



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

**ESTUDIO TEORICO DE LAS INTERACCIONES ENTRE LOS  
MONÓMEROS DE LA CARBOXIMETILCELULOSA (CMC) CON  
DERIVADOS DE N-FENILMALEIMIDAS**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. HECTOR FABIO CORTES HERNÁNDEZ

DR. FRANCISCO MIGUEL DE JESÚS CASTRO MARTÍNEZ  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MEXICO, MAYO 2017



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**ESTUDIO TEORICO DE LAS INTERACCIONES ENTRE LOS  
MONÓMEROS DE LA CARBOXIMETILCELULOSA (CMC) CON  
DERIVADOS DE N-FENILMALEIMIDAS**

**T E S I S  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**M. en C. HECTOR FABIO CORTES HERNÁNDEZ**

**DR. FRANCISCO MIGUEL DE JESÚS CASTRO MARTÍNEZ  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**



Ciudad de México, Mayo del 2017

# Agradecimientos

Un sincero agradecimiento a:

- A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), su Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas y la Facultad de Química, por ofrecerme la posibilidad de formarme y acceder a su riqueza académica durante mi estudios de doctorado.
- Al departamento de Física y Química Teórica por el tiempo de permanencia durante mi tesis de doctorado. Especialmente resalto la colaboración y consejos de las Licenciadas Gabriela Calvillo y Claudia Rosas.
- Al Dr. Francisco Miguel Castro Martínez por asesorarme y permitir ingresar en su grupo de investigación. Además, su valiosa asesoría me permitió crecer como investigador, persona y guiar un norte en mis metas, a él muchas gracias.
- A los miembros de mi comité tutor, el Dr. Fernando Cortes Guzmán y el Dr. Ernesto Rivera García, por todos los comentarios, y observaciones durante el desarrollo de la tesis.
- A los miembros del jurado de mi examen de grado: Dr. Luis Alberto Vicente Hinestroza, Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy, Dr. Ernesto Rivera García, Dr. Hector Domínguez Castro, y Dr. Rodolfo Gómez Balderas. Por sus observaciones y comentarios para el enriquecimiento de la presente tesis.
- A los compañeros del grupo de investigación: Dr. Raul Flores, M. en C. Patricio Rosales, Q. Jonathan Ramirez, Brando Meza, Patricia Miranda, Ángeles Ortega, y Luis Guíllen. Por toda la compañía durante este tiempo y hacer sentir la hermandad en el grupo.
- A mi gran amiga Nahury Yamile Castellanos por su compañía, consejos, ayuda y palabras de apoyo durante el desarrollo de esta etapa que conllevo a una mejor estancia, a ella muchas gracias.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (número de becario 288944).
- A la DGAPA-UNAM por el apoyo financiero a través del proyecto PAPIIT-IN-212315. Este apoyo fue fundamental para la adquisición del equipo de cómputo utilizado en el presente proyecto doctoral.
- A la DGTIC-UNAM por el apoyo en recursos de supercómputo en la supercomputadora Miztli, a través del proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-063.

*Dedicada a:*

*Mi Familia quien siempre está en todo momento sin importar  
las circunstancias, para ellos siempre seremos muy valiosos  
porque no existe mejor regalo que ustedes.*

*Mis padres: María Melva Hernández y Hector Cortes*

*Mis Hermanos: Angélica María y Diego Mauricio*

*Mis primos: Carlos Eduardo y Joan Daniel*

*Mi primita: Sofía*

*Mi tío y su esposa: Norbey y Magda*

*Gracias por siempre estar allí*

Este trabajo se realizó en el Departamento de Física y Química Teórica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los resultados más importantes fueron presentados en un artículo publicado:

- Cortes, H. H. F., & Castro, M. (2016). Effects of the charge on the structural, electronic and reactivity properties of 43 substituted N-Phenylmaleimides. A DFT study, *Journal of Molecular Structure*, 1125, 79-92. DOI: 10.1016/j.molstruc.2016.06.063.

## INDICE

<b>1.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
	<b>SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>3</b>
	2.1 Derivados de N-fenilmaleimidias	3
	2.2 Polímeros de carboximetilcelulosa	5
	2.3 Entrecruzamiento molecular	8
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
	4.1 General	13
	4.2 Específicos	13
<b>5.</b>	<b>FUNDAMENTO TEORICO</b>	<b>14</b>
	5.1 Teoremas de Hohenberg y Kohn	14
	5.2 Método de Kohn y Sham	16
	5.3 Jerarquía de los métodos DFT	17
	5.3.1 Funcional B3LYP	18
	5.4 Descriptores de reactividad	20
	5.5 Campos de Fuerza	22
	5.5.1 COMPASS	23
<b>6.</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>25</b>
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>30</b>
	7.1 Estudio de las N-fenilmaleimidias	30
	7.1.1 Parámetros estructurales de las N-fenilmaleimidias sustituidas	30
	7.1.2 Análisis vibracional de los derivados de N-fenilmaleimidias	32
	7.1.3 Efectos de carga sobre las propiedades estructurales y electrónicas de las N-fenilmaleimidias sustituidas	33
	7.1.4 Descriptores de reactividad global y locales en derivados de N-fenilmaleimida sustituida	40
	7.2 Análisis de los monómeros de carboximetilcelulosa	45
	7.2.1 Estudio estructural y de carga de celobiosa	45

7.2.2 Estudio estructural de los monómeros de carboximetilcelulosa (CMC) $_n$ , $1 \leq n \leq 5$	48
7.2.3 Energía cooperativa para celulosa y derivados de CMC	62
7.3 Interacción no covalente entre el derivado de N-fenilmaleimida con la CMC	64
7.3.1 Comparación del método de COMPASS con el B3LYP en celulosa y derivados de CMC	65
7.3.2 Obtención de agregados para cadenas de CMC con 5 monómeros	67
7.3.3 Formación de las interacciones supramoleculares de la cadena de CMC DS 1.0 con el derivado de N-fenilmaleimida	70
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>73</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>75</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>91</b>



# 1. Resumen

En el presente trabajo se describen las propiedades electrónicas, estructurales y energéticas de diferentes derivados de N-fenilmaleimida, así como de cadenas formadas por 1 a 5 moléculas de celulosa y carboximetilcelulosa con grados de sustitución de: 0.5, 0.7 y 1.0, con la finalidad de evaluar la interacción entre esos dos sistemas. Esta investigación se realizó por medio de la teoría de los funcionales de la densidad, utilizando el funcional B3LYP con funciones de base gaussianas 6-311+G(d,p), al igual que el campo de fuerzas de COMPASS (para sistemas de mayor tamaño). Se determinaron los parámetros estructurales y espectros de infrarrojo de las arilmaleimidias sustituidas, así como del monómero de celulosa; estos resultados concuerdan razonablemente con los datos experimentales. De igual manera, se estudiaron en los sistemas de N-fenilmaleimidias los descriptores de reactividad global y local, así como la variación de los efectos de carga con respecto a la posición y tipo de sustituyente, electrodonador o electroattractor. Se encontró que el ángulo de torsión es un parámetro estructural importante que determina las tendencias de las propiedades estructurales, electrónicas y energéticas. Específicamente, las posiciones *orto* y *para*, producen una mejora en las propiedades del sistema y orientan a las estructura a sitios que favorecen ataques nucleofílicos (anillo de maleimida) o electrofílicos (anillo de benceno). Por otra parte, el efecto de los enlaces de hidrogeno fue analizado con la sustitución del grupo carboximetil en posición 6 de las cadenas de celulosa, evaluando los cambios estructurales covalentes y no covalentes, diferencia en isómeros posicionales con grado de sustitución 0.7, y la energía cooperativa de estos sistemas, demostrando que el enlace de hidrógeno es importante en las propiedades de amorficidad, como de la estabilidad estructural en las cadenas del derivado éter de celulosa. Adicionalmente, se examinó la interacción supramolecular entre la cadena de carboximetilcelulosa y N-fenilmaleimida sustituida por ensamble NTP e incremento de esta última en una celda periódica, obteniendo las características estructurales para el acoplamiento de este agregado molecular. Con la finalidad de determinar la evolución de las propiedades de estos sistemas en términos de las interacciones (enlace de hidrogeno) que ocurren en estos dos sistemas.

