueron empleados en el nivel de teoría bajo, éstos generaron problemas de convergencia y no permitieron obtener la geometría de equilibrio de los puntos estacionarios.

Los nanotubos empleados fueron SWNT zigzag (10,0) -incluyendo 200 átomos de carbono de los cuales 24 se estudiaron con el nivel de teoría alto. La adición desde un átomo de hidrógeno hasta 220 átomos (100 por ciento de almacenaje para el nanotubo empleado) demostró que las reacciones son ligeramente exotérmicas, al menos para coberturas menores al 50 por ciento ya que sobre este nivel existe una deformación del cuerpo del nanotubo volviendo a los enlaces C-H más débiles y por lo mismo provocando una caída del porcentaje de almacenamiento. Por otro lado, se ha encontrado que la capacidad de almacenaje puede ser sustancialmente mejorada dopando a los SWNT, por ejemplo, con metales alcalinos. Así, Froudakis [85] realizó un estudio ONIOM B3LYP/6-31G(d):UFF empleando átomos de potasio y un modelo de nanotubo (5,5) compuesto de 150 átomos de carbono. Como resultados Froudakis resume que una transferencia de carga desde el metal alcalino al nanotubo polariza la molécula de H_2 . Así, esta interacción de carga inducida por dipolo gobierna la fisorción del gas sobre los complejos SWNT dopados con metales alcalinos y pudiera ser la responsable de los altos volúmenes de almacenamiento de hidrógeno. Por otro lado, una reacción cercanamente relacionada a la hidrogenación de los nanotubos de carbono es la fluorinación de los mismos. Este tema es de gran interés por muchas razones, entre ellas, la notable utilidad relacionada con el hecho que los nanotubos fluorados mejoran su pobre solubilidad alterando así las propiedades de conductividad y llevando a nuevas aplicaciones especialmente en el campo de la electrónica [86]. Estudios ONIOM [83] demuestran que a diferencia de la adición de hidrógeno, la adición de un átomo de flúor favorece la adición de un nuevo átomo y así subsecuentemente llevando a nanotubos mucho más estables.

2.2.2. Oxidación

Las propiedades electrónicas de los CNTs e.g. resistencia eléctrica, potencia termoeléctrica, densidad de estados, etc., son muy sensibles a la presencia de oxígeno. La abundancia de este gas en el ambiente y su inevitable interacción

como agente oxidante ha hecho que muchos estudios teóricos se enfoquen en este particular problema. La fisisorción y quimisorción de O_2 en las paredes externas e internas de los nanotubos modelos SWNT metálico (9,0) y semiconductor (10,0) han sido estudiadas por Ricca et al. [86,87] al nivel de teoría ONIOM MP2:UFF (MP2 en conjunto con algunas bases triple zeta más funciones de difusión acopladas). Como resultados de estos estudios se extraen la siguientes conclusiones: (i) La fisisorción del estado triplete de O_2 para el nanotubo (9,0) es favorable fuera y dentro de la cavidad del nanotubo con energías de interacción de $2.28 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $2.46 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente; (ii) la quimisorción del estado singulete de O_2 ocurre preferentemente sobre un doble enlace y es favorable por alrededor de 20 kcal mol^{-1} , sin embargo, tiene que atravesar una barrera de $64.56 \text{ kcal mol}^{-1}$ lo que implicaría que este proceso no ocurre a temperatura ambiente; conclusiones similares se derivan de los análisis para el nanotubo (10,0). Finalmente, para ambos casos, los gap HOMO-LUMO no se ven afectados por la adsorción del O_2 .

2.2.3. Adición de Nitrógeno

La adición de varias especies de nitrógeno es importante por el hecho que sistemas basados en CNTs pueden servir como sensores químicos, especialmente para gases que contienen nitrógeno. Aunque se ha estudiado teóricamente la interacción entre SWNT y algunas moléculas como NH , NH_2 , etc., nosotros referimos solamente el caso particular del NO_2 por considerarlo de importancia en la racionalización de las conductas sensoriales con los procesos de deposición. Valentini et al. [88] reportaron un estudio combinado teórico-experimental sobre los procesos de fisisorción y quimisorción de NO_2 empleando un modelo SWNT (9,0) de puntas cerradas. El nanotubo incluye 222 átomos de carbono, de los cuales se seleccionaron entre 16 y 30 átomos para estudiarlos con el nivel de teoría alto (el método empleado fue el ONIOM B3LYP/6-31G(d):UFF). El proceso de quimisorción de NO_2 sobre el nanotubo modelo produce una especie estable con una distancia C–N de 1.67 \AA y una transferencia de carga desde el nanotubo al gas de 0.22-e . No obstante, una revisión a la energía de enlace indica que el proceso es endotérmico por ca. 21 kcal mol^{-1} , sugiriendo a la vez una barrera de activación demasiado alta. Por ello los autores también analizaron la interacción de NO_2 sobre los defectos Stone-Wales (par heptagonal-pentagonal) de los nanotubos de carbono observando que la fisisorción de NO_2 sobre estos defectos ocurre muy débilmente ($0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$). No obstante, el proceso químico aunque también es

endotérmico, sólo presenta una energía de desestabilización de 8 kcal mol^{-1} indicando que la quimisorción es favorecida por la presencia de los defectos (en las puntas o paredes de los CNT) y por lo tanto, los CNTs pueden dar señal de activación sensorial sobre el NO_2 .

2.2.4. Reacciones diversas

Las especies CH_2 y SiH_2 en los nanotubos modelos SWNT (5,5) han sido revisadas por Chen et al. [89]. Por otra parte, Lue et al. [90] han estudiado la termodinámica de la reacción de adición [2+1] de CCl_2 , SiH_2 , germileno GeH_2 y oxicarbonilnitreno $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{N}$ sobre los nanotubos modelos armchair (5,5) con el nivel de teoría ONIOM B3LYP/6-31G(d):AM1. Las mismas reacciones han sido posteriormente estudiadas por Chu y Su [91] usando en el mismo nanotubo modelo (5,5) empero con el uso del método ONIOM B3LYP/6-311G(d):PM3. La cicloadición Diels-Alder de dienos conjugados también ha sido estudiada en un nanotubo modelo $\text{C}_{130}\text{H}_{20}$ usando el método ONIOM B3LYP/6-31G(d):AM1 [92]. Finalmente, la quimisorción de acetona sobre un nanotubo modelo zigzag (9,0) ($\text{C}_{108}\text{H}_{18}$) fue estudiada con el método ONIOM empleando el nivel de teoría PW91-/3-21G:PM3 [93].

2.2.5. Amidación directa

Los casos anteriormente considerados han ejemplificado la química de los nanotubos de carbono prístinos i.e. ninguna modificación química sobre ellos, no obstante, la altísima posibilidad de que estos agregados pudieran tener defectos pentagonales o heptagonales, vacancias de átomos, etc., conlleva a revisar nuevamente los modelos empleados. En un sentido amplio, la química de los CNT es la química *per se* de los enlaces carbono-carbono sean estos sencillos, dobles, o una mezcla de ambos i.e. hibridación mixta $\text{sp}^{2+1}\text{sp}^{3-1}$. En esta forma, estudios particulares de la química de los CNT oxidados implican muchas incertidumbres, especialmente las relacionadas con la distribución de las funcionalidades oxidadas sobre el bulto del nanotubo -recordando que la solubilización y separación de diferentes quiralidades de CNTs es una meta en la investigación desde su descubrimiento. Como se ha mencionado, los CNTs poseen únicas propiedades que buscan ser aplicadas principalmente en nanotecnología, no obstante, los actuales *vicus tuscus* procesos físicos de producción, no pueden específicamente producir a

un isómero en particular. Así, surge la necesidad de primeramente solubilizarlos (en el disolvente más conveniente) lo cual conlleva una forzosa oxidación química.

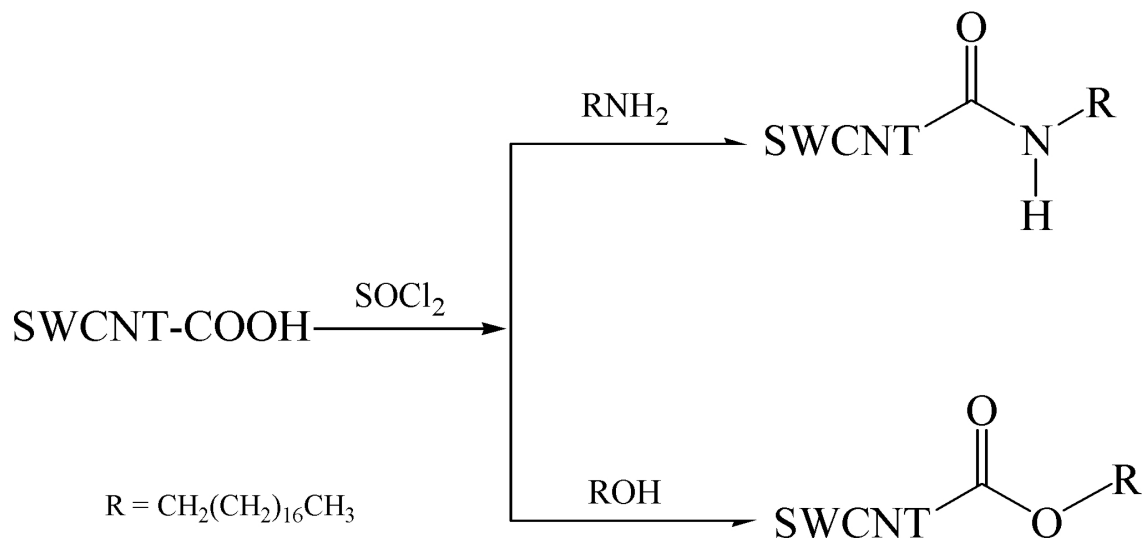
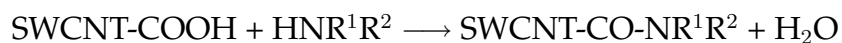


Fig. 2.2: Rutas químicas más comunes para funcionalizar nanotubos de carbono, a saber, aminación y esterificación en disolución y con el uso de fuertes agentes de activación como el cloruro de tionilo, SOCl_2 .

El primer paso para ello es la oxidación de los nanotubos prístinos con fuertes agentes oxidantes; una vez oxidados se procede a realizar reacciones de derivatización química (o llamada también funcionalización química). Normalmente, la funcionalización covalente sobre los grupos oxidados carboxílicos ubicados en las puntas abiertas o en sitios donde existen defectos se ha llevado a cabo con aminas de peso molecular elevado [94-97], siendo esta reacción la experimentalmente más explorada sobre los nanotubos oxidados (ver las refs. [71,75-77]).

Es de notar que bajo condiciones normales los grupos carboxílicos no son reactivos por sí mismos, se requiere entonces de una activación química externa que convencionalmente usa cloruro de tionilo, SOCl_2 (ver Figura 2.2). Aunque la reacción es eficiente, el uso no obstante de SOCl_2 como un agente que activa la reacción, genera una reacción ambientalmente no limpia. Así, como una aproximación a la activación química, la activación térmica [98] a temperaturas en el rango de los 150–170 °C puede ser experimentalmente desarrollada acorde a la

siguiente reacción:



donde $\text{R}^1 = \text{H}$ ó Alq , y $\text{R}^2 = \text{Alq}$.

Por ejemplo, con el objeto de verificar la amidación de nonilamina sobre fragmentos de nanotubos modelos armchair (5,5) y zigzag (10,0) esta reacción fue estudiada teóricamente por Basiuk et al. [98,99] en los niveles de teoría ONIOM B3LYP/4-31G:UFF [98] y B3LYP/6-31G(d):UFF [99]. Como conclusiones más relevantes se pronosticó una mayor reactividad en el isómero armchair, aunque claro, estos resultados no pueden ser generalizados principalmente debido al modelo físico empleado, el cual solamente se restringió a un anillo aromático con un grupo funcional ácido.

2.2.6. Esterificación

El único estudio sobre la esterificación de nanotubos oxidados fue realizado experimentalmente por el grupo de Haddon [95]. De acuerdo a los resultados extraídos, principalmente por espectroscopía IR, este grupo propone que el porcentaje en peso de los nanotubos funcionalizados es alrededor de 30 ± 10 por ciento. Sin embargo, creemos que contrario a una alta contribución de los grupos modificados, y por efectos de impedimento estérico, en su lugar debe haber una baja distribución en comparación con la masa total de los nanotubos -tomando en cuenta que el experimento se hizo con nanotubos MWCT. Además, sobre la base molar la concentración de los grupos ácidos se encuentran en un bajísimo rango ca. 5–7 por ciento para SWNT cortos [100,101] y más aún, la considerable no uniformidad de una estructura oxidada en nanotubos es otra razón para excluir las conclusiones derivadas de los mencionados espectros (ver ref. [102]).

Capítulo 3

Objetivos

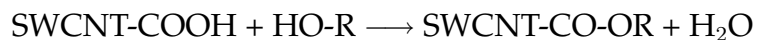
1. Mecanismos de formación de derivados cíclicos de α -aminoácidos: Imidazo[1,2-*a*]pirazinas

- Estudiar teóricamente las reacciones de formación de las imidazopirazinas derivadas de glicina y α -metilalanina en la fase gaseosa y en la presencia de una superficie modelo de sílice. Determinar los mecanismos de reacción para las reacciones en estudio.
- Establecer mediante criterios cuánticos y termodinámicos cada uno de los pasos determinantes en la formación de las amidinas bicíclicas.
- Determinar el efecto de la sílice en la formación de los primeros precursores de las imidazopirazinas, y respecto a la formación de los mismos sin la presencia de la superficie, calcular las diferencias en las barreras de activación.
- Establecer criterios que califiquen si la sílice se comporta o no como un catalizador.
- Describir la utilidad del método ONIOM en la elucidación de los mecanismos de reacción en la presencia de sílice.

2. Reacciones químicas de esterificación en los nanotubos de carbono armchair (9,9) y zigzag (16,0)

- Generar modelos de nanotubos de carbono de capa simple oxidados.

- Estudiar teóricamente las reacciones de formación de los ésteres de nanotubos de carbono de capa simple oxidados con metanol y etanol. La reacción en general está descrita de acuerdo a



donde $\text{R} = \text{CH}_3$ ó CH_2CH_3 .

- Comparar el suceso de estas reacciones entre los dos isómeros armchair (9,9) y zigzag (16,0) de nanotubos de capa simple, y de esto inferir el isomero es más reactivo para la reacción de esterificación.
 - Describir la utilidad del método ONIOM en la elucidación de los mecanismos de reacción con nanocompuestos de carbono.
-

Capítulo 4

Metodología

El potencial semiempírico AM1 [103], el método *ab initio* Hartree-Fock y los potenciales DFT híbrido GGA B3LYP [104] y meta híbrido GGA MPWB1K fueron empleados para estudiar los puntos estacionarios mínimos y máximos (locales) en la hipersuperficie de energía potencial para una reacción en particular. Todas las geometrías moleculares representativas de cada uno de los puntos estacionarios fueron verificadas a través de cálculos de frecuencias vibracionales [105]. Los niveles de teoría fueron ajustados con los conjuntos bases STO-3G [106], 3-21G [107], 6-31G(d) [108] y 6-311+G(d,p) [109].

La aproximación ONIOM de dos niveles (ONIOM2, para acortar) [80,81] es empleada como un referente de los métodos IMOMO [110] (ver Apéndice). El método ONIOM es nativo de los paquetes de programas de química cuántica *Gaussian* [115], el cual fue usado en todos los cómputos. Todos los niveles de teoría en la aproximación ONIOM2 se ajustaron utilizando la combinación entre uno de los potencial semiempírico, *ab initio*, o DFT, con los campos de fuerza universales UFF [111].

Una instrucción para efectuar un cálculo ONIOM2 en Gaussian03 puede ser escrita en cualquier editor de texto e.g. Notepad. Así, las líneas de comando que ordenarían la ejecución de un cálculo para localizar un estado de transición puede ser la siguiente:

```
% chk=TS1
% NoSave
% mem=1000mb
% nproc=4
# opt=(calcall,ts,maxcycle=1000,gdiis) pop=(nbo,savenbo)
geom=connectivity oniom=(b3lyp/6-31g(d):uff)
```

La primera línea especifica el nombre de un archivo e.g. TS1.chk el cual almacenará los datos que pudieran servir para un cálculo posterior. Si éste archivo no es necesario entonces la segunda línea *NoSave* ordena que el archivo TS1.chk sea borrado al término del cálculo. Entonces, las dos líneas siguientes especifican la cantidad de memoria RAM que será empleada en cada uno de los procesadores empleados.

El trabajo será especificado por la línea precedida por el símbolo # que para el ejemplo es una optimización (*opt*) de la estructura en un punto estacionario silla (*ts*). Dicho punto será corroborado como un estado estacionario a través de un segundo trabajo que consiste en el cómputo de las frecuencias vibracionales de la estructura optimizada que para el caso de estados de transición, solamente una frecuencia deberá tener un valor negativo. Para esto, el comando *calcall* especifica que se evalúen tanto las primeras como las segundas derivadas analíticas en cada paso SCF y como se observa, el comando *maxcycle* indica el número máximo de iteraciones. De no encontrarse la autoconsistencia en e.g. 1000 pasos SCF, el programa abortará al cálculo. Además, se empleará el método numérico de optimización *gdiis*, el cual es recomendado para el estudio en sistemas moleculares grandes e.g. nanotubos, superficies, etc., o cuando los mínimos en la superficie de energía son no profundos e.g. $\leq 1 \text{ kcal mol}^{-1}$. Este método emplea una biblioteca de minimización que aplica el algoritmo de Berny (ver ref. [113]) para encontrar la autoconsistencia.

El método GDIIS (ver ref. [114]) demanda mucho recurso de cómputo y usualmente se emplea cuando no se tiene una primera aproximación a la hipersuperficie de energía potencial. No obstante, para un pequeño número de cálculos éste algoritmo no pudo llegar a la autoconsistencia (especialmente en los estudios con nanotubos), por lo cual empleamos una función racional de optimización, RFO, el cual es un método numérico de minimización tipo Newton (ver ref. [120]). Para su empleo solamente se debe borrar la instrucción *gdiis* dentro del comando *opt*.

La instrucción *pop* realiza un análisis de la población electrónica en cada uno de los orbitales de los átomos del sistema. En particular, éste análisis se realiza en Gaussian03 con el subprograma NBO Version 3.1 (ver ref. [116]) y el trabajo será salvado por la instrucción *savenbo*. Por otra parte, la instrucción *geom* indica que la numeración de los átomos especificados posteriormente sea leída mediante su conectividad (*connectivity*) en donde están especificados los órdenes de enlace.

Finalmente, la instrucción *oniom* está indicando que se ha dividido el cálculo total en dos partes, la primera e.g. b3lyp/6-31G(d) es el nivel alto de teoría que estudiará la parte más crucial del sistema y precede por un símbolo : al segundo nivel de teoría empleado e.g. uff, el cual se empleará sobre la parte del sistema químico restante.

Para el empleo del funcional MPWB1K, la instrucción necesaria es la siguiente:
mpwb95/6-31g(d) IOp(3/76 = 0560004400)

En total se consideraron a siete criterios para establecer que la autoconsistencia del proceso haya llegado a una óptima convergencia. A continuación se enuncian los criterios límites considerados:

1. Constantes de fuerza DFT (nivel alto): 0.00045 Ha/Bohr ($\approx 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}/\text{Å}$)
2. Valor medio cuadrático en las fuerzas: 0.0003 Ha/Bohr ($\approx 0.4 \text{ kcal mol}^{-1}/\text{Å}$)
3. Desplazamiento: 0.0018 Bohr ($\approx 1 \times 10^{-3} \text{ Å}$)
4. Valor medio cuadrático de los desplazamientos: 0.0012 Bohr ($\approx 6 \times 10^{-4} \text{ Å}$)
5. Constantes de fuerza MM (nivel bajo): 0.000045 Ha/Bohr ($\approx 0.05 \text{ kcal mol}^{-1}/\text{Å}$)
6. Valor medio cuadrático en las fuerzas: 0.0003 Ha/Bohr ($\approx 0.04 \text{ kcal mol}^{-1}/\text{Å}$)
7. Cambio en la energía total: 1×10^{-10} hartrees ($\approx 6 \times 10^{-8} \text{ kcal mol}^{-1}$).

Sobre el proceso SCF en la aproximación ONIOM empleamos microiteraciones [112] para optimizar la región MM en cada paso de optimización en la región QM. Debido a que el método ONIOM empotra dos o tres capas una con otra, y dada nuestra selección QM:MM las microiteraciones quieren decir que el empotramiento electrónico (dada la capa QM) incorporará cargas parciales sobre la región MM en el Hamiltoniano. De acuerdo a los autores (ver ref. [133]) esta técnica permite una mejor descripción de la interacción entre las regiones QM y MM permitiéndolo además que la función de onda QM sea polarizada (dada la presencia del resto del sistema). En este procedimiento el cálculo tomará en cuenta el acoplamiento entre los átomos de la capa MM usando coordenadas cartesianas, y el acoplamiento entre los átomos QM y MM usando coordenadas internas redundantes.

Finalmente, los modelos físicos se contruyeron con el visualizador GaussView, y para el caso de los nanotubos, éstos se contruyeron a partir de una hoja de grafito que fue enrollada y optimizada por el método UFF de mecánica molecular.

■ Modelo para una superficie de sílice

Hemos empleado un modelo de sílice propuesto anteriormente por Sauer et al. (ver ref. [121]). Este modelo tipo caja perteneciente a la clase de los hidridosilasesquioxanos, los cuales llevan un grupo hidroxilo para representar el grupo silanol, Si–OH, aislado en la superficie. La conveniencia de este agregado molecular, en particular del $\text{H}_7\text{Si}_8\text{O}_{12}\text{–OH}$ (ver Fig. 5.7) fue posteriormente comprobada por Ugliengo et al. en términos de análisis vibracionales [122], desplazamiento químico isotrópico NMR [123] e interacción física con una molécula de NH_3 [124]. Además, los esquemas híbridos computacionales e.g. ONIOM, los cuales no requieren de un tratamiento total *ab initio* (o en su defecto DFT), pueden ser adoptados para modelar fragmentos grandes o chicos de este material silíceo. En esta parte del estudio, solamente el fragmento $\text{O}_3\text{Si–OH}$ fue seleccionado para ser descrito con algún nivel alto de teoría.

■ Modelos para nanotubos de carbono oxidados armchair (9,9) y zigzag (16,0)

Como se explicará en los Resultados, encontramos problemas de autoconsistencia. Estos problemas se observaron principalmente por el modelo del nanotubo empleado, que para el caso fue uno de quiralidad (10,10), y por lo cual dicho modelo fue descartado para el estudio. Así, hemos propuesto tres modelos, cada uno de los cuales presentan diferentes distribuciones de grupos funcionales oxidados en sus puntas, siendo éstos los grupos –(COOH)H_5 , –(COOH)OH(=O)_4 y $\text{–(COOH)}_3\text{(OH)}_3$ de aquí en adelante referidos en el texto como los modelos I, II y III, respectivamente (ver Fig. 5.17). De la figura se podrá apreciar que los seis anillos aromáticos vecinos entre sí y sus respectivas funcionalidades oxidadas resaltan sobre el resto del tubo. Así, ésta región del sistema total es descrita con algún nivel alto de teoría e.g. AM1, HF ó DFT y el resto del bulto del nanotubo es descrito con los campos de fuerza universales UFF. Existen referencias (ver por ejemplo, las refs. [75,83,84]) donde claramente se demuestra que el método UFF sirve para este tipo de estudios. Sin embargo, es evidente la aplicabilidad de este potencial dada sus ventajas respecto al tiempo en el cómputo, en comparación directa con métodos más caros, por ejemplo, ONIOM2 B3LYP:AM1.

Dichos cálculos se corrieron en un cluster Linux de doce procesadores Pentium 4 Hyper-Threading a 3.2 GHz en un sistema operativo de trabajo Rocks 4.1.

Capítulo 5

Resultados y Discusión

5.1

Estudio Teórico de los Mecanismos de Formación de Derivados Cíclicos de α -Aminoácidos: Imidazo[1,2-*a*]pirazinas

COMO SE HA EXPLICADO EN LA METODOLOGÍA, nosotros empleamos la teoría de funcionales de la densidad (DFT, en sus siglas en inglés) para el presente estudio. En particular, el funcional híbrido B3LYP es empleado, mientras que el funcional MPWB1K es utilizado solamente para una comparación en las energías. Además, cálculos de punto simple MP2 en geometrías B3LYP fueron realizados con el objeto de observar si existe algún cambio en las energías relativas calculadas por B3LYP.

En su origen, Becke [117] demuestra las ventajas que presenta una mezcla entre las teorías Hartree-Fock (HF) con DFT, siendo entre todas la más obvia el tratamiento exacto del intercambio (vía HF) con la incorporación de la correlación (vía DFT) mediante una aproximación numérica a la correlación del gas de electrones, y sin demandar por ello, costos computacionales exagerados como por ejemplo en su caso lo hacen los métodos post-HF. Aunque la construcción del funcional híbrido B3LYP carece de formalismo en su versión original [104c] y donde los coeficientes del ajuste son tomados desde correcciones empíricas para el funcional híbrido B3PW91[118], no obstante, este funcional (ver Ec. 5.1) ha demostrado largamente su capacidad de predicción en diferentes estudios de la química cuántica siempre y cuando un conjunto base adecuado sea también empleado.

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_X^{LSDA} + a_0E_X^{HF} + a_X\Delta E_X^{B88} + E_C^{LYP} + (1 - a_C)E_C^{VWN} \quad (5.1)$$

donde $a_0 = 0.2$, $a_X = 0.72$, y $a_C = 0.81$.

Por esto, y previamente a la realización del presente estudio, hemos analizado el efecto del conjunto base con una serie de funcionales híbridos e.g. B3LYP, B3P86 y B3PW91 en el cómputo de las frecuencias vibracionales armónicas para la amidina bicíclica 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona derivada de glicina [119]. En este estudio, entre los tres funcionales probados, no se observaron ni diferencias en los números de onda (siempre menores a las diez unidades) ni diferencias para las intensidades de las bandas de absorción calculadas. Sin embargo, el efecto del conjunto base sobre los parámetros mencionados, y empleando el funcional B3LYP, es muy sensible al empleo de los conjuntos bases menores a la base 6-31G(d) (ver Fig. 5.1). Así, con estos antecedentes, hemos ajustado nuestro nivel de teoría al nivel B3LYP/6-31G(d).

El tema de este capítulo trata entonces con la obtención en fase gaseosa vía la pirólisis de aminoácidos, y en la presencia de una superficie modelo de sílice de derivados de imidazo[1,2-*a*]pirazinas. En particular, los compuestos ha estudiarse son la 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona (derivada de glicina) y al compuesto derivado del ácido α -aminoisobutírico (AIB), la 2,2,5,5,8,8-hexametil-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona. Además, la formación de estos compuestos también requeriría de la presencia de los péptidos cíclicos de la 2,5-dicetopiperazinas (DKP, en sus siglás en inglés) formados principalmente en la pirólisis de aminoácidos, tal como se mencionó en los Antecedentes.

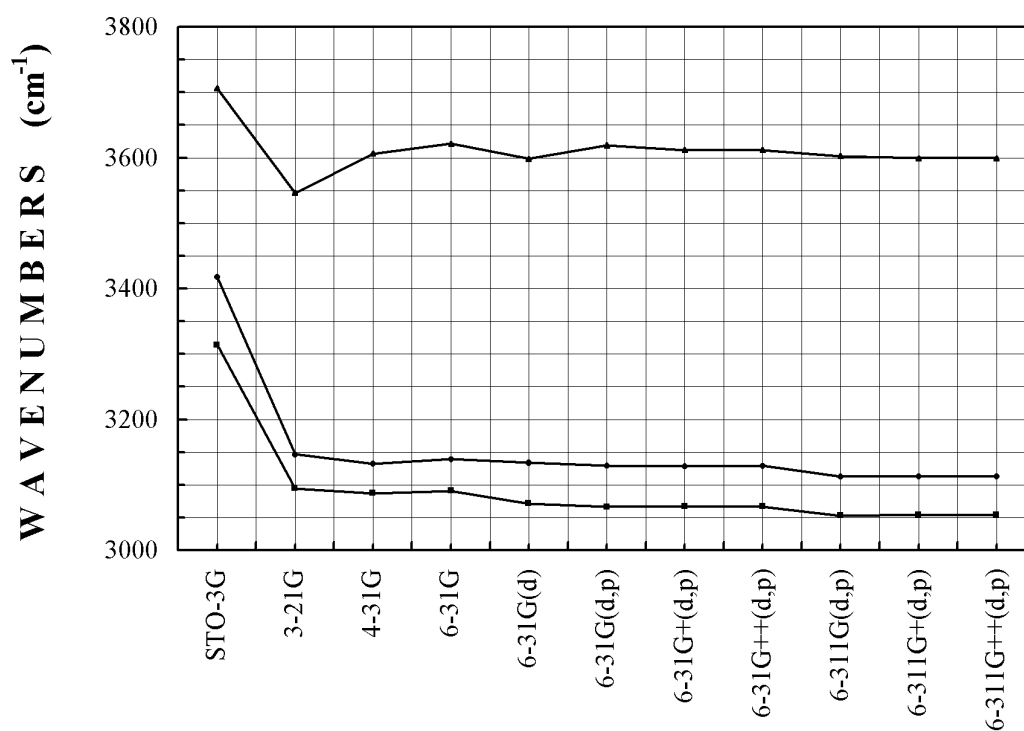


Fig. 5.1: Efecto del conjunto base sobre algunas frecuencias fundamentales seleccionadas (frecuencias no escaladas para los modos vibracionales seleccionados) en el espectro de IR calculado para la amidina bicíclica 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona usando el potencial híbrido B3LYP.

5.1.1. Formación de Amidinas Bicíclicas Derivadas de Glicina

Para estudiar los mecanismos de formación en fase gaseosa de las amidinas bicíclicas (BCA) derivadas del α -aminoácido glicina (Gly) tanto en la fase gaseosa como en la presencia de un agregado de SiO_2 se realizaron estudios teóricos con el uso de métodos de la química cuántica computacional. En particular, los métodos AM1, B3LYP/3-21G, B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31G(d)//MP2/6-31G(d) y MPWB1K/6-31G(d) fueron empleados. Las energías calculadas (en kcal mol^{-1} ; relativas al nivel de los aminoácidos y DKP reactantes por separado) en las geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para las reacciones de Gly se indican en la Tabla 5.1. El perfil total de la reacción se indica en la Figura 5.2 (se indican solamente los valores de las energías calculados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)).

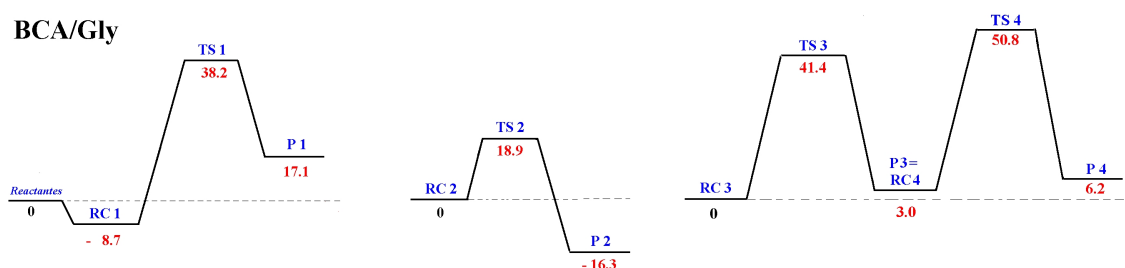
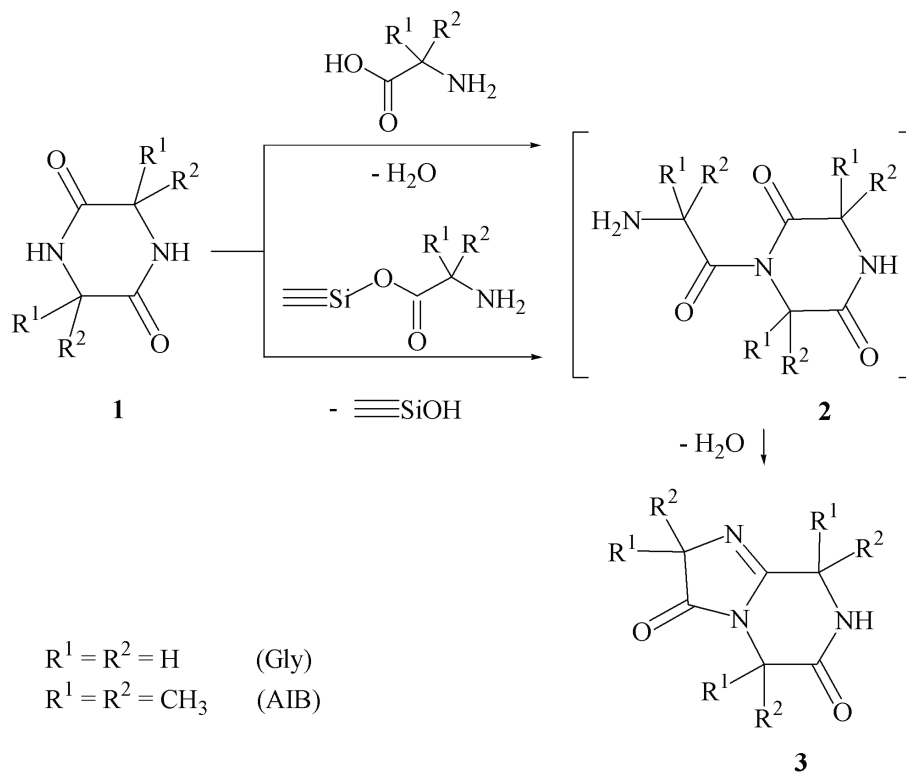


Fig. 5.2: Perfil total de las energías relativas (en kcal mol^{-1}) para la formación de los derivados BCA de Gly: la secuencia de la reacción en fase gaseosa está indicada para el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

Para empezar con la discusión de los resultados es necesario que se recuerde la principal hipótesis planteada en este estudio. De acuerdo al esquema 5.1, se ha propuesto [65] que la formación de imidazopirazinas a partir de un péptido cíclico (ver compuesto **1**) más un α -aminoácido era una reacción con un sólo paso principal i.e. que la reacción pase solamente a través de un estado de transición. Este estado, incluiría la N-acilación del núcleo de la DKP (ver compuesto **2**).



Esquema 5.1

No obstante, en la Figura 5.2 se muestra el perfil total encontrado para la reacción de formación de la amidina 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona (3, R = H), siendo evidente que la formación de esta imidazopirazina requiere de cuatro pasos totales i.e. pasar por cuatro estados de transición principales. En lo que sigue de esta sección relatamos cada uno de estos pasos por separado. El primer paso es discutido primeramente en los términos concernientes a la fase gaseosa seguido por el proceso en la presencia de una superficie modelo de sílice; lo último para responder a la segunda hipótesis planteada, es decir, para conocer el efecto catalítico (o no) de la superficie de SiO₂ sobre la presente reacción.

■ Paso 1: O-acilación del núcleo de DKP

En la figura 5.3 están representados los puntos estacionarios i.e. complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, encontrados así como su posición relativa en el perfil de la superficie de energía potencial (energías en kcal mol⁻¹; ver también Tabla 5.1) para el primer paso en la reacción de formación de imidazopirazinas: la O-acilación del núcleo de DKP.

Como se puede observar desde las geometrías de los complejos, los puentes de hidrógeno (distancias en Å) juegan un papel importante en estos puntos estacionarios. Por ejemplo, en el complejo de reacción, RC1 (Figura 5.3), el grupo carboxílico de la molécula de Gly está coordinado al grupo imido en la molécula de DKP, y donde los grupos se enlazan formando dos puentes de hidrógeno en una geometría tipo anillo de seis miembros. Así, mientras el puente OH...O tiene una separación de 1.777 Å, el puente NH...O es notablemente más largo en ca. 0.4 Å (2.163 Å). Al mismo tiempo, los enlaces O–H de Gly y N–H de DKP solamente ven ligeramente incrementados su longitud respecto a las distancias calculadas en las moléculas aisladas, éstos por 0.022 y 0.004 Å, respectivamente.

Además de analizar las distancias interatómicas relacionadas con los puentes de hidrógeno y sus energías de formación correspondientes, las frecuencias vibracionales de estiramiento de los enlaces X–H (X = O, N) de las moléculas donadoras del protón también fueron estudiadas. Así, las frecuencias armónicas vibracionales no escaladas de los modos normales de los estiramiento O–H y N–H (calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)) para el complejo RC1 de Gly son 3282 y 3534 cm⁻¹, respectivamente.

Como ya se mencionó, nosotros previamente estudiamos el efecto del conjunto base en los cálculos B3LYP de las frecuencias vibracionales armónicas para los derivados bicíclicos BCA y tricíclicos TCA de glicina, en particular para la 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona (**3**, R = H; ver esquema 5.1) y ninguna conveniencia en la precisión para el cómputo de las frecuencias en un conjunto base superior al 6-31G(d) fue encontrada [119]. Para el último caso, los modos de estiramiento N–H fueron observados a 3598 cm⁻¹. Así, el enlazamiento de H en los complejos RC1 de Gly decrecen la frecuencia ν_{NH} en 64 cm⁻¹.

Tab. 5.1: Energías (en kcal mol⁻¹; relativas a los niveles de los reactantes) calculadas en la fase gaseosa y en la presencia de sílice (valores entre corchetes)^a para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, en la formación de 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona, la cual es una BCA derivada de una molécula de **Gly** (**3**; R = H; esquema 5.1) y una molécula de la dicetopiperacina relacionada, DKP.

2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina-3,6-diona					
	AM1	B3LYP 3-21G	B3LYP 6-31G(d)	B3LYP//MP2 6-31G(d)	MPWB1K 6-31G(d)
RC1	-4.9	-21.0	-8.7	-9.2	-9.0
	[1.8]	[-9.8]	[1.7]	[-1.1]	[-]
TS1	53.8	20.8	38.2	35.8	41.8
	[76.0]	[21.4]	[39.5]	[36.1]	[-]
P1(+H2O)	15.6	-15.3	17.1	13.0	16.0
	[35.0]	[13.4]	[20.4]	[14.8]	[-]
RC2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TS2	52.5	12.9	18.9	17.1	22.7
P2	-9.6	-23.4	-16.3	-19.0	-17.9
RC3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TS3	65.5	34.1	41.4	37.8	38.2
P3=RC4	12.6	1.3	3.0	-22.2	-4.0
TS4	78.8	46.9	50.8	53.0	52.5
P4	13.7	14.4	6.2	3.1	5.6

^a Las reacciones en fase gaseosa fueron estudiadas con los niveles de teoría AM1, B3LYP/3-21G, B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31G(d) // MP2/6-31G(d) y MPWB1K/6-31G(d). Así, las energías relativas fueron calculadas con respecto a la energía de los correspondientes complejos de reacción de acuerdo a la siguiente fórmula: $\Delta E_x = E_x - E_{RCi}$ ($i = 2 - 3$), donde E es la energía absoluta; x es TS ó P; los RC $_i$ son los complejos de reacción. Las energías relativas calculadas para el paso uno, el cual es una reacción bimolecular, fueron calculadas con la siguiente fórmula: $\Delta E_x = E_x - (E_A + E_{DKP})$ donde E es la energía absoluta; x es RC1, TS1 o P1; A es Gly, o el éster de sílice.

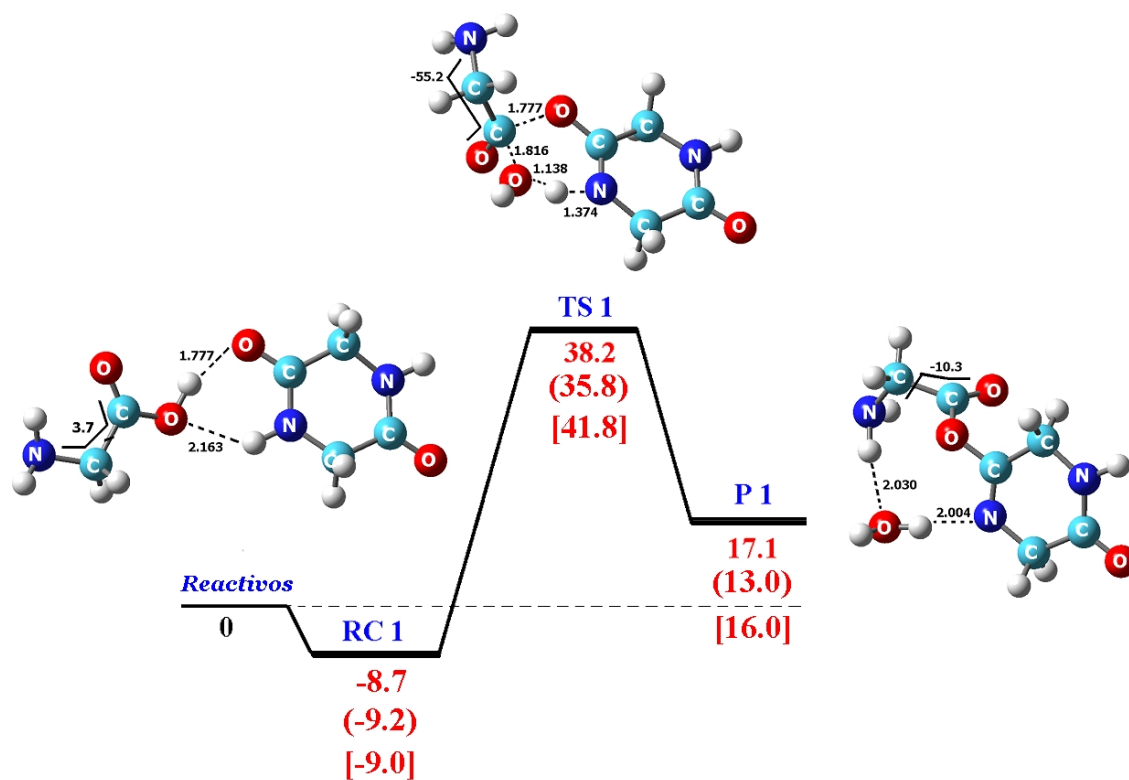


Fig. 5.3: **Paso 1.** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, para la formación en fase gaseosa del producto O-acilado de DKP derivada de Gly. Se indican las energías (en kcal mol⁻¹) relativas a los reactivos por separado y calculadas en los niveles de teoría B3LYP, B3LYP//MP2 (valores entre paréntesis) y MPWB1K (valores entre corchetes) empleando el conjunto base 6-31G(d). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms) y los ángulos diedrales (en grados) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

Para analizar en profundidad el contexto de este primer proceso, el cual por ser el paso que define la primera atracción y la reacción entre los monómeros del aminoácido y la dicetopiperazina, es el más crítico y el más ambiguo, hemos también planteado un análisis por los siguientes criterios:

1. Descriptores cuánticos, a saber, el potencial electrostático molecular, la electrofilicidad de los átomos de C carbonilo y amida, la nucleofilicidad de los átomos de O de los grupos silanol, hidroxilo y amida, y de los átomos de N del grupo amida, la fuerza de los enlaces HO–C(=O) y SiO–C(=O).

2. Parámetros termodinámicos, a saber, energías de activación, entalpías de reacción, constantes de equilibrio, barreras libres de activación; cada uno por definir posteriormente.

■ Discusión y análisis de la geometría del complejo de reacción RC1.

Es muy conocido que el análisis del potencial electrostático molecular (MEP, en sus siglas en inglés) es una herramienta útil para comprender y predecir interacciones moleculares con especial atención en la exploración de sistemas biológicos, e.g. constantes de enlazamiento droga-receptor. Este particular atributo del MEP se debe a la forma de describir el potencial, $v(\vec{r})$, especialmente en la descripción cuantitativa de propiedades macroscópicas basadas en interacciones no covalentes, como en efecto son los puentes de hidrógeno.

Entonces, el patrón de enlazamiento en el complejo RC1 no solamente se puede deducir desde la Fig. 5.3 donde se observa que la atracción entre Gly y DKP puede ser estabilizada por la presencia de dos puentes de hidrógeno, sino también por los MEP calculados para Gly y DKP. Así, y para poder dar una explicación más profunda a este primer patrón de enlazamiento, también calculamos la distribución de carga. En la Fig. 5.4 se indica el potencial electrostático molecular calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) para cada una de las moléculas por separado.

Como se puede apreciar, el potencial negativo (lóbulos amarillos) está predominantemente localizado alrededor de los átomos que contienen un par de electrones solitarios, es decir, que los átomos de oxígeno para los grupos C=O (tanto en Gly, como en DKP), así como el átomo de nitrógeno del grupo NH

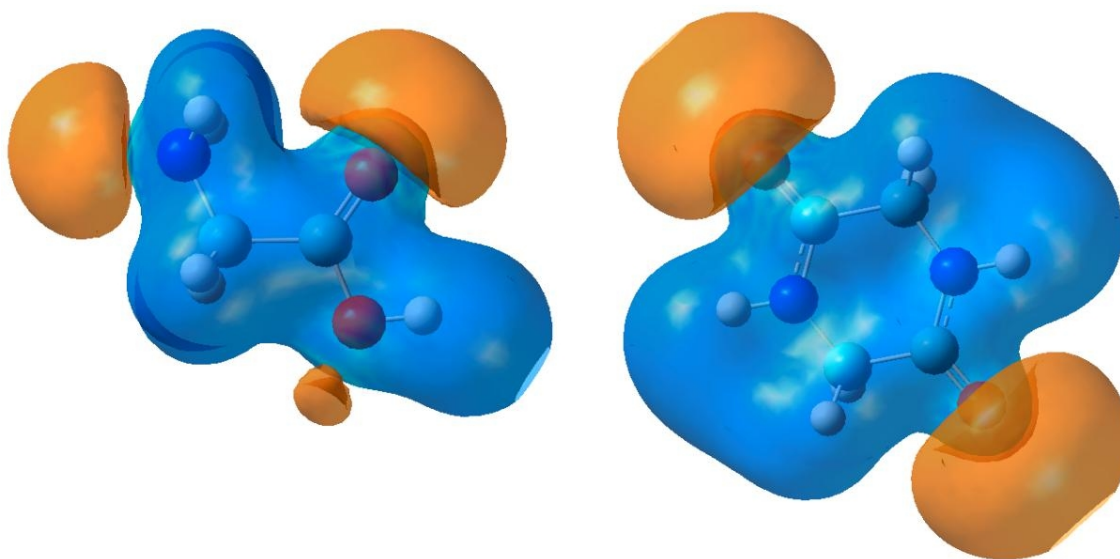


Fig. 5.4: Isosuperficie del potencial electrostático molecular (en 0.03 u.a.) para Gly y su DKP relacionada. Los lóbulos amarillo y azul corresponden a los potenciales negativos y positivos, respectivamente.

serán las partes de las moléculas con una alta densidad de carga; la parte positiva del potencial se localiza en el resto de la molécula. Obsérvese, no obstante, una pequeña región en el lóbulo del grupo hidroxilo del aminoácido donde el potencial negativo también está presente. Esta región es efectivamente la que se enlaza con el protón del grupo imido en la dicetopiperazina (ver Fig. 5.3) y que en conjunto con los puentes de hidrógeno calculados, explica el patrón de enlazamiento observado. Por supuesto, según la distribución del potencial MEP calculado, un segundo patrón de enlazamiento entre los grupos amido y amida pudo haberse formado, sin embargo, es conocido que de darse esta atracción no formaría ninguna funcionalidad química. La energía de formación para este complejo de reacción RC1 es $8.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ calculado con B3LYP/6-31G(d) (Tabla 5.1 y Fig. 5.3).

Como es lógico suponer, la búsqueda de los estados de transición fue la tarea más ardua en nuestros cálculos (la función de optimización racional RFO de Simons fue empleada, ver ref. [120]). Respecto a éste método de búsqueda de puntos estacionarios, es conocido que cuando hay una escasa información de la superficie de energía potencial su algoritmo puede llegar a confundir mínimos con

máximos y viceversa. Por lo tanto, realizamos preoptimizaciones en los niveles de teoría AM1 y B3LYP/3-21G (ver valores en la Tabla 5.1) con objeto de acercarnos correctamente al punto estacionario deseado y así minimizar los errores numéricos. Entonces el método de Berny fue empleado en la búsqueda de los puntos silla de primer orden. Además, estos puntos fueron confirmados por cálculos QST3 partiendo desde los complejos optimizados RC1, P1 y TS1 después de haberlos ligeramente distorsionados en sus geometrías previamente encontradas. Finalmente, el estado de transición TS1(Gly) presenta solamente una frecuencia imaginaria en su respectivo espectro vibracional. En particular, el valor absoluto para la frecuencia imaginaria es 717 cm^{-1} , calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

■ Discusión y análisis de la energía y geometría del estado activado TS1.

Para la formación de TS1 tiene que suceder una considerable rotación alrededor del enlace simple C–C en el aminoácido libre (también para el enlazado con sílice, ver más adelante la comparación) y así permitir la cuaternización del átomo $C_{\text{carboxilo}}$, que es la estructura típica para estos complejos activados. Respecto a las variables intrínsecas del complejo TS1 i.e. ángulos y distancias del anillo de piperazina, éstas conservan sustancialmente sus valores calculados como para RC1. Despreciando los cambios internos en la distribución electrónica, el mayor cambio que sufre el anillo es la deprotonación.

De acuerdo a la estructura del complejo TS1 (ver Fig. 5.3) se puede inferir entonces que la formación del estado activado incluye la ruptura de los enlaces H–N (deprotonación) y HO–C(=O) (dehidroxilación), así como la formación de los nuevos enlaces HO–H (protonación) y (O=)C–OR (carboxilación). En este contexto, el estado TS1 en conjunto conduce hacia el ataque del átomo $C_{\text{carbonilo}}$ del aminoácido sobre el átomo O_{amida} en la DKP, y también a una transferencia del H_{amida} hacia el residuo hidroxílico (para formar posteriormente una molécula de agua). Luego, el residuo H₂N–C(=O) se aproxima al átomo $O_{\text{carbonilo}}$ del anillo DKP en 1.777 Å. El incremento en la longitud del enlace N–H en DKP (hasta 1.374 Å) precedido por la formación de una primera molécula de agua compite termodinámicamente con la formación del enlace (O=)C–NR; esto se fundamenta con el siguiente análisis.

Primeramente analicemos el valor calculado para la energía relativa del complejo TS1, la cual es de $38.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ en el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) (comparar valores a otros niveles desde la Tabla 5.1). Es importante enfatizar sobre

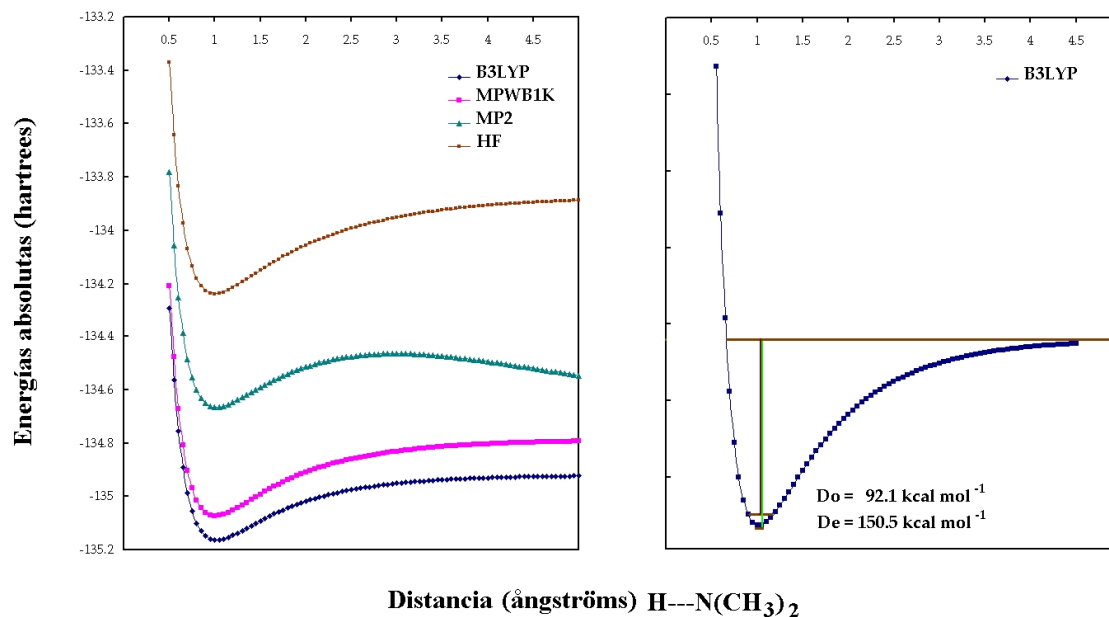


Fig. 5.5: Pozos potenciales calculados con los métodos B3LYP, MPWB1K, MP2 y HF (todos empleando la base 6-31G(d)) para la disociación del enlace H-N en dimetilamina. La figura en la derecha, que corresponde a una ampliación a escala de la curva del potencial B3LYP, presenta los valores teóricos de las energías de disociación de equilibrio, D_e , y del estado vibracional fundamental, D_0 , calculados a 0 K.

la magnitud de los valores calculados, sobretodo para estos complejos activados debido a que posteriormente los parámetros termodinámicos serán derivados a partir de sus energías. Así, aplicando a las energías calculadas la aproximación $T_{reac} = E_a/k_B$ (donde E_a es la energía de activación y k_B es la constante de Boltzmann, $1.380662 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$) fácilmente se puede estimar la temperatura de la reacción, T_{reac} , la cual fue calculada en $2,4 \times 10^4 \text{ K}$.

El valor presentado es la energía que en forma de calor se necesita para que la reacción de O-acilación suceda, o en otras palabras, la temperatura necesaria para suministrar de suficiente energía cinética a cada molécula tal que entre ellas exista el suficiente número de colisiones. Por supuesto, este valor es muy alto, sin embargo y como se ha especificado en los Antecedentes, las reacciones experimentales en la formación de imidazopirazinas requieren de procesos pirolíticos los cuales fácilmente exceden a los $1000 \text{ }^\circ\text{C}$. Así, podemos decir que un error de

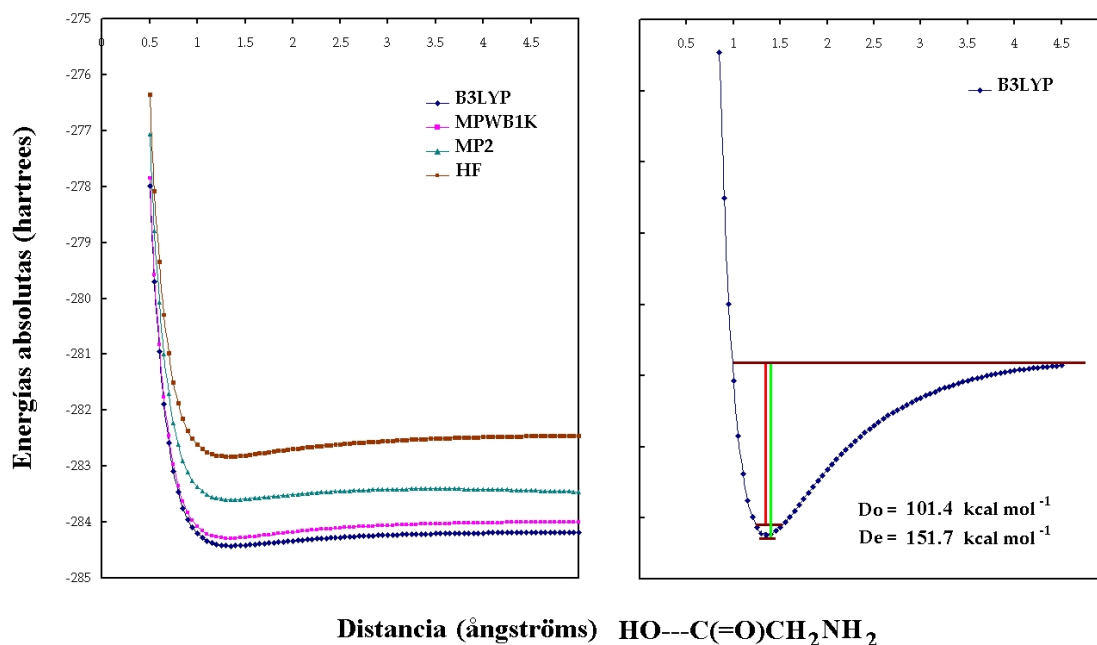


Fig. 5.6: Pozos potenciales calculados con los métodos B3LYP, MPWB1K, MP2 y HF (todos empleando la base 6-31G(d)) para la disociación del enlace HO-C(=O) en glicina. La figura en la derecha, que corresponde a una ampliación a escala de la curva del potencial B3LYP, presenta los valores teóricos de las energías de disociación de equilibrio, D_e , y del estado vibracional fundamental, D_0 , calculados a 0 K.

2,4 estaría acompañando a nuestros cálculos.

Para buscar una posible fuente de error en las energías de activación, éstas también fueron calculadas por dos métodos alternativos. Así, y sobre las predichas geometrías B3LYP/6-31G(d), hicimos cálculos de punto simple con el método MP2, y por otra parte también realizamos optimizaciones sin restricciones con el método DFT MPWB1K, cada uno de los cuales también incluyen en su manera a la correlación electrónica. No obstante, desde los valores de la Tabla 5.1, se puede apreciar que las energías de activación no son reducidas considerablemente por estos métodos -en comparación directa a las energías calculadas con el método B3LYP. Por ejemplo, la E_a calculada con MP2 está estimada en $45.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, la cual es solamente por 2 kcal mol^{-1} menor a la E_a calculada al nivel B3LYP. Sin embargo, la E_a calculada con el funcional MPWB1K es mucho mayor (ca. 4 kcal

mol^{-1}) a la energía calculada con el funcional B3LYP, y lo cual implica que este funcional no logra describir bien al estado TS1(Gly).

Debido al anterior análisis creemos que la geometría del estado TS1 es predicha correctamente, no obstante sustentamos su geometría con un segundo análisis. Como se aprecia desde la figura 5.3, el estado TS1(Gly) esta conformado básicamente de cuatro residuos, a saber, el núcleo de DKP deprotonada, un protón, un grupo hidroxilo y un residuo carboxílico del aminoácido. Como ya se ha especificado, esto último quiere decir básicamente que se han roto dos enlaces. Así, y para conocer el comportamiento de la deprotonación y la dehidroxilación, hemos estudiado cada uno de sus pozos potenciales en dos ejemplos, (i) la deprotonación de dimetilamina, $\text{H}-\text{NCH}_2$ (ver Fig. 5.5) y, (ii) la dehidroxilación de glicina, $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ (ver Fig. 5.6).

(i). En la figura 5.5 están representados los pozos potenciales calculados con los funcionales B3LYP y MPWB1K así como con los métodos HF y MP2 (todos en conjunto con la base 6-31G(d)) para la deprotonación de dimetilamina. Hemos estudiado dimetilamina debido a que es conocido el valor experimental de la deprotonación y aunque ésta estructura no es exactamente parecida a la DKP, tiene enlaces muy similares que ayudan a representar adecuadamente la deprotonación.

El valor experimental para las energías de disociación del estado vibracional fundamental, D_0 , de dimetilamina son $91.5 \pm 2 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $90.6 \pm 2 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente a 298 K y a 0 K [129]. Los valores teóricos calculados con los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d), MPWB1K/6-31G(d), MP2/6-31G(d) y HF/6-31G(d) para D_e son respectivamente 150.5, 175.6, 125.9 y 220.3 kcal mol^{-1} (ver recuadro izquierdo en Fig. 5.5). Estos valores son entonces modificados incluyendo correcciones del punto cero para obtener D_0 . Así, para los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d), MPWB1K/6-31G(d) y MP2/6-31G(d) los valores calculados son, respectivamente, 92.1, 115.5 y 66.1 kcal mol^{-1} . Por lo tanto, el método B3LYP/6-31G(d) (ver recuadro derecho en Fig. 5.5) es de todos los métodos estudiados el que mejor representa a la deprotonación de dimetilamina con un error de solamente 1.5 kcal mol^{-1} , y por ello justificamos su uso en nuestros cálculos del estado de transición TS1(Gly) donde efectivamente existe una ruptura del enlace H-N.

Por lo anterior es necesario hacer un análisis de la inclusión de la energía del

punto cero y ver el comportamiento de las energías relativas. Así, hemos corregido los valores a las ΔE , las cuales respectivamente para el complejo de reacción RC1, el estado de transición TS1 y el producto P1 son -7.8, 36.2 y 16.9 kcal mol⁻¹. De estos valores se obtiene que la energía de activación, E_a , es igual a 44.0 kcal mol⁻¹ (ca. 3 kcal mol⁻¹ por contribución entrópica) y por lo tanto no inferirá con bruscos cambios sobre la tendencia que se derive de los valores termodinámicos por calcularse posteriormente.

(ii). La dehidroxilación de glicina también ha sido estudiada con los mismos métodos empleados para estudiar la deprotonación de dimetilamina. No obstante, los valores experimentales de este proceso no han podido ser encontrados en la bibliografía, y por lo cual nos referiremos y haremos una comparación con métodos teóricos. Así, Hadad et al. [130] estudiaron la energía de disociación del enlace OH en glicina con el método MP3(fc)/6-311++G(2d,p) en geometrías MP2(full)/6-31+G(2d); el valor teórico reportado es 101.3 kcal mol⁻¹ (a 0 K). Sorprendentemente nuestro valor calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) es de 101.4 kcal mol⁻¹ (a 0 K), es decir, solamente 0.1 kcal mol⁻¹ de diferencia y con lo cual se demuestra nuevamente de forma indirecta la confiabilidad de este método para representar al estado TS1(Gly) (ver Fig. 5.6).

Del análisis anterior se demuestra que el método empleado B3LYP/6-31G(d) puede calcular correctamente a las energías de los estados y aunque éstas energías en realidad presentan valores altos no prueba falencias en el método, sino que de existir un error éste pudiera deberse principalmente a una geometría distinta para el estado TS1 (lo cual implicaría un mecanismo de reacción diferente, por ejemplo, vía radicales libres) ya que la geometría del estado RC1 ha sido argumentada como correcta a través del análisis del MEP. Para poder manifestar que el mecanismo propuesto es correcto también hemos realizado un estudio de las cargas naturales atómicas, el cual se presenta a continuación.

■ Discusión y análisis de la transferencia de carga en la reacción.

Por otra parte, los valores SCF, obtenidos al nivel B3LYP/6-31G(d), fueron refinados con cálculos de punto simple con el conjunto base 6-311++G(d,p) y entonces las cargas atómicas naturales fueron calculadas con el programa NBO v. 3.1 [116]. El objetivo de estudiar las cargas atómicas es determinar la transferencia de carga en la reacción ya que éstas pueden caracterizar la electrofilicidad de

los átomos de carbono y la nucleofilicidad de los átomos de oxígeno y nitrógeno, y con ello justificar el mecanismo propuesto.

Recalcamos primeramente que a diferencia de Mulliken y otros esquemas de particionamiento, el esquema NBO no es alterado por la adición de funciones difusas. De acuerdo a la teoría NBO, el cambio en la densidad electrónica como resultado de la formación de nuevas especies químicas e.g. RCs, TSs y Ps puede ser identificada comparando a las cargas atómicas entre los reactantes. Así, las cargas naturales atómicas para cada uno de los puntos estacionarios encontrados en la reacción de O-acilación así como para Gly y DKP están presentadas en la Tabla 5.2.

Los valores de las cargas para los átomos de carbono e hidrógeno en Gly, DKP, RC1, TS1 y P1 (los átomos de H en P1 pertenecen a la molécula de agua y sus cargas no son por lo tanto más relevantes) son todos positivos; los valores de las cargas para los átomos de N y O son todos negativos. En esta manera, las propiedades electrofílicas de los átomos de carbono y las propiedades nucleofílicas de los átomos de oxígeno rigen la formación de los productos O-acilados. Por ejemplo, $C_{\text{carbonilo}}$ es un átomo más electrofílico en RC1 y TS1 que en comparación directa al aminoácido. El carácter electrofílico del átomo C_{amida} se incrementa desde la DKP hasta el complejo RC1 pero fuertemente decrece en P1. El electrófilo más fuerte es obviamente $C_{\text{carbonilo}}$.

Así mismo, la nucleofilicidad del átomo $O_{\text{hidroxilo}}$ se incrementa por 0.134 unidades de carga desde Gly hasta TS1, induciendo con ello a una fuerte atracción del protón amida; como resultado se observa la formación de una molécula de agua como el subproducto de P1. En lo concerniente a la conversión en el anillo amídico del doble enlace entre los átomos C_{amida} y N_{amida} se observa (desde los valores de la Tabla 5.2) que el carácter nucleofílico del átomo N_{amida} se reduce gradualmente desde DKP hasta TS1 y luego dramáticamente hasta P1. Finalmente, la carga en P1 sobre el átomo $O_{\text{éster}}$ nos indica cómo el carácter nucleofílico del átomo O_{amida} decrece después que forma el nuevo enlace tipo éster.

Así, la proposición en el mecanismo de reacción a un producto O-acilado en lugar de un producto N-acilado (ver más adelante **Paso 2**) ha sido explicada vía la comparación de las cargas naturales sobre los átomos O_{amida} y N_{amida} , las cuales son -0.657 y -0.623, respectivamente en el complejo RC1, mientras que en la DKP libre estos valores son -0.620 y -0.633 i.e. un cambio en 0.037 y -0.010 unidades.

Tab. 5.2: Cargas naturales atómicas NBO calculadas en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) // B3LYP/6-31G(d) para cada uno de los puntos estacionarios encontrados en el paso de la O-acilación. Se indican también las energías (en eV) de los orbitales HOMO y LUMO sólo para comparación.

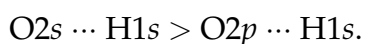
	Gly	DKP	RC1	TS1	P1
$C_{\text{carbonilo}}$	0.783		0.805	0.804	0.799
$O_{\text{carbonilo}}$	-0.610		-0.603	-0.574	-0.584
$O_{\text{hidroxilo}}$	-0.690		-0.747	-0.824	— ^a
$H_{\text{hidroxilo}}$	0.484		0.515	0.472	— ^a
C_{amida}		0.674	0.687	0.667	0.605
O_{amida}		-0.620	-0.657	-0.655	— ^b
N_{amida}		-0.633	-0.623	-0.622	-0.498
H_{amida}		0.400	0.423	0.480	— ^a
O_{ester}					-0.582 ^b
E_{LUMO}	0.17	0.35	-0.18	-0.84	-1.47
E_{HOMO}	-6.79	-6.83	-6.31	-7.19	-6.95

^a Para P1, las cargas para $O_{\text{hidroxilo}}$, $H_{\text{hidroxilo}}$ y H_{amida} no están especificadas ya que estos átomos forman parte de la molécula de agua.

^b $O_{\text{éster}}$ en P1 es formalmente O_{amida} en DKP.

En comparación, las cargas cambian en 0.022 y -0.057 unidades sobre los átomos $C_{\text{carbonilo}}$ y $O_{\text{hidroxilo}}$ en Gly, esto principalmente debido a la formación en RC1 de un puente de hidrógeno.

Los números de ocupación para los orbitales de valencia (OVs) en el átomo $C_{\text{carbonilo}}$ del aminoácido también cambian a lo largo de la coordenada de reacción. Sin embargo, el análisis poblacional natural mostró que ningún cambio puede ser observado en orbitales más energéticos e.g. los orbitales de Rydberg, ya que toda la población se redistribuye solamente dentro de los OVs. Los átomos $C_{\text{carbonilo}}$, $O_{\text{carbonilo}}$ y N_{amida} para RC1, no exhiben ningún cambio en sus poblaciones naturales i.e. los orbitales $2p$. Cambios en las poblaciones de los OVs $2s$ y $2p$ ocurren en los átomos $O_{\text{hidroxilo}}$ y O_{amida} , los cuales llevan una carga negativa neta. Los cambios de población para los hidrógenos hidroxilo y amida (cuyos cambios incrementan constantemente a lo largo de la coordenada de reacción) se presentan en sus OVs $1s$. Por otra parte, un decremento en la densidad de carga del complejo RC1 (comparado con DKP) sobre sus átomos C_{amida} y N_{amida} está acompañado por una transferencia de carga, respectivamente desde los átomos hidrógeno y oxígeno amida. Así, los átomos de $O_{\text{hidroxilo}}$ y O_{amida} (cargas netas negativas) atraerán a los átomos de hidrógeno hidroxilo y amida para formar dos puentes de hidrógeno a través de sus OVs $2p$ y $2s$, respectivamente. En este contexto, las moléculas de aminoácido y DKP actúan simultáneamente como donadores de electrones y aceptores de protones, y por lo cual se puede definir el siguiente orden para el incremento de las interacciones orbitales en los enlaces de puentes de hidrógeno:



Además desde los valores calculados para las energías de los orbitales de frontera HOMO y LUMO (ver Tabla 5.2; solamente para una comparación numérica debido a las bien conocidas dificultades de la metodología DFT en calcular correctamente estos valores) se puede asociar el incremento de la energía del orbital HOMO en el estado TS1 (-7.2 eV) desde el estado RC1 (-6.3 eV) con el incremento de las cargas positiva sobre el átomo $C_{\text{carbonilo}}$ y negativa sobre el átomo $O_{\text{hidroxilo}}$, es decir, con el incremento de la electrofilicidad del átomo de $C_{\text{carbonilo}}$ y de la nucleofilicidad del átomo $O_{\text{hidroxilo}}$.

Finalmente es importante notar el valor del gap entre los estados (ca. 6 eV). Esta energía implica directamente que de suceder un mecanismo alternativo, por

ejemplo, por *estados excitados*, éste tendría lugar sólo si se suministraría al sistema al menos una temperatura del orden de los 70,000 K el cual es un valor muy superior al orden estimado para los procesos pirolíticos y por lo tanto este mecanismo está descartado en el presente trabajo.

■ **Paso 1': Estudio sobre el efecto de la presencia de sílice en la O-acilación de DKP. Empleo del método ONIOM.**

El primer paso de la reacción también es estudiado introduciendo en el sistema un modelo de sílice y con ello mimetizar la reacción de formación de imidazopirrazinas en un ambiente heterogéneo. Debido a la incorporación de un agregado molecular voluminoso como lo es efectivamente la sílice, tanto por el número posible de átomos que la conforman como por el número de electrones presentes en el átomo de silicio, empleamos primeramente un modelo y entonces sobre éste hacemos uso de la metodología ONIOM.

Esta parte del estudio trata entonces de responder a la hipótesis sobre si la presencia de SiO₂ coadyuva (o no) en la formación de las amidinas cíclicas y por lo tanto, establecer en este tipo de reacciones si la sílice actuaría como el elemento catalizador. Esto último puede ser comparativamente discutido respecto a las reacciones de formación de los enlaces peptídicos entre precursores de aminoácidos. Por ejemplo, se ha reportado [68-70] que la sílice no actúa como el agente catalizador al no influir en la reducción de las barreras de activación en la formación de enlaces peptídicos, sin embargo, el tema es aún discutido al no haber otro tipo de evidencias que lo confirmen o niegen.