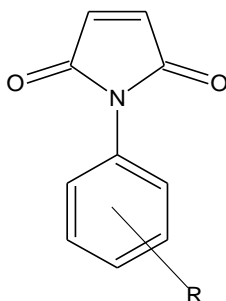
# 1. Summary

The current work describes the electronic, structural and energetic properties of N-phenylmaleimide derivatives, chains containing molecules from 1 to 5 of cellulose and derivatives of carboxymethylcellulose, with substitution degrees of 0.5, 0.7 and 1.0, in order to evaluate the interaction between these two systems. This study was carried out by means of density functional theory, the B3LYP functional and the basis sets 6-311+G(d,p) were used. The COMPASS force field was employed for larger systems. The structural parameters and infrared spectra of the substituted arylmaleimides as the cellulose monomer were determined; the results are in agreement with the available experimental data. Besides, global and local reactivity descriptors were studied in N-phenylmaleimide systems, in addition to the variation of the charged effects with respect to the position and substituent type, electron donating or electron releasing, in relation to the torsion angle, showing trends with best properties in the *ortho* and *para* positions, and orienting in the structures sites that promote nucleophilic attacks, maleimide ring, or electrophilic, benzene ring. On the other hand, the effect of the hydrogen bonds was analyzed with the substitution of carboxymethyl group in position 6 of cellulose chains, evaluating the covalent and non-covalent structural changes, difference in positional isomers with degree of substitution 0.7, and energy cooperative of these systems, demonstrating that hydrogen bonding is important in the amorphous properties, as well as the structural stability in the chains of cellulose ether derivative. Additionally, supramolecular interaction between carboxymethylcellulose chain and N-phenylmaleimide substituted by NTP assembly and increase of arilmaleimide in a periodic cell was examined, obtaining structural characteristics for coupling of this molecular aggregate.

## 2. Introducción

### 2.1. Derivados de N-Fenilmaleimidas

Las maleimidas son moléculas derivadas de imidas cíclicas, cuyo grupo funcional es  $-\text{CO-N(R)-CO}-$ , donde R podría ser hidrógeno, grupos alquilo o arilos (**Figura 2.1**). Las Maleimidas son clasificadas como N-alquilmaleimidas y N-arilmaleimidas. Estas últimas están conformados por dos anillos, uno aromático sustituido y otro de imida. <sup>[1]</sup> Las maleimidas aromáticas presentan algunas ventajas sobre las especies alifáticas como: i) menor toxicidad dependiendo del sustituyente y, ii) mayor disponibilidad comercial. Además, la reactividad y propiedades fotoquímicas de estos compuestos han mostrado dependencia del grupo sustituyente y ángulo de torsión entre los dos anillos (aromático e imida), con moléculas más activas cuando el ángulo es cercano a la perpendicularidad. <sup>[2,3]</sup>



**Figura 2.1.** Estructura de la N-Arilmaleimida

Las N-fenilmaleimidas sustituidas son usadas como iniciadores de radicales libres en procesos de polimerización, asimismo actúan como copolímeros en la copolimerización bajo exposición de luz o termoinducida. <sup>[4-8]</sup> Debido a su disponibilidad y biodegradabilidad, las N-fenilmaleimidas son prominentes unidades para construcción en bloque en el diseño de materiales como: Aglutinantes termoreactivos en construcción, sorción de metales y preparación de composites. Además, proveen alta resistencia al fuego, buenas propiedades dieléctricas, gran rigidez estructural e incremento en la estabilidad térmica a los polímeros

sintetizados.<sup>[9-13]</sup> Por otra parte, el doble enlace del anillo de imida se comporta como dienófilo (aceptor) en reacciones de cicloadición de Diels-Alder, útil en búsqueda de nuevas síntesis de compuestos orgánicos.<sup>[14-19]</sup> Los estudios biológicos en sistemas de N-fenilmaleimidias poseen fuertes propiedades antifúngicas contra diferentes hongos patógenos humanos tales como *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and *Candida non-albicans* spp y dermatofitos. Existen evidencias que la apertura del anillo de maleimida reduce la actividad antifúngica. También se han reportado para estos sistemas, selectividad en la inactivación de la telomerasa que induce apoptosis en células T de Jurkat y efectividad en la citotoxicidad diferencial contra células de cáncer hematopoyético, dando posibilidad de ser usados en la terapia para cáncer.<sup>[20-23]</sup>

En el aspecto teórico, se han realizado estudios sobre las propiedades estructurales y espectroscópicas de la N-fenilmaleimidias como Parker *et al.*, que encontraron una buena correlación entre los resultados de la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) y el experimento, para las frecuencias vibracionales asignadas en el infrarrojo (IR), Raman y dispersión inelástica de neutrones (INS) de la N-fenilmaleimida y N-(Perdeuterofenil)maleimida.<sup>[24]</sup> Así mismo, Karabacaket *et al.*, estudiaron la geometría molecular del 2,3-dibromo-N-metilmaleimida por análisis vibracional (FTIR y Raman), desplazamientos químicos (RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) y parámetros estructurales (cristal DRX). Se encontró buena correspondencia entre los valores experimentales comparados con el resultado teórico obtenido con el método B3LYP.<sup>[25]</sup> Tai *et al.*, evaluaron diferentes maleimidias sustituidas por C y N, donde las distancias y ángulos de enlace fueron racionalizados con éxito en términos de los resultados del B3LYP.<sup>[26]</sup> En este mismo sentido, el espectro UV-Vis, análisis vibracional y parámetros geométricos del compuesto cristalino, ácido 4-carboxifenilmaleimida-4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzoico fueron calculados usando el método B3LYP/6-31++G(d,p). Los resultados teóricos proporcionaron una percepción de la torsión interplanar, frecuencias de absorción y orbitales moleculares implicados en las transiciones electrónicas.<sup>[27]</sup>

Los parámetros estructurales como el ángulo de torsión reflejan una importante atención en las propiedades experimentales de los derivados de N-fenilmaleimidias. En consecuencia, Miller *et al.*, estudiaron los efectos del tamaño del halógeno (F, Cl, Br y I en posición orto) con el ángulo de torsión inter-anillo a partir de cálculos teóricos con métodos semiempíricos AM1. Los resultados indican que el incremento del ángulo depende del efecto estérico del halógeno.