En lugar de empezar el estudio con la presencia de las moléculas de Gly y AIB (para AIB ver las discusiones y los resultados más adelante) como los reactivos acilantes *libres* en su lugar hemos considerado que estos aminoácidos estén químicamente enlazados a la superficie modelo a través de un enlace tipo éster. Por supuesto, este enlazamiento covalente se pudo haber formado (vía la eliminación de una molécula de agua) por la condensación entre los grupos carboxílicos, C(=O)–OH, y silanol, Si–OH, respectivamente del aminoácido y de la superficie. De acuerdo a estudios previos [59-61] este proceso es favorable bajo condiciones anhidras y con temperaturas elevadas.

Además, también se ha discutido este enlazamiento [59,61a,61b] a través de la identificación por espectroscopía IR de una banda $\nu_{C=O}$ en 1750–1760 cm⁻¹ la

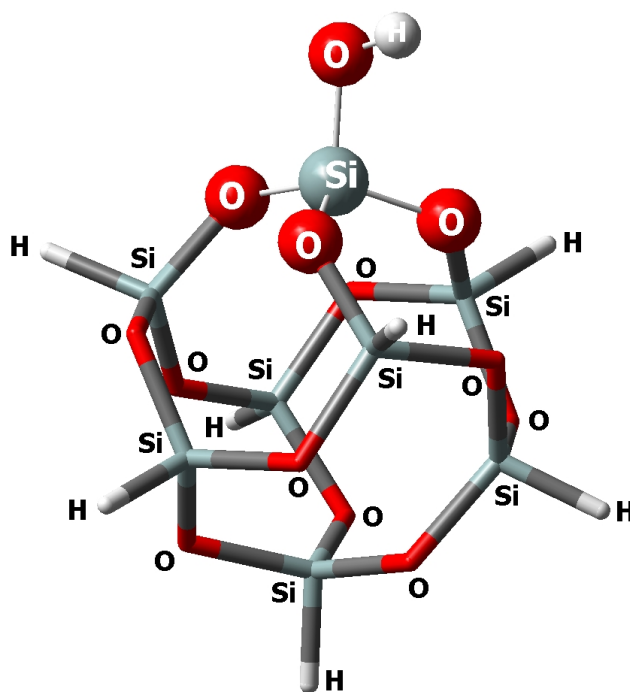


Fig. 5.7: El agregado molecular $H_7Si_8O_{12}-OH$ empleado en los cálculos ONIOM2 para las reacciones estudiadas en presencia de sílice. Los átomos representados por el modelo de bolas y mallas (O_3Si-OH) fueron tratados con métodos de la mecánica cuántica; el resto, representado por el modelo de tubo, fueron tratados con los campos UFF de mecánica clásica.

cual sugiere la presencia del enlace carboxílico -aunque no formalmente la de un éster.

Desde algunas décadas atrás se cree que estos grupos éster (que estarían enlazando covalentemente a los grupos $Si-OH$ con los grupos $COOH$) pueden actuar como los *centros activos* en la condensación intermolecular de aminoácidos al formar péptidos [55,56,58-60,61a,65,69b]. Sin embargo, recientes estudios por el grupo de Ugliengo [70] no han confirmado un realzamiento de reactividad dada la presencia de este enlace. Por lo tanto, con este estudio sobre la O-acilación de un éster de aminoácido con una molécula de DKP esperamos también proporcionar de mayores detalles sobre el particular problema.

Como un estudio teórico computacional de un sistema como es la sílice demandaría de mucho recurso computacional e.g. memoria y velocidad, y debido a nuestra limitada capacidad computacional, el agregado molecular de sílice ha sido estudiado mediante un modelo, $H_7Si_8O_{12}-OH$, del cual explicamos a continuación su selección.

La sílice es un cuerpo amorfo y está conformado por una red de bloques constructores del tetraedro SiO_4 orientados al azar, por esto un serio problema computacional surge al querer optimizar una geometría con dichas características. No obstante, y en resistencia a los ángulos tetraédricos O–Si–O, algunos ángulos Si–O–Si pueden cambiar desde los 130° hasta su linealización sin mayores o sustanciales cambios energéticos [121], es decir, solamente es necesario una pequeña barrera de $0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ (la cual es equivalente a ca. -72°C). Por lo tanto, dada la alta flexibilidad de los ángulos Si–O–Si es posible modelar una superficie de sílice como una pequeña caja y donde los grados de libertad rotacionales Si–O–Si son completamente eliminados (ver Figura 5.7). En esta forma, los sitios catalíticos Si–OH pueden ser representados adecuadamente junto con un considerable ahorro en el recurso computacional. Nuestra selección de una superficie de sílice es el modelo propuesto previamente por Sauer et al. [121] y validado posteriormente por el grupo de Ugliengo [122-125].

Así, en este **Paso 1'**, el cual corresponde a la acilación de DKP con los aminoácidos, empleamos la metodología ONIOM de dos niveles (ONIOM2 para acortar) al agregado molecular $H_7Si_8O_{12}-OH$. Se aplicó entonces un nivel de teoría DFT al conjunto del fragmento O_3Si-OH y al éster *activo* de Gly (que incluye también a la DKP); al resto del cuerpo en el modelo de sílice se aplicó los campos de fuerza UFF de la mecánica molecular.

■ **Discusión y análisis de la energía y geometría del complejo de reacción RC1(Si).**

Como se estableció en la Metodología, todos los puntos estacionarios fueron verificados como tales vía el cómputo de las frecuencias vibracionales, y en particular, para el complejo RC1(Si), todas las frecuencias son positivas.

Desde la Fig. 5.8 se puede apreciar que el patrón de enlazamiento entre la DKP y el residuo de aminoácido covalentemente enlazado al grupo silanol (llamado desde ahora en adelante como *éster de aminoácido*) es diferente respecto al

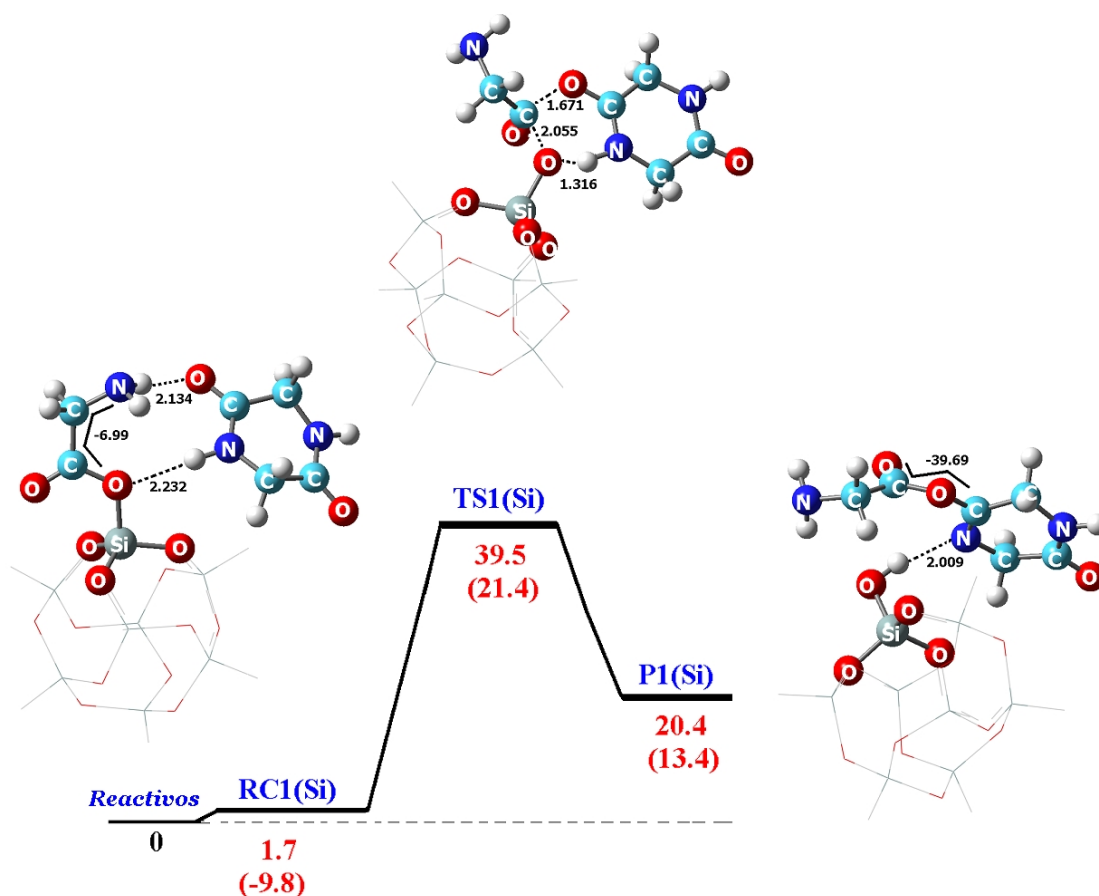


Fig. 5.8: Paso 1': Perfil de la superficie de energía potencial en la formación de los derivados O-acilados de DKP derivada de Gly en presencia de una superficie modelo de sílice y calculadas en los niveles de teoría ONIOM2: B3LYP/6-31G(d):UFF y B3LYP/3-21G:UFF (valores entre paréntesis); se especifican solamente las energías SCF (en kcal mol^{-1}). También se muestran las geometrías optimizadas para los puntos estacionarios de los complejos de reacción (RC1(Si)), estados de transición (TS1(Si)) y productos (P1(Si)); distancias interatómicas seleccionadas (en \AA), ángulos de enlace y diedrales (en grados). Los átomos representados por el modelo de bolas y palillos fueron tratados con el método B3LYP/6-31G(d); los átomos representados por el modelo de marco de alambre fueron tratados con los campos de fuerza universales de la mecánica clásica.

enlazamiento observado para la O-acilación en la fase gaseosa. Por una parte la ausencia del grupo hidroxilo hace necesaria una geometría donde el protón del grupo amido en DKP sea atraído por un átomo con densidad de carga negativa (como por ejemplo, el átomo de oxígeno del grupo silanol, o el átomo de oxígeno del grupo carbonilo) y por otra parte, el carbono carbonilo de la DKP sea atraído por un átomo con densidad de carga positiva, los cuales son los hidrógenos del residuo NH_2 . Así, desde la representación del punto estacionario RC1(Si) en la Fig. 5.8 se puede observar que el átomo de oxígeno del éster de aminoácido es la parte atrayente del protón en el residuo amídico, esto en total diferencia a la acilación en la fase gaseosa donde el protón es atraído por el grupo hidroxilo en el residuo ácido del aminoácido (ver Fig. 5.3).

Como resultado se forman igualmente dos puentes de hidrógeno, los cuales son las fuerzas que dan lugar a la formación del complejo RC1(Si), no obstante, al nivel de teoría empleado i.e. ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF éstas no son fuerzas lo suficientemente atractivas.

Para aclarar este importante punto observemos las distancias interatómicas de los dos puentes $\text{NH}\cdots\text{O}$ formados y cuyos valores son 2.134 y 2.232 Å (ver Fig. 5.8). Estos puentes son respectivamente ca. 0.4 y 0.1 Å más grandes respecto a los puentes calculados en la fase gaseosa y, por lo tanto, nos indica dos importantes aspectos sobre la presencia de SiO_2 . Primero, que el cuerpo de la sílice está impidiendo estéricamente a la interacción de la DKP con el éster de aminoácido y segundo, que los oxígenos del residuo silanol no son lo suficientemente básicos como para atraer al protón amídico. En este contexto, las fuerzas de los enlaces de hidrógeno son menos fuertes respecto a las fuerzas repulsivas dada la sílice. Así, el valor de la energía relativa del complejo, calculada con del uso de la metodología ONIOM, es $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ (valor SCF al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)); en comparación, la formación de este complejo en la fase gaseosa y sin la presencia de SiO_2 es atractiva en $8.7 \text{ kcal mol}^{-1}$.

- **Discusión del estado activado TS1(Si) y estudio del comportamiento de la sílice como agente catalizador.**

El estado de transición TS1(Si) (ver Fig. 5.8) tiene el mismo arreglo como el observado para la reacción en la fase gaseosa, es decir, una geometría donde el carbono carbonilo está cuaternizado formando parte de un anillo de seis miem-

Tab. 5.3: Fuerza del enlace C–O calculada para los puntos estacionarios de las reacciones en la fase gaseosa y en la presencia de sílice.

	Coeficientes P_{tu}			
	Gly/Ester	RC1/RC1(Si)	TS1/TS1(Si)	P1/P1(Si)
HO–C(=OR)	0.464	0.115	-0.195	-0.178
\equiv SiO–C(=OR)	0.348	0.097	0.099	0.017

bros.

La energía de formación para el estado TS1(Si) es 39.5 kcal mol⁻¹; en comparación a la energía calculada para el estado TS1 (38.2 kcal mol⁻¹) se observa que ambos estados activados son cuasi isoenergéticos. Sin embargo, si comparamos a las barrera energéticas para la formación de estos estados, observamos que la energía de activación para TS1(Si) es de 37.8 kcal mol⁻¹, misma que es en 9.1 kcal mol⁻¹ más pequeña en comparación a la barrera que separa los estados RC1 y TS1 (46.9 kcal mol⁻¹; ver Tabla 5.1).

Por lo anterior podemos decir que la presencia de la sílice en la reacción de acilación da lugar a un efecto catalítico al reducir la barrera de activación y por lo tanto, bajo la aproximación ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF, ésta superficie inorgánica infiere directamente en el proceso de formación de imidazopirazinas.

No obstante, y para corroborar este punto, también estudiamos a la fuerza del enlace empleando como descriptor a la densidad de traslape en los enlaces. En particular, la fuerza de los enlaces en HO–C(=OR) y \equiv SiO–C(=OR) (R = CH₂NH₂) son analizados en conjunto con las características electrofílicas y nucleofílicas de los átomos involucrados en la formación de nuevos enlaces (covalentes).

La fuerza del enlace depende del grado de traslape de las nubes electrónicas de los átomos vecinos. Los elementos P_{tu} de la matriz densidad (llamados también como los elementos de la matriz orden de enlace o carga) cuantifican la contribu-

ción de la energía electrónica dado al producto cruzado de las b funciones bases χ , escogidas para construir los orbitales moleculares,

$$\phi_i(x_i, y_i, z_i) = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \chi_{\mu}, \quad (5.2)$$

y donde las funciones χ_{μ} ($\mu = 1, \dots, N; N > n$) se conocen como el conjunto de funciones base, $\{\chi_{\mu}\}$. Las $C_{\mu i}$ son los coeficientes del desarrollo de la serie; la interpretación física de éstos coeficientes nos dice cuánto aporta cada función base en la construcción de un orbital.

Entonces, los elementos P_{tu} de la matriz de carga para un sistema de capa cerrada se pueden definir como:

$$P_{tu} = 2 \sum_{j=1}^{n/2} \sum_{r=1}^b \sum_{\mu=1}^b C_{tj}^* C_{uj} \chi_r^* \chi_{\mu}, \quad (5.3)$$

$$t = 1, 2, \dots, b; u = 1, 2, \dots, b$$

Así, estos coeficientes que miden el traslape C–O en los enlaces HO–C(=OR) y $\equiv\text{SiO–C(=OR)}$ están especificados en la Tabla 5.3.

Como se aprecia de la tabla, los coeficientes P_{tu} van decreciendo desde Gly (para la reacción en la fase gaseosa) y desde el éster activado (para la reacción en la presencia de sílice) hasta sus correspondientes productos P1 y P1(Si) (donde los enlaces C–O ya no existen más), lo cual nos indica como progresivamente se va quebrado el enlace en cada proceso. Como se puede observar, estos coeficientes son negativos tanto para TS1 como para P1, indicándonos que efectivamente el enlace HO–C(=OR) ha desaparecido, no obstante, y aun de ser pequeños en su valor, estos coeficientes continúan presentes en los estados TS1(Si) y P1(Si). Nótese además que para éstos estados el valor de los coeficientes es idéntico (ca. 0.1).

Por otra parte también se puede observar que la fuerza del enlace C–O en $\equiv\text{SiO–C(=OR)}$ (ca. 0.35) es menor comparada a la fuerza del enlace en HO–C(=OR) (ca. 0.46). Así, desde estos valores se puede inferir que el residuo del aminoácido en el éster de sílice, respecto al aminoácido libre, está covalentemente enlazado en menor grado y puesto que es necesario suministrar de energía al sistema

para quebrar enlaces, por lo último, fácilmente se puede deducir que la formación del estado activado TS1(Si) requerirá de menor energía. Entonces, la barrera energética por superar para la formación de los productos será más pequeña en el proceso con la presencia de sílice. En efecto, y como ya se ha mencionado, ésta barrera es menor en ca. 9 kcal mol⁻¹ comparada con la barrera el proceso en la fase gaseosa.

Finalmente concluimos que el efecto de la presencia de la sílice como un agente catalizador en la formación de imidazopirazinas es observado solamente en el contexto que el residuo del aminoácido no está atraído fuertemente a la superficie, en comparación a un enlace *natural* para el aminoácido libre.

■ Discusión de la formación del producto O-acilado P1(Si).

Como se ha indicado en la Tabla 5.1, las reacciones de O-acilación entre Gly y DKP son endotérmicas tanto para las reacciones en la fase gaseosa como en la presencia de sílice, respectivamente por 25.8 kcal mol⁻¹ y 20.4 kcal mol⁻¹ (valores relativos al nivel RC1). Sin embargo, y como se puede apreciar, el producto O-acilado P1(Si) es ca. 5 kcal mol⁻¹ menos endotérmico que el producto P1, por lo cual se infiere finalmente que el proceso en presencia de la sílice si coadyuva positivamente en la formación de imidazopirazinas.

Desde aquí, y una vez que sobre la superficie se haya formado la DKP O-acilada, ésta puede desorberse y entonces proceder hacia el siguiente paso (una dehidrociclización, como se discute más adelante) para continuar con la formación de la respectiva amidina bicíclica, todo esto *nuevamente en la fase gaseosa*. Estrictamente hablando, no podemos excluir que lo último ocurra también sobre la misma superficie, no obstante, creemos que el paso crítico (y a la vez el más ambiguo) es la O-acilación de la DKP, y por lo tanto, el estudio del mecanismo de la reacción en presencia de sílice solamente ha sido considerado hasta este punto.

Así, ambos productos P1 y P1(Si) pierden una primera molécula de agua, y para el caso de P1(Si), éste se iría alejando progresivamente del agregado molecular H₇Si₈O₁₂-OH. El siguiente paso de la reacción es la formación del complejo de reacción RC2, el cual es un proceso monomolecular donde una transferencia intramolecular del residuo O-acilado en el complejo RC1 llevaría a la formación un producto N-acilado (ver Figura 5.9) tal como se discute a continuación.

■ Paso 2: Transposición intramolecular y N-acilación del núcleo de DKP

Esta parte de la reacción es un proceso monomolecular, por lo tanto, las energías para los puntos estacionarios TS2 y P2 fueron calculadas como relativas a la energía del complejo RC2.

Así, la barrera energética que separa a los complejos RC2 y P2, calculada al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), es de 18.9 kcal mol⁻¹ (ver Tabla 5.1). Es decir, que en comparación a las barreras necesarias para formar los productos O-acilados (ca. 39 kcal mol⁻¹) este proceso está favorecido. No obstante, la temperatura de reacción para este proceso es calculada en valores altos (ca. 9,500 K), la cual sería aproximadamente dos veces menor que la temperatura de reacción calculada para el paso 1. Sin embargo, y como se puede apreciar de los valores de la Tabla 5.1 utilizando los niveles de teoría MP2/6-31G(d) y MPWB1K/6-31G(d) esta barrera también ha sido calculada con valores muy cercanos, respectivamente en 17.1 kcal mol⁻¹ y 22.7 kcal mol⁻¹, lo cual nos indica que no existe algún error de consideración por el empleo del método B3LYP/6-31G(d).

Respecto a la geometría del estado de transición TS2, se puede observar que entre los reactantes se forma un anillo de cuatro miembros. Así, las distancias calculadas entre los residuos O=C...O y O=C...N son 1.836 y 1.938 Å, respectivamente.

El producto de este paso es un compuesto N-acilado, y el calor de formación (calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)) es exotérmico en 16.3 kcal mol⁻¹. Es decir, el producto P2 está termodinámicamente favorecido respecto al primer producto O-acilado (endotérmico en 17.1 kcal mol⁻¹).

Finalmente, y como ha sido discutido, concluimos que al ser ésta reacción de transferencia intramolecular un proceso exotérmico, implica que su producto se va a formar mayoritariamente y por lo mismo, se explica el por qué anteriormente se creía a este complejo como el principal intermediario.

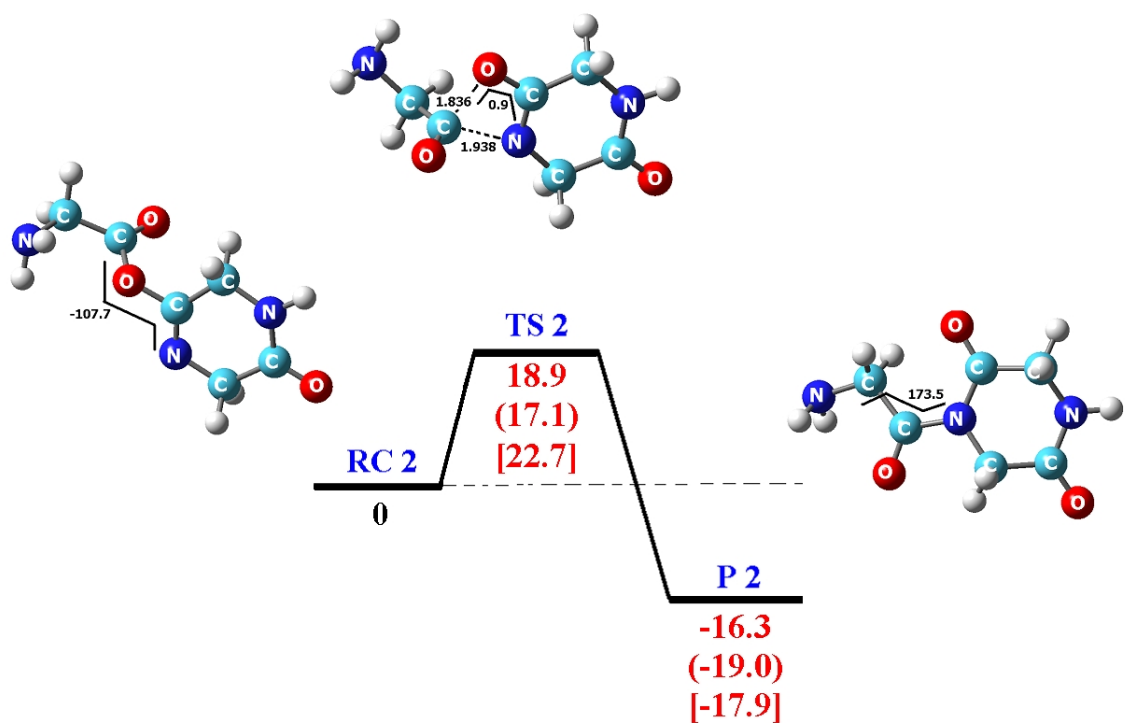


Fig. 5.9: **Paso 2.** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, para la formación en fase gaseosa del producto N-acylado de DKP derivado Gly. Se indican las energías (en kcal mol^{-1}) relativas al complejo RC2 y calculadas en los niveles de teoría B3LYP, B3LYP//MP2/6-31G(d) (valores entre paréntesis) y MPWB1K (valores entre corchetes) empleando el conjunto base 6-31G(d). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en \AA) y los ángulos diedrales (en grados) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

■ Pasos 3 y 4: Formación de un ciclol y eliminación de agua

En esta sección describimos cómo ocurre la formación final del sistema bicíclico de la imidazopirazina: 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona.

Nuevamente, esta parte de la reacción es también un proceso monomolecular y por lo tanto, las energías para los puntos estacionarios TS3, RC4, TS4 y P3 fueron calculadas relativas al nivel de la energía del complejo RC3, el cual es el mismo producto N-acilado que a experimentado una rotación interna de 261° sobre el grupo amido -para esta rotación es muy probable que se requiera una pequeña cantidad de energía, y por lo cual nosotros no le dedicamos una búsqueda del estado de transición correspondiente.

Dado a que los complejos de reacción RC3 y el producto P4 son esencialmente idénticos i.e. corresponden al mismo intermediario, este paso presenta solamente dos estados de transición principales, TS3 y TS4. Así, las geometrías de los estados estacionarios están representadas en la Figura 5.10 y las energías correspondientes calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d), B3LYP//MP2/6-31G(d) y MPWB1K/6-31G(d) se pueden revisar en la Tabla 5.1.

Como se mencionó, el ángulo diedral $\angle\text{NCCN}$ cambia desde 173.5° en P2 hasta -87.6° en el complejo de reacción RC3. De esta rotación el complejo RC3 llega a estabilizarse a través de la formación un puente de hidrógeno interno entre los grupos NH_2 y $\text{C}=\text{O}$ y cuya longitud es de 2.233 \AA (ver Figura 5.10). Posteriormente, el átomo N_{amino} se aproxima al átomo $C_{\text{carbonilo}}$ en la piperazina a través de un cambio interno en el ángulo diedral que forma el residuo acilado desde -87.6° en RC3 hasta 5.6° en TS3. La presencia del átomo $O_{\text{carbonilo}}$ complica este proceso ya que la nube de carga está atrapada en el puente de hidrógeno interno.

Efectivamente por este hecho podemos explicar el valor alto de la barrera energética calculada para el complejo TS3, la cual al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) es de $41.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. No obstante, también estudiamos con otros métodos a ésta energía de formación para establecer si las barreras energéticas son parecidas o no. Así, y según los cálculos de punto simple al nivel de teoría B3LYP//MP2/6-31G(d) la energía del estado TS3 es de $37.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, la cual es menor en ca. 4 kcal mol^{-1} . Además, este valor es muy semejante al calculado con el método MPWB1K/6-31G(d) a través de una optimización total y donde la energía de formación es de $38.2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Con esto podemos decir que el método B3LYP/6-

31G(d) parece ser que sobreestima la barrera energética en la formación del intermediario P3, sin embargo, se observa también que todas las tres barreras calculadas necesitan de muy altas energías para ser superadas.

En general, las geometrías del estado TS3 (la frecuencia vibracional imaginaria que caracteriza a este estado se ubicó en los -1650 cm^{-1}) exhiben características típicas como a las encontradas anteriormente para el complejo activado TS2, y donde principalmente los átomos de carbono están cuaternizados formando un anillo de cuatro miembros con los otros residuos (ver Fig. 5.10). Así, la distancia calculada para el enlace $\text{HN}\cdots\text{C}$ es de 1.569 \AA y donde el protón del grupo amino está alejándose hasta una distancia de separación de 1.226 \AA con el átomo de nitrógeno. Este protón formará entonces el grupo hidroxílico en unión con el oxígeno del grupo imido i.e. un enlace $\text{H}\cdots\text{O}$ (1.393 \AA).

Entonces el proceso continúa hacia la formación del siguiente intermediario, el producto P3. Como se aprecia de la Fig. 5.10 este compuesto tiene un grupo hidroxilo en el puente que conecta a los anillos, de ahí que éste intermediario es característico de la familia de los cicloles (ver, refs. [17,18]).

La energía de formación de P3 (relativa al complejo RC3) es endotérmica en 3.0 kcal mol^{-1} calculada al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). No obstante, según un cálculo de punto simple al nivel de teoría B3LYP//MP2/6-31G(d), la energía de formación de este complejo es de $-22.2\text{ kcal mol}^{-1}$, es decir ca. 25 kcal mol^{-1} de diferencia. Debido a la gran disimilitud entre estos dos métodos en el cálculo de la energía de formación del intermediario P3, también estudiamos ésta energía con el método MPWB1K/6-31G(d). Así, la energía calculada para la formación del intermediario P3 es de $-4.0\text{ kcal mol}^{-1}$ al nivel de teoría MPWB1K/6-31G(d), un valor que no es exageradamente bajo como el calculado por un punto simple MP2.

Al ser el producto P3 un intermediario sin grados de libertad rotacionales, ningún cambio conformacional es necesario para formar al complejo RC4. Por lo último, las energías de los complejos TS4 y P4 son calculadas como relativas al nivel del complejo RC3.

Desde los valores presentados en la Tabla 5.1, se puede observar que de todos los cuatro pasos estudiados en el proceso total, éste último es el proceso que requiere de la cantidad de energía más alta para superar la barrera de forma-

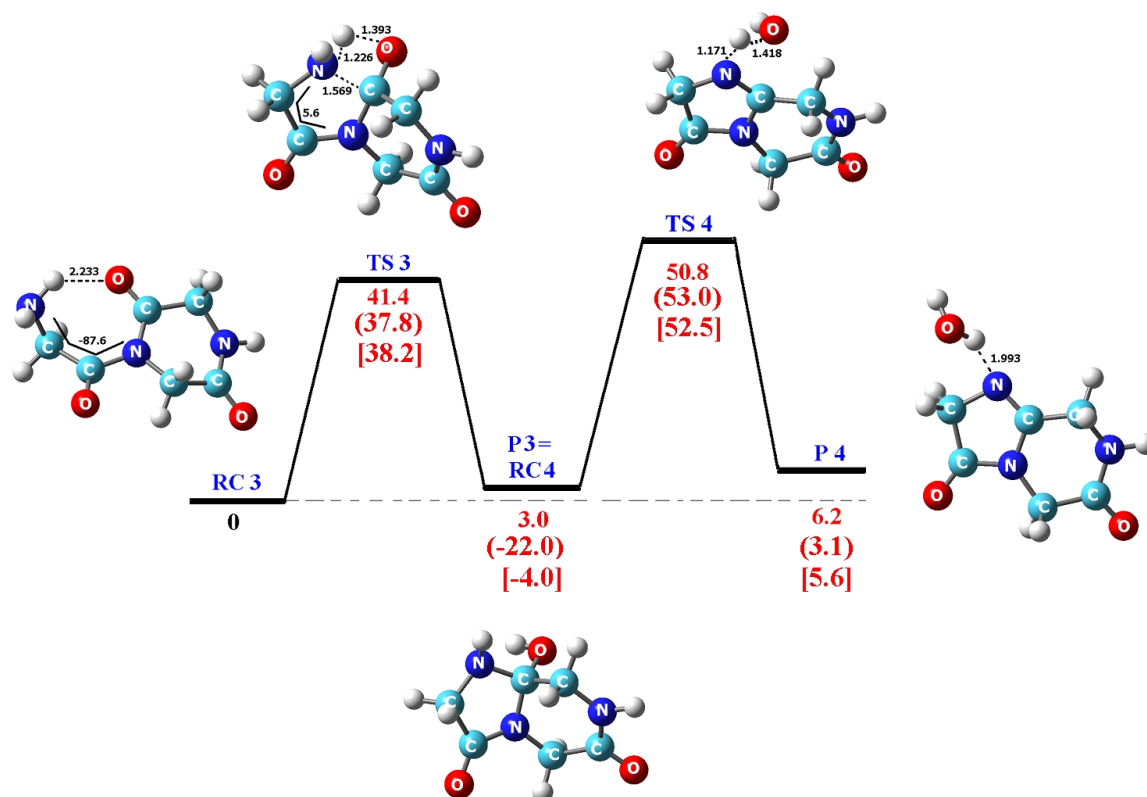


Fig. 5.10: **Pasos 3 y 4.** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, para la formación en fase gaseosa del producto intermediario, ciclol, y de los productos finales, una imidazo[1,2-*a*]pirazina más una molécula de agua (formación total a partir de tres moléculas de Gly). Se indican las energías (en kcal mol⁻¹) relativas al complejo RC3 y calculadas en los niveles de teoría B3LYP, B3LYP//MP2 (valores entre paréntesis) y MPWB1K (valores entre corchetes) empleando el conjunto base 6-31G(d). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms) y ángulos diedrales (en grados) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

ción. Así, el estado activado TS4 (frecuencia de caracterización del estado en -1381 cm^{-1}) se formaría solamente si se provee al sistema con al menos 51 kcal mol^{-1} (calculada al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)), el cual es un valor muy cercano al calculado con el método B3LYP//MP2/6-31G(d) (53 kcal mol^{-1}), ó al calculado con el método MPWB1K/6-31G(d) (52 kcal mol^{-1}).

Entonces, el último paso es la eliminación de una segunda molécula de agua que parte desde el ciclol previamente formado. Desde la Fig. 5.10, se puede observar que la formación de agua ocurre a partir del residuo hidroxílico saliente del ciclol más el protón ácido saliente del anillo imidazol.

Así, finalmente la 2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona (**3**, R = H; ver esquema 5.1) es formada. No obstante, el proceso final i.e. paso 4, calculado para los tres métodos utilizados, es un proceso endotérmico que requiere de al menos 6 kcal mol^{-1} (al nivel B3LYP/6-31G(d)), ó 3 kcal mol^{-1} (al nivel B3LYP//MP2/6-31G(d)), ó 5 kcal mol^{-1} (al nivel MPWB1K/6-31G(d)), para su llegar a formar el producto imidazopirazina.

5.1.2. Formación de Amidinas Bicíclicas Derivadas de α -Metilalanina

El estudio anterior fue llevado a cabo en virtud que la detección experimental de imidazopirazinas derivadas de Gly -el aminoácido más sencillo- no ha sido posible. No obstante, y como ha sido explicado en los Antecedentes, el único compuesto de imidazopirazinas que ha podido ser separado y caracterizado (esto último por difracción de rayos X) es un derivado del aminoácido α -metilalanina o también llamado como el ácido α -aminoisobutírico, AIB [66,67].

Así, en esta sección del estudio sobre los mecanismos de formación de imidazopirazinas, presentamos y discutimos un mecanismo de reacción a partir de un aminoácido más complejo, el ácido α -aminoisobutírico. Acorde a los resultados finales por presentarse, este mecanismo sugiere la formación exotérmica de la 2,2,5,5,8,8-hexametil-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona (**3**, R = CH₃; ver esquema 5.1).

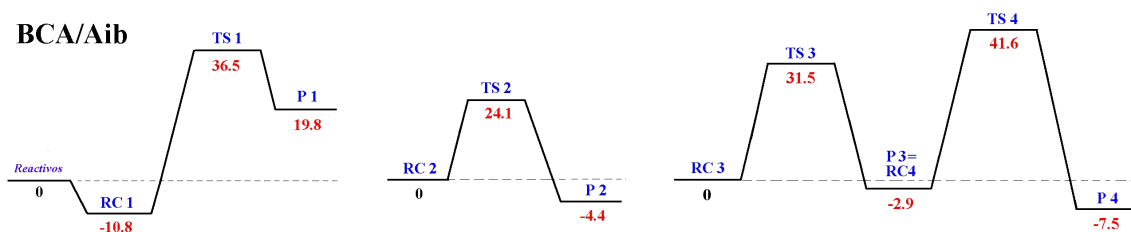


Fig. 5.11: Perfil total de las energías relativas (en kcal mol⁻¹) para la formación de los derivados BCA de AIB: la secuencia de la reacción en fase gaseosa está indicada para el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

En la Figura 5.11 se muestra el perfil total de la superficie de energía potencial en la formación de la amidina bicíclica 2,2,5,5,8,8-hexametil-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona. Como para el caso de Gly, en esta parte del estudio igualmente cada uno de los cuatro pasos es discutido separadamente y, en las figuras 5.12, 5.13, 5.15 y 5.16, se presentan las estructuras moleculares optimizadas correspondientes a los puntos estacionarios así como sus posiciones correspondientes en el perfil calculado (al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)).

Las energías reportadas (en kcal mol⁻¹; ver Tabla 5.4) fueron calculadas en igual forma a la descripción con glicina.

Es natural que dada la presencia total de seis grupos CH_3 entre la estructura de DKP y el aminoácido, los respectivos grados de libertad rotacionales lleven a que el presente estudio se vuelva computacionalmente mucho más demandante.

En efecto, las funciones de onda óptimas que se encontraron al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) fueron una tarea de cómputo ardua, en especial para los estados de transición, los cuales demandaron hasta de seis meses de procesamiento computacional empleando procesadores Pentium 4 a 1.60 GHz.

■ Paso 1: O-acilación del núcleo de DKP

Para este primer paso en la reacción de formación de la imidazopirazina derivada de AIB, están representados en la Figura 5.12 los puntos estacionarios correspondientes a los complejos de reacción RC1, de transición TS1, y producto P1, que fueron encontrados con el método B3LYP; se indica además la posición relativa de los complejos en el perfil de la superficie de energía potencial y las correspondientes energías (en kcal mol^{-1}) también pueden ser comparadas con otros métodos desde los valores mostrados en la Tabla 5.2.

Analizando la geometría de las estructuras se puede observar que nuevamente los puentes de hidrógeno (distancias presentadas en Å) estabilizan a estos puntos estacionarios. Así, por ejemplo, en el complejo de reacción RC1 se observa que el grupo carboxílico del aminoácido está coordinado al grupo imido formando dos puentes de hidrógeno. Las correspondientes separaciones de estos puentes son 1.759 y de 2.221 Å, respectivamente para $\text{OH}\cdots\text{O}$ y $\text{NH}\cdots\text{O}$.

En general, la geometría del complejo RC1 de AIB es muy similar a la del complejo RC1 de Gly, sin embargo, sus energías de formación (relativas al nivel de reactivos por separado) son diferentes. Así, para el complejo de AIB el calor de formación es más exotérmico por ca. 2 kcal mol^{-1} respecto al complejo de Gly (comparar valores entre las Tablas 5.2 y 5.4).

Por otra parte, las frecuencias vibracionales armónicas (no escaladas, y calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)) correspondientes a los modos normales de estiramiento en los enlaces X-H ($\text{X} = \text{O}, \text{N}$) para el complejo RC1 son respectivamente 3250 y 3515 cm^{-1} , cada una de las cuales son significativamente menores que las respectivas frecuencias calculadas para el complejo de Gly.

Tab. 5.4: Energías (en kcal mol⁻¹; relativas a los niveles de los reactantes) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación de 2,3,5,6,7,8-hexametil[1,2-*a*]pirazina-3,6diona derivada de una molécula de **AIB** (**3**; R = CH₃) y su dicetopiperacina relacionada (DKP) en fase gaseosa y con la presencia de sílice (valores entre corchetes).^a

imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina-3,6-diona			
	AM1	B3LYP/3-21G	B3LYP/6-31G (d)
RC1	-4.8 [4.8]	-21.0 [-14.8]	-10.8 [-7.7]
TS1	55.9 [71.9]	15.8 [8.8]	36.5 [30.7]
P1(+H ₂ O)	18.2 [29.6]	-16.3 [1.5]	19.8 [11.7]
RC2	0.0	0.0	0.0
TS2	51.5	19.6	24.1
P2	-2.8	-11.2	-4.4
RC3	0.0	0.0	0.0
TS3	57.8	22.0	31.5
P3=RC4	7.7	-7.4	-2.9
TS4	73.1	36.9	41.6
P4	6.3	1.2	-7.5

^a Las reacciones en fase gaseosa fueron estudiadas con los niveles de teoría AM1, B3LYP/3-21G y B3LYP/6-31G(d). Así, las energías relativas fueron calculadas con respecto a la energía de los correspondientes complejos de reacción de acuerdo a la siguiente fórmula: $\Delta E_x = E_x - E_{RCi}$ ($i = 2 - 3$), donde E es la energía absoluta; x es TS ó P. Los RCi son los complejos de reacción. Las energías relativas calculadas para el paso uno, el cual es una reacción bimolecular, las energías relativas fueron calculadas con la siguiente fórmula: $\Delta E_x = E_x - (E_A + E_{DKP})$ donde E es la energía absoluta; x es RC1, TS1 o P1; A es **AIB** o su éster de sílice.

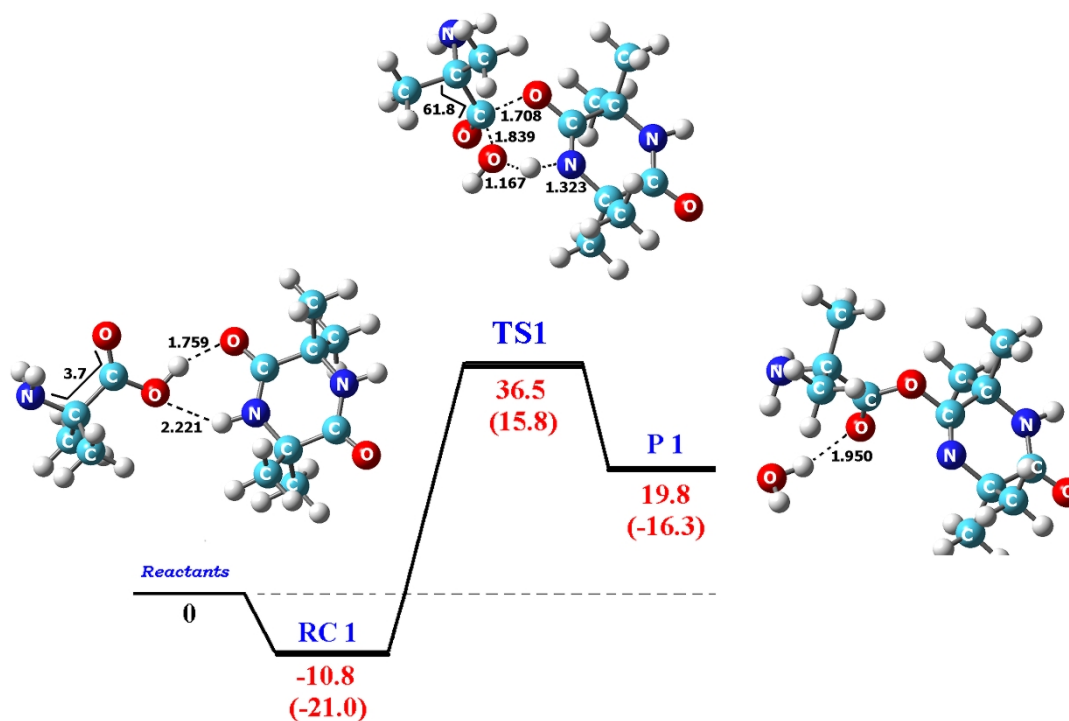


Fig. 5.12: **Paso 1:** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación en fase gaseosa del producto O-acilado de DKP derivada de AIB. Se indican las energías relativas (en kcal mol⁻¹) calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/3-21G (entre paréntesis). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms) y ángulos diedrales (en grados).

En igual forma al complejo RC1 en Gly, la conformación geométrica tanto del anillo de dicetopiperazina como del aminoácido AIB tampoco experimentan distorsiones sustanciales en sus geometrías, respecto a las geometrías como moléculas aisladas. Sin embargo, una rotación del enlace C–C en el aminoácido es necesaria para llevar a la cuaternización del átomo de $C_{\text{carbonilo}}$ en la geometría del complejo activado TS1. Así, éste estado de transición (ver Fig. 5.12) igualmente conforma a un anillo de seis miembros y la frecuencia de vibración imaginaria que caracteriza a este estado, calculada al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), está en los -855 cm^{-1} .

Respecto a los parámetros geométricos en el estado TS1, se observa principalmente que el átomo $C_{\text{carbonilo}}$ del aminoácido se aproxima al átomo $O_{\text{carbonilo}}$ de la dicetopiperazina y donde la distancia este enlace (O=C)C...O=C es de 1.708 \AA , el cual está por ca. 0.1 \AA más próximo que su contraparte en Gly. Debido a que la longitud del enlace N–H en DKP es de 1.323 \AA (ca. 0.05 \AA más próximo que su contraparte en Gly) y la longitud del enlace HO...C=O en el estado TS1 es de 1.839 \AA (ca. 0.02 \AA más lejano que su contraparte en la reacción con Gly) se puede explicar que el valor calculado para la barrera energética necesaria para llevar al complejo RC1 al estado activado TS1 es menor en comparación al estado TS1 en Gly. Así, y de acuerdo al valor calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), la barrera es de $36.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ver Tabla 5.4), es decir, una cantidad de energía menor en ca. 2 kcal mol^{-1} respecto a la barrera calculada para el mismo estado activado en Gly ($38.2 \text{ kcal mol}^{-1}$; ver Tabla 5.2).

En igual manera al complejo formado por la reacción de Gly y su respectivo núcleo de DKP, el primer intermediario de la reacción con AIB es también un complejo O-acilado. En este punto hay que recordar que todas los puntos estacionarios se encontraron sin restricciones o cambios en los criterios de convergencia (ver Metodología para mayores detalles).

Así, se ha podido finalmente comprobar y responder a la principal hipótesis de este estudio, y de donde concluimos que en el proceso de la formación de estos compuestos, la N-acilación no es el paso más fundamental sino la O-acilación. Finalmente, desde la Fig. 5.12 se puede observar también que a la formación del producto P1 se deriva la eliminación de una molécula de agua, la cual forma un puente de hidrógeno de 1.950 \AA con el producto.

■ Paso 1': O-acilación en presencia de sílice. Empleo del método ONIOM

En igual forma al estudio con Gly, el proceso de la O-acilación con AIB también es estudiado en presencia de sílice, y como ya se ha mencionado y justificado en la sección anterior, empleamos el método ONIOM. Este estudio es importante ya que solamente se ha reportado que la formación de imizadopirazinas ocurre preferentemente en la presencia de sílice y para el aminoácido AIB (ver refs.[66 y 67]).

Las geometrías para los complejos de los puntos estacionarios encontrados están estabilizadas por la presencia de puentes de hidrógeno, los cuales han sido típicos en todos los procesos anteriores que llevaron a la formación de estos intermediarios (ver Figura 5.13). En forma particular, para el enlace $\text{NH}\cdots\text{O}$ en $\text{RC1}(\text{Si})$ las distancias de estos enlaces son 2.176 y 2.052 Å. No obstante, y debido principalmente a la presencia de los bultos geminales correspondientes a los grupos metilos en la DKP, éstos estéricamente no permiten que los grupos funcionales se aproximen tanto como en el caso de la reacción con glicina (donde no hay la presencia de estos α -sustituyentes). Así, por ejemplo, las distancias para el puente de hidrógeno en el enlace $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ del complejo $\text{RC1}(\text{Si})$ es ca. 0.04 Å más grande en AIB respecto a su contraparte con Gly, sin embargo, la distancia de este puente en el enlace $\text{NH}\cdots\text{O}-\text{Si}$ está ca. 0.2 Å más próxima en AIB, lo cual puede dar una explicación sobre la energía de formación exotérmica del complejo $\text{RC1}(\text{Si})$.

A pesar de las restricciones estéricas mencionadas, la energía de formación del complejo $\text{RC1}(\text{Si})$ para AIB es exotérmica en $7.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ (energías SCF calculadas al nivel B3LYP/6-31G(d) en la aproximación ONIOM2), la cual es ca. 9 kcal mol^{-1} termodinámicamente más favorable respecto a la formación del complejo $\text{RC1}(\text{Si})$ con glicina (ver Tabla 5.2 y Fig. 5.8). Este hecho podría ser tan conclusivo como las mismas observaciones presentadas sobre las energías de activación al problema sobre la formación de imidazopirazinas derivadas de diferentes aminoácidos, como por ejemplo entre Gly y AIB, en donde la reacción de formación del complejo RC1 en Gly es endotérmica a diferencia para AIB la cual es muy exotérmica.

Finalmente, desde la Fig. 5.13 se observa que el producto $\text{P1}(\text{Si})$ tiene dos puentes de hidrógeno de 1.881 y 2.177 Å, y además no elimina agua como subproducto, sino que recupera el grupo silanol.

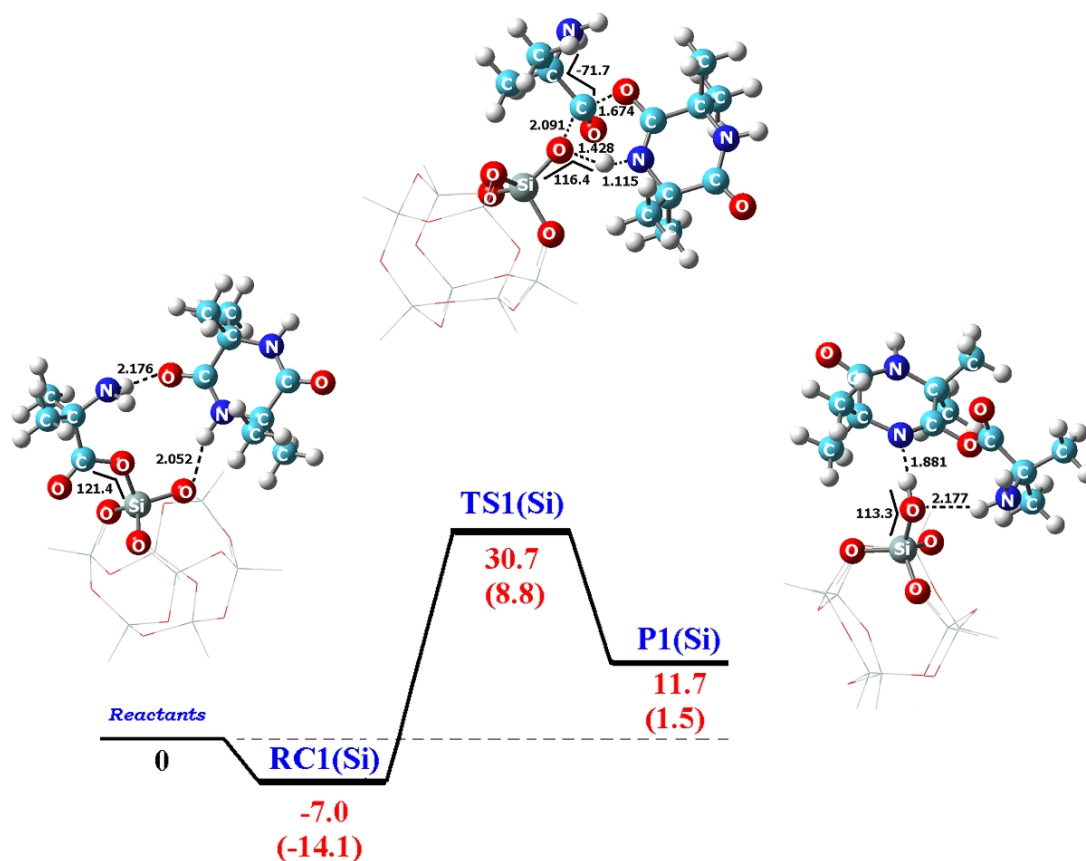


Fig. 5.13: **Paso 1**: Perfil de la superficie de energía potencial en la formación de los derivados O-acilados de DKP derivada de AIB en presencia de una superficie modelo de sílice, y calculadas en los niveles de teoría ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF y B3LYP/3-21G:UFF (valores entre paréntesis); se especifican solamente las energías SCF (en kcal mol^{-1}). También se muestran las geometrías optimizadas para los puntos estacionarios de los complejos de reacción (RC1(Si)), estados de transición (TS1(Si)) y productos (P1(Si)), distancias interatómicas seleccionadas (en \AA), ángulos de enlace y diedrales (en grados). Los átomos representados por el modelo de bolas y palillos fueron tratados con el método B3LYP/6-31G(d); los átomos representados por el modelo de marco de alambre fueron tratados con los campos de fuerza universales de la mecánica clásica.

Por otra parte, al comparar las estabilidades energéticas entre los complejos derivados de AIB formados tanto en la fase gaseosa como en la presencia de la sílice podemos decir que el complejo RC1(Si) es más estable respecto a su contraparte RC1 por ca. 4 kcal mol⁻¹; el complejo TS1(Si) es energéticamente más estable en ca. 6 kcal mol⁻¹ respecto a su contraparte TS1 y, finalmente, el producto P1(Si) es más estable en ca. 8 kcal mol⁻¹ respecto a su contraparte P1 (energías SCF calculadas al nivel B3LYP/6-31G(d) en la aproximación ONIOM2). No obstante, la reacción de este primer paso es también endotérmica como para el caso de Gly, así los calores de formación calculados (utilizando Ley de Hess) son ca. 31 kcal mol⁻¹ y ca. 19 kcal mol⁻¹ respectivamente para la reacción en la fase gaseosa y la reacción en presencia de la sílice. Entonces, y como en el caso de Gly donde la presencia de la sílice reduce la barrera de activación en ca. 9 kcal mol⁻¹, también para el caso de AIB se observa una notable reducción de ca. 12 kcal mol⁻¹ cuando la reacción actúa bajo la presencia de la sílice, favoreciendo por lo tanto a la formación del producto O-acilado.

■ **Discusión en términos termodinámicos sobre la formación del producto O-acilado.**

Todos los valores energéticos reportados hasta el momento son válidos a 0 K. Por lo tanto, y con el objeto de dar una discusión más clara en términos termodinámicos sobre el mecanismo de reacción, también hemos considerado los parámetros entrópicos y entonces hemos derivado a 298.15 K los valores para las entalpías de reacción, $\Delta_r H_{298}$, y las barreras de energía libre de Gibbs, $\Delta_r G_{298}$ (valores en kcal mol⁻¹; ver Tabla 5.5). Además, las constantes de equilibrio, K(T) (en unidades de L s⁻¹ mol⁻¹; Figura 5.14), también han sido calculadas.

Las ecuaciones empleadas para cada caso son las siguientes:

$$\Delta_r H^\circ(298K) = \sum (E_0 + H_{corr})_{productos} - \sum (E_0 + H_{corr})_{reactivos} \quad (5.4)$$

en donde,

$$H_{corr} = E_{tot} + k_B T \quad (5.5)$$

$$\Delta_r G^\circ(298K) = \sum (E_0 + G_{corr})_{productos} - \sum (E_0 + G_{corr})_{reactivos} \quad (5.6)$$

en donde,

Tab. 5.5: Valores calculados^a para las energías de activación E_a ; entalpías de reacción, $\Delta_r H$ y energías libres, $\Delta_r G$ (ambas a 298 K); barreras de energía libre^b, $\Delta^\ddagger G^\circ$; constantes de reacción^c, K (en L s⁻¹ mol⁻¹) (a 298 y 473 K) para la reacción de O-acilación de los aminoácidos Gly y AIB con DKP. Todos los valores calculados con el nivel de teoría ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d):UFF).

Reacción	E_a	$\Delta_r H_{298}$	$\Delta_r G_{298}$	$\Delta^\ddagger G^\circ$	K_{298}	K_{473}
Gly/						
Gaseosa	46.9	24.8	26.3	49.2	$5,0 \times 10^{-24}$	$1,7 \times 10^{-10}$
Sílice	37.8	16.4	18.5	60.2	$4,3 \times 10^{-32}$	$1,4 \times 10^{-15}$
AIB/						
Gaseosa	47.3	29.4	30.0	47.5	$8,9 \times 10^{-23}$	$1,1 \times 10^{-09}$
Sílice	37.7	17.1	20.0	42.1	$8,2 \times 10^{-19}$	$3,4 \times 10^{-07}$

^a Todos los valores termodinámicos en kcal mol⁻¹.

^b Las barreras de energía libre fueron calculadas de acuerdo a la siguiente fórmula: $\Delta^\ddagger G^\circ = G_{TS} - (G_{SWNT} + G_{MeOH})$, donde G es la suma de las energías libres electrónica y térmica (a 298 K).

^c Calculado de acuerdo a la teoría del estado de transición.

$$G_{corr} = H_{corr} - TS_{tot} \quad (5.7)$$

y

$$K(T) = k_B T / h c^\circ \exp(-\Delta^\ddagger G^\circ / RT). \quad (5.8)$$

En las ecuaciones, k_B es la constante de Boltzmann (1.380662×10^{-23} J K⁻¹), h es la constante de Planck (6.626176×10^{-34} J s), R es la constante de los gases ($8.31441 \times$ J mol⁻¹ K⁻¹) y la entropía total, S_{tot} , es la suma de las contribuciones entrópicas por los movimientos traslacionales (S_{trasl}), electrónicos (S_{elect}), rotacionales (S_{rot}) y vibracionales (S_{vib}). La derivación de cada una de las ecuaciones presentadas se encuentra con gran detalle en el texto *Molecular Thermodynamics* de McQuarrie and Simon (ver ref. [131]).

Así, la reactividad para las reacciones de Gly y AIB, tanto en la fase gaseosa como en la presencia de la sílice, puede ser estimada a través del cálculo de las energías de activación, ΔE_a , los calores de formación, $\Delta_r H_{298}$, las barreras libres de formación, $\Delta^\ddagger G^\circ$, y las energías libre de Gibbs, $\Delta_r G_{298}$ (todos los parámetros termodinámicos relativos al nivel del complejo RC1; ver Tabla 5.5). Además, todos los datos presentados están calculados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). No obstante, la tendencia es similar al usar los métodos B3LYP//MP2/6-31G(d) ó MPWB1K/6-31G(d) y por lo tanto no son reportados.

Los valores calculados para las energías de activación, ΔE_a , en la reacción con Gly son de 37.8 y 46.9 kcal mol⁻¹ respectivamente para los procesos tanto en presencia de la superficie inorgánica como en la fase gaseosa. Las energías de activación para la reacción con AIB son 37.7 y 47.3 kcal mol⁻¹. En esta forma el efecto catalítico de la presencia de sílice es claramente observado ya que ambos procesos que suceden sobre la superficie de sílice son reducidos en la energía de activación por 9 kcal mol⁻¹ y 12 kcal mol⁻¹ para Gly y AIB, respectivamente.

Por otro lado, al comparar las entalpías de reacción, $\Delta_r H_{298}$, todas las reacciones del proceso de O-acilación tienden a ser altamente endotérmicas e.g. para Gly son ca. 25 y 16 kcal mol⁻¹, respectivamente para los procesos en la fase gaseosa y en la presencia de sílice; para AIB los calores de formación son igualmente endotérmicos en ca. 29 y 17 kcal mol⁻¹. No obstante de que estos calores de formación demuestran que los productos O-acilados son mucho menos estables que los reactantes por separado, el efecto de la reducción del calor de formación en ca. 10 kcal mol⁻¹ como promedio puede decir que la presencia de la sílice induce en efecto un proceso catalítico.

Como se ha mencionado, todos los productos de la O-acilación son termodinámicamente menos estables respecto a los monómeros, por lo tanto nosotros también calculamos el equilibrio termodinámico y los valores encontrados para las energías libre de Gibbs, $\Delta_r G_{298}$, son ca. 26 y 18 kcal mol⁻¹ (para Gly) y ca. 30 y 20 kcal mol⁻¹ (para AIB) demostrando así que el equilibrio termodinámico favorece por ca. 9 kcal mol⁻¹ a que las reacciones sucedan en la presencia de sílice. Sin embargo, la barrera libre de reacción, $\Delta^\ddagger G^\circ$, en Gly es 11 kcal mol⁻¹ más alta con la presencia de la sílice, mientras que esta barrera en la reacción con AIB es 10 kcal mol⁻¹ más baja. De estos valores se puede decir que la formación de imidazopirazininas derivadas de Gly es menos probable que la formación de derivados de AIB, lo cual corrobora a las observaciones previamente mencionadas y empata

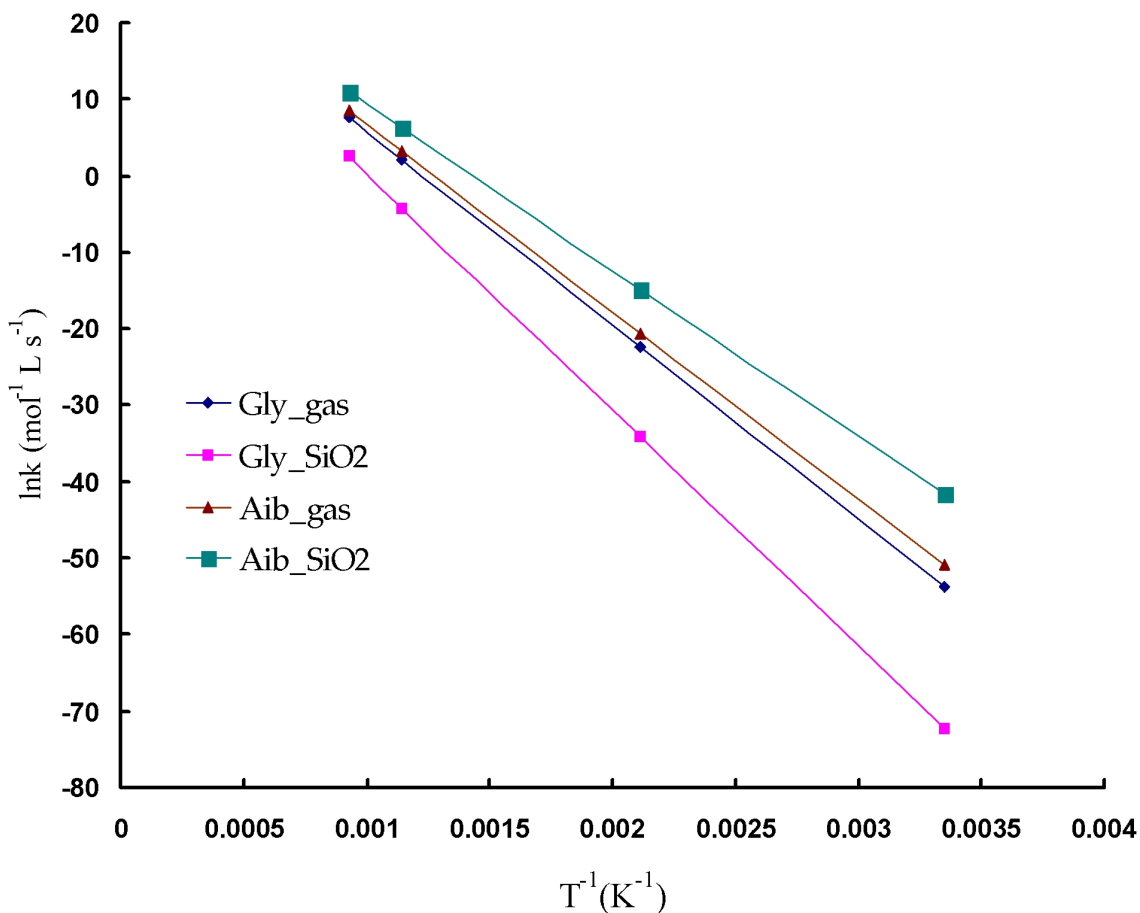


Fig. 5.14: Energías de activación extrapoladas con la Ley de Arrhenius.

con los hechos experimentales discutidos donde se ha reportado la no detección de imidazopirazinas derivadas de Gly en experimentos pirolíticos con aminoácidos [59,60,61a,63-67]. Finalmente volvemos a recalcar que el efecto catalítico de la sílice (para la reacción con AIB) puede ser observado aunque la barrera de activación para este proceso sea solamente 3 kcal mol^{-1} más baja comparada con la barrera para la reacción en la fase gaseosa.

Por otra parte, y en base a la teoría general del estado de transición, las constantes de equilibrio, $K(T)$, también fueron calculadas y, utilizando la Ley de Arrhenius, han sido representadas como una función logarítmica de la temperatura (ver Fig. 5.14). Para efecto, también hemos tomando en cuenta a los reactantes co-

Tab. 5.6: Energías libres de Gibbs calculadas a 298 K (en kcal mol⁻¹; relativas al nivel de los reactantes) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) en la reacción de O-acilación de DKP con aminoácidos para la fase gaseosa y en la presencia de sílice^a.

Reacción	RC	TS	P
Gly/Fase Gaseosa ^b	1.9	49.2	28.2
Gly/Catálisis Sílice ^c	15.6	51.3	34.1
AIB/Fase Gaseosa ^d	0.3	47.5	30.3
AIB/Catálisis Sílice ^e	5.2	44.2	25.2

^a Las energías fueron calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d) (reacciones en fase gaseosa) y ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF (reacciones catalizadas con sílice; energías SCF).

^b RC1, TS1 y P1 en la Fig. 5.3

^c RC1(Si), TS(Si) y P1(Si) en la Fig. 5.8

^d RC1, TS1 y P1 en la Fig. 5.12

^e RC1(Si), TS1(Si) y P1(Si) en la Fig. 5.13

mo el estado de referencia y hemos usando una concentración de $c^\circ = 1$. Así, en el caso de Gly, encontramos que la reacción catalizada por la sílice a 298 K tiene una tasa de $4,3 \times 10^{-32} \text{ L s}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ (ver Tabla 5.5), lo cual implica que esta reacción no procedería. Si en cambio recalculamos esta tasa a una temperatura de 473 K, temperatura normalmente usada en los experimentos previos [41,59-63,65-67], esta tasa se reduce dramáticamente hasta $1,4 \times 10^{-15} \text{ L s}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, lo cual significa una reducción en el orden de ca. 10^{-15} veces, e indicándonos que efectivamente la temperatura contribuye como un elemento más sobre los sucesos de estas reacciones. Para el aminoácido AIB, las tasas de reacción, no obstante, son más bajas. Así, el valor de $K(298)$ es $8,2 \times 10^{-19} \text{ L s}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ y el de $K(473)$ es $3,4 \times 10^{-07} \text{ L s}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, la cual es la tasa más baja para las reacciones consideradas en nuestro estudio y nuevamente es una observación para afirmar que las reacciones suceden preferentemente con AIB que con Gly.

Como se ha mencionado, usando la Ley de Arrhenius estas constantes de reacción también fueron extrapoladas hasta temperaturas de pirólisis, es decir, superiores a los 800 °C. Como se podrá apreciar de la Fig. 5.14, las pendientes de estas

rectas demuestran que las energías de activación son, en primer lugar, similares para las reacciones en fase gaseosa no importando el aminoácido (valores calculados: $50.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $48.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente para Gly y AIB). En segundo lugar, la pendiente más pronunciada es para el caso de la reacción con Gly en presencia de sílice ($E_a = 61.3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Finalmente, en tercer lugar, la energía de activación extrapolada más pequeña es para la reacción de AIB en la presencia de sílice, $E_a = 43.2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Es decir, que las barreras de activación se mantienen a valores altos aunque al sistema se incorpore energía externa en forma de calor. De esto, se puede concluir que el mecanismo es innato sobre estos compuestos y que la misma naturaleza de ellos hace que las barreras energéticas sean muy altas.

Finalmente, también calculamos las energías libres de Gibbs (relativas al nivel de los reactantes) para todo los puntos estacionarios de las reacciones de O-acilación, tanto en la fase gaseosa como en la presencia de sílice. Los valores calculados a 298 K (ΔG_{298}) están presentados en la Tabla 5.6. Así, desde estos valores se ha observado que una fracción de ca. 13 kcal mol^{-1} es introducida en promedio en cada sistema por los efectos entrópicos.

Así, desde este análisis termodinámico se puede concluir que nuestra hipótesis original sobre el mecanismo de acilación de DKP, tanto en la fase gaseosa como en la presencia de una superficie de sílice (ver esquema 5.1) es incorrecto, y por lo tanto la N-acilación directa no es el paso determinante, sino que la reacción toma lugar primeramente por la O-acilación del núcleo de DKP y posteriormente por la transferencia intramolecular en la dicetopiperazina del grupo O-acilado hacia el átomo de nitrógeno vecinal.

■ Paso 2: Transposición intramolecular y N-acilación del núcleo de DKP

Como fue explicado para el caso de Gly, esta parte de la reacción es un proceso monomolecular, y por lo tanto, las energías para los puntos estacionarios TS2 y P2 fueron calculadas como las energías relativas al complejo RC2 ($\Delta E = 0$).

Como se puede apreciar de la Fig. 5.15, la geometría del segundo estado de transición, TS2, muestra un carbono cuaternizado y donde un anillo de cuatro miembros es formado. La barrera energética de formación de éste estado es de 24 kcal mol^{-1} es decir, una barrera de ca. 5 kcal mol^{-1} más alta respecto al complejo en Gly. Como se ha recalado, esta diferencia puede ser explicada por la influencia estérica de los grupos geminales CH_3 en los derivados de AIB. Por ejemplo,

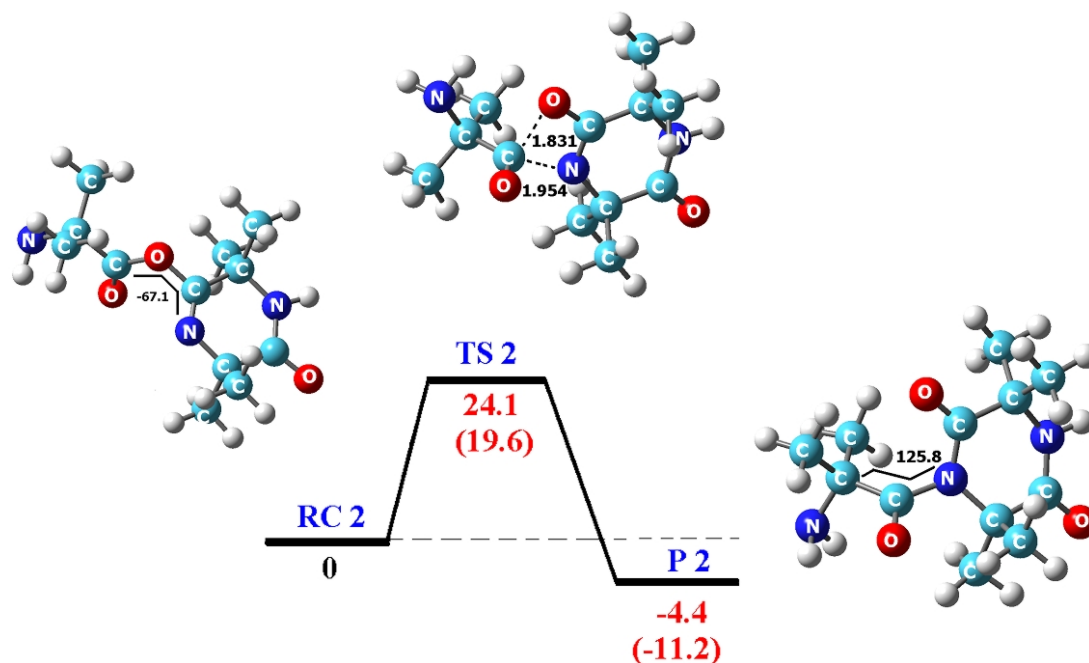


Fig. 5.15: **Paso 2:** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación en fase gaseosa del producto N-acilado de DKP derivada de AIB. Se indican las energías relativas (en kcal mol⁻¹) calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/3-21G (entre paréntesis). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms), ángulos diedrales (en grados).

la distancia O=C...O es de 1.831 Å en el estado de AIB, mientras que en Gly esta distancia es de 1.836 Å. Además, las distancias O=C...N son también diferentes entre éstos complejos, y respectivamente son 1.954 Å y 1.938 Å para AIB y Gly.

Por otra parte desde la Fig. 5.15 se puede apreciar la geometría en su punto estacionario del producto P2, la cual es en efecto una estructura N-acilada y, nuevamente, a diferencia del producto O-acilado el calor de formación para este intermediario es exotérmico. Así, la energía electrónica calculada al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) es exotérmico en 4.4 kcal mol⁻¹. Sin embargo este calor es ca. 12 kcal mol⁻¹ menos exotérmico respecto al caso de la reacción con Gly (recordando que dicha estructura no contiene sustituyentes en posiciones alfa y por lo tanto no provocarían un impedimento estérico).

■ Pasos 3 y 4: Formación de ciclol y eliminación de agua

Contrario a la amidina bicíclica, BCA, derivada de glicina, este paso es el más fundamental en la explicación sobre la formación de imidazopirazinas con diferentes aminoácidos.