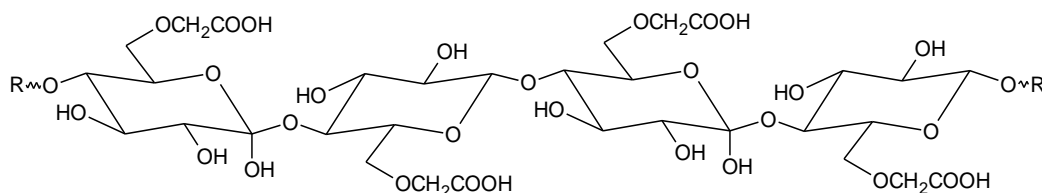
[28] De igual manera, Mao *et al.*, investigaron con el nivel de teoría B3LYP/6-31G\*, la superficie de energía potencial (PES) para la rotación del anillo de benceno en función del ángulo de torsión de la N-orto-metilfenilmaleimida y N-fenilmaleimida. Para esta última fue encontrada una pequeña barrera de energía potencial (cercano a 3 kcal/mol) que permite rotar libremente al anillo de fenilo con la energía térmica disponible del ambiente. En contraste, para la N-orto-metilfenilmaleimida la energía de activación utilizada en la libre rotación del anillo es mayor que la energía térmica a temperatura ambiente (el grupo orto obstaculiza significativamente el libre movimiento, imponiendo un cierto ángulo entre los anillos), lo cual mejora las propiedades birrefringentes del polímero sintetizado. [29]

Por otra parte, los cálculos teóricos han explicado algunos mecanismos de reacción de la N-fenilmaleimida y derivados. [30-37] Por ejemplo, son analizadas las cicloadición de Diels-Alder y la enantioselectividad de la adicción de Michael usando el conjunto de bases gaussianas 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p) y 6-311+G(d,p) con el funcional B3LYP. Para estos tipos de reacciones se determinaron: Estados de transición que explican el mecanismo y la selectividad hacia productos; orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO) que indican los sitios de unión más favorables y funciones termodinámicas para evaluar la viabilidad de las reacciones. Además, métodos aplicados a la quimioinformática como el Docking, SAR (Relación Estructura Actividad) y QSAR (Relación Cuantitativa Estructura Actividad), también han empleado a los sistemas fenilmaleimidicos. Las moléculas previamente optimizadas por métodos basados en DFT proveen parámetros estructurales, electrónicos y energéticos responsables de la actividad biológica de sistemas tales como: hMGL (monoglicérido lipasa humana), que causa trastornos neurodegenerativos; Infecciones fúngicas de *Candida* spp, *Aspergillus* spp y dermatofitos; AChE (acetilcolinesterasa) que es un objetivo identificado para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer. Algunos factores tenidos en cuenta para la correlación entre la actividad experimental y datos teóricos son: parámetros estructurales del anillo de maleimida, orbitales moleculares y potenciales electrostáticos. [38-40]

## 2.2. Polímeros de Carboximetilcelulosa

La carboximetilcelulosa (CMC) es un éster de celulosa compuesto por unidades repetidas de celubiosa (**Figura 2.2**), la cual está formada por dos monómeros de anhidroglucosa (residuos de  $\beta$ -glucopiranososa) enlazadas entre sí en las posiciones 1-4, cada residuo de

anhidroglucosa contiene tres grupos hidroxilos libres que pueden sustituirse por grupos carboximetil, ubicándose generalmente en la posición 6. <sup>[41]</sup> La CMC es obtenida por la reacción en medio alcalino de la celulosa con el ácido monocloroacético, <sup>[42-43]</sup> siendo un compuesto muy importante con aplicaciones en la industria cosmética, productos de papel, litografía, alimentos, productos farmacéuticos, textiles, detergentes, materiales, etc. <sup>[44-45]</sup> Este polímero se caracteriza por su biodegradabilidad, no toxicidad y biocompatibilidad con capacidad de formar películas delgadas, las anteriores propiedades hacen que la molécula de CMC sea atractiva para la síntesis de polímeros biodegradables y no agresivos para los ecosistemas. <sup>[46-47]</sup> Las películas que contienen de CMC presentan eficientes barreras contra oxígeno molecular, dióxido de carbono y los lípidos. Por ello se ha utilizado ampliamente en el recubrimiento comestible de frutas y vegetales. <sup>[48-50]</sup>



**Figura 2.2.** CMC, representadas con 2 celubiosas sustituidas en posición 6.

En la carboximetilcelulosa, el grado de sustitución (DS) es un parámetro importante que controla las propiedades del compuesto. Las moléculas de CMC son factibles a obtener diferentes grados de sustitución, permitiendo la síntesis de varios tipos de biopolímeros con propiedades deseadas o requeridas, por ejemplo, pueden utilizarse como soportes catalíticos con interesantes propiedades fisicoquímicas. <sup>[51-52]</sup> Al respecto el DS, es definido como el número promedio de sustituciones de grupos OH por UAG (Unidades de Anhidroglucosa), y puede tomar valores de 0 a 3, dependiendo de las condiciones de reacción. A nivel industrial, los polímeros con composiciones de DS entre 0.4 – 1.5, proporcionan solubilidad y transparencia, que son propiedades esenciales en diferentes aplicaciones tecnológicas. <sup>[53-54]</sup> Los compuestos CMC se obtienen mediante sustituciones en las posiciones 2, 3 y 6 de la celulosa. Sin embargo, dentro de la UAG, los patrones de sustitución dependen del disolvente y/o del método de síntesis; usualmente se prefieren las posiciones O-6 y/o O-2. <sup>[55-57]</sup> Las sustituciones

el grupo carboximetil en celulosa implican la pérdida de enlaces de hidrógeno (enlaces-H), produciendo un aumento en la flexibilidad de los polímeros.

Kono *et al.*,<sup>[58]</sup> encontraron que la reactividad del enlace de hidrógeno del grupo hidroxilo no sustituido en la UAG, es afectado por la sustitución del grupo carboximetil. Además, debido al efecto sinérgico de las sustituciones en 2 y 6 del anillo de piranosa, mejora la reactividad de las posiciones 2 y 6 de las UAG's más cercanas, en consecuencia al debilitamiento de los enlaces de hidrógeno. Así mismo, mediante la espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Kono *et al.*,<sup>[59]</sup> evaluaron el efecto en los parámetros estructurales. Ellos encontraron que el ángulo diedro del C(anillo) – O(eter) en las posiciones 2 y 3, y el ángulo de enlace del grupo metileno (H-C-H) presentan cambios mínimos por la sustitución del grupo carboximetil. Sin embargo los ángulos de torsión centrados en O(eter) – C(metileno) y C(metileno) – C(carboxil) exhiben cambios de tal manera que reducen la repulsión estérica o electrostática con los grupos vecinos más cercanos.