Respecto al proceso de formación de la imidazopirazina derivada de AIB, una ciclización intramolecular del producto P2 debe suceder a efecto de lograr llegar al intermediario P3. Así, el ángulo dihedral $\angle\text{NCCN}$ en el producto N-acilado (P2) tiene que dar un giro y cambiar desde 125.8° hasta -107.6° en el complejo RC3 (ver 5.16), donde la correspondiente distancia del enlace $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ es de 2.172 \AA . Entonces, el átomo N_{amino} tiene que aproximarse al átomo $C_{\text{carbonilo}}$ del anillo de piperazina, y en igual forma que para la reacción con Gly, la presencia del átomo $O_{\text{carbonilo}}$ complica estéricamente y no facilita a este proceso. Esta circunstancia también es reflejada por las altas barreras calculadas tanto para Gly como para AIB, la cual es de $31.5 \text{ kcal mol}^{-1}$. Sin embargo, y como se puede apreciar, la barrera para el estado TS3 en AIB es ca. 10 kcal mol^{-1} más baja respecto a la barrera calculada para el mismo estado en Gly.

Entonces el estado activado TS3 es formado y cuya frecuencia imaginaria que lo caracteriza se ubicó en los -1645 cm^{-1} (valor calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)). De este estado llega a formarse el intermediario P3, el cual es un ciclol y cuya energía de formación calculada al mismo nivel es de $-2.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, es decir, éste es un proceso *exotérmico*. En comparación, el calor de formación para el ciclol derivado de Gly es endotérmico por $3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, lo cual demuestra nuevamente que la reacción de formación de imidazopirazinas, tomando en cuenta todos sus intermediarios, es selectiva para un determinado tipo de aminoácido, y para el presente estudio, es más favorable para AIB que para Gly.

Posteriormente, la estructura del ciclol (P3) elimina a su grupo hidroxilo, y con un protón proveniente desde el átomo de nitrógeno en el anillo imidazol se logra formar la segunda molécula de agua (ver Fig. 5.16). El correspondiente estado de transición TS4 (frecuencia imaginaria en los -1423 cm^{-1}) tiene una energía relativa a RC3 de $41.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, la cual es una barrera de 10 kcal mol^{-1} más alta respecto a la barrera del estado TS3. Sin embargo, y como se ha mencionado, estas reacciones proceden vía procesos pirólíticos y por lo tanto las energías necesarias para superar estas barreras pueden ser suministrada externamente por una fuente de calor.

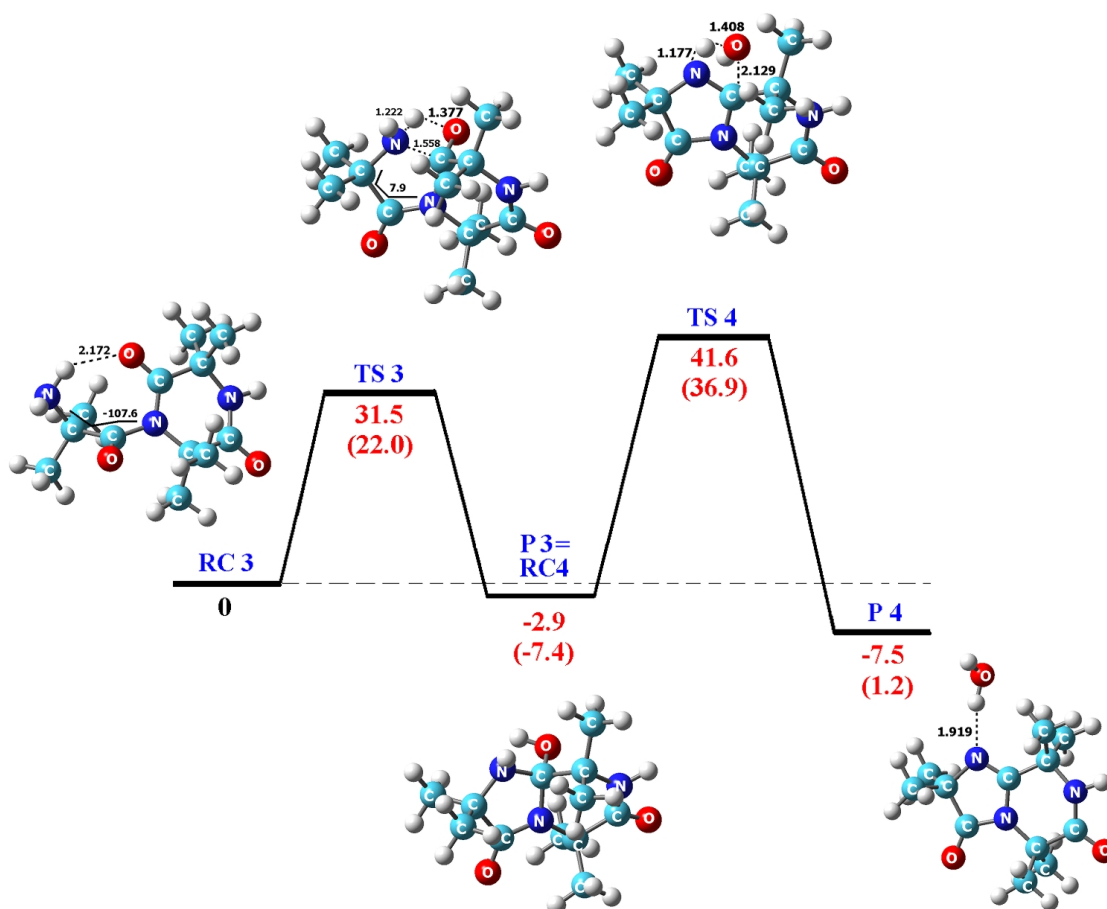


Fig. 5.16: **Pasos 3 y 4:** Geometrías optimizadas de los puntos estacionarios para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos (Ps) para la formación en fase gaseosa del producto intermedio Ciclol, y del producto final Imidazo[1,2-*a*]pirazina (derivada de tres moléculas de AIB) más una molécula de agua. Se indican las energías relativas (en kcal mol⁻¹) calculadas en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/3-21G (entre paréntesis). Además, se especifican las distancias interatómicas seleccionadas (en ångströms), ángulos diedrales (en grados).

Así, al superar esta barrera, la 2,2,5,5,8,8-hexametil-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-diona logra formarse favorablemente. Energéticamente hablando este producto es más estable respecto a la imidazopirazina derivada de glicina por ca. 14 kcal mol⁻¹.

Finalmente, y como se podrá apreciar de la Figura 5.16, este paso lleva a la formación *exotérmica* de la amidina derivada de AIB. Como ya se ha manifestado, el calor de formación es exotérmico en 7.5 kcal mol⁻¹, lo cual indica que este producto si llegará a formarse. Además, al observar no solamente éste calor de formación, sino también el del intermediario P3 (ca. -3 kcal mol⁻¹) se puede concluir que efectivamente la formación de la BCA derivada de AIB es favorable en tres de los cuatro pasos estudiados, lo cual está en total diferencia a los hechos observados para la BCA derivada de Gly en donde solamente un proceso fue similarmente favorable, la N-acilación.

Nótese la importancia de estos resultados, los cuales nos demuestran que la selectividad en este tipo de reacciones para un determinado aminoácido e.g. Gly y AIB, es favorable para AIB (los resultados de estos estudios están publicados en la ref. [132]).

CONCLUSIONES

- La formación de imidazo[1,2-*a*]pirazina-3,6-dionas a partir de DKP y un aminoácido requiere de cuatro pasos:
 - (1) O-acilación de DKP con el aminoácido libre o esterificado y eliminación de agua;
 - (2) Transferencia intramolecular del grupo acilo en el anillo DKP desde el átomo de oxígeno al átomo de nitrógeno;
 - (3) Condensación intramolecular del grupo N-acilo de la DKP y formación de un ciclol; y
 - (4) Eliminación de una segunda molécula de agua.
 - En esta forma, el primer mecanismo sugerido en el esquema 5.1 es incorrecto, ya que el primer paso es la O-acilación del núcleo de DKP y no la N-acilación.
-

- El efecto catalítico de la sílice fue observado en los derivados de Gly y AIB: la energía de activación en la O-acilación en la superficie fue más baja en 9 kcal mol⁻¹ comparada con el proceso en la fase gaseosa.
 - Contrario a la O-acilación exotérmica, la reacción de transferencia en la fase gaseosa (paso 2) fue exotérmica para ambos casos, siendo mucho más favorable para Gly.
 - La ciclocondensación de la DKP N-acilada en BCA (pasos 3 y 4) es endotérmica para Gly y exotérmica para AIB, lo cual demuestra que la formación de BCA ocurre preferentemente para AIB.
-

5.2

Reacciones Químicas de Esterificación en los Nanotubos de Carbono Armchair (9,9) y Zigzag (16,0)

LOS MECANISMOS DE LA FORMACIÓN DE ÉSTERES DE NANOTUBOS de carbono son estudiados en la fase gaseosa usando como modelos a los nanotubos de carbono oxidados armchair (9,9) y zigzag (16,0) respectivamente, metálico y semiconductor.

Los modelos empleados en los nanotubos de carbono (CNT, en sus siglas en inglés) tienen un diámetro interno de ca. 1.2 nm, el cual empata perfectamente con el diámetro (ca. 1.3 nm) de nanotubos preparados experimentalmente por el procedimiento del arco eléctrico. Es de recalcar que en la mayoría de los estudios sobre los aspectos teóricos de la química de CNTs es usual encontrar en la literatura modelos de dimensiones pequeñas, llamados también minimalistas (ver por ejemplo, ref. [126]), esto con el objeto de minimizar el esfuerzo computacional. Finalmente, la extrapolación de los resultados obtenidos con el uso de pequeños modelos hacia los resultados con el uso de modelos más reales no puede inferirse directamente, lo cual conlleva a la realización de un estudio empleando mejores modelos.

La presente sección discute el mecanismo de reacción sobre la esterificación de nanotubos oxidados con metanol y etanol. El objetivo principal es conocer el o los pasos en este mecanismo; entonces, inferir criterios de reactividad entre los isómeros armchair y zigzag. De encontrarse lo último, se propone a la reacción de esterificación como un método experimental alternativo de derivatización que pueda separar a dichos isómeros dada diferencias en sus solubilidades. La extrapolación de este estudio teórico hacia observaciones experimentales deberá de mantenerse siempre en el contexto del uso de alcoholes con cadenas alifáticas grandes.

5.2.1. *Reacción de Esterificación de Nanotubos de Carbono Oxidados con Metanol*

Como se ha discutido en los Antecedentes, la química covalente en las puntas abiertas de los nanotubos de carbono no está muy extendida como en su caso lo está la química en las paredes. Esto último es debido sobretodo a la incapacidad

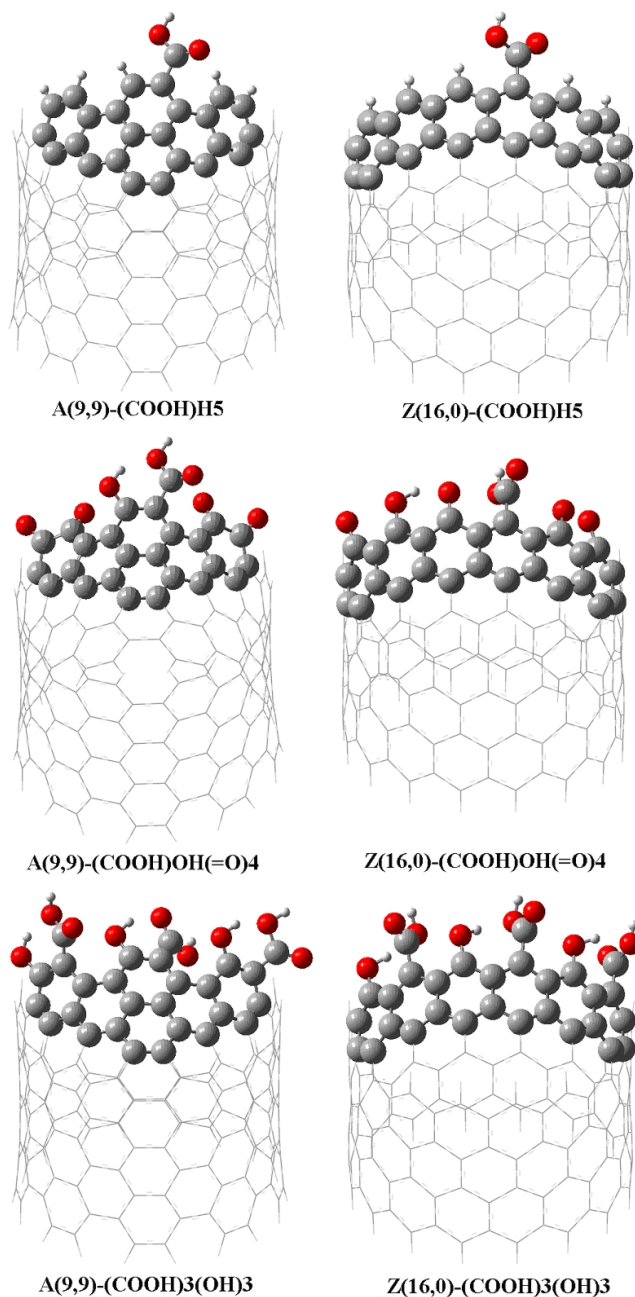


Fig. 5.17: Geometrías optimizadas para los modelos de SWNT funcionalizados; A = arm-chair; Z = zigzag. Los átomos representados por el modelo de bolas y palos (en conjunto con las moléculas de metanol y etanol) fueron estudiados hasta el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) (para metanol); los átomos representados por el modelo de mallas fueron estudiados con el método UFF de la mecánica molecular.

experimental de poder explicar cómo explícitamente están distribuidos los grupos funcionales en las puntas. Aunque ciertamente se conoce por observaciones de microscopia de tunelaje que la oxidación de los nanotubos prístinos los transforma desde un inicial aspecto tipo cuerdas casi sin fin altamente enredadas hasta un aspecto de tubos cortos con sus puntas abiertas, el argumentar una particular distribución de los grupos oxidados $-\text{COOH}$, $-\text{C}=\text{O}$ y $-\text{OH}$ no es factible. Se presupone, entonces, que los grupos oxidados se localizarían mayoritariamente sobre las puntas abiertas así como en los sitios del cuerpo del tubo donde existen curvaturas, los cuales son defectos donde está incrementada la reactividad de los nanotubos.

Para el presente estudio, la distribución de las tres grupos $-\text{COOH}$, $-\text{C}=\text{O}$ y $-\text{OH}$ en diferentes combinaciones (ver Fig. 5.17) sobre los modelos se ha basado sobre estimados experimentales y donde que ha reportado que la concentración de los grupos ácidos sobre la superficie de los nanotubos estaría dentro del rango de 2×10^{20} a 10×10^{20} sitios por gramo [46].

Los resultados de estos primeros estudios fueron publicados en las refs. [82,127]. Como se puede observar de la Tabla 5.7 no existen relaciones directas entre los valores calculados a diferentes niveles de teoría e.g. ONIOM2 AM1:UFF, HF/STO-3G:UFF y B3LYP/STO-3G:UFF. Se infiere, por lo tanto, que para este tipo de estudio los resultados son muy sensibles tanto al modelo de nanotubo usado como al nivel de teoría empleado en los cómputos. De lo último, una observación muy clara es la base utilizada. Por ello la mayoría de este capítulo solamente se centrará en la descripción detallada de los resultados obtenidos con los métodos ONIOM2 B3LYP/3-21G(d):UFF y ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF, los cuales están publicados en la ref. [128]; las conclusiones finales se derivan desde los resultados obtenidos con éstos niveles.

Desde los resultados obtenidos al nivel de teoría ONIOM2 B3LYP/STO-3G:UFF (ver Tabla 5.7) se puede observar que para el modelo **I**, las energías relativas de los productos esterificados son positivas, esto es, que la reacción es endotérmica tanto para los isómeros zigzag como para los isómeros armchair.

Sin embargo, los estados de transición, TS, presentan a este mismo nivel de teoría, valores energéticos más altos en el isómero armchair, lo cual nos indica que termodinámicamente es más favorable que ocurra la reacción de esterificación en el nanotubo zigzag. Así, por ejemplo, de las constantes de equilibrio calculadas

Tab. 5.7: Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) relativas al nivel de los reactantes por separado (SWNT y metanol) para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos de esterificación, Ps, calculadas para un modelo minimalista [126] y los modelos extendidos [82a,82b,127]. Niveles de teoría empleados B3LYP/6-31G(d):UFF (modelo minimalista) y, AM1:UFF, HF/STO-3G:UFF y B3LYP/STO-3G:UFF (modelos extendidos). Valores entre paréntesis incluyen las contribuciones del punto cero a la energía.

		Modelos Extendidos [82a,82b,127]							
Modelo Minimalista[126]		B3LYP	ONIOM	AM1	ONIOM	HF	ONIOM	B3LYP	ONIOM
<i>(COOH)H₅</i>									
A-RC	-3.5	-12.7 (-12.4)	-116.8	-23.3 (-22.7)	-3.4	4.0 (7.3)	-35.5	-28.4 (-24.2)	
A-TS	38.7	29.9 (27.3)	-48.2	45.3 (44.1)	59.5	66.3 (68.8)	22.9	30.3 (32.9)	
A-P	-3.3	-15.5 (-16.9)	-110.6	-17.1 (-17.2)	5.4	12.7 (14.5)	3.4	10.7 (12.6)	
Z-RC	-6.8	-13.4 (-12.7)	-4.4	-7.1 (-7.4)	-3.8	-4.8 (-3.5)	-4.8	-3.2 (-1.9)	
Z-TS	39.3	29.2 (26.0)	65.3	62.6 (60.7)	61.2	61.0 (61.7)	16.9	18.7 (20.0)	
Z-P	7.4	2.7 (2.0)	-26.3	-6.4 (-5.0)	3.1	2.8 (2.9)	3.4	5.3 (5.5)	
<i>(COOH)OH(=O)₄</i>									
A-RC			-440.6	1.7 (4.6)	-12.4	-5.8 (-1.3)	-20.2	-13.7 (-9.1)	
A-TS			-360.3	82.0 (82.9)	63.1	69.8 (73.0)	8.1	14.8 (18.3)	
A-P			-429.9	12.4 (14.3)	-2.7	4.0 (6.1)	0.8	7.5 (9.9)	
Z-RC			-7.5	-4.8 (-3.6)	-12.6	-12.0 (-9.2)	27.7	24.8 (24.1)	
Z-TS			-70.4	70.0 (68.4)	72.4	69.3 (69.8)	72.6	69.2 (67.1)	
Z-P			1.7	1.1 (1.3)	6.9	12.7 (12.4)	-11.3	-11.6 (-9.8)	
<i>(COOH)₃(OH)₃</i>									
A-RC			4.9	0.4 (3.4)	-10.5	-11.1 (-8.2)	-25.8	-20.3 (-15.2)	
A-TS			65.4	71.1 (72.5)	68.5	72.5 (73.5)	29.3	36.1 (39.0)	
A-P			0.4	5.2 (7.4)	5.8	5.0 (4.6)	-42.7	-35.3 (-29.4)	
Z-RC			-11.6	-26.8 (-27.4)	-5.1	-12.5 (-11.4)	-47.5	-63.3 (-62.9)	
Z-TS			61.4	46.1 (44.0)	21.5	14.0 (14.9)	2.5	-15.1 (-17.2)	
Z-P			-4.6	-20.1 (-21.2)	-2.9	-4.0 (-3.6)	8.7	-8.7 (-11.2)	

(ver ref. [127]) se observa que la reacción con el isómero zigzag es más favorable por 10^{10} veces respecto a la reacción en el isómero armchair a 498 K.

Los resultados con el mismo nivel de teoría para el modelo **II** muestran otras tendencias, principalmente que la reacción es endotérmica por $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el isómero armchair y exotérmica por $11.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el isómero zigzag. Las energías de los estados de transición no son descritas en buena forma, por ejemplo, un valor calculado de $\Delta E_a = -16.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el modelo A-TS(II) demuestra que el nivel de teoría empleado (específicamente nos referimos al conjunto base) no es recomendable para describir correctamente a estos complejos. Debido a lo último, los parámetros cinéticos tampoco pudieron ser calculados para este isómero, sin embargo, la constante de equilibrio, $K(T)$, calculada a 498 K, indica que la reacción procedería extremadamente lenta ($2,1 \times 10^{-25} \text{ L s}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).

Finalmente, desde los valores obtenidos para el modelo **III** con el nivel de teoría ONIOM2 B3LYP/STO-3G:UFF, se observa que la reacción es exotérmica para el isómero armchair i.e. $\Delta H = -42.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ y endotérmica para el isómero zigzag i.e. $\Delta H = 8.7 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Respecto a las barreras energéticas para llegar a estados de los estados de transición, desde los valores obtenidos al mismo nivel de teoría se puede observar que una barrera de $\Delta E_a = 30 \text{ kcal mol}^{-1}$ y otra de solamente $\Delta E_a = 3 \text{ kcal mol}^{-1}$ son respectivamente necesarias para que los complejos A-TS(III) y Z-TS(III) logren formar a los productos esterificados. Obsérvese además que el valor de la energía de activación calculada para el isómero zigzag es un valor muy bajo como para considerarlo como confiable, su magnitud puede deberse principalmente al método empleado. Así, solamente el valor de la constante de equilibrio se ha calculado para el isómero armchair, y cuyo valor es de $2,1 \times 10^{-07}$ (a 498 K).

En resumen, desde una visión en general a los resultados obtenidos con el método ONIOM2 B3LYP/STO-3G:UFF se puede establecer una primera tendencia, la cual indicaría una reactividad mayor hacia la reacción de esterificación en los CNTs con quiralidad armchair. Además, la reacción con los nanotubos zigzag sería termodinámicamente desfavorable. No obstante, y como ya se ha mencionado, este nivel no describe bien a los estados de transición por lo que el escalamiento de la base se hace completamente necesario para llegar a establecer conclusiones más confiables.

■ Aumento en el nivel de teoría: Incremento del conjunto base

Respecto a estos resultados hay que recalcar que el esfuerzo computacional ha sido muy demandante, y por ello, los cálculos al nivel B3LYP/6-31G(d):UFF, tuvieron que realizarse en clúster de 12 procesadores (ver Metodología para mayores detalles).

Con el objeto de obtener resultados más confiables y conclusiones un poco más explícitas, nosotros desarrollamos una serie de cómputos manteniendo en el nivel de teoría alto los seis anillos aromáticos en las puntas pero incrementando los conjuntos base a 3-21G(d) y 6-31G(d) progresivamente. Las energías de los puntos estacionarios (relativas a los reactantes por separado) calculadas con los niveles B3LYP/3-21G(d):UFF y B3LYP/6-31G(d):UFF para los modelos extendidos de nanotubos en la reacción con metanol están resumidas en la Tabla 5.8; los correspondientes valores termodinámicos e.g. energías de activación, barreras de energía libre, entalpías de reacción y energías libres a 298 K, y las constantes de equilibrio se presentan en las Tablas 5.9 y 5.10. Las constantes de equilibrio fueron calculadas a 298 y 300 K tomando a los reactantes como los estados de referencia y usando una concentración inicial de $c^\circ = 1$. Además, la Tabla 5.11 presenta (para una comparación con la Tabla 5.8) a las energías (calculadas al nivel de teoría B3LYP/3-21G(d):UFF) de los puntos estacionarios para la reacción de esterificación en fase gaseosa con etanol. Los valores de las energías SCF B3LYP, extrapoladas ONIOM y los valores de las energías corregidas por el punto cero (ZPE) ONIOM para los puntos estacionarios encontrados están especificadas para las reacciones con los dos alcoholes.

Finalmente, en las Figuras 5.18- 5.20 se indican los fragmentos de las geometrías optimizadas en el nivel B3LYP/6-31G(d) para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos, Ps, para la reacción de esterificación con metanol en los tres tipos de modelos extendidos de nanotubos oxidados.

Tab. 5.8: Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) relativas al nivel de los reactantes por separado (SWNT y metanol) para los complejos de reacción, RCs, estados de transición, TSs, y productos esterificados, Ps, calculadas en los niveles de teoría B3LYP/3-21G(d):UFF y B3LYP/6-31G(d):UFF (fragmentos del nivel de teoría alto en las Figs. 16-18). Los valores B3LYP, ONIOM y energías corregidas del punto cero (ZPE) ONIOM están especificadas para una comparación.

	3-21G(d)			6-31G(d)		
	B3LYP	ONIOM	ZPE- ONIOM	B3LYP	ONION	ZPE- ONIOM
<i>(COOH)H₅(I)</i>						
A-RC	-28.0	-28.1	-26.1	-14.9	-14.9	-13.1
A-TS	-28.3	27.9	26.8	50.3	50.1	47.6
A-P	-15.6	-15.6	-14.2	-8.6	-8.6	-8.0
Z-RC	-13.0	-13.2	-11.1	-4.8	-5.0	-3.8
Z-TS	23.4	23.0	22.4	46.7	46.6	44.5
Z-P	3.3	2.9	3.1	1.4	1.0	0.9
<i>(COOH)OH(=O)₄(II)</i>						
A-RC	-13.0	-12.8	-11.2	-15.3	-15.6	-13.8
A-TS	19.7	26.3	27.5	46.6	46.4	44.5
A-P	-21.9	-22.0	-20.1	-13.1	-13.1	-12.0
Z-RC	-50.9	-53.9	-53.3	-43.3	-47.6	-47.7
Z-TS	11.8	8.1	6.3	28.0	22.9	19.1
Z-P	-27.9	-31.8	-33.3	-29.7	-34.3	-35.7
<i>(COOH)₃(OH)₃(III)</i>						
A-RC	-18.2	-19.2	-18.1	0.1	-0.5	0.8
A-TS	32.3	36.6	37.5	57.8	56.7	54.8
A-P	-6.1	-1.5	0.8	-4.7	-5.2	-4.4
Z-RC	-25.7	-26.7	-24.9	-14.6	-16.7	-15.8
Z-TS	16.5	15.2	13.9	45.4	43.6	43.0
Z-P	-22.1	-22.4	-21.7	-9.7	-11.7	-11.1

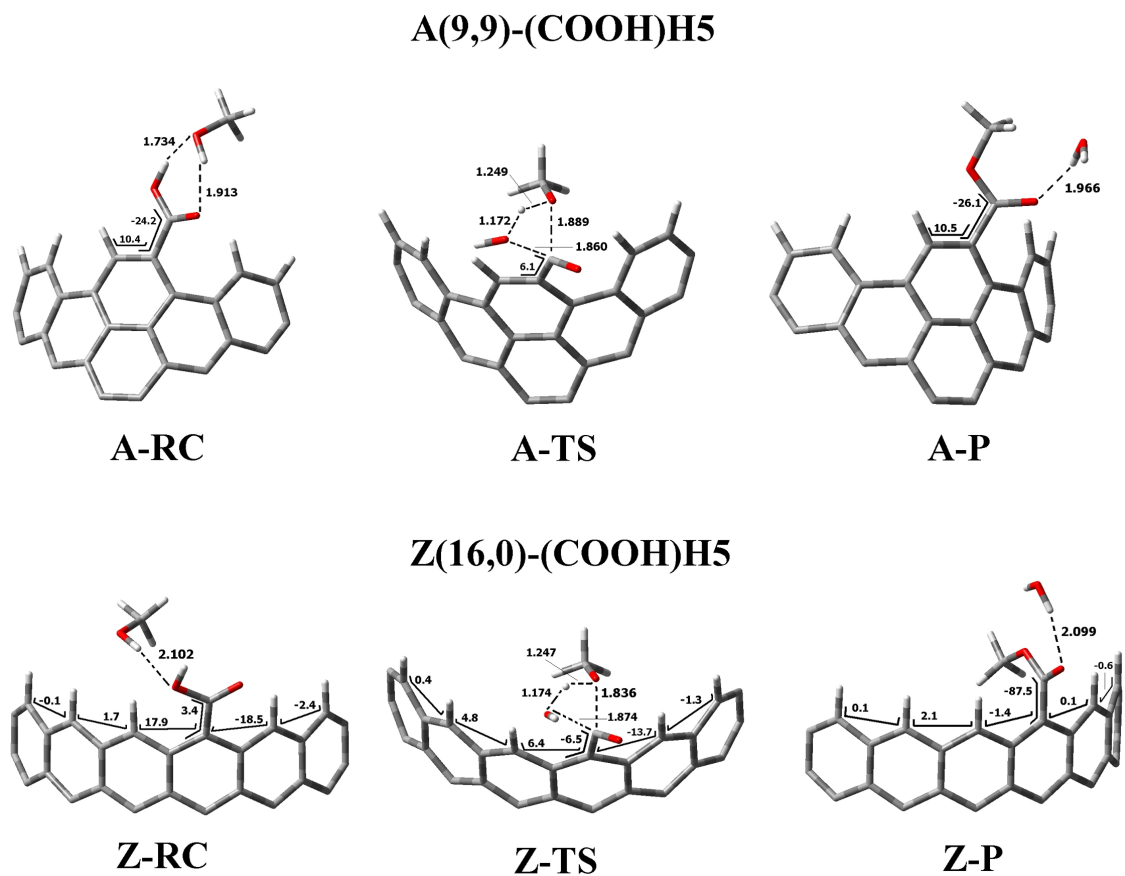


Fig. 5.18: Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)H5 (I) y zigzag Z(16,0)-(COOH)H5 (I) con metanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en \AA y ángulos dihedrales en grados).

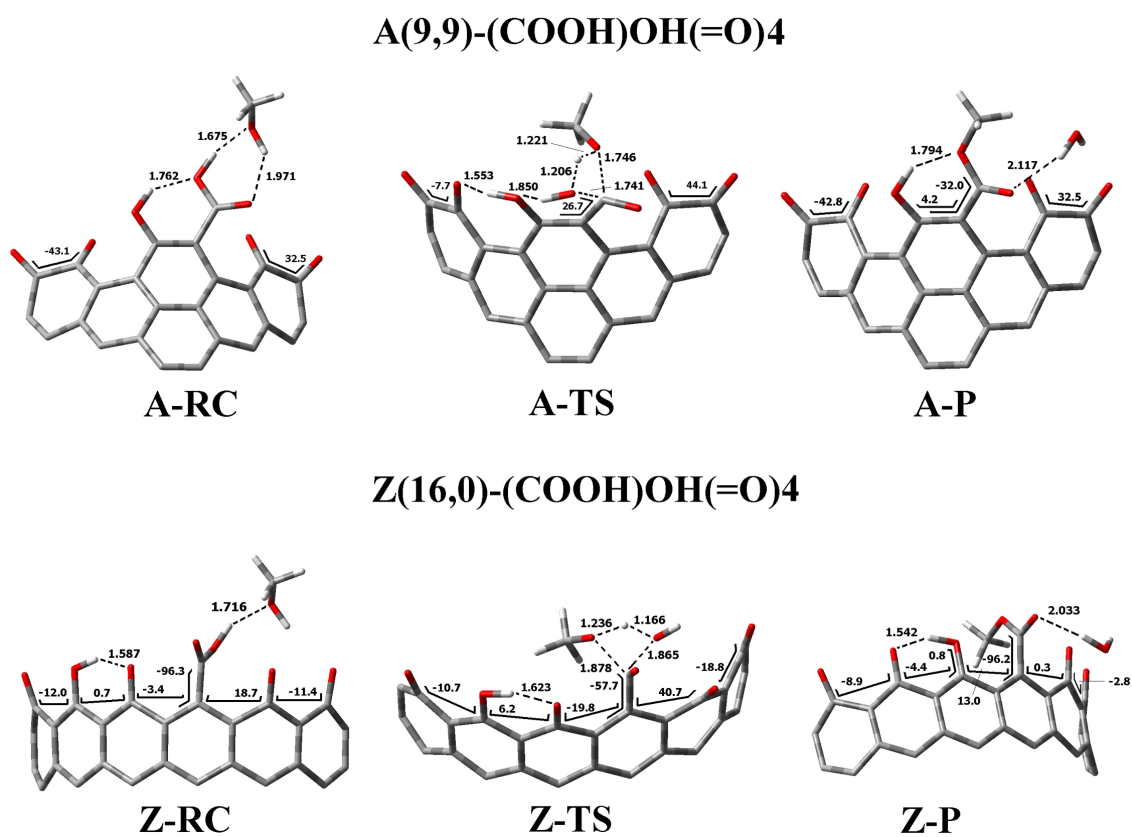


Fig. 5.19: Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)OH(=O)4 (II) y zigzag Z(16,0)-(COOH)OH(=O)4 (II) con metanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en \AA y ángulos dihedrales en grados).

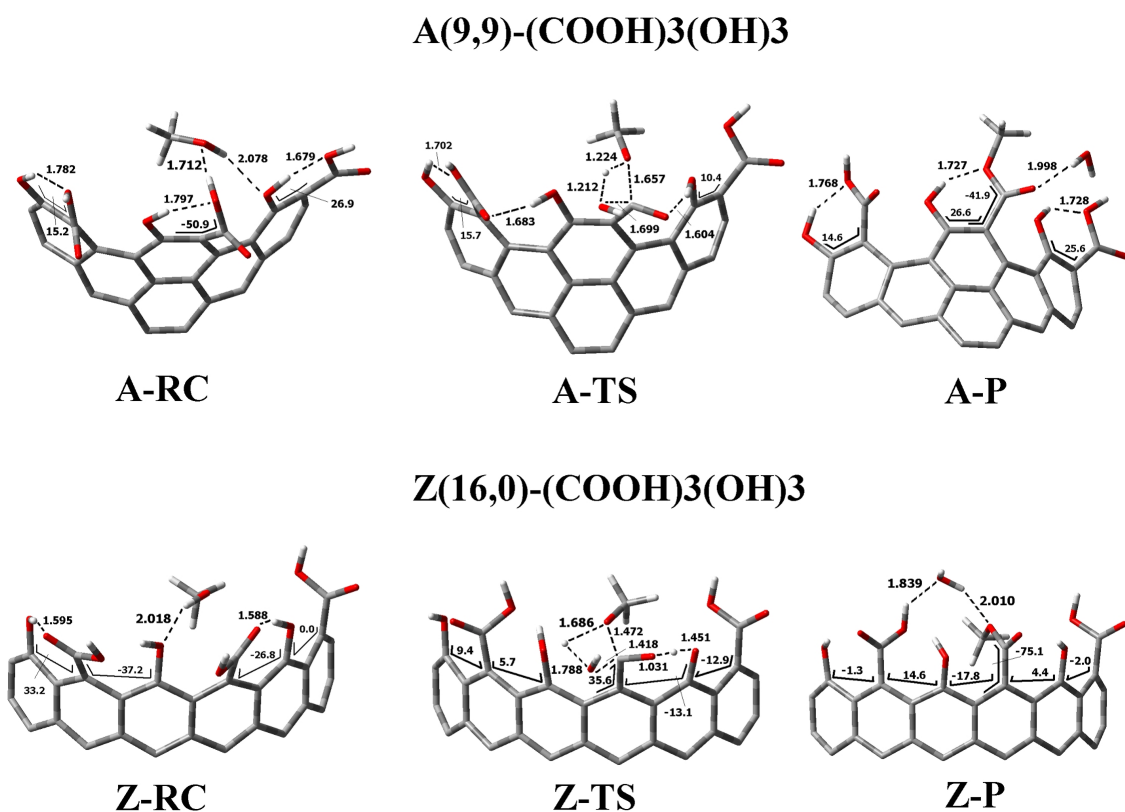


Fig. 5.20: Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)₃(OH)₃ (III) y zigzag Z(16,0)-(COOH)₃(OH)₃ (III) con metanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados).

■ Discusión sobre la formación de los complejos de reacción, RCs.

A través de una comparación con las correspondientes geometrías obtenidas en los niveles de teoría B3LYP/3-21G(d):UFF y B3LYP/6-31G(d):UFF, hemos encontrado solamente variaciones poco significantes tanto en las distancias interatómicas como en los ángulos internos. Así, las siguientes descripciones geométricas de todos los sistemas se harán de aquí en adelante solamente con los valores obtenidos al nivel B3LYP/6-31G(d):UFF.

Para todos los modelos i.e. modelos **I**, **II** y **III**, los complejos de reacción armchair, A-RCs, forman dos puentes de hidrógeno con metanol, MeOH, los cuales se encuentran entre el grupo hidroxilo del alcohol y el grupo ácido $-\text{COOH}$ del nanotubo oxidado. Las separaciones resultantes son 1.734 y 1.913 Å para el complejo A-RC(I), 1.675 y 1.971 Å para el complejo A-RC(II), y 1.712 y 2.078 Å para el complejo A-RC(III). En contraste, los complejos zigzag exhiben en la reacción de complejación solamente un puente de hidrógeno, éste con una longitud de 2.102 Å para el complejo Z-RC(I), 1.716 Å para el complejo Z-RC(II), y 2.018 Å para el complejo Z-RC(III). Además, se puede observar desde las Figs. 5.18, 5.19 y 5.20 que los puentes de hidrógeno son siempre más pequeños en los complejos armchair.

El hecho observado debe ser un argumento que contribuiría a una mayor estabilidad en los complejos A-RCs respecto a su calor de formación. Sin embargo, del análisis a las energías de formación (ver Tabla 5.8) se observa que ésta estabilidad termodinámica se presenta solamente para el modelo $(\text{COOH})\text{H}_5$ en donde la diferencia en las energías de formación entre los complejos A-RC(I) y Z-RC(I) es favorable por ca. 10 kcal mol^{-1} para el isómero armchair (los valores ONIOM y ZPE-ONIOM también tienen conductas similares).

Además, es muy notorio ver a la molécula de agua permaneciendo fuera de la cavidad del nanotubo para todos los modelos y complejos RCs y Ps, no obstante, en los productos esterificados, la molécula de agua se coordinada a diferentes grupos polares dependiendo de la distribución de los grupos oxidados. Así, la ausencia de otros grupos polares en los productos esterificados del modelo más sencillo $(\text{COOH})\text{H}_5$ (modelo **I**) conlleva a que la molécula de H_2O se coordine a los grupos éster (ver Fig. 5.18), mientras tanto está desplazada hacia a los grupos $\text{C}=\text{O}$ y COOH en los casos de los modelos $(\text{COOH})\text{OH}(=\text{O})_4$ y $(\text{COOH})_3(\text{OH})_3$. Se debe notar también que, contrario a los productos armchair, los derivados zigzag siem-

pre tienen su grupo éster dentro de la cavidad del nanotubo. El complejo Z-RC(II) es un ejemplo de los cambios rotacionales en los cuales el átomo de hidrógeno de el grupo hidroxilo se coordina en su vecindad al grupo carbonilo con una separación resultante de 1.587 Å, en diferencia a su contraparte armchair A-RC(II) (ver Fig. 5.19).

Al aumentar la base desde el conjunto 3-21G(d) hasta el conjunto 6-31G(d), observamos drásticos cambios en las energías electrónicas calculadas. Aunque hemos incluido ambas series de valores en la Tabla 5.8 para una comparación, solamente las energías 6-31G(d) serán discutidas en adelante. Sin embargo, y antes de ello, se puede observar que el efecto del incremento del conjunto base prácticamente provoca que las energías SCF B3LYP, ONIOM y ZPE (ONIOM) sean dos veces mayores tanto para los mínimos locales como para los puntos silla. Por ejemplo, el complejo A-RC(I) tiene una energía SCF relativa de $-28.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ cuando la base 3-21G(d) ha sido empleada y, una energía SCF relativa de $-14.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ cuando se ha extendido el espacio hasta el conjunto 6-31G(d). En sus puntos silla, por ejemplo, la energía SCF relativa para el complejo A-TS(I) es $28.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ (con el uso de la base 3-21G(d)) y es $50.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ (con el uso de la base 6-31G(d)). Para las mismas energías en los modelos **II** esta tendencia sólo se presenta para los estados de transición, mientras que las energías B3LYP/6-31G(d) en los complejos RCs y Ps se mantienen algo semejantes. Finalmente, para el modelo **III** el escalamiento de la base induce el mismo efecto como el observado para el modelo **I**, no obstante, los valores de las energías son mayores con la base 6-31G(d) y no existe una relación como la observada para el modelo **I**.

Como ha sido mencionado en el anterior párrafo, el análisis de las energías de formación (ver Tabla 5.8) demuestra que la solvatación de los complejos armchair con metanol es más fuerte (atrayente) que el caso de los complejos Z-RC solamente para el modelo (COOH)H₅ y donde las energías B3LYP para los complejos A-RC(I) y Z-RC(I) respectivamente son $-14.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $-4.8 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Por otro lado, el complejo Z-RC(II) (energía de formación de $-43.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) es más estable en $28.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ comparado con el complejo A-RC(II) (energía de formación de $-15.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) y, el complejo Z-RC(III) (energía de formación de $-14.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) es más estable en $14.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ comparado con el complejo A-RC(III) (energía de formación de $0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$). Es decir, en otras palabras, para los modelos más realísticos **II** y **III**, los complejos de reacción zigzag se solvatan con mayor facilidad y así presentan una afinidad más fuerte por el alcohol metíli-

co que sus contrapartes armchair. Este punto es muy importante tomar en cuenta para el desarrollo del estudio y sus conclusiones finales. Se puede decir, por lo tanto, que la doble coordinación entre los grupos $-\text{COOH}$ del nanotubo y $-\text{OH}$ del alcohol está induciendo a que los complejos armchair sean desestabilizados (véase los valores calculados para sus energías electrónicas totales que son siempre mayores que en los isómeros zigzag).

Del análisis anterior se puede inferir entonces que siempre existe una mayor afinidad por el alcohol metílico por parte del isómero zigzag (16,0) en comparación con el isómero armchair (9,9).

Entonces, de las tres reacciones estudiadas, el complejo A-RC(III) es el menos estable en comparación con los demás complejos de reacción. De hecho, el valor de la energía SCF del nivel ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF demuestra que este mínimo local se encuentra en un lugar donde la superficie de energía potencial debe ser demasiado plana, e indicándonos que las fuerzas presentes en el complejo A(9,9)-(COOH)₃(OH)₃⋯MeOH son más repulsivas que atractivas (la energía ONIOM extrapolada fue calculada como exotérmica en solamente 0.5 kcal mol⁻¹). Nosotros creemos que este efecto es debido a los fuertes efectos inducidos por el alto impedimento estérico presente entre los tres grupos $-\text{COOH}$ y los tres grupos $-\text{OH}$ que se usaron para representar al modelo III.

En otras palabras, podemos concluir que la representación de una alta densidad de funcionalidades oxigenadas no deber ser factible en los SWNT oxidados reales, y por lo tanto, los modelos (COOH)₃(OH)₃ podrían ser como los modelos menos realísticos en comparación con los modelos donde esta densidad de carga sea siempre menor, como por ejemplo, el modelo II, i.e. (COOH)OH(=O)₄.

■ Discusión sobre la formación de los estados activados, TSs.

Por otra parte, todos los estados de transición muestran una característica en común, a saber, una estructura cuaternizada típicamente observada para los átomos de carbono carboxílicos. Las frecuencias imaginarias calculadas al nivel B3LYP/6-31G(d):UFF tienen los siguientes valores: -1093.7 cm⁻¹ para el complejo A-TS(I) y, -1099.8 cm⁻¹ para el complejo Z-TS(I). Respecto a las frecuencias en los estados activados del modelo II, los valores son: -1246.9 cm⁻¹ y -1064.1 cm⁻¹ para los isómeros armchair y zigzag, respectivamente. En el modelo III los complejos en los estados de transición tienen las siguientes frecuencias imaginarias:

-1310.8 cm^{-1} (isómero armchair) y -571.1 cm^{-1} (isómero zigzag). Como se podrá observar desde estos valores, las frecuencias imaginarias van aumentando en el número de onda para los isómeros armchair conforme en éstos la densidad de los grupos vaya también incrementando i.e. desde el modelo I al modelo III. Contrariamente, las frecuencias vibracionales imaginarias disminuyen desde el modelo I al modelo III para los isómeros zigzag.

Respecto a las energías relativas SCF para los estados de transición, éstas son altas y muchas de ellas sobrepasan a las 50 kcal mol^{-1} . La única excepción se ha observado para el complejo Z-TS(II), el cual para formar los productos presenta una particular ventaja energéticamente hablando de ca. 19 kcal mol^{-1} respecto a su contraparte armchair ($\Delta E_a = 46.6 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Al mismo tiempo, podemos observar que al nivel de los reactantes por separado, los complejos de reacción, RCs, son siempre más favorables que los productos esterificados (excepto en el complejo de reacción A-RC(III), el cual tiene una energía de formación de 0.1 kcal mol^{-1}). En este contexto, si nosotros atribuyéramos las energías de los estados de transición no al nivel de los reactantes, sino al nivel de los complejos de reacción, entonces las alturas de las barreras de activación, ΔE_a (ver Tabla 5.9), se incrementarían incluso para algunos casos hasta las 60 kcal mol^{-1} . Es decir, en otras palabras, que sería termodinámicamente prohibitivo la formación tanto de los productos de esterificación armchair como de los productos zigzag en *cinco de los seis modelos usados*.

Cinéticamente hablando, podemos así concluir que el único modelo que lograría superar dichas barreras energéticas sería el complejo Z-TS(II) cuyo valor en este punto estacionario es el más bajo de todos i.e. $\Delta E_a = 28.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ver valor SCF en la Tabla 5.8).

En base a esta primera aproximación, y sobre las energías de los estados de transición, se puede concluir finalmente que la reacción de esterificación directa de los nanotubos oxidados con metanol en la fase gaseosa es desfavorable y no procederá jamás sin la ayuda de fuentes energéticas externas. Acorde al principio de Le Châtelier, solamente los complejos de reacción son favorecidos debido a la estabilización observada por la presencia de los puentes de hidrógeno.

■ Discusión sobre la formación de los productos esterificados, Ps.

Finalmente, desde las Figs.5.18, 5.19 y 5.20 se puede observar que las geometrías moleculares de equilibrio de todos los productos de esterificación, Ps, muestran para todos los modelos estudiados una coordinación a través de solamente un puente de hidrógeno, el cual une al grupo hidroxilo del agua con el grupo carbonilo del éster del nanotubo; la única excepción es el complejo Z-P(III), el cual tiene dos puentes de hidrógeno.

Las distancias de estos enlaces son, no obstante, mayores a las distancias calculadas para los puentes de hidrógeno en los complejos de reacción, RCs. Específicamente, las distancias de los puentes de hidrógeno son 1.966 Å para el modelo A-P(I), 2.117 Å para el modelo A-P(II), 1.998 Å para el modelo A-P(III), 2.099 Å para el modelo Z-P(I) y, finalmente 2.033 Å para el modelo Z-P(II). Los puentes de hidrógeno que estabilizan al complejo Z-P(III) tienen los valores de 2.010 Å y 1.839 Å, este último está coordinado entre el grupo hidroxilo del carboxilo vecino al éster y el átomo de oxígeno de la molécula de agua (ver Fig. 5.20).

Por otro lado, relativo al nivel de los reactantes por separado, la mayoría de las reacciones estudiadas son exotérmicas (a 0 K). A saber, los calores de formación, ΔH , son calculados con el conjunto base 6-31G(d) como exotérmicos por ca. 9 kcal mol⁻¹ para el complejo A-P(I), 13 kcal mol⁻¹ para el complejo A-P(II), 5 kcal mol⁻¹ para el complejo A-P(III), 30 kcal mol⁻¹ para el complejo Z-P(II) y, finalmente 10 kcal mol⁻¹ para el complejo Z-P(III). El único producto donde el calor de formación es endotérmico corresponde al producto Z-P(I) ($\Delta H = 1.4$ kcal mol⁻¹).

No obstante, uno debería de notar que todos los productos en discusión son en realidad complejos de ésteres *enlazados* por puentes de hidrógeno a una molécula de H₂O. Por lo tanto, en un ensayo experimental se puede sencillamente eliminar el exceso de agua presente aplicando bajas presiones con una bomba de vacío, y con ello facilitar así el desplazamiento del equilibrio hacia la formación de los productos esterificados. Esta técnica ha sido ya demostrada experimentalmente (ver ref. [98]) como una aproximación para obtener SWNT derivatizados en la fase gaseosa en una reacción análoga con el uso de amidas (para mayor detalles revisar también a los Antecedentes).

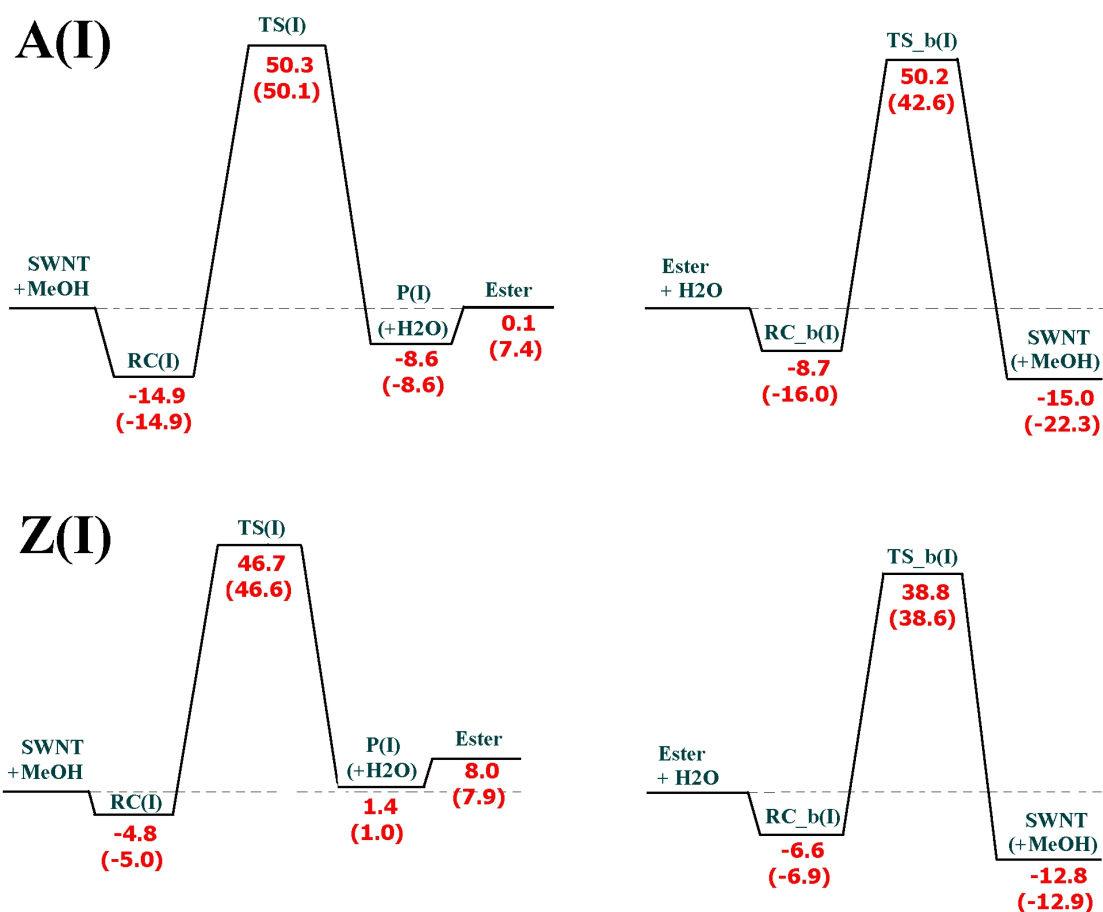


Fig. 5.21: Perfiles sobre la superficie de energía potencial en la reacción de formación de los derivados esterificados de SWNT-(COOH)H₅ armchair (modelo A(I)) y zigzag (modelo Z(I)) con metanol. Se indican las energías SCF B3LYP/6-31G(d) (en kcal mol⁻¹; valores en la Tabla 5.8) para el nivel más alto y las energías ONIOM extrapoladas totales (valores entre paréntesis). También se indican los perfiles de la reacción de retorno (b = backward) usando el éster de SWNT y agua como los reactantes. Las estructuras optimizadas para los puntos estacionarios se indican en la Fig. 5.18

Así, y con el objeto de estudiar el efecto del equilibrio químico en la reacción, realizamos cálculos al nivel de teoría ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF de los productos esterificados, sin embargo, esta vez en la ausencia de la molécula de agua. Como ya se ha mencionado brevemente, parecería ser que los complejos del modelo **II** son los modelos más realistas en comparación con los modelos **I** y **III**, debido a esto y dada la alta demanda en el proceso del cómputo, se descartaron los cálculos para los productos A-P(III) y Z-P(III).

Las figuras 5.21 y 5.22 muestran los perfiles de la superficie de energía potencial calculados, y donde se han incluido los niveles correspondientes a las energías de los ésteres sin la presencia de la molécula de agua. Sus respectivas energías SCF relativas son $-1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el éster A-P(II), y $-19.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ para el éster Z-P(II). Los valores entre paréntesis son las correspondientes energías ONIOM extrapoladas cuyos valores mantienen las mismas tendencias. Los perfiles presentados en las figuras también indican el perfil para la reacción reversa con el objeto principal de llegar a inferir si los productos esterificados fácilmente retornarían a su forma inicial como reactantes i.e. SWNT carboxilados más metanol.

Como se puede apreciar de las figuras, para el caso del isómero armchair, la reacción reversa tiene sus puntos estacionarios aproximadamente al mismo nivel energético que la reacción de formación, es decir, el equilibrio de la reacción está distribuido equitativamente hacia ambos lados, tanto el derecho (formación de productos) como el izquierdo (formación de reactantes).

No obstante si apreciamos con detenimiento a la Fig. 5.22, en la parte correspondiente a la reacción con el isómero zigzag, podemos ver que, en primer lugar, el éster (sin agua) del nanotubo Z(16,0)–(COOH)OH(=O)₄ ($\Delta H = -19.3 \text{ kcal mol}^{-1}$; ver Fig. 5.19) es más estable por alrededor de 19 kcal mol^{-1} respecto al éster A(9,9)–(COOH)OH(=O)₄ ($\Delta H = -1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$; ver Fig. 5.19). En segundo lugar, las barreras de activación son correspondientemente más pequeñas cuando la reacción procede hacia la formación de los ésteres, i.e. desde los nanotubos más el metanol (SCF, $28.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) a comparación de la barrera necesaria en la reacción reversa (SCF, $47.3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Esta comparación nos indica que una vez formados con el isómero zigzag los productos esterificados será más difícil que éstos retornen a sus respectivos reactantes originales, como sucedería para la reacción con el isómero armchair.

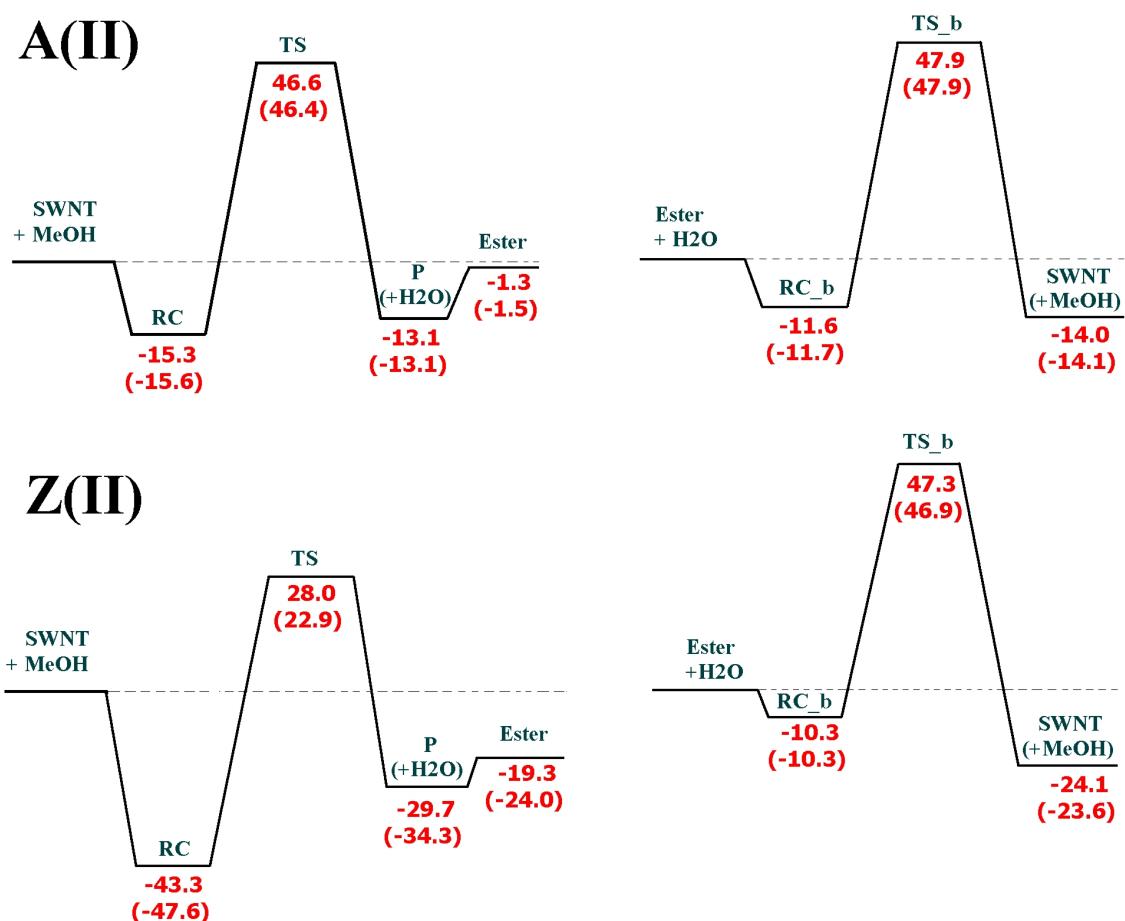


Fig. 5.22: Perfiles sobre la superficie de energía potencial en la reacción de formación de los derivados esterificados de SWNT-(COOH)OH(=O)₄ armchair (modelo A(II)) y zigzag (modelo Z(II)) con metanol. Se indican las energías SCF B3LYP/6-31G(d) (en kcal mol⁻¹; valores en la Tabla 5.8) para el nivel más alto y las energías ONIOM extrapoladas totales (valores entre paréntesis). También se indican los perfiles de la reacción de retorno (b = backward) usando el éster de SWNT y agua como los reactantes. Las estructuras optimizadas para los puntos estacionarios se indican en la Fig. 5.19

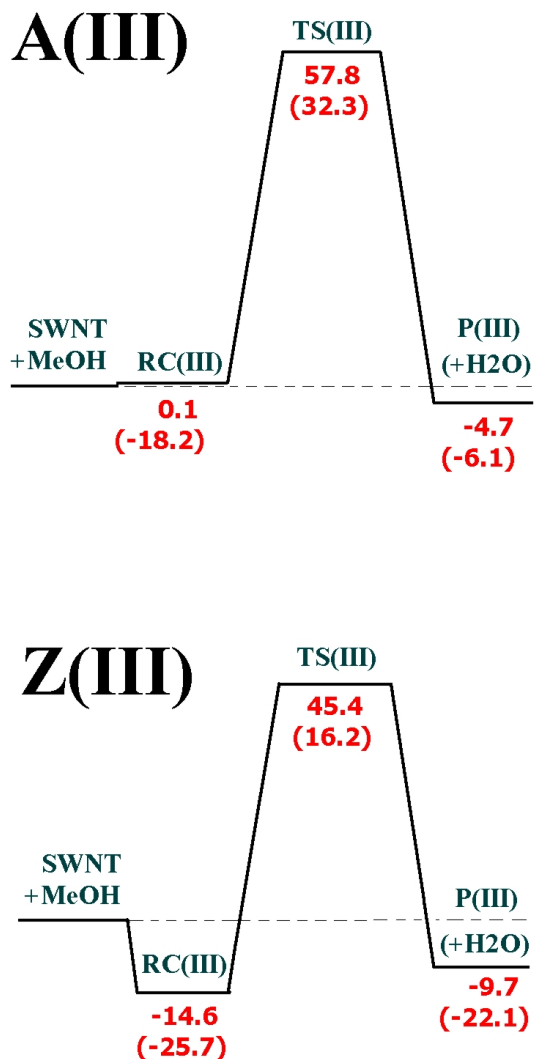


Fig. 5.23: Perfiles sobre la superficie de energía potencial en la reacción de formación de los derivados esterificados de SWNT-(COOH)₃(OH)₃ armchair (modelo A(III)) y zigzag (modelo Z(III)) con metanol. Se indican las energías SCF B3LYP/6-31G(d) (en kcal mol⁻¹; valores en la Tabla 5.8) para el nivel más alto y las energías ONIOM extrapoladas totales (valores entre paréntesis). También se indican los perfiles de la reacción de retorno (b = backward) usando el éster de SWNT y agua como los reactantes. Las estructuras optimizadas para los puntos estacionarios se indican en la Fig. 5.20

■ **Discusión en términos termodinámicos sobre la formación de los productos esterificados.**

En el objeto de obtener conclusiones no solamente en los términos de energías electrónicas (calculadas a 0 K), también hemos derivado los valores para los parámetros termodinámicos a otras temperaturas tanto para las entalpías de reacción, $\Delta_r H_{298}$, como para las energías libre de Gibbs, $\Delta_r G_{298}$ (valores en kcal mol⁻¹; ver Tabla 5.9). Además, las constantes de equilibrio, $K(T)$ (en unidades de L s⁻¹ mol⁻¹) fueron calculadas y sus valores también han sido extrapolados a otras temperaturas. Las ecuaciones empleadas en cada caso son las mismas que se presentaron en la primera parte de los Resultados.

De acuerdo a los valores calculados para las entalpías de formación, las reacciones de esterificación estudiadas son endotérmicas en todos los casos, con la única excepción para la reacción del isómero armchair en el modelo **III**, y cuyo valor para el calor de formación es exotérmico por ca. 5 kcal mol⁻¹. Así, y como se podrá apreciar desde los valores indicados en la Tabla 5.9, las entalpías de reacción en el modelo **I** son ca. 6 kcal mol⁻¹ y 5 kcal mol⁻¹ para los isómeros armchair y zigzag, respectivamente. No obstante, al considerar el error del método empleado, éstos valores son prácticamente idénticos. Por lo último, sería muy complejo el poder discriminar a los ésteres de los isómeros entre si en un posible ensayo experimental. Los correspondientes valores de las entalpías de reacción para el modelo **II**, i.e. (COOH)OH(=O)₄ son ca. 2 kcal mol⁻¹ para los ésteres del isómero armchair y ca. 13 kcal mol⁻¹ para los ésteres del isómero zigzag. Entonces, se concluye que la cantidad de energía absorbida durante la reacción es siempre mayor para los nanotubos con quiralidad zigzag.

Finalmente, las entalpías de reacción en el modelo (COOH)₃(OH)₃ indican que la reacción es exotérmica para el complejo armchair ($\Delta_r H = -4.9$ kcal mol⁻¹) mientras que para el complejo zigzag es endotérmica ($\Delta_r H = 5.0$ kcal mol⁻¹), esto en igual forma a la reacción en el modelo **I**.

Se puede concluir entonces que del total de las reacciones de esterificación con metanol y nanotubos oxidados estudiadas se necesitará de una activación externa e.g. activación térmica, para proceder en cinco de los seis casos estudiados.

Por otra parte, las energías libres de Gibbs calculadas son también positivas en igual forma que para los mismos cinco modelos con valores de las entalpías

Tab. 5.9: Valores calculados^a para las energías de activación ΔE_a ; entalpías de reacción $\Delta_r H$ y energías libres $\Delta_r G$ (ambas a 298 K); barreras de energía libre^b $\Delta^\ddagger G^0$; constantes de equilibrio^c K (en $L s^{-1} mol^{-1}$) (a 298 y 350 K) para la reacción de esterificación de los SWNT armchair y zigzag en los modelos $(COOH)H_5$, $(COOH)OH(=O)_4$ y $(COOH)_3(OH)_3$ (ver Fig. 5.17) con metanol. Todos los valores calculados con el nivel de teoría ONIOM2 B3LYP/6-31G(d):UFF.

Reacción	ΔE_a	$\Delta_r H_{298}$	$\Delta_r G_{298}$	$\Delta^\ddagger G^0$	K_{298}	K_{350}
$(COOH)H_5$						
Armchair	65.2	5.6	4.6	59.5	$1,4 \times 10^{-31}$	$4,9 \times 10^{-25}$
Zigzag	51.5	4.5	7.3	56.4	$3,0 \times 10^{-29}$	$4,6 \times 10^{-23}$
$(COOH)OH(=O)_4$						
Armchair	62.0	2.1	2.6	56.3	$3,2 \times 10^{-29}$	$4,9 \times 10^{-23}$
Zigzag	71.3	13.1	10.1	30.3	$3,5 \times 10^{-10}$	$8,2 \times 10^{-07}$
$(COOH)_3OH_3$						
Armchair	57.9	-4.9	-5.0	66.5	$1,1 \times 10^{-36}$	$2,2 \times 10^{-29}$
Zigzag	60.0	5.0	5.3	56.0	$5,3 \times 10^{-29}$	$7,6 \times 10^{-23}$

^a Todos los valores termodinámicos en $kcal mol^{-1}$.

^b Las barreras de energía libre fueron calculadas de acuerdo a la siguiente fórmula: $\Delta^\ddagger G^0 = G_{TS} - (G_{SWNT} + G_{MeOH})$, donde G es la suma de las energías libres electrónica y térmica (a 298 K).

^c Calculado de acuerdo a la teoría del estado de transición.

de reacción positivas. Lo último implicaría que las reacciones en mención no se encuentran en un equilibrio termodinámico y que, además, no procederían espontáneamente. La única excepción con un valor $\Delta_r G_{298}$ negativo es para el producto armchair del modelo $(\text{COOH})_3(\text{OH})_3$, con un valor calculado de $-5.0 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Además, la cinética de reacción de los sistemas puede ser estudiada a través de las energías de activación ΔE_a (calculadas como la diferencia entre las energías SCF relativas de los estados de transición y los complejos de reacción) y las barreras libres de activación $\Delta^\ddagger G^0$. Estas dos cantidades poseen valores energéticos muy altos en la mayoría de los casos estudiados. No obstante, con estos valores podemos estudiar una reactividad comparativa entre los isómeros armchair vs. zigzag. Así, por ejemplo, la barrera de reacción para el modelo zigzag $(\text{COOH})\text{H}_5$ es $\Delta^\ddagger G^0 = 56.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, la cual es por ca. 3 kcal mol^{-1} más baja que para el isómero armchair. Un resultado similar se obtiene para los modelos **III** en $(\text{COOH})_3(\text{OH})_3$ donde la barrera para el nanotubo isomérico zigzag es por ca. 10 kcal mol^{-1} más baja que su contraparte armchair. Finalmente, el valor más bajo se ubicó para el isómero zigzag en el modelo $(\text{COOH})\text{OH}(=\text{O})_4$ ($\Delta^\ddagger G^0 = 30.3 \text{ kcal mol}^{-1}$), el cual es energéticamente más bajo que cualquier otro modelo y, respecto a su isómero armchair, por ca. 26 kcal mol^{-1} más favorecido.

En resumen, desde los valores de $\Delta^\ddagger G^0$ reportados para los isómeros zigzag se observa que éstos son comparativamente menores a los valores reportados para los isómeros armchair, indicándonos así que los isómeros zigzag se ven más favorecidos cinéticamente para cruzar las barreras de la reacción respecto a los isómeros armchair.

Para comparar estos resultados, también calculamos las energías de activación, E_A , (vía la ecuación de Arrhenius) usando las mismas temperaturas de 280 y 350 K empleadas anteriormente; dichas energías están reportadas en la Tabla 5.10.

Para este caso las ecuaciones empleadas fueron:

$$k(T) = A \exp(-E_A/RT) \quad (5.9)$$

en donde,

$$E_A = -R(\partial \ln k / \partial (1/T))_P \quad (5.10)$$

Tab. 5.10: Parámetros derivados de la ecuación de Arrhenius (Ec. 5.10) para la reacción de esterificación de SWNT carboxilados con metanol.

Parámetros Cinéticos		
	E_A	$\ln A^a$
A(I)	60.0	30.4
Z(I)	56.7	30.2
A(II)	56.7	30.2
Z(II)	30.9	30.5
A(III)	67.0	30.4
Z(III)	56.7	30.2

^a Valores calculados desde E_A y las constantes de equilibrio a las temperaturas de 298 y 350 K.

Interesantemente, los valores calculados de las E_A son similares a los valores calculados a través de las energías $\Delta^\ddagger G^0$, y cuyos valores se reportaron en la Tabla 5.9.

Así, las energías de activación para la reacción con el modelo **I** son ca. 60 kcal mol⁻¹ y 57 kcal mol⁻¹ para los isómeros armchair y zigzag, respectivamente. De estos valores se infiere que la formación de los productos esterificados es sutilmente favorable para el isómero zigzag, no obstante de que ambos valores son energéticamente prohibitivos en ambos casos. Para la reacción con el modelo **II** las energías de activación calculadas según la Ec. (5.10) tienen los siguientes valores: 56.7 kcal mol⁻¹ para el isómero armchair y 30.9 kcal mol⁻¹ para el isómero zigzag. En este caso, claramente se puede observar que las reacciones de esterificación en los nanotubos, cuyo modelo empleado tiene los grupos funcionales (COOH)OH(=O)₄, se ven favorecidas termodinámicamente para el isómero zigzag. Finalmente, para las reacciones con el modelo **III**, las energías de activación son similares a los valores encontrados para el modelo **I**, a saber, 67.0 kcal mol⁻¹ y 56.5 kcal mol⁻¹ para los isómeros armchair y zigzag, respectivamente.

Así, de los valores de las energías de activación se puede concluir que las reacciones de esterificación con metanol están termodinámicamente favorecidas para los isómeros zigzag en todos los modelos aplicados, no obstante que las diferencias no son significativas para los isómeros armchair y zigzag en los modelos **I** y

III.

Desde estos valores calculados, el factor preexponencial, A , también puede ser inferido desde la Ec. (5.9) (ver valores en la Tabla 5.10). Dichos valores sirven para demostrar una relación empírica entre la temperatura y las constantes de equilibrio así como para inferir cualitativamente el grado de injerencia del factor estérico sobre el suceso de las reacciones.

Como se aprecia desde la Tabla 5.10, los valores de $\ln A$ (en unidades de segundos) son exactamente similares en todos los casos. No obstante de que estos valores no son de gran significancia si son lo suficientemente adecuados para demostrar que el número de choques efectivos entre las moléculas reactantes son iguales en magnitud y, por lo tanto, que la magnitud de los factores estéricos son similares para todos los tres modelos armchair y zigzag estudiados.

Así, es interesante notar que los valores preexponenciales son similares tanto para los modelos más correlacionados i.e. modelos **II** y **III** como para el modelo más sencillo i.e. modelo **I**, el cual no presenta ningún tipo de impedimento estérico como para evitar que la reacción ocurra. Así, podemos inferir en primer lugar, que el potencial molecular empleado (UFF) describe correctamente las restricciones geométricas del cuerpo (o llámese también bulto) del nanotubo. En otras palabras, las moléculas reactantes del alcohol pueden sentir efectivamente la presencia del nanotubo tanto de la superficie externa como en la cavidad interna. Por otro lado, también se puede inferir que estos mismos factores estéricos son tan determinantes para que se produzcan las esterificaciones como los mismos factores termodinámicos. Es conocido que los valores de $\ln A$ son en muchos casos menores en magnitud que el factor exponencial de la ecuación de Arrhenius y el cual es el principal determinante en la velocidad de la reacción química.