Usando espectroscopia de infrarrojo y considerando el efecto de la temperatura, Li *et al.*,<sup>[60]</sup> analizaron los enlaces de hidrógeno en especies de CMC. A temperatura ambiente, ellos encontraron que las películas de NaCMC exhiben enlaces de hidrógenos inter-anillos formados entre el grupo OH en posición 3, con el átomo de oxígeno del grupo hemiacetal del anillo de piranosa, y entre el grupo OH en posición 2 con el átomo de O en posición 6. No obstante, a temperaturas altas la pérdida de agua (proceso de deshidratación) produce en las películas de CMC pérdida de la interacción del grupo C=O con la molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ , apareciendo en cambio, una interacción con el grupo OH en la posición 6 de otra cadena. Li y colaboradores concluyeron que los desplazamientos observados de las frecuencias IR implican un debilitamiento de los enlaces-H.<sup>[60]</sup> Pero debido a la complejidad de los enlaces de hidrógeno originados, no fue posible identificar los diferentes tipos de enlaces-H involucrados en el rango de frecuencia de  $3360\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ .

Por su parte, los estudios de viscosidad para diferentes soluciones de carboximetilcelulosa revelan que los enlaces de hidrógeno son importantes en la racionalización de los resultados de viscosidad. Además, Yang *et al.*, propusieron que el equilibrio de los enlaces-H en las soluciones de CMC no experimentan cambios significativos, es cuasi estático. Tanto así que la pseudoplasticidad hace factible el rompimiento de redes de enlaces-H por fuerte cizallamiento mecánico a alta velocidad.<sup>[61]</sup> Los estudios estructurales para los sistemas de CMC se basan en las fracciones molares de diferentes DS o el peso molecular promedio del

compuesto. Estas distribuciones carecen de una evaluación de la estructura molecular, lo que impide el análisis de los cambios estructurales debidos a los grupos sustituyentes.

De otro lado, los cálculos teóricos proporcionan una alternativa para la caracterización de los efectos en las propiedades estructurales, electrónicas y energéticas debido a la sustitución en las cadenas de CMC. Wang & Somasundaran,<sup>[62]</sup> mediante modelamiento molecular han determinado estructuras helicoidales en medio acuoso para cadenas que contienen de 50 a 100 unidades CMC. Ellos encontraron que los polímeros alcanzan una conformación plana sobre la superficie sólida del silicato de magnesio hidratado, permitiendo el contacto de gran cantidad de grupos OH con la superficie, lo que involucra enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas.

Usando los campos de fuerza MM+ y AMBER con la estrategia de convergencia progresiva, Ngwuluka *et al.*<sup>[63-64]</sup> abordaron la interacción entre el CMC y el copolímero de metacrilato, E-100. De esta manera, estudiaron la CMC que experimenta una pérdida inicial de enlaces-H intramoleculares, para la posterior formación de enlaces de hidrógeno en el compuesto híbrido CMC-E-100, que da lugar a una matriz polimérica altamente interconectada. Del mismo modo, los cálculos de dinámica molecular fueron reportados utilizando el campo de fuerza de COMPASS.<sup>[65-66]</sup> En los estudios se encontraron que la CMC con DS 0.7 favorece el crecimiento de cristales de BaCO<sub>3</sub> por apilamiento de unidades cristalinas, este acoplamiento se debe a las interacciones de enlace de hidrógeno producidas entre los sistemas. Casalegno *et al.*,<sup>[67]</sup> por medio del campo de fuerza CHARMM con modelo de TIP3P para el agua en la dinámica molecular explícita la difusión y coordinación que ocurre entre los grupos carboximetil del sistema CMC DS 1.0, conteniendo iones Li<sup>+</sup>. Sin embargo, no existen estudios experimentales o teóricos sobre la estructura de los monómeros CMC que permitan caracterizar los efectos de las sustituciones, específicamente de los grupos carboximetil en diferentes sitios.

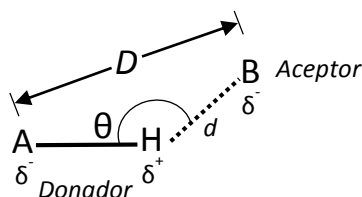
### **2.3. Entrecruzamiento molecular**

El entrecruzamiento en polímeros se define como la unión de cadenas moleculares en puntos distintos a sus extremos, cuyos enlaces en su mayoría son covalentes, esta unión es generada por las condiciones de polimerización.<sup>[68]</sup> Existen otro tipo de polímeros llamados, polímeros supramoleculares, que corresponden a matrices de compuestos con unidades monoméricas que se mantienen unidas mediante interacciones no covalentes altamente



direccionales y reversibles, este tipo de ensamble molecular es formado por uno o más estructuras. Las interacciones no covalentes como: enlaces de hidrógeno múltiple, coordinación con metales, interacción hospedador-huésped y apilamiento aromático, son empleadas como fuerzas motrices para construir polímeros supramoleculares. [69-70] Además, los monómeros para la construcción de polímeros supramoleculares lineales se pueden clasificar como tipo AA, AB, AA/BB, ABBA y apilamiento aromático, con respecto a la categoría ABBA que representa la conexión entre dos moléculas A con una estructura B, constituye el acoplamiento de la CMC con el derivado de N-fenilmaleimida realizado en la presente investigación.

**Tabla 2.1.** Parámetros que describen un enlace de hidrógeno fuerte, moderado o débil.



	Fuerte	Moderado	Debil
Longitud de enlace, H...B, (Å)	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	> 2.2
Alargamiento de A–H (Å)	0.08 – 0.25	0.02 – 0.05	< 0.02
A–H versus H--B	A–H ≈ H--B	A–H < H--B	A–H << H--B
Longitud de enlace, A...B, (Å)	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	> 3.2
Direccionalidad	Fuerte	Moderado	Debil
Angulo de enlace (°)	170 – 180	> 130	> 90
Energías de enlace (kcal/mol)	15 – 40	4 – 15	< 4
Reducción en la frecuencia de tensión del IR, $\Delta\tilde{\nu}_{AH}$ , (cm <sup>-1</sup> )	25%	10 – 25%	< 10%

De las interacciones no covalentes más ampliamente aplicadas en el campo de la química supramolecular se encuentra el enlace de hidrógeno, este tipo de unión se puede clasificar como “fuerte”, “moderada” o “débil” según lo descrito por Jeffrey. [71] En la **Tabla 2.1**, se muestra una descripción de los parámetros considerados para cada categoría, cabe resaltar que los enlaces de hidrógeno fuertes tienen distancias de enlace más cortas, ángulos cercanos a 180° y altas energías de enlaces. Además, en los enlaces de hidrógeno se debe

considerar al grupo “A–H” como donador y “B” al grupo aceptor (abreviatura para “donador de protones” y “aceptor de protones”, respectivamente). De igual forma, algunos autores prefieren la nomenclatura “A–H” al aceptor de electrones y “B” donador de electrones, que es igualmente utilizado. Lo expuesto con anterioridad genera diferentes tipos de enlace como: i) Enlace de hidrógeno normal o simple o de dos centros (el átomo de hidrógeno está unido a otros dos átomos, sin contarse el centro), esta interacción sucede entre un grupo aceptor y donador, ii) enlace de hidrógeno multifurcado o multicentros, este tipo de interacciones puede suceder entre un grupo donador con dos grupos aceptores (enlace bifurcado o tres centros, si las dos separaciones son distintas, la interacción más corta se denomina componente mayor y la más larga componente menor) y tres aceptores (trifurcado o cuatro centros) simultáneamente. Los enlaces de hidrógeno con más de tres aceptores son factibles, pero es difícil encontrarlos en estructuras, ya que requieren altas densidades electrónicas de los aceptores. No obstante, de las moléculas orgánicas, los carbohidratos presentan más del 25% de los enlaces-H multifurcados. [72, 73]

Un enlace de hidrógeno no es suficientemente fuerte para originar los polímeros supramoleculares. Sin embargo, enlaces de hidrógeno múltiples fueron el primer tipo de interacción no covalente utilizado para fabricar polímeros supramoleculares, estas interacciones dependen de la direccionalidad para formar matrices de acoplamiento entre moléculas. [70] En este sentido, cuando un par de interacciones no covalentes se fortalecen mutuamente, se llama cooperativo. La cooperación implica que la suma de al menos dos interacciones es mayor que la simple adición de las interacciones individuales. De las clasificaciones de los efectos cooperativos según su origen, la “interacción secundaria” racionaliza las estabilidades relativas de complejos con múltiples enlaces-H, generados por interacciones electrostáticas. [74] Gadre *et al.*, reportaron en conformeros de monosacáridos una contribución a la energía del enlace de hidrógeno (nivel de teoría MP2/6-311++G(2d,2p), *frozen core*), causada por el efecto cooperativo en redes de O-H...O. Las interacciones axial-axial son más fuertes, aportando entre 0.5 – 1.2 kcalmol<sup>-1</sup>, al enlace individual. Sin embargo, las interacciones débiles como ecuatorial-ecuatorial y axial-ecuatorial, contribuyen 0.1 – 0.6 kcalmol<sup>-1</sup>. En consecuencia, los enlaces de hidrógeno fuertes se vuelven más fuertes, pero un enlace de hidrógeno débil mejora la fuerza de forma marginal mediante una red cooperativa de enlaces-H. [75]

Los polímeros supramoleculares obtenidos con CMC se han usado ampliamente en aplicaciones farmacéuticas para aumentar la solubilidad y estabilidad a fármacos de bajo peso

molecular, detectores altamente sensibles para moléculas biológicas y polímeros orgánicos, termoestabilizador enzimático, etc. Además, por efecto supramolecular de interacciones iónicas ( $\text{Cu}^{+2}$  y  $\text{Fe}^{+3}$ ) dentro de la matriz CMC con celulosa nanocrystalina, se ha mejorado las propiedades mecánicas, como tensión y tracción en películas de estos sistemas. <sup>[76-84]</sup> Por otra parte, los derivados de N-fenilmaleimidias generan propiedades ópticas y fluorescentes de forma selectiva para aplicación en quimiosensores, donde los agregados supramoleculares proveen quiralidad útil en catalizadores poliméricos para la síntesis asimétrica. <sup>[85-86]</sup> Asimismo, aplicaciones con entrecruzamiento covalente de sistemas que contienen CMC mejoran la elasticidad, propiedades térmicas, biodegradables y compatibilidad con organismos biológicos de importancia biomédica. <sup>[87-93]</sup> En los compuestos derivados de la fenilmaleimidias el entrecruzamiento por el anillo de imida mejora la estabilidad de las estructuras, exhibiendo aplicaciones de materiales a resistencias térmicas y mecánicas. <sup>[94-97]</sup> Con respecto a los polímeros obtenidos entre los derivados de N-fenilmaleimidias y CMC, no se han reportado estudios a nivel teórico y experimental del acoplamiento constituidos por estos sistemas.

### 3. Hipótesis

La hipótesis central de este trabajo consiste en que las interacciones no covalentes juegan un papel muy importante en las propiedades electrónicas, estructurales y energéticas de cadenas pequeñas de celulosa y carboximetilcelulosa. Esta propuesta se estudiará mediante métodos de la química cuántica computacional. De acuerdo a estudios previos, los derivados de las N-fenilmaleimidias presentan correspondencia entre las propiedades moleculares y el ángulo de torsión, sin embargo, también podrían correlacionarse al tipo de grupo (electroatractor o electrodonador), posición, descriptor de reactividad y efectos electrónicos. Por su parte, los monómeros de celulosa (1 a 5 unidades de celubiosa) podrían manifestar alta dependencia de las interacciones no covalentes con las propiedades estructurales y energéticas, como es el caso de la energía cooperativa entre los isómeros de la carboximetilcelulosa. En este sentido, las mejores propiedades moleculares, estructurales, electrónicas y energéticas que describan a estos sistemas originan la formación del agregado supramolecular entre el derivado de N-fenilmaleimida con el monómero de CMC, vía enlace de hidrógeno.

## 4. Objetivos

### 4.1. General

Estudiar mediante la realización de cálculos teóricos del tipo all-electrons y mecánica molecular, la interacción que presenta la CMC y N-fenilmaleimida sustituida en cadenas pequeñas y en polímeros supramoleculares, respectivamente, constituidos por estas especies.

### 4.2. Específicos

1. Analizar el efecto en los parámetros moleculares y descriptores de reactividad de los grupos activadores y desactivadores de los sistemas N-fenilmaleimidias sustituidas.
2. Elegir el mejor compuesto de N-fenilmaleimida sustituida a partir de sus propiedades estructurales, electrónicas y energéticas para realizar el entrecruzamiento con la CMC.
3. Determinar las relaciones moleculares y energéticas en el incremento de los monómeros de la CMC que corresponden con la amorficidad del sistema.
4. Identificar los factores que contribuyen al entrecruzamiento entre el derivado N-fenilmaleimida con la carboximetilcelulosa, para la formación del agregado supramolecular.

## 5. Fundamento Teórico

La presente investigación doctoral se efectuó en base a la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) y la mecánica molecular (MM). La teoría de los funcionales de la densidad es principalmente una teoría de la estructura electrónica del estado fundamental, expresada en términos de la distribución de la densidad electrónica,  $\rho(r)$ .<sup>[98]</sup> Esta teoría permite reemplazar la función de onda de N-electrones,  $\psi(x_1, x_2, \dots, x_n)$ , y la ecuación de Schrödinger asociada por la densidad electrónica y su esquema de cálculo asociado. Así mismo, el DFT sigue las premisas de los teoremas propuestos por Hohenberg y Kohn.<sup>[99]</sup>

### 5.1. Teoremas de Hohenberg y Kohn

En 1964, el concepto del método de Thomas-Fermi fue restablecido por un teorema llamado el *teorema de Hohenberg-Kohn*. Esta teoría consta de dos teoremas y se aplica a estados electrónicos basales no degenerados:

**Teorema 1.** *El potencial externo,  $v(r)$ , es una funcional única de la densidad electrónica,  $\rho(r)$ , y de una constante aditiva trivial.*

Dado que,  $\rho$ , determina el número de electrones,  $\rho(r)$  también establece la función de onda del estado fundamental,  $\psi$ , y todas las demás propiedades electrónicas del sistema. En consecuencia, la energía del sistema incluye explícitamente la dependencia con el potencial externo:

$$E_v[\rho] = T[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + F_{HK}[\rho] \quad (5.1)$$

Donde,  $F_{HK}$ , es un funcional universal, válido para cualquier número de partículas y potencial externo y se expresado como:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (5.2)$$

Siendo

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + G[\rho] \text{ o término no clasico} \quad (5.3)$$

Donde,  $J[\rho]$ , es el término de repulsión clásica.  $G[\rho]$  o término de repulsión no clásica contiene la mayor parte de la energía de correlación e intercambio, que es un cantidad importante en los métodos DFT.