Respecto a los valores de la Tabla 5.10 se aprecia que los factores estéricos (valores inferidos desde $\ln A$) influyen tanto como los factores termodinámicos pero en un orden de magnitud dos veces menor. Por ejemplo, para el caso zigzag del modelo **II**, ambos factores son similares en relación a su magnitud i.e. $E_A = 30.9$ (kcal mol⁻¹) y $\ln A = 30.5$, por lo tanto, ambos factores serán influyentes en el desarrollo de la reacción para este modelo.

Se puede concluir entonces, que de existir una distribución similar de las funcionalidades oxidadas similares a los modelos **I**, **II** ó **III** sobre nanotubos reales,

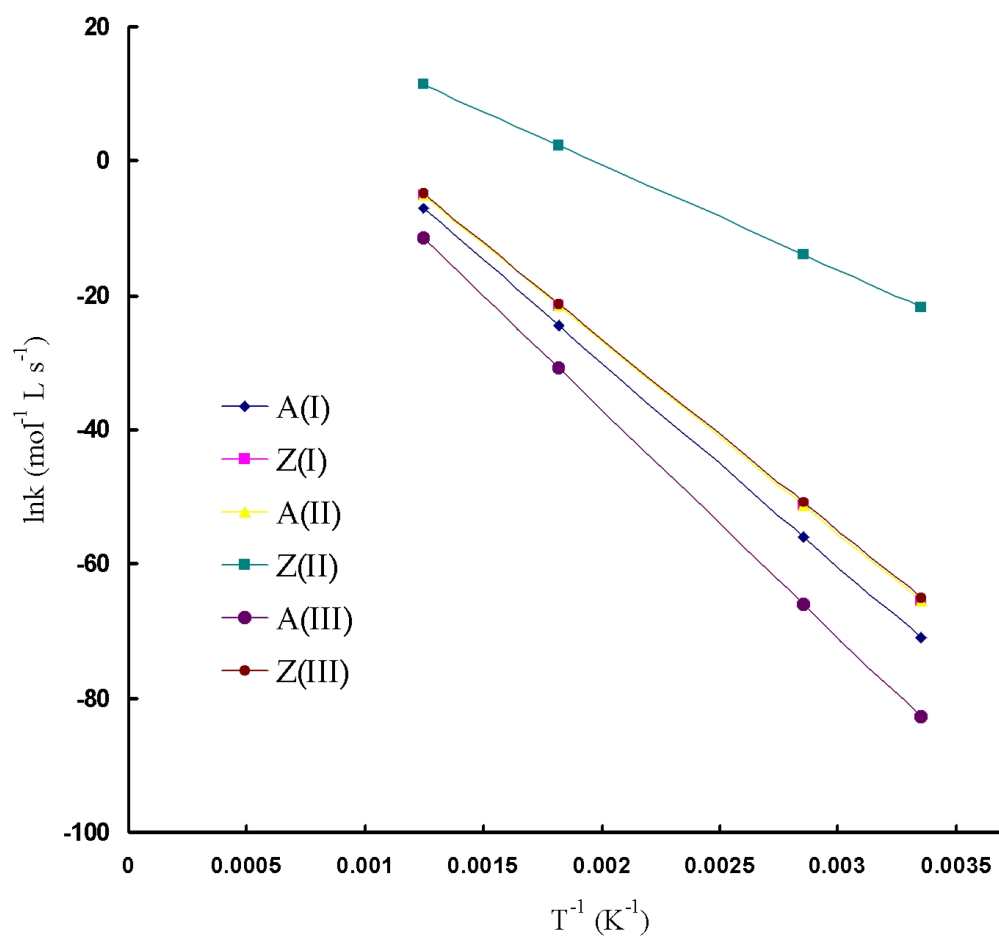


Fig. 5.24: Energías de activación extrapoladas con la Ley de Arrhenius para la esterificación de los nanotubos oxidados con metanol.

los factores estéricos son tan influyentes como los mismos factores termodinámicos en el incremento (o disminución) de la reactividad para una reacción estudiada.

Finalmente, basados en la teoría del estado de transición, las constantes de equilibrio, $K(T)$, fueron calculadas usando la Ec. (5.8), empleando una concentración inicial de los reactantes de $c^\circ = 1$. A temperatura ambiente i.e. 298 K las constantes de reacción para el modelo $(\text{COOH})\text{H}_5$ difieren entre los isómeros armchair y zigzag por ca. dos órdenes de magnitud (1.4×10^{-31} y 3.0×10^{-29} , respectivamente); estas diferencias permanecen aproximadamente iguales si ahora las constantes se calculan a una temperatura más alta e.g. 350 K. Empleamos esta temperatura ya que dicho valor es correspondientemente mayor al punto de ebullición del metanol.

Así, desde la Fig. 5.24 se puede interpolar los valores de las constantes de reacción para varias temperaturas. De esto se infiere primeramente que para el modelo $(\text{COOH})\text{OH}(=\text{O})_4$ la reacción ocurre más rápidamente para los isómeros zigzag; los valores interpolados para las constantes son ca. 1019 (a 298 K) y 1016 (a 350 K). Para el caso del modelo $(\text{COOH})_3(\text{OH})_3$ la reacción es también más rápida para los isómeros zigzag; los valores interpolados para las constantes son ca. 107 (a 298 K) y ca. 106 (a 350 K). Es decir, las reacciones se vuelven ligeramente 106 veces más rápidas que a una temperatura ambiente.

En general, la única reacción que es cinéticamente factible, según los valores calculados, es la esterificación del nanotubo zigzag en el modelo $(\text{COOH})_3(\text{OH})_3$ cuya constante cinética es de 8.2×10^{-07} (a 350 K). No obstante, y en una forma general, las reacciones de esterificación con metanol serán extremadamente lentas sin que previamente exista un factor físico o químico que desplace la reacción hacia la formación de los productos, por ejemplo, extrayendo el exceso de H_2O formado en la reacción ó, con el uso de catalizadores. Sin embargo, es muy conocido que de usarse un catalizador, como por ejemplo el ácido clorhídrico, éste último reacciona fácilmente con metanol inhibiendo así a la formación de los ésteres de interés.

Por otro lado, también estudiamos la reacción de esterificación del ácido benzoico con los métodos HF, MP2 y B3LYP (todos empleando la base 6-31G(d)) para poder correlacionarlos con los previos cálculos ONIOM. Así, las energías de formación de los puntos estacionarios están indicados en la Tabla 5.11.

Tab. 5.11: Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) calculadas con los métodos HF, B3LYP y MP2 en conjunto con la base 6-31G(d), para los puntos estacionarios en la reacción de esterificación directa en fase gaseosa con metanol del ácido benzoico. Se reproducen también los valores calculados para el modelo armchair I.

	Ácido Benzoico			Modelo I
	HF	MP2	B3LYP	B3LYP
RC	-9.7	-15.3	-14.9	-14.9
TS	83.7	48.8	51.0	50.4
P(+H ₂ O)	-6.8	-11.4	-8.6	-8.6

Como se podrá apreciar los valores DFT B3LYP/6-31G(d) calculados para la esterificación del ácido benzoico son *exactamente iguales* a los valores calculados para la esterificación del modelo I en los nanotubo oxidados.

Así, el valor de la energía de formación para el complejo de reacción, RC, es -14.9 kcal mol⁻¹; para el estado activado, TS, es 51.0 kcal mol⁻¹; y para el producto esterificado, P, es -8.6 kcal mol⁻¹. No obstante estos valores también fueron comparados por el método MP2. Así, los valores de las energías relativas para el complejo de reacción, RC, es de -15.3 kcal mol⁻¹ (ca. 0.4 kcal mol⁻¹ por debajo del nivel calculado con el método DFT). La energía MP2 calculada para el estado de transición es 48.8 kcal mol⁻¹ la cual es una barrera más baja en ca. 2 kcal mol⁻¹ respecto a la barrera calculada por el método DFT. Finalmente, el producto tiene una energía de formación de 11.4 kcal mol⁻¹, el cual es el valor que más se aleja entre los tres puntos estacionarios.

Por el análisis anterior, y como se ha mencionado que los parámetros termodinámicos fueron derivados usando a la teoría del estado de transición, creemos que las constantes de reacción calculadas estarían dentro de un rango confiable de presunción.

Finalmente, y como se podrá apreciar de estos últimos resultados, parecería ser entonces que las reacciones estarían *localizadas*, es decir, que la presencia del bulto total del nanotubo no afecta a la termodinámica de la reacción. No obstante, solamente dejamos planteada a ésta hipótesis ya que su validación solamente puede ser hecha al realizar los cálculos sin el empleo del método ONIOM,

alejándonos así del espíritu del presente estudio.

5.2.2. *Reacción de Esterificación de Nanotubos de Carbono Oxidados con Etanol*

La reacción de esterificación también ha sido estudiada, ahora con etanol como reactante. No obstante, la introducción de un grupo metilo adicional, respecto al metanol, incrementa también el costo computacional. Por lo último el presente estudio se realizó solamente hasta el nivel de teoría ONIOM2 B3LYP/3-21G(d):UFF.

Además, nuestro principal objetivo en el presente y último estudio es solamente poder estimar de una manera cualitativa la posible diferencia entre éstos resultados con respecto a los obtenidos para el anterior estudio. En este contexto, solamente si la aproximación ONIOM estaría describiendo correctamente a los dos sistemas, entonces los errores numéricos se estarían descartando.

Así, en las figuras 5.24, 5.25 y 5.26 se han indicado todos los puntos estacionarios que describen a las geometrías de los complejos de reacción (RC), estados de transición (TS) y productos esterificados (P). Solamente se indican como parámetros geométricos las longitudes para los puentes de hidrógeno (en ångströms).

En la Tabla 5.12 se indican las energías (en kcal mol⁻¹) calculadas con la base 3-21G(d) para los respectivos puntos estacionarios descritos en las figuras. Así, y como se podrá apreciar, la inclusión del grupo etilo, el cual es más largo y flexible que el grupo metilo en MeOH, introduce más conformaciones geométricas. Por esta razón, cuando queremos incrementar la precisión del cómputo empleando el conjunto base 6-31G(d) los cálculos fueron extremadamente demandantes en tiempo de máquina y en tiempo real (para un cluster de 12 procesadores).

En una forma similar a los anteriores casos i.e. esterificaciones con metanol, los valores calculados de las energías son relativas al nivel de los reactantes por separado. Basados en los valores SCF B3LYP de la Tabla 5.12 claramente se puede apreciar que todas las reacciones son exotérmicas, es decir, que los productos esterificados son termodinámicamente más estables que los nanotubos oxidados y el alcohol. Además, la exotermicidad es mayor para los isómeros zigzag en comparación con los nanotubos armchair, la única diferencia se observa en el modelo I donde los calores de formación de los productos son -14.2 kcal mol⁻¹ y -7.1 kcal mol⁻¹ respectivamente para los isómeros armchair y zigzag. Los calores de for-

Tab. 5.12: Energías electrónicas (en kcal mol⁻¹) calculadas al nivel de teoría B3LYP/3-21G(d):UFF relativas al nivel de los reactantes por separado para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs) y productos de esterificación enlazados por puentes de hidrógeno (P) en la reacción de esterificación en fase gaseosa SWNT carboxilados con etanol. Los valores de las energías B3LYP, ONIOM y corrección por punto cero (ZPE) ONIOM están especificados.

	B3LYP	ONIOM	ZPE-ONIOM
<i>(COOH)H₅(I)</i>			
A-RC	29.6	-19.3	-15.8
A-TS	29.8	36.5	37.0
A-P	-14.2	-6.6	-3.8
Z-RC	-11.9	-10.3	-8.8
Z-TS	24.4	25.9	24.9
Z-P	-7.1	-5.4	-4.3
<i>(COOH)OH(=O)₄(II)</i>			
A-RC	-23.9	-17.3	-14.4
A-TS	19.2	25.7	26.8
A-P	-20.3	-13.5	-10.3
Z-RC	-45.6	-47.3	-47.3
Z-TS	12.6	10.7	8.3
Z-P	-22.7	-24.3	-24.7
<i>(COOH)₃(OH)₃(III)</i>			
A-RC	-18.7	-13.6	-10.7
A-TS	32.8	36.9	37.9
A-P	-15.2	-9.8	-6.4
Z-RC	-25.2	-23.9	-22.7
Z-TS	2.9	3.6	3.0
Z-P	-23.0	-21.5	-21.4

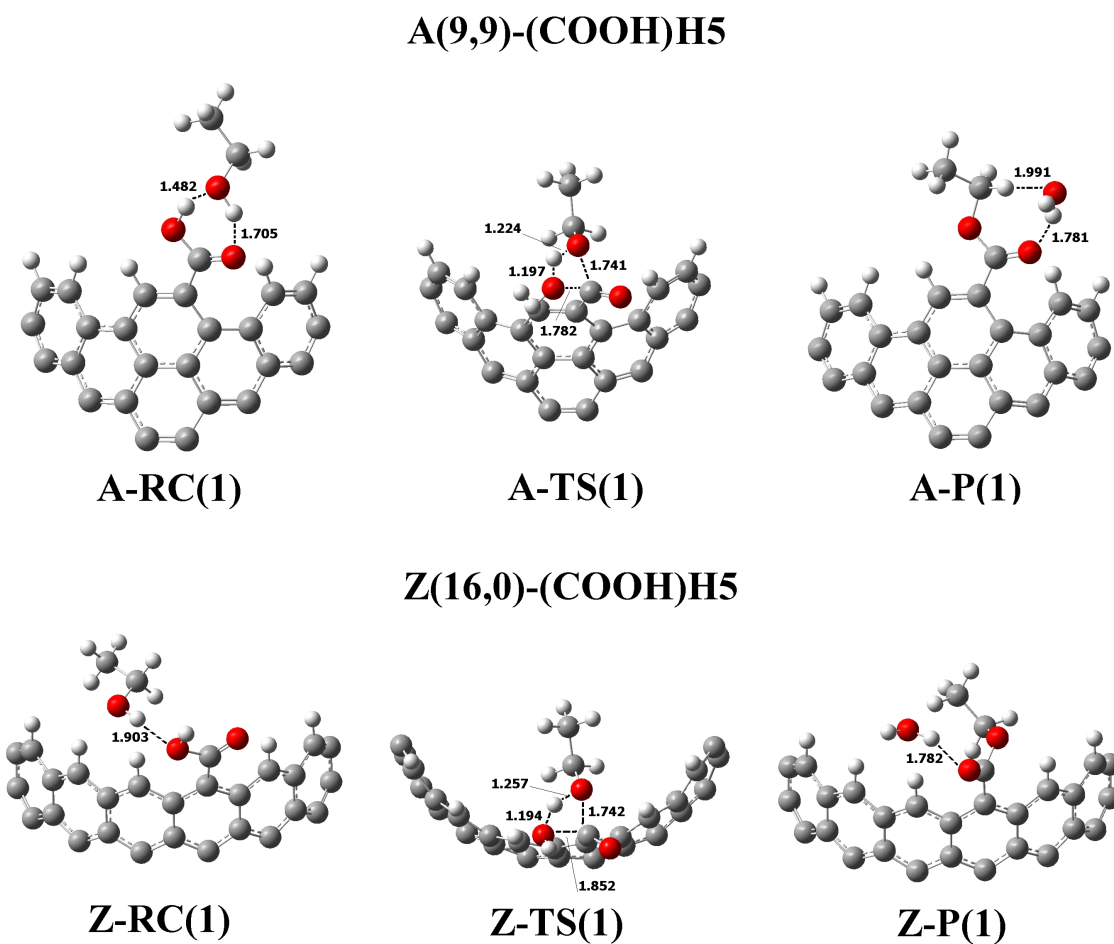


Fig. 5.25: Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/3-21G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)H5 (I) y zigzag Z(16,0)-(COOH)H5 (I) con Etanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados).

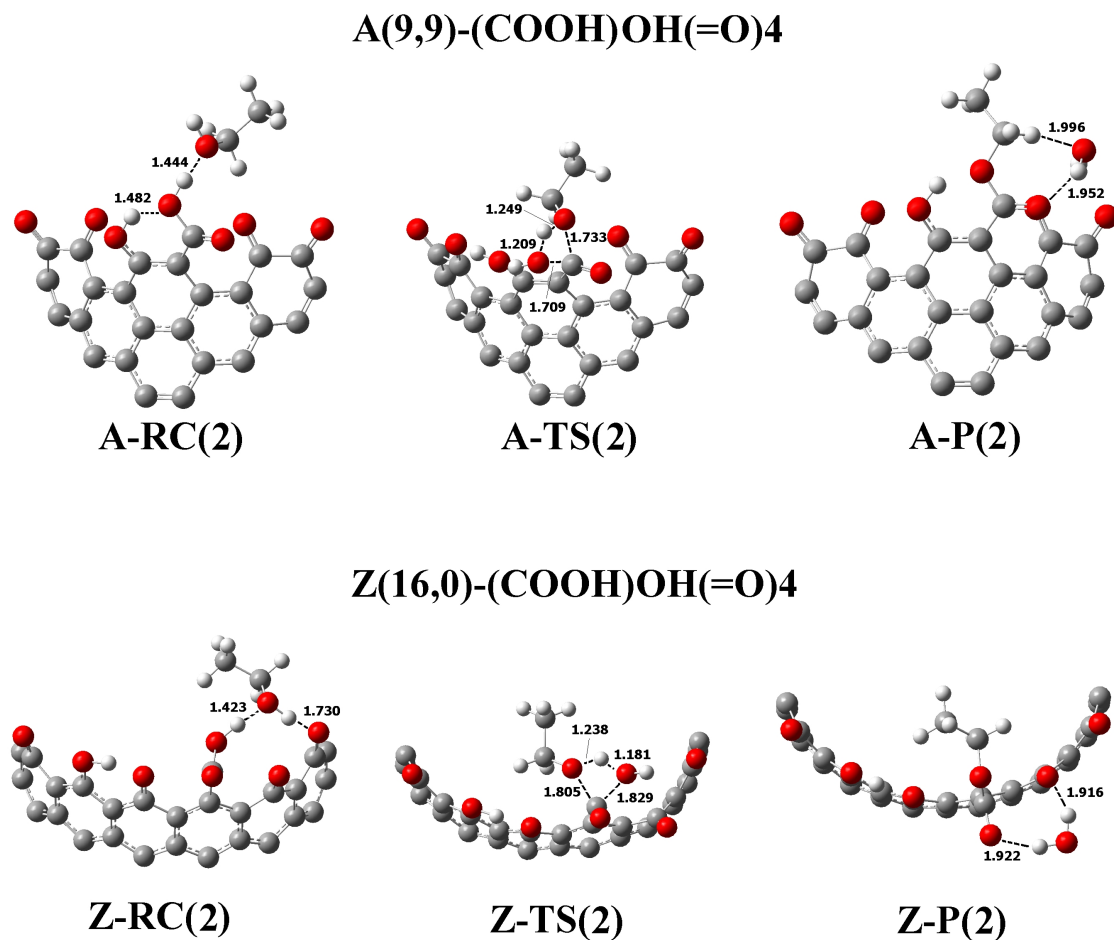


Fig. 5.26: Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/3-21G(d) para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)OH(=O)4 (II) y zigzag Z(16,0)-(COOH)OH(=O)4 (II) con Etanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en \AA y ángulos dihedrales en grados).

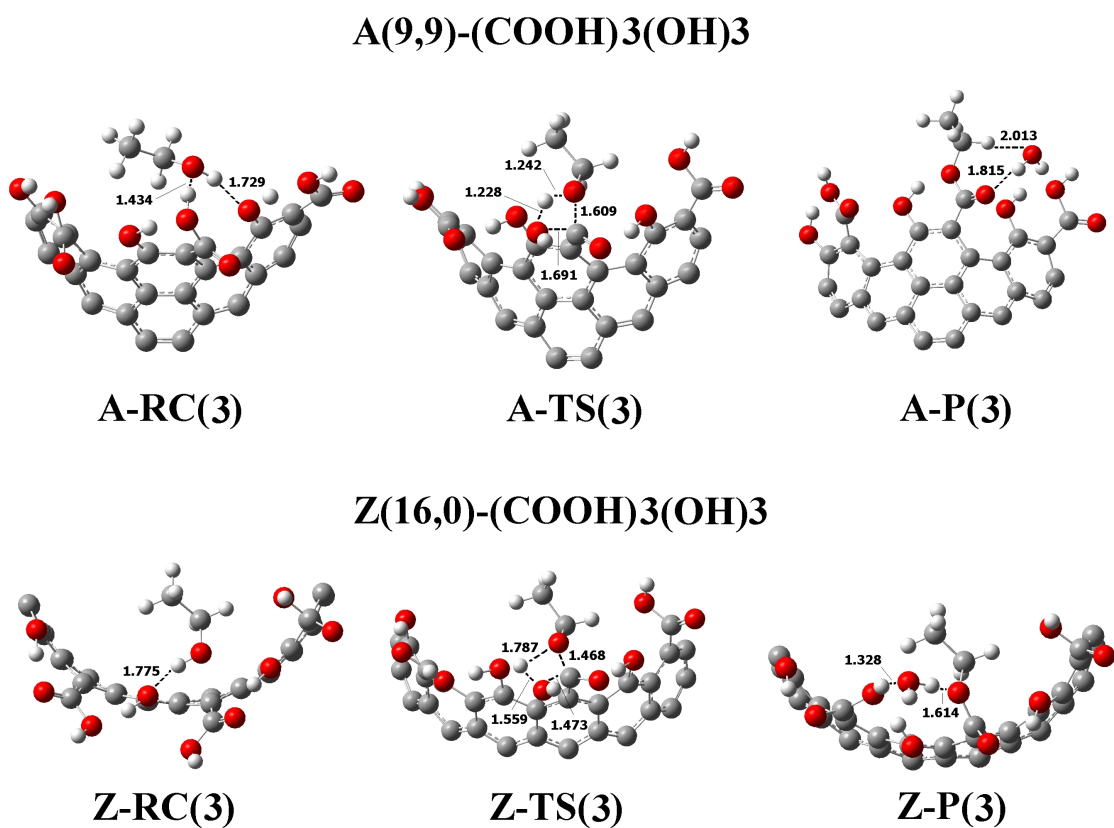


Fig. 5.27: Fragmentos estudiados al nivel de teoría B3LYP/3-21G* para los complejos de reacción (RCs), estados de transición (TSs), y productos (Ps) en la reacción de esterificación de los modelos de SWNT carboxilados armchair A(9,9)-(COOH)₃(OH)₃ (III) y zigzag Z(16,0)-(COOH)₃(OH)₃ (III) con Etanol. Parámetros geométricos seleccionados (distancias interatómicas en ångströms y ángulos dihedrales en grados).

mación de para las reacciones en el modelo **II** son, respectivamente, $-20.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $-22.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ para armchair y zigzag; para el modelo **III** estos calores son, respectivamente, $-15.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $-23.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ para los nanotubos armchair y zigzag.

Se observa además que los productos esterificados Z-P(II) y Z-P(III) tienen energías de formación prácticamente similares i.e. $-22.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $-23.0 \text{ kcal mol}^{-1}$. Así podemos decir que la reacción de esterificación es susceptible a formar los productos esterificados en los isómeros zigzag, y como se ha mencionado en los Antecedentes, esta selectividad puede permitir la solubilización de los nanotubos. No obstante, ésta proposición experimental (dada diferencias en solubilidades) no podría ser observada con mucha claridad ya que de acuerdo a las diferencia energéticas calculadas, éstas son insignificadamente diferentes, por ejemplo, entre los isómeros quirales para el modelo $(\text{COOH})\text{OH}(=\text{O})_4$ (el modelo del que se ha concluido anteriormente representa al modelo más realista) éstas son por ca. 2 kcal mol^{-1} similares. Así, no hay una posibilidad de discriminar algún incremento en la reactividad para uno de los dos isómeros, y de acuerdo a nuestros cálculos, la separación no sería posible.

Por otra parte, las energías relativas calculadas para los estados de transición son más altas para los nanotubos armchair en todos los casos. Por ejemplo, los estados armchair presentan energías de ca. 5, 7 y 30 kcal mol^{-1} más altas que para los correspondientes estados zigzag.

Por supuesto el último valor se desvía (ver también para una comparación de dichos valores en la Tabla 5.8) por lo cual no lo discutimos. Así, al calcular las barreras energéticas para los isómeros armchair en los modelos **I**, **II** y **III** respectivamente obtuvimos valores para estas energías de ca. 59, 43 y 52 kcal mol^{-1} . En oposición, las barreras calculadas para los isómeros zigzag son respectivamente ca. 36, 58 y 28 kcal mol^{-1} , todas las cuales en conjunto son siempre menores para éste isómero.

Finalmente, al comparar las energías SCF B3LYP/3-21G(d) entre metanol y etanol (ver Tablas 5.8 y 5.12) se puede apreciar que para el caso del modelo **I**, las energías calculadas en el isómero armchair son cercanamente similares; para el isómero zigzag solamente los valores de los productos difieren. Respecto al modelo **II**, la comparación es igualmente similar. Para los modelos **III**, se puede observar que existen similitudes entre las energías de los puntos estacionarios, ex-

cepto solamente para los estados activados.

Con estos argumentos se puede concluir que el método ONIOM2 B3LYP/3-21G(d):UFF es aún sensible, por lo cual los valores calculados a este nivel no pueden ser generalizados. De aquí que estudios ONIOM sobre diferentes aspectos de la química de los CNTs y que hayan empleado niveles de teoría menores, por lo menos al ONIOM B3LYP/6-31G(d):UFF, deberían ser revisados nuevamente.

CONCLUSIONES

- Es evidente desde los resultados termodinámicos teóricos obtenidos que la reacción de esterificación directa en fase gaseosa de SWNT con los alcoholes más simples i.e. metanol y etanol es extremadamente sensible a la selección de los modelos de nanotubos carboxilados, a saber, sobre la composición y distribución de las funcionalidades oxigenadas.
 - Por lo anterior, en efecto, los valores termodinámicos no proporcionan una evidencia significativa sobre la diferencia en reactividad entre los isómeros armchair y zigzag para la reacción estudiada.
 - No obstante, las constantes de reacción calculadas parecen favorecer una mayor reactividad en la reacción con los isómeros zigzag.
 - Así, son necesariamente útiles los resultados experimentales por juzgarse como cruciales en la verificación de los datos teóricos obtenidos para el presente estudio.
 - Respecto a los complejos de reacción RCs, se observa que los isómeros zigzag (16,0) tienen una mayor afinidad por los alcoholes metílico y etílico, esto deducido por las energías de formación.
 - En los complejos de estados de transición se observa que las energías de activación calculadas son siempre más bajas para los isómeros zigzag, por lo tanto estos isómeros se ven favorecidos termodinámicamente hacia la formación de los productos esterificados.
-

-
- En los productos esterificados (estabilizados con moléculas de agua por puentes de hidrógeno) se observó que las energías relativas totales son más bajas para los isómeros zigzag. Esto quiere decir que los productos esterificados son más estables en este isómero.
 - En total, por los criterios de afinidad química, estabilidad energética y cinéticos se concluye que los isómeros zigzag (16,0) son más reactivos para proceder con una reacción de esterificación directa en fase gaseosa con metanol en comparación con los isómeros armchair (9,9).
 - Desde un punto de vista práctico, estos resultados implican que si se calentaran SWNTs oxidados con vapores de alcoholes alifáticos entonces selectivamente se irían derivatizando los grupos $-\text{COOH}$, preferencialmente sobre las puntas de nanotubos zigzag. Además, si una cadena alquílica larga fuera empleada usando el alcohol respectivo, los productos esterificados de los SWNT zigzag adquirirían mejor solubilidad en solventes orgánicos que los nanotubos armchair no derivatizados.
 - Finalmente, el diseño de modelos más realistas con especial énfasis en los defectos oxidados de SWNT (por ejemplo, desde observaciones directas por medio de microscopía de tunelaje) es imperatoriamente necesario con el objeto de continuar futuros estudios teóricos sobre el tema.
-

Capítulo 6

Conclusiones Generales

Las conclusiones específicas para cada una de las dos partes de los Resultados se han especificado al final de cada estudio. No obstante, las conclusiones generales se presentan a continuación.

- Se han estudiado los procesos fisicoquímicos involucrados con las reacciones químicas para dos sistemas en particular:
 1. La reacción de formación de imidazo[1,2-*a*]pirazinas derivadas de glicina y metilalanina, y
 2. La reacción de esterificación de nanotubos de carbono oxidados con los alcoholes metanol y etanol.
- Se han predicho las estructuras involucradas en cada paso de las reacciones y la reactividad de algunos compuestos químicos ha sido determinada teóricamente con métodos de la Química Cuántica.
- En particular, el empleo del método ONIOM se debe principalmente a sus ventajas en reducir la demanda en el cómputo. No se ha pretendido buscar la precisión sobre los resultados, específicamente sobre las energías, sino que hemos tratado de dar tendencias sobre las mismas.
- Debido al problema que representa el modelar un sistema real como las superficies de sílice o las estructuras tubulares de los nanotubos de carbono, fue requerido el proponer modelos teóricos que cuidadosamente truncados i.e. separando por capas al sistema total, pudieran representar a las regiones químicamente más importantes donde las reacciones toman lugar.

- Así, hemos propuesto en total seis modelos de nanotubos de carbono de capa simple con funcionalidades oxidadas en sus puntas abiertas. Para el caso de la superficie de sílice nosotros empleamos un modelo propuesto previamente por Sauer et al.
 - Aunque básicamente las aproximaciones desarrolladas por los métodos de las condiciones periódicas de frontera (PSB) y ONIOM sirven para estudiar teóricamente a sistemas grandes, el estudio de las reacciones químicas que sucedieran sobre un nanotubo o una superficie finita solamente podría ser llevado a cabo con el método ONIOM. Aunque las comparaciones entre los métodos ONIOM y PSB no han sido desarrolladas, sin embargo, se conoce que el segundo método se fundamenta en proyectar a una celda unitaria en un espacio activo de tamaño finito, y por lo cual artificios matemáticos en las fronteras pueden presentarse y así no asegurar que las propiedades calculadas para el bulto total sean bien descritas. Además, este método no puede estudiar problemas donde existan enlazamientos locales, defectos, funcionalización molecular, o adsorciones, y donde la descripción completa de un perfil de reacción (aun en términos cualitativos) no puede ser predicha debido a que los estados de transición no pueden ser determinados. Así, la aproximación ONIOM al permitir directamente el estudiar a estados de transición, y entonces llegar a elucidar los mecanismos de reacción que suceden en la presencia de sistemas muy grandes.
 - Las desventajas observadas para el método ONIOM consisten básicamente en la selección de las regiones que serán estudiadas con los diferentes niveles de teoría; esto ha sido considerado por varios investigadores como un arte. Derivado de lo anterior, está la selección de los niveles de teoría a emplearse en cada región particionada. Se infiere que los mayores errores pueden deberse a la polarización de la base en la frontera de ambas regiones.
 - Por lo anterior, el empleo de los campos de fuerza universales, UFF, fueron empleados asegurándonos así la no existencia de la polarización de la base. Por lo tanto el empleo del método UFF es una buena selección para el nivel de teoría más bajo.
 - Particularmente, en los estudios con los nanotubos, el método ONIOM viola la *regla de oro* de la química de los CNTs, la cual consiste en que jamás se debe romper la conjugación en los enlaces carbono-carbono. No obstante, estas limitantes han sido sobrellevadas de dos formas:
-

1. Eligiendo noblemente una amplia región de la estructura del nanotubo donde la reacción ha de tomar lugar, y
 2. Utilizando niveles de teoría relativamente altos en esta región. Además, se ha demostrado que la mayor parte del nanotubo, la cual sería estudiada con niveles de teoría más bajos, no tienen mucha importancia química puesto que la reacción parece ser local.
-

Bibliografía

- [1] V. A. Basiuk. Imidazo[1,2-a]pyrazines. *Russ. Chem. Rev.* (1997) **66**, 187.
- [2] R. H. Matrin and Z. Tarasiejska. *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1957) **66**, 136.
- [3] J. Bradac, Z. Furek, D. Janezic, S. Molan, I. Smerkolj, B. Stanovnick, M. Tisler and B. Vercek. Telesubstitution and other transformation of imidazo[1,2-a]- and s-Triazolo[4,3-a]pyrazines. *J. Org. Chem.* (1977) **42**, 4197.
- [4] K. Teranishi, M. Isobe, T. Yamada and T. Goto. Revision of structure of yellow compound, a reduction product from aequorin, photoprotein in jellyfish, *Aequorea aequorea*. *Tetrahedron Lett.* (1992) **33**, 1303.
- [5] W. C. Lumma Jr., W. C. Randall, E. L. Cresson, J. R. Huff, R. D. Hartman and T. F. Lyon. Piperazinyimidazo[1,2-a]pyrazines with selective affinity for in vitro α -adrenergic receptor subtypes. *J. Med. Chem.* (1983) **26**, 357.
- [6] C. Sablayrolles, G. H. Cros, J. C. Milhavet, E. Rechenq, J.-P. Chapat, M. Boucard, J. J. Serrano and J. H. McNeill. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives with uterine-relaxing, antibronchospastic, and cardiac-stimulating properties. *J. Med. Chem.* (1984) **27**, 206.
- [7] J. J. Kaminski, D. G. Perkins, J. D. Frantz, D. M. Solomon, A. J. Elliott, P. J. S. Chiu and J. F. Long. Antiulcer agents. 3. Structure-activity-toxicity relationships of substituted imidazo[1,2-a]pyridines and a related imidazo[1,2-a]pyrazine. *J. Med. Chem.* (1987) **30**, 2047.
- [8] L. C. Meurer, R. L. Tolman, E. W. Chapin, R. Saperstein, P. P. Vicario, M. M. Zrada and M. MacCoss. Synthesis and hypoglycemic activity of substituted 8-(1-piperaziny)imidazo[1,2-a]pyrazines. *J. Med. Chem.* (1992) **35**, 3845.