**Teorema 2.** *Para una densidad de prueba,  $\bar{\rho}(r)$ , tal que  $\bar{\rho}(r) \geq 0$  y  $\int \bar{\rho}(r) dr = N$ , se cumple.*

$$E_v[\bar{\rho}] = \int \bar{\rho}(r)v(r)dr + F_{HK}[\bar{\rho}] > E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + F_{HK}[\rho] \quad (5.4)$$

Donde,  $E_v[\bar{\rho}]$ , es la energía del sistema en función de una densidad de prueba. La ecuación 5.4 es análogo al principio variacional aplicado a las funciones de onda. Ahora, si se deriva,  $E_v[\rho]$ , y cumpliendo que la densidad del estado fundamental satisfaga el principio estacionario en el método variacional, se obtiene.

$$\delta\{E_v[\rho] - \mu[\int \rho(r)dr - N]\} = 0 \quad (5.5)$$

Que genera la ecuación de Euler-Lagrange.

$$\mu = \frac{\delta E_v[\rho]}{\delta \rho(r)} = v(r) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (5.6)$$

El término,  $\mu$ , es el potencial químico, siendo la ecuación 5.6, básica en la teoría funcionales de la densidad. Cabe resaltar que si se conociera de forma exacta,  $F_{HK}[\rho]$ , se obtendría la ecuación precisa para la densidad eléctrica en el estado basal. Sin embargo, al tener una forma explícita (aproximada) para  $F_{HK}[\rho]$ , se puede aplicar el método a cualquier sistema. El tratamiento práctico de la ecuación 5.5 fue proporcionado por Kohn y Sham. <sup>[98-100]</sup>

## 5.2. Método de Kohn y Sham

El método de Kohn y Sham permite a partir de la teoría de Hohenberg y Kohn, un desarrollo de métodos aproximados para el tratamiento del sistema no homogéneo de electrones interactuantes. En el estado basal, las ecuaciones autoconsistentes son análogas a ecuaciones de Hartree y Hartree-Fock. Así mismo, Kohn y Sham propusieron introducir orbitales al método, de tal manera que la energía cinética se pueda calcular de forma más simple con buena precisión, dejando una pequeña corrección residual que se puede tratar por separado. Para ellos el funcional universal,  $F$ , se escribe como:

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (5.7)$$

Siendo

$$E_{xc}[\rho] \equiv T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (5.8)$$

Donde,  $T_s[\rho]$ , es la energía cinética de un sistema de electrones no interactuantes;  $E_{xc}[\rho]$  es la energías de correlación e intercambio de un sistema interactuante con densidad,  $\rho(r)$ , este término contiene la diferencia entre  $T[\rho]$  y  $T_s[\rho]$  y el componente no clásico de  $V_{ee}[\rho]$ . Ahora, la ecuación de Euler se convierte en:

$$\mu = v_{eff}(r) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (5.9)$$

Donde el potencial efectivo de Kohn y Sham se define por.

$$v_{eff}(r) = v(r) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad (5.10)$$

Con el potencial de correlación e intercambio.

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (5.11)$$



El tratamiento de Kohn-Sham funciona de la siguiente manera. Para un  $v_{eff}(r)$ , se obtiene  $\rho(r)$  que satisface la ecuación 5.9, por solución de ecuaciones monoeléctronica, como:

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(r) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (5.12)$$

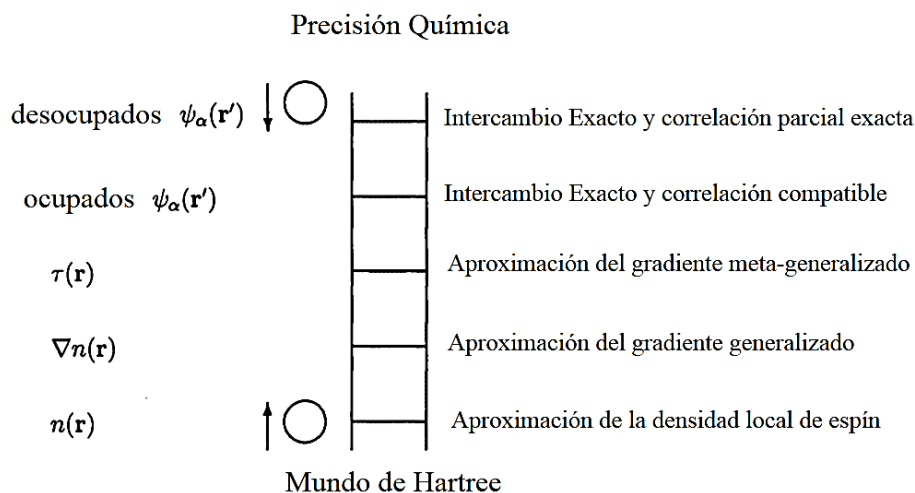
Con la densidad electrónica en términos de N orbitales.

$$\rho(r) = \sum_i^N \sum_s |\psi_i(r, s)|^2 \quad (5.13)$$

El  $v_{eff}$  depende de la  $\rho(r)$ , ecuación 5.11; Por lo tanto, 5.10, 5.12 y 5.13, deben ser resueltas de manera autoconsistente. Por ello, se inicia con una suposición de  $\rho(r)$ , luego se construye  $v_{eff}(r)$  de 5.10, y se encuentra un nuevo  $\rho(r)$  de las ecuaciones 5.12 y 5.13. La energía total se puede calcular directamente de 5.1 con 5.7. En todo caso de 5.10 a 5.13 son las importantes ecuaciones de Kohn-Sham, que convirtieron el DFT en una herramienta práctica para cálculos rigurosos. <sup>[99, 101]</sup>

### 5.3. Jerarquía de los métodos DFT

Los métodos de la teoría de los funcionales de la densidad no tienen una clasificación estandarizada. Sin embargo, en junio del 2000, J. Perdew presentó en el simposio de la DFT2000 en Menton, Francia, su visión sobre el progreso en el campo en forma de *Escalera de Jacob*, que contiene cinco peldaños diferentes, que comprende cinco generaciones de funcionales del DFT. La escalera propuesta (**Figura 5.1**) contiene cinco escalones que representan la jerarquía de aproximaciones de la densidad: La aproximación de la densidad local o LDA (primer escalón), la aproximación del gradiente generalizado o GGA (segundo escalón), la aproximación del gradiente meta-generalizado o meta-GGA (tercer peldaño), la aproximación de gradiente generalizado híbrido o H-GGA, meta-híbrido o MH-GGA, hyper-GGA y el modelo del factor de correlación o CFM (cuarto peldaño) y por último la descripción completamente no local como la interpolación de fuerza de interacción y aproximación de fase aleatoria o RPA (quinto peldaño). Dentro de la clasificación propuesta por Perdew, el funcional B3LYP utilizado en el desarrollo del trabajo se encuentra ubicado en el cuarto escalón. <sup>[102-103]</sup>



**Figura 5.1.** La escalera de Jacob de las aproximaciones de los funcionales de densidad.

### 5.3.1 Funcional B3LYP

El B3LYP (funcional de intercambio de 3 parámetros de Becke con el funcional de correlación de Lee, Yang, and Parr) es un funcional híbrido que combina la correlación e intercambio de un método GGA con un porcentaje exacto del intercambio del método de Hartree-Fock. Para la construcción de estos funcionales híbridos, Becke <sup>[104]</sup> sugirió la siguiente forma:

$$E_{xc}^{hibrido} = E_{xc}^{GGA} + a(E_x^{exacto} - E_x^{GGA}) \quad (5.14)$$

Donde  $a$ , es un parámetro que se ajusta con valores experimentales. En el caso particular del funcional, B3LYP, la ecuación propuesta es:

$$E_{xc}^{hibrido} = AE_x^{Slater} + (1 - A)E_x^{HF} + BE_x^{Becke88} + CE_c^{LYP} + (1 - C)E_c^{VWN} \quad (5.15)$$

Donde, A, B y C son parámetros obtenidos empíricamente de modo que los resultados ajustan 56 energías de atomización, 42 potenciales de ionización, 8 afinidades protónicas, y 10 energías atómicas, correspondientes a elementos de la primera fila. Siendo A=0.80, B=0.72 y C=0.81. <sup>[105]</sup> El primer término de la ecuación 5.15, que corresponde a la función de intercambio de Slater (local) está dado por: <sup>[106]</sup>

$$E_x^{Slater} = -\frac{3}{2} \left( \frac{3}{4\pi} \right)^{\frac{1}{2}} \int \rho_{(r)}^{\frac{4}{3}} d^3r \quad (5.16)$$

La energía de intercambio exacto de Hartree-Fock es, <sup>[104]</sup>

$$E_x^{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{ij}^N \int \int \frac{\psi_i^*(r_1) \psi_j^*(r_2) \psi_j(r_1) \psi_i(r_2)}{r_{12}} d^3r_1 d^3r_2 \quad (5.17)$$

El funcional de intercambio de Becke 88, <sup>[106]</sup>

$$E_x^{Becke88} = E_x^{Slater} - \beta \sum_{\sigma} \int \rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}} \frac{x_{\sigma}^2}{(1 + 6\beta x_{\sigma} \sinh^{-1} x_{\sigma})} d^3r; \quad x_{\sigma} = \frac{|\nabla \rho_{\sigma}|}{\rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}} \quad (5.18)$$

Donde el parámetro  $\beta$  (0.0042 a.u) es determinado mediante ajuste de mínimos cuadrados para datos atómicos de energías de intercambio de Hartree-Fock en gases nobles de He-Rn. El funcional de correlación no local de LYP para capa cerrada se representa, <sup>[107]</sup>

$$E_c = -a \int \frac{1}{1 + d\rho^{-\frac{1}{3}}} \left\{ \rho + b\rho^{-\frac{2}{3}} \left[ C_F \rho^{\frac{5}{3}} - 2t_w + \left( \frac{1}{9} t_w + \frac{1}{18} \nabla^2 \rho \right) \right] e^{-c\rho^{-\frac{1}{3}}} \right\} dr;$$

$$C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{\frac{2}{3}}; \quad t_w = \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(r)|^2}{\rho(r)} - \frac{1}{8} \nabla^2 \rho \quad (5.19)$$

Siendo a, b, c y d, parámetros de la ecuación. Por último, el funcional de correlación local de Vosko, Wilk, and Nusair, VWN, está dado por, <sup>[108]</sup>

$$\varepsilon_c^{VWN}(\rho) = A \left\{ \ln \frac{x^2}{X(x)} + \frac{2b}{Q} \tan^{-1} \frac{Q}{2x+b} - \frac{bx_0}{X(x_0)} \left[ \ln \frac{(x-x_0)^2}{X(x)} + \frac{2(b+2x_0)}{Q} \tan^{-1} \frac{Q}{2x+b} \right] \right\}$$

$$X(x) = x^2 + bx + c; \quad Q = (4c - b^2)^{\frac{1}{2}}; \quad x = \rho^{\frac{1}{2}} \quad (5.20)$$

Donde los  $x_0$ ,  $b$  y  $c$  son parámetros y  $A$ , la constante de la función. El funcional B3LYP exhibe una precisión promedio del orden de 2 kcal/mol (0.1 eV, 10 kJ/mol), en el valor de las energías. Además, se han encontrado errores medios absolutos de: 0.008 Å en longitudes de enlaces, 0.75° en ángulos de enlace y 0.02 Å en enlaces de hidrógenos. <sup>[103, 105]</sup>

## 5.4. Descriptores de reactividad

La teoría de los funcionales de la densidad de la reactividad química, también llamada *DFT conceptual*, es un subcampo del DFT en el que se intenta extraer de la densidad electrónica conceptos relevantes y principios, que nos ayudan a comprender y predecir el comportamiento químico de una molécula. Por lo tanto, la descripción de la reactividad química inherente de una especie dada, puede llevarse a cabo en términos de la deriva de la energía total con respecto al número de electrones, al potencial externo, o ambos. <sup>[109]</sup>

A partir de las relaciones básicas del DFT, se obtiene la primera derivada de la energía total,  $E_v[\rho]$ , con respecto al número de electrones,  $N$ , bajo un potencial externo constante,  $v(r)$ , definido como el potencial químico,  $\mu$  (ecuación 5.21), que mide la tendencia de los electrones a escapar desde un sistema. Los electrones tienden a fluir de mayor a menor potencial químico hasta que  $\mu$  se vuelve constante en el espacio. Asimismo, el potencial químico es igual a menos la electronegatividad,  $\chi$ , referenciada a la electronegatividad de Mulliken. Ahora, para obtener una relación alterna más fácil de calcular se utiliza la interpolación cuadrática suavizada, que corresponde al método de diferencias finitas. En el caso de  $\mu$  se escribe en términos del potencial de ionización (IP) y la afinidad electrónica (EA), ecuación 5.21.