- [9] P. A. Slepukhin, D. G. Kim, G. L. Rusinov, V. N. Charushin and O. N. Chupakhin. Simple synthesis of imidazo[1,2-a]pyrazines. *Chem. Heterocyclic Comp.* (2002) **38**, 1142.
- [10] D. S. Jones, G. W. Kenner and R. C. Sheppard. Transannular reaction between ester and amide group. Formation of a cyclol peptide derivative. *Experientia* (1963) **19**, 126.
- [11] D. S. Jones, G. W. Kenner, J. C. Preston and R. C. Sheppard. Peptides-XIX: The isomerization of some oxazolones derived from tripeptides. *Tetrahedron* (1965) **21**, 3209.
- [12] K. Titlestad, in Chemistry and Biology of Peptides. The 3rd American Peptide Symposium (1972) 59. *Chem. Abstr.* (1976) **85**, 183.
- [13] M. Y. Ali, J. Dale and K. Titlestad. *Acta Chem. Scand.* (1973) **27**, 1509.
- [14] M. Y. Ali and A. Khatun. The unusual cyclic products from tetra- and pentapeptides of α -methylalanine. *Tetrahedron* (1985) **41**, 451.
- [15] M. Y. Ali, in Protein Structure-Function. Proceeding of the International Symposium (1989) 209; *Chem. Abstr.* (1992) **112**, 84.
- [16] T. Yamada, A. Iwamoto, T. Yanagi, T. Miyazawa, S. Kuwata, M. Saviano and V. Pavone. *Pept. Chem.* (1993) **31**, 65.
- [17] G. Lucente, F. Pinne, A. Romeo and G. Zanotti. Peptide azacyclols from linear precursors. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1983) **1**, 1127.
- [18] G. Zanotti, F. Pinnen, G. Lucente, S. Cerrini, E. Gavazzo and F. Mazza. *Int. J. Pept. Protein Res.* (1983) **410**.
- [19] J. R. Collins, G. H. Loew and B. T. Luke. Theoretical investigation of the role of clay edges in prebiotic peptide bond formation. *Orig. Life Evol. Biosphere* (1988) **18**, 107.
- [20] G. C. Galletti and G. Chiavari. Pyrolysis-gas chromatography/mass spectrometry of amino acids. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* (1992) **24**, 123.
- [21] A. D. Hendricker and K. J. Voorhees. Amino acid and oligopeptide analysis using Curie-point pyrolysis mass spectrometry with in-situ thermal hydrolysis and methylation: mechanistic considerations. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* (1998) **48**, 17.
-

-
- [22] G. Chiavari, D. Fabbri and S. Prati. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of products arising from pyrolysis of amino acids in the presence of hexamethyldisilazane. *J. Chromatogr. A* (2001) **922**, 235.
- [23] D. W. Nebert, S. W. Bigelow, A. B. Okey, T. Yahagi, Y. Mori, M. Nagao and T. Sugimura. Pyrolysis products from amino acids and protein: Highest mutagenicity requires cytochrome P1-450. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1979) **76**, 5929.
- [24] K. Torikaiu, Y. Uwano, T. Nakamori, W. Tarora and H. Takahashi. Effect of pyrolysis temperature on the mutagenicity of tobacco smoke condensate. *Food Chem. Toxicol.* (2001) **39**, 499.
- [25] N. F. Haidar, J. M. Patterson, M. Moors and W. T. Smith Jr. Effects of structure on pyrolysis gases from amino acids. *J. Agric. Food Chem.* (1981) **29**, 163.
- [26] W. S. Schlotzhauer and O. T. Chortyk. Recent advances in studies on the pyrolysis of cigarette smoke constituents. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* (1987) **12**, 193.
- [27] T. Sugimura. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* (2000) **21**, 387.
- [28] T. Sugimura. Overview of carcinogenic heterocyclic amines. *Mutat. Res.* (1997) **376**, 211.
- [29] H. A. J. Schut and E. G. Snyderwine. DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens: implications for mutagenesis and carcinogenesis. *Carcinogenesis* (1999) **20**, 353.
- [30] R. L. Stedman. The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chem. Rev.* (1968) **68**, 153.
- [31] W. R. Johnson and J. C. Kang. Mechanisms of hydrogen cyanide formation from the pyrolysis of amino acids and related compounds. *J. Org. Chem.* (1971) **36**, 189.
- [32] J. P. Patterson, N. F. Haidar, W. Smith Jr. J. F. Benner, H. R. Burton and D. Burdick. Benzo[a]pyrene formation in the pyrolysis of selected amino acids, amines, and maleic hydrazide. *J. Agric. Food. Chem.* (1978) **26**, 268.v
-

- [33] Y. Kanai, O. Wada and S. Manabe. Detection of carcinogenic glutamic acid pyrolysis products in cigarette smoke condensate. *Carcinogenesis* (1990) **11**, 1001.
- [34] S. Manabe, K. Tohyana, O. Wada and T. Arakaki. Detection of a carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in cigarette smoke condensate. *Carcinogenesis* (1991) **12**, 1945.
- [35] X. Ma, J. R. Idle, M. A. Malfatti, K. W. Krausz, D. N. Nebert, C.-S. Chen, J. S. Felton, D. J. Waxman and F. J. Gonzalez. Mouse lung CYP1A1 catalyzes the metabolic activation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Carcinogenesis* (2007) **28**, 732.
- [36] R. K. Sharma, W. Geoffrey Chan and M. R. Hajaligol. Product compositions from pyrolysis of some aliphatic α -amino acids. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* (2006) **75**, 69.
- [37] K. Kvenvolden, J. Lawless, K. Pering, E. Peterson, J. Flores, C. Ponnampereuma, I. R. Kaplan, C. Moore. Evidence for extraterrestrial amino-acids and hydrocarbons in the Murchison meteorite. *Nature* (1970) **228**, 923.
- [38] a) M. A. Ratcliff Jr., E. E. Medley and P. G. Simmonds. Pyrolysis of amino acids: mechanistic considerations. *J. Org. Chem.* (1974) **39**, 1481. b) P. Simmonds, E. Medley, A. Ratcliff and G. Shulman. Thermal decomposition of aliphatic monoaminomonocarboxylic acids. *Anal. Chem.* (1972) **44**, 2060.
- [39] L. Remusat, S. Derenne, F. Robert and H. Knicker. New pyrolytic and spectroscopic data on Orgueil and Murchison insoluble organic matter: A different origin than soluble?. *Geochim. Cosmochim. Acta* (2005) **69**, 3919.
- [40] P. Davies. *The Fifth Miracle: The search for the origin and meaning of life*. Touchstone, Rockefeller Center, NY 10020, Cap. 3.
- [41] V. A. Basiuk and R. Navarro-González. Pyrolytic behavior of amino acids and nucleic acid bases: implications for their survival during extraterrestrial delivery. *Icarus* (1998) **134**, 269.
- [42] V. A. Basiuk and J. Douda. Pyrolysis of simple amino acids and nucleobases: survivability limits and implications for extraterrestrial delivery. *Planetary and Space Science* (1999) **47**, 577.
-

-
- [43] C. F. Chyba. Extraterrestrial amino acids and terrestrial life. *Nature* (1990) **348**, 113.
- [44] B. M. Rode. Peptides and the origin of life¹. *Peptides* (1999) **20**, 773.
- [45] J. D. Bernal. *The Physical Basis of Life*. Routledge and Kegan Paul, London, 1951.
- [46] J. A. Groenewegen and W. M. H. Sachtler. The infrared spectrum of glycine chemisorbed by supported nickel. *J. Catal.* (1972) **27**, 369.
- [47] A. Brack. Polymerisation en phase aqueuse d'acides amines sur des argiles. *Clay Miner.* (1976) **11**, 117.
- [48] N. Lahav, D. White and S. Chang. Peptide formation in the prebiotic era: thermal condensation of Glycine in fluctuating clay environments. *Science* (1978) **201**, 67.
- [49] D. H. White and J. C. Erickson. Catalysis of peptide bond formation by histidyl-histidine in a fluctuating clay environment. *J. Mol. Evol.* (1980) **16**, 279.
- [50] N. Lahav and D. H. White. A possible role of fluctuating clay-water systems in the production of ordered prebiotic oligomers. *J. Mol. Evol.* (1980) **16**, 11.
- [51] M. Paecht-Horowitz and F. R. Eirich. *Orig. Life Evol. Biosphere* (1988) **18**, 359.
- [52] J. J. Fripiat, P. Cloos, B. Calicis and K. Makay. *Proc. Intern. Clay Conf. Jerusalem* (1966) **1**, 233.
- [53] E. T. Degens and J. Matheja, in A. P. Kimball and J. Oró, (Eds.), *Prebiotic and Biochemical Evolution*, North Holland Publishing Company, pp. 39-69.
- [54] D. L. Rohlfiing and W. W. McAlhaney. The thermal polymerization of amino acids in the presence of sand. *BioSystems* (1976) **8**, 139.
- [55] D. H. White, R. M. Kennedy and J. Macklin. *Orig. Life Evol. Biosphere* (1984) **14**, 273.
- [56] J. Budják and B. M. Rode. *React. Kinet. Catal. Lett.* (1997) **62**, 281.
-

- [57] M. Meng, L. Stievano and J.-F. Lambert. Adsorption and thermal condensation mechanisms of amino acids on oxide supports. 1. Glycine on silica. *Langmuir* (2004) **20**, 914.
- [58] J. Budják and B. M. Rode. Silica, alumina, and clay-catalyzed alanine peptide bond formation. *J. Mol. Evol.* (1997) **45**, 457.
- [59] V. A. Basiuk, T. Yu. Gromovoy, V. G. Golovaty and A. M. Glukhoy. Mechanisms of amino acids polycondensation on silica and alumina surfaces. *Orig. Life Evol. Biosphere* (1991) **20**, 483.
- [60] V. A. Basiuk, T. Yu. Gromovoy, A. M. Glukhoy and V. G. Golovaty. Chemical transformations of proteinogenic amino acids during their sublimation in the presence of silica. *Orig. Life Evol. Biosphere* (1991) **21**, 129.
- [61] a) T. Yu. Gromovoy, V. A. Basiuk and A. A. Chuiko. Growth of peptide chains on silica in absence of amino acid access from without. *Orig. Life Evol. Biosphere* (1991) **21**, 119. b) R. P. Young. Infrared spectroscopic studies of adsorption and catalysis. Part 3. Carboxylic acids and their derivatives adsorbed on silica. *Can. J. Chem.* (1969) **47**, 2237.
- [62] V. A. Basiuk, T. Yu. Gromovoy, A. A. Chuiko, V. A. Soloshonok and V. P. Kukhar. A novel approach to the synthesis of symmetric optically active 2,5-dioxopiperazines. *Synthesis* (1992) **5**, 449.
- [63] V. A. Basiuk, R. Navarro-González and E. V. Basiuk. Pyrolysis of alanine and α -aminoisobutyric acid: identification of less-volatile products using gas chromatography/Fourier transform infrared spectroscopy/mass spectrometry. *J. Anal. Appl. Pyrol.* (1998) **45**, 89.
- [64] V. A. Basiuk. Pyrolysis of valine and leucine at 500 °C: identification of less-volatile products using gas chromatography/Fourier transform infrared spectroscopy/mass spectrometry. *J. Anal. Appl. Pyrol.* (1998) **47**, 127.
- [65] V. A. Basiuk. Condensation of vaporous amino acids in the presence of silica. formations of bi- and tricyclic amidines. *Orig. Life Evol. Biosphere* (1992) **22**, 333.
- [66] V. A. Basiuk and R. Navarro-González. Identification of hexahydroimidazo[1,2-a]pyrazine-3,6-diones and hexahydroimidazo[1,2-a]imidazo[1,2-d]pyrazine-3,8-diones, unusual products of silica-catalyzed
-

- amino acid thermal condensation and products of their thermal decomposition using coupled high-performance liquid chromatography-particle beam mass spectrometry and gas chromatography-Fourier transform infrared spectroscopy-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* (1997) **776**, 255.
- [67] V. A. Basiuk, L. Van Meervelt, V. A. Soloshonok and E. V. Basiuk. 2,2,5,5,8,8-hexamethyl-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyrazine-3,6-dione, a bicyclic product of α -aminoisobutyric acid condensation. *Acta Cryst. C* (2000) **56**, 598.
- [68] A. Rimola, S. Tosoni, M. Sodupe and P. Ugliengo. Peptide bond formation activated by the interplay of Lewis and Brønsted catalyts. *Chem. Phys. Lett.* (2005) **408**, 295.
- [69] a) C. Lomenech, G. Bery, D. Costa, L. Stievano and J.-F. Lambert. Theoretical and experimental study of the adsorption of neutral glycine on silica from the gas phase. *Chem. Phys. Chem.* (2005) **6**, 1061. b) J. W. Macklin and D. H. White. Infrared spectroscopic studies of the effect of elevated temperature on the association of pyroglutamic acid with clay and other minerals. *Spectrochim. Acta A* (1985) **41**, 851.
- [70] A. Rimola, S. Tosoni, M. Sodupe and P. Ugliengo. Does silica surface catalyse peptide bond formation? New insights from first-principles calculations. *Chem. Phys. Chem.* (2006) **7**, 157.
- [71] V. N. Khabashesku and J. L. Margrave. *Chemistry of carbon nanotubes*, en *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (H. S. Nalwa, Ed.), Vol. 1, p. 849. American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, 2004.
- [72] M. Ahlskong, C. Laurent, M. Baxendale, and M. Huhtala. *Electronic properties and applications of carbon nanotubes*, en *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (H. S. Nalwa, Ed.), Vol. 3, p. 139. American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, 2004.
- [73] H. Kim and W. M. Sigmund. *Modification of carbon nanotubes*, en *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (H. S. Nalwa, Ed.), Vol. 5, p. 619. American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, 2004.
- [74] Á. Kukovecz, Z. Kónya, and I. Kiricsi. *Single wall carbon nanotubes*, en *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (H. S. Nalwa, Ed.), Vol. 9, p. 923. American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, 2004.
-

- [75] A. Hirsch. Functionalization of single-walled carbon nanotubes. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2002) **41**, 1853.
- [76] J. L. Bahr and J. M. Tour. Covalent chemistry of single-walled carbon nanotubes. *J. Mater. Chem.* (2002) **12**, 1952.
- [77] V. A. Basiuk and E. V. Basiuk, Golovataya-Dzhymbeeva. *Chemical derivatization of carbon nanotubes tips*, en *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (H. S. Nalwa, Ed.), Vol. 1, p. 761. American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, 2004.
- [78] E. V. Basiuk, M. Monroy-Peláez, I. Puente-lee, and V. A. Basiuk. Direct solvent-free amination of closed-cap carbon nanotubes: a link to fullerene chemistry. *Nano Lett.* (2004) **4**, 863.
- [79] E. V. Basiuk, T. Yu. Gromovoy, A. Datsyuk, B. B. Palyanytsya, V. A. Pokrovskiy, and V. A. Basiuk. Solvent-free derivatization of pristine multi-walled carbon nanotubes with amines. *J. Nanosci. Nanotechnol.* (2005) **5**, 984.
- [80] S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma, and M. J. Frisch. A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. *J. Mol. Struct. (Theochem)* (1999) **461-462**, 1.
- [81] S. Irlé and K. Morokuma, en *Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (J. A. Schwarz, C. I. Contescu, and K. Putyera, Eds.), p. 1476. Marcel Dekker, New York, 2004.
- [82] a) V. A. Basiuk and F. F. Contreras-Torres. *ONIOM approach in theoretical chemistry of carbon nanotubes*, en *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (H. S. Nalwa, Ed.), American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, En prensa. b) V. A. Basiuk and F. F. Contreras-Torres. *ONIOM technique in theoretical chemistry of carbon nanotubes*, en *Chemistry of Carbon Nanotubes* (V.A. Basiuk and E.V. Basiuk, Eds.), American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, CA, En prensa.
- [83] C. W. Bauschlicher, Jr. Hydrogen and fluorine binding to the sidewalls of a (10,0) carbon nanotube. *Chem. Phys. Lett.* (2000) **322**, 237.
- [84] C. W. Bauschlicher, Jr. High coverage of hydrogen on a (10,0) carbon nanotube. *Nano. Lett.* (2001) **1**, 223.
-

- [85] G. E. Froudakis. Why alkali-metal-doped carbon nanotubes possess high hydrogen uptake. *Nano Lett.* (2001) **1**, 531.
- [86] A. Ricca and J. A. Drocco. Interaction of O₂ with a (9,0) carbon nanotube. *Chem. Phys. Lett.* (2002) **362**, 217.
- [87] A. Ricca, C. Bauschlicher Jr., and A. Maiti. Comparison of the reactivity of O₂ with a (10,0) and a (9,0) carbon nanotube. *Phys. Rev. B.* (2003) **68**, 035433.
- [88] L. Valentini, F. Mercuri, I. Armentano, C. Cantalini, S. Picozzi, L. Lozzi, S. Santucci, A. Sgamellotti, and J. M. Kenny. Role of defects on the gas sensing properties of carbon nanotubes thin films: experiment and theory. *Chem. Phys. Lett.* (2004) **387**, 356.
- [89] X. Lu, F. Tian, and Q. Zhang. The [2+1] cycloadditions of dichlorocarbene, silylene, germilene, and oxycarbonylnitrene onto the sidewall of armchair (5,5) single-walled carbon nanotube. *J. Phys. Chem. B* (2003) **107**, 8388.
- [90] Z. Chen, S. Nagase, A. Hirsch, R. C. Haddon, W. Thiel, and P. v. R. Schleyer. Side-wall opening of the single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) by chemical modification: a critical theoretical study. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) **43**, 1552.
- [91] Y.-Y. Chu and M.-D. Su. Theoretical study of addition reaction of carbene, silylene, and germylene to carbon nanotubes. *Chem. Phys. Lett.* (2004) **394**, 231.
- [92] X. Lu, F. Tian, N. Wang, and Q. Zhang. Organic functionalization of the sidewalls of carbon nanotubes by Diels-Alder reactions: a theoretical study. *Org. Lett.* (2002) **4**, 4313.
- [93] N. Chakrapani, Y. M. Zhang, S. K. Nayak, J. A. Moore, D. L. Carroll, Y. Y. Choi, and P. M. Ajayan. Chemisorption of acetone on carbon nanotubes. *J. Chem. Phys. B* (2003) **107**, 9308.
- [94] J. Liu, A. G. Rinzler, H. Dai, J. H. Hafner, R. K. Bradley, P. J. Boul, A. Lu. T. Iverson, K. Shelimov, C. B. Huffman, F. Rodríguez-Macías, Y.-S. Shon, T. R. Lee, D. T. Colbert, R. E. Smalley. Fullerene Pipes. *Science* (1998) **280**, 1253.
- [95] M. A. Hamon, H. Hui, P. Bhowmik, H. M. E. Itkis, and R. C. Haddon. Ester-functionalized soluble single-walled carbon nanotubes. *Appl. Phys. A* (2002) **74**, 333.
-

- [96] J. Chen, M. A. Hamon, H. Hu, Y. C. Chen, A. M. Rao, P. C. Eklund, and R. C. Haddon. Solution properties of single-walled carbon nanotubes. *Science* (1998) **282**, 95.
- [97] F. Pompeo and D. E. Resasco. Water solubilization of single-walled carbon nanotubes by functionalization with glucosamine. *Nano Lett.* (2002) **2**, 369.
- [98] E. V. Basiuk, V. A. Basiuk, J.-G. Bañuelos, J.-M. Saniger-Blesa, V. A. Pokrovskiy, T. Y. Gromovoy, A. V. Mischanchuk, and B. G. Mischanchuk. Interaction of oxidized single-walled carbon nanotubes with vaporous aliphatic amines. *J. Phys. Chem. B* (2002) **106**, 1588.
- [99] V. A. Basiuk, E. V. Basiuk, and J.-M. Saniger-Blesa. Direct amidation of terminal carboxylic groups of armchair and zigzag single-walled carbon nanotubes: a theoretical study. *Nano Lett.* (2001) **1**, 657.
- [100] A. Kuznetsova, I. Popova, J. T. Yates Jr., M. J. Bronikowski, C. B. Huffman, J. Liu, R. E. Smalley, H. H. Hwu and J. G. Chen. Oxygen-containing functional groups on single-walled carbon nanotubes: NEXAFS and vibrational spectroscopic studies. *J. Am. Chem. Soc.* (2001) **123**, 10699.
- [101] D. B. Mawhiney, V. Naumenko, A. Kuznetsova, J. T. Yates Jr., J. Liu and R. E. Smalley. End-group and defect analysis of soluble single-walled carbon nanotubes. *Chem. Phys. Lett.* (2001) **347**, 8.
- [102] S. Irle, A. Mews and K. Morokuma. Theoretical study of structure and Raman spectra for the models of carbon nanotubes in their pristine and oxidized forms. *J. Phys. Chem. A* (2002) **106**, 11973.
- [103] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebish, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general-purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* (1985) **107**, 3902.
- [104] (a) A. D. Becke. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* (1993) **98**, 5648. (b) C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* (1988) **37**, 785. (c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, and M. J. Frish. Ab Initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.* (1994) **98**, 11623.
-

-
- [105] J. B. Foresman and A. Frisch. *Exploring chemistry with electronic structure methods* 2nd. Ed. (1996) Gaussian, Inc., Pittsburgh.
- [106] W. J. Hehre, R. F. Stewart, and J. A. Pople. Self-consistent molecular orbital methods I. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals. *J. Chem. Phys.* (1969) **51**, 2657.
- [107] J. S. Binkley, J. A. Pople, and W. J. Hehre. Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for the first-row elements. *J. Am. Chem. Soc.* (1980) **102**, 939.
- [108] a) R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* (1971) **54**, 724.
b) P. C. Hariharan, and J. A. Pople. The effect of d-functions on molecular orbital energies for hydrocarbons. *Chem. Phys. Lett.* (1972) **16**, 217.
- [109] (a) A. D. McLean, and G. S. Chandler. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, $Z = 11-18$. *J. Chem. Phys.* (1980) **72**, 5639. (b) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, and J. A. Pople. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *J. Chem. Phys.* (1980) **72**, 650.
- [110] F. Maseras, and K. Morokuma. IMOMM: A new integrated ab initio + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states. *J. Comput. Chem.* (1995) **16**, 1170.
- [111] A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard III, and W. M. Skiff. UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *J. Am. Chem. Soc.* (1992) **114**, 10024.
- [112] T. Vreven, K. Morokuma, Ö. Farkas, H. B. Schlegel, and M. J. Frisch. Geometry optimization with QM/MM, ONIOM, and other combined methods. I. Microiterations and constraints. *J. Comp. Chem.* (2003) **24**, 760.
- [113] C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, and M. J. Frisch. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. *J. Comp. Chem.* (1996) **17**, 49.
- [114] Ö. Farkas, and H. B. Schlegel. Methods for optimizing large molecules. II. Quadratic search. *J. Chem. Phys.* (1999) **111**, 10806.
-

- [115] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian03, Revision B.04, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [116] E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold. NBO Version 3.1.
- [117] A. D. Becke. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* (1993) **98**, 1372.
- [118] A. D. Becke. Density-functional thermochemistry III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* (1993) **98**, 5648.
- [119] F. F. Contreras-Torres and V. A. Basiuk. Theoretical prediction of gas-phase infrared spectra on imidazo[1,2-a]pyrazinediones and imidazo[1,2-a]imidazo[1,2-d]pyrazinediones derived from glycine. *Spectrochim. Acta A* (2005) **61**, 2560.
- [120] J. Simons, P. Jørgensen, H. Taylor, and J. Ozment. Walking on potential energy surfaces. *J. Phys. Chem.* (1983) **87**, 2745.
- [121] J. Sauer and J.-R. Hill. The acidity of surface silanol groups. A theoretical estimate based on ab initio calculations on a model surface. *Chem. Phys. Lett.* (1994) **218**, 333.
- [122] B. Civalleri, E. Garrone, and P. Ugliengo. Vibrational modes of isolated hydroxyls of silica computed ab initio in a cluster approach. *Chem. Phys. Lett.* (1998) **294**, 103.
-

-
- [123] B. Civalleri, E. Garrone, and P. Ugliengo. Cage-like cluster as models for the hydroxyls of silica: ab initio calculation of ^1H and ^{29}Si NMR chemical shifts. *Chem. Phys. Lett.* (1999) **299**, 443.
- [124] B. Civalleri, E. Garrone, and P. Ugliengo. Cagelike clusters as models for the isolated hydroxyls of silica: ab initio B3-LYP calculations of the interaction with ammonia. *Langmuir* (1999) **15**, 5829.
- [125] I. Roggero, B. Civalleri, and P. Ugliengo. Modeling physisorption with the ONIOM method: the case of NH_3 at the isolated hydroxyl group of the silica surface. *Chem. Phys. Lett.* (2001) **341**, 625.
- [126] V. A. Basiuk. Activity of carboxylic groups on armchair and zigzag carbon nanotube tips: a theoretical study of esterification with methanol. *Nano Lett.* (2002)**2**, 835.
- [127] F. F. Contreras-Torres and V. A. Basiuk. ONIOM studies of esterification at oxidized carbon nanotubes tips. *J. Phys.: Conf. Ser.* (2007) **61**, 85.
- [128] F. F. Contreras-Torres, A. Arzate-Jacinto, and V. A. Basiuk. Direct esterification of oxidized defects in single-walled carbon nanotubes: a comparison of several ONIOM computation schemes. *J. Comp. Theor. Nanosc.* (2007). Aceptado.
- [129] S. V. Khristenko, A. I. Maslov, and V. P. Shereiko. *Molecules and Their Spectroscopic Properties*. Springer-Verlag, Berlin, 1998. Tabla 3.2, pag. 48.
- [130] C. M. Hadad, P. R. Rablen, and K. B. Wiberg. *J. Org. Chem.* (1998) **63**, 8668.
- [131] D. A. McQuarrie and J. D. Simon. *Molecular Thermodynamics*. University Science Books, Sausalito, 1999. Capítulos 3 y 6.
- [132] F. F. Contreras-Torres and V. A. Basiuk. Imidazo[1,2-*a*]pyrazine-3,6-diones derived from α -amino acids: A theoretical mechanistic study of their formation via pyrolysis and silica-catalyzed process. *J. Phys. Chem. A.* (2006) **110**, 7431.
- [133] T. Vreven, M. J. Frisch, K. N. Kudin, H. B. Schlegel, and K. Morokuma. Geometry optimization with QM/MM methods II: Explicit quadratic coupling. *Mol. Physics.* (2006) **104**, 701.
-

APÉNDICE

.1 Los Métodos Híbridos

No obstante de que los potenciales de la mecánica molecular no son apropiados para estudios sobre problemas de reactividad química, una ventaja de su uso es el bajo costo computacional. Debido a que muchos sistemas podrían ser demasiado grandes como para ser estudiados teóricamente con modelos QM, en el desarrollo de los métodos de la química cuántica se han ideado metodologías que combinan los métodos QM con los métodos MM. Estas aproximaciones son conocidas como los modelos híbridos QM:MM. La idea general de estos métodos es la división del sistema químico en una región electrónicamente importante dejando al resto del sistema simplemente como una restricción geométrica. Así, con este concepto se puede describir con buena precisión la transformación de un centro reactivo en particular al nivel de teoría QM empleado y su ambiente químico vecino será descrito al nivel MM.

Los modelos híbridos QM:MM se han clasificado en la forma como estos describen a la interacción entre las capas QM y MM. Así, si esta interacción es descrita por esquemas de conexión, cada uno representará a una región del sistema y calculará a la energía de interacción $E(X, Y)$ entre las capas como una contribución a la energía total del sistema $E_{tot}(X, Y)$

$$E_{tot}(X, Y) = E_{MM}(X) + E_{QM}(Y) + E(X, Y) \quad (.1)$$

Además, es necesario mencionar que conceptualmente todos los modelos describen a la interacción QM:MM básicamente sin introducir ningún cambio en los métodos QM y MM.

El modelo más simple representa una conexión mecánica entre las regiones QM y MM. Otros modelos incluyen a las interacciones electrostáticas entre ambas regiones a través de un operador de carga que describe a $E(X, Y)$ o usando puntos de carga clásicos convenientemente definidos sobre la región MM. Así, la relajación provocada en la matriz de densidad dada a esta perturbación externa es identificada como la polarización de la región QM. Finalmente, otros modelos incluyen efectos de polarización sobre la región MM, el cual es generado por la presencia del campo eléctrico presente en la región QM. Debido a que los campos de fuerza MM usualmente emplean cargas atómicas parciales para representar la electrostática del sistema, la implementación de esta propiedad sería inapropiada

y por ello se tendría una descripción teórica desacertada, por ejemplo en moléculas polares.

En términos generales, los fragmentos moleculares son forzados a tener una carga eléctrica neutra. La solución más común es completar la valencia libre con átomos ligeros, en especial de hidrógeno. Estos átomos adicionales (llamados átomos de acoplamiento) son incluidos en el proceso SCF. Se han desarrollado varios métodos cuyo objetivo principal es introducir esquemas claros en la manera de adicionar a los átomos de acoplamiento. Por ejemplo, inicialmente se han desarrollado técnicas donde se ha aproximado el fragmento del orbital involucrando en el enlace de frontera mediante una transformación de los orbitales QM atómicos a través de la formación de los orbitales híbridos colineales con el enlace de ruptura. Estos orbitales híbridos son excluidos de la base orbital y la densidad electrónica asociada actúa como puntos de carga externos sobre el fragmento catiónico QM. Por supuesto, la densidad electrónica del orbital excluido es desconocida en principio. Por otro lado, Morokuma et al. [110] ha presentado un esquema de empotramiento donde la energía total $E(X - Y)$ es computada acorde a la siguiente ecuación

$$E_{tot}(X - Y) = E_{bajo}(X - Y) - E_{bajo}(X) + E_{alto}(X) \quad (.2)$$

en donde no existe la necesidad de proponer una interacción especial entre los Hamiltonianos de las regiones baja y alta ya que la interacción entre las dos capas es consistentemente tratada al nivel más bajo de teoría. Esta metodología se conoce un esquema de extrapolación [112] y ha sido empleada en todo el desarrollo del presente trabajo. Finalmente, este esquema propone la unificación, generalización y extensión de todos los métodos híbridos QM:MM y QM:QM hacia uno más general, el método ONIOM [80].

.1.1. EL MÉTODO ONIOM

El método ONIOM es la generalización de los métodos híbridos integrados QM:MM y QM:QM cuyo esquema de conexión se basa en un método de extrapolación de la energía. Funcionalmente el método permite que un sistema molecular pueda ser dividido desde dos hasta en tres diferentes capas cada una de las cuales pueden no ser inclusivas i.e. la capa más externa puede estar conectada directamente a la capa más interna. Por lo tanto, cada capa puede ser estudiada con un nivel de teoría en particular. Así, el método ONIOM como un esquema gene-

realizado puede estudiar diferentes partes de un sistema molecular con diferentes niveles de teoría. Su implementación en el programa Gaussian permite la definición de hasta tres capas que pueden seleccionarse *arbitrariamente*.

El objetivo principal del método ONIOM es el cálculo teórico de la propiedad fundamental del sistema: la energía E_{ONIOM} . El gradiente ∇E_{ONIOM} , así como las segundas derivadas $\nabla^2 E_{ONIOM}$, también son calculadas por el método. La robustez del método se centra en su capacidad para computar las propiedades monoeléctricas del momento dipolar μ , segundo α y tercer β orden del tensor de polarizabilidad i.e. las derivadas de E respecto al campo eléctrico \mathbf{F} , y las intensidades IR y Raman i.e las derivadas parciales de E respecto a las coordenadas nucleares R y al campo \mathbf{F} constante. La eficiencia del método ONIOM se debe a la reducción del tiempo de cómputo. Finalmente, la confiabilidad del método ONIOM es una tarea que el investigador deberá hallar a través de la calibración y/o confirmación de los modelos en base a los resultados obtenidos de las propiedades computadas.

■ DESCRIPCIÓN MATEMÁTICA DEL MÉTODO ONIOM

PROPOSICIÓN: La energía electrónica de un sistema calculada en un particular nivel de teoría es igual a la energía electrónica calculada por el método ONIOM siempre que la presencia de un error sea de magnitud nula.

El procedimiento a seguir es un método de extrapolación de puntos inscrito dentro de un espacio bidimensional. La Figura A.1 indica esquemáticamente dicho procedimiento. Los ejes para este espacio son: en la vertical, la propiedad fundamental E calculada en niveles de teoría arbitrariamente escogidos y, en la horizontal, el sistema estudiado y una selección de subsistemas heurísticamente clasificados como capas. Los puntos (x,y) en el plano definen los valores de las energías relativas de los sistemas.

Definición 1. En un espacio dimensional 2D donde los niveles de teoría empleados y la división por capas del sistema son los ejes principales, la energía E_{ONIOM} se define como la suma algebraica de las energías de los subsistemas de acuerdo a la siguiente ecuación:

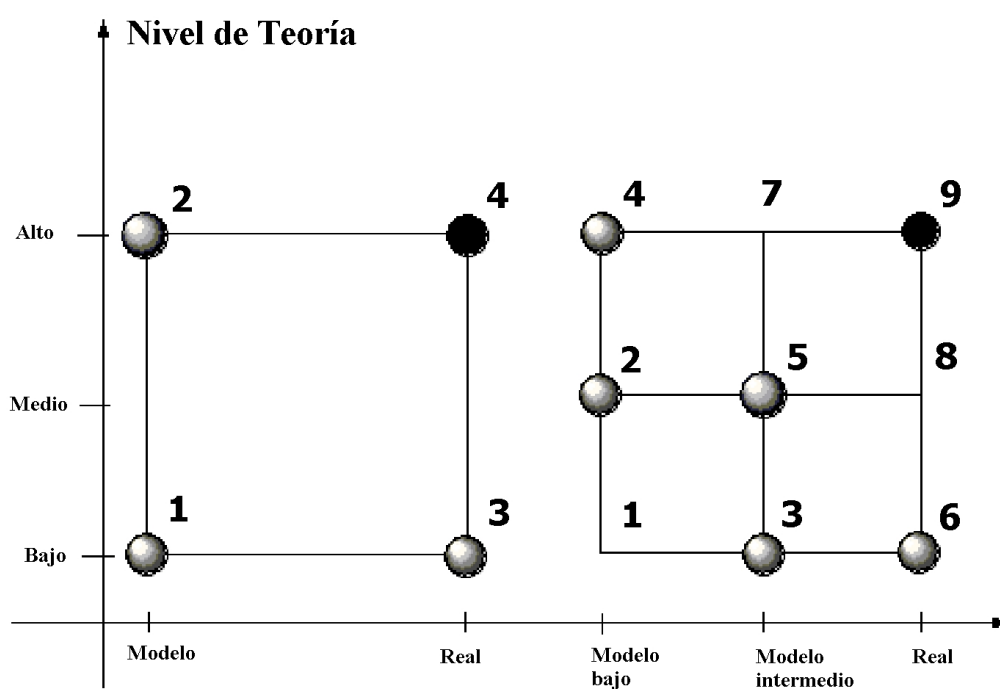


Fig. .1: ONIOM: Descripción de un sistema químico REAL en un nivel alto de teoría (bola negra superior) a través de un procedimiento que selecciona libremente uno o dos sistemas MODELOS y los integra mediante el cálculo de sus energías relativas en diferentes niveles de teoría. La energía total se obtiene por extrapolación de las energías relativas.

$$E_{ONIOM2} = E_3 - E_1 + E_2 \quad (3)$$

donde E_3 y E_1 son las energías calculadas en un nivel de teoría relativamente bajo para un determinado subsistema y el sistema completo, respectivamente. E_2 es la energía del sistema total calculada en un nivel de teoría relativamente más alto al primero.

Definición 2. Considerando un esquema de extrapolación existe en el método un error cuya magnitud $|e|$ define la diferencia entre las energías calculadas por el procedimiento de extrapolación y sin éste, es decir

$$E_4 = E_{ONIOM2} + |e|. \quad (4)$$

Sí $|e|$ para dos cálculos diferentes i.e. E_f y E_i es un valor constante, entonces la diferencia energética $\Delta E = E_f - E_i$ será evaluada correctamente.

La extensión del método para el cálculo de la energía en un sistema fragmentado en tres capas (ver Fig. A.1) es directa:

$$E_{ONIOM3} = E_6 - E_3 + E_5 - E_2 + E_4. \quad (5)$$

Como anteriormente ya se mencionó, el tratamiento de los átomos de enlace es muy crucial para definir la eficiencia de un método. En el método ONIOM, la energía es una función de tres variables, a saber:

$$E_{ONIOM} = E_{ONIOM}(R_1, R_3, R_4) \quad (6)$$

donde R_1 son las coordenadas a las que pertenecen todos los átomos incluidos en el sistema. Debido a que los átomos de enlace no pertenecen al sistema real y son introducidos artificialmente, estos son descritos por otro conjunto de coordenadas i.e. R_2 . En el sistema real estos son reemplazados por átomos descritos por R_3 .

Finalmente, los átomos que pertenecen a la capa externa y que no han sido sustituidos por átomos de enlace son descritos por las coordenadas R_4 . Ya que el sistema modelo está definido por el conjunto de las coordenadas R_1 y R_2 , estas últimas deben de ser descritas como una función de R_1 y R_3 :

$$R_2 = f(R_1, R_3). \quad (.7)$$

Finalmente, los átomos de enlace son colocados de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$R_{enlace} = R(QM) + g(R(MM) - R(QM)) \quad (.8)$$

donde g es un valor de escala estándar para cada tipo de enlace, por ejemplo, para los caso empleados en este trabajo, i.e. los enlaces Si–H y C–H los valores empleados para g respectivamente son 0.528893 y 0.723886. Finalmente, mencionamos que estos valores son constantes que no dependen del nivel de teoría empleado.