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\chi = -\left( \frac{IP + EA}{2} \right) \quad (5.21)$$

Otro descriptor global (términos que relacionan las derivadas de la energía con respecto al número de electrones, donde sus valores son iguales en cualquier punto que se calcule) que hace referencia a la segunda derivada de la energía a un potencial externo constante es definido como dureza química,  $\eta$  ecuación 5.22, de un sistema electrónico y su recíproco se conoce como la suavidad global,  $S$ . La dureza química evalúa la resistencia de un sistema al cambio en el

número de electrones, de igual manera, al usar el método de diferencias finitas se puede escribir en términos de IP y EA, ecuación 5.22.

$$\eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{V(\vec{r})} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{V(\vec{r})} = \left( \frac{IP - EA}{2} \right) = \frac{1}{S} \quad (5.22)$$

La relación entre el potencial químico y la dureza química define el índice de electrofilicidad,  $\omega$ , que mide el cambio de energía de un electrófilo cuando se satura con electrones. Para esta propuesta, se considera una especie química inmersa en un baño idealizado de electrones, con potencial químico cero. En consecuencia, la especie aceptará electrones hasta el punto en que su potencial químico sea igual al del baño, esta condición implica que en el mínimo,  $\Delta N_{max} = -\mu/\eta > 0$ , y el cambio de energía sea igual a  $\Delta E = -\mu^2/2\eta < 0$ , lo que define la electrofilicidad como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (5.23)$$

Los descriptores locales (términos que relacionan la derivada de la energía con respecto al potencial externo, donde sus valores dependen del sitio donde se evalúa) diferencian el comportamiento reactivo de los átomos que forman una molécula. La función de Fukui,  $f(r)$ , puede interpretarse como el cambio de  $\rho(r)$  en cada punto  $r$  cuando  $N$  cambia o como la sensibilidad de  $\mu$  a una perturbación externa en un punto particular  $r$ .

$$f_{(r)} = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{V(\vec{r})} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial V(\vec{r})} \right)_N \quad (5.24)$$

Aplicando el método de diferencias finitas y átomo condensado, la función de Fukui puede derivarse en:  $f_{(r)}^+$  para ataque nucleofílico que mide el cambio de  $\rho$  debido a la adición de electrones;  $f_{(r)}^-$  para el ataque electrofílico que refleja el cambio de  $\rho$  debido a la eliminación de electrones;  $f_{(r)}^0$  para ataque radicalario que manifiesta el promedio de los términos anteriores

y  $\Delta f_{(r)}$  para el descriptor dual que dependiendo del valor favorece un ataque electrofílico (valor negativo) o nucleofílico (valor positivo).

$$\begin{aligned}
 f_{(r)}^+ &= \rho_{(r)}^{N+1} - \rho_{(r)}^N = q_k(N+1) - q_k(N) \\
 f_{(r)}^- &= \rho_{(r)}^N - \rho_{(r)}^{N-1} = q_k(N) - q_k(N+1) \\
 f_{(r)}^0 &= \frac{1}{2} [\rho_{(r)}^{N+1} - \rho_{(r)}^{N-1}] = \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \\
 \Delta f_{(r)} &= f_{(r)}^+ - f_{(r)}^- \tag{5.25}
 \end{aligned}$$

Donde,  $q_k$  es la población electrónica del átomo k en la molécula en estudio.<sup>[109-110]</sup> Los descriptores de reactividad anteriores fueron aplicados a los derivados de N-fenilmaleimidias para determinar sus propiedades.

## 5.5. Campos de Fuerza

El campo de fuerza (FF) es una función de la energía potencial en términos de los parámetros estructurales que describen una molécula. La energía total del FF se obtiene por la suma de las tensiones de los enlaces, ángulos de enlace, torsión de ángulos diedros, interacciones fuera del plano, términos cruzados (cuantifica las distorsiones entre parámetros geométricos) y términos de no enlace como interacción de van der Waals, electrostáticas y enlaces de hidrogeno. Una propiedad importante en la forma y parámetros del campo de fuerza es la transferencia, donde valores que aplican a un átomo o grupos de átomos en particular deben ser iguales para diferentes moléculas.<sup>[111]</sup>

El FF se aplica a la mecánica molecular (MM) que describe de forma clásica (mecánica newtoniana) los sistemas moleculares y supramoleculares. Las suposiciones y las aproximaciones simplificadas permiten utilizar MM para aplicaciones amplias a diversos sistemas, partiendo de moléculas simples de bajo peso molecular (hidrocarburos) a grandes complejos biomoleculares (proteínas, ácidos nucleicos, membrana, polímeros, etc.) o conjuntos de materiales de muchos átomos.<sup>[112]</sup> En el presente trabajo nos enfocaremos en el FF de COMPASS para describir los sistemas de mayor tamaño.

### 5.5.1. COMPASS

El potencial molecular optimizado de fase condensada para estudio de simulación atomística (siglas en inglés COMPASS) es un campo de fuerza ab initio de segunda generación. Este FF se parametrizó en dos fases: parametrización ab initio y optimización empírica. En la primera fase, las cargas parciales y parámetros de valencia se obtuvieron ajustándose a superficies de energía potencial ab initio, los parámetros de van der Waals se fijaron a un conjunto inicial de parámetros aproximados. En la segunda fase, se optimizó el campo de fuerza para producir una buena correlación con los datos experimentales, en los parámetros de van der Waals se optimizó por ajuste a las propiedades de la fase condensada, en sistemas moleculares covalentes, se refinó a partir de simulaciones de dinámica molecular de líquidos y en sistemas inorgánicos, se basó en la minimización de energía en cristales. En consecuencia, este campo de fuerza permite la predicción precisa y simultánea de las propiedades estructurales, conformacionales, vibratorias y termofísicas para una amplia gama de moléculas y polímeros en fase gaseosa y en fase condensada.

La forma de la función del campo de fuerza de COMPASS describe la energía total en términos de valencia, acoplamiento cruzado e interacción de no enlace. El término de valencia representa las coordenadas internas de enlace ( $b$ ), ángulo ( $\theta$ ), ángulo de torsión ( $\varphi$ ), y ángulos fuera del plano ( $\chi$ ); el término de acoplamiento cruzado (importantes para predecir las frecuencias de vibración y variaciones estructurales asociadas con los cambios conformacionales) incluye la combinación de dos o tres coordenadas internas como enlace-enlace, ángulo-enlace, ángulo de torsión-enlace, ángulo-ángulo y ángulo-ángulo de torsión; el término de interacción de no enlace contiene una función de LJ-9-6 (Lennard-Jones) para el término de van der Waals (vdW) y una función Coulombica para una interacción electrostática, ecuación 5.27.

Los términos de no enlace utilizan interacciones entre pares de átomos que están separados por dos o más átomos intermedios o aquellos que pertenecen a diferentes moléculas. Con las reglas de Waldman-Hagler, se determina los parámetros de LJ-9-6,  $\epsilon$  y  $r^\circ$ , en pares de átomos diferentes, ecuación 5.26. <sup>[113-115]</sup>

$$r^\circ_{ij} = \left( \frac{(r^\circ_i)^6 + (r^\circ_j)^6}{2} \right)^{1/6} ; \epsilon_{ij} = 2\sqrt{\epsilon_i\epsilon_j} \left( \frac{(r^\circ_i)^3(r^\circ_j)^3}{(r^\circ_i)^6 + (r^\circ_j)^6} \right) \quad (5.26)$$

$$\begin{aligned}
 E_{total} = & \sum_b [k_2(b - b_0)^2 + k_3(b - b_0)^3 + k_4(b - b_0)^4] \\
 & + \sum_{\theta} [k_2(\theta - \theta_0)^2 + k_3(\theta - \theta_0)^3 + k_4(\theta - \theta_0)^4] \\
 & + \sum_{\phi} [k_1(1 - \cos\phi) + k_2(1 - \cos 2\phi) + k_3(1 - \cos 3\phi)] \\
 & + \sum_{\chi} k_2\chi^2 + \sum_{b,b'} k(b - b_0)(b' - b'_0) + \sum_{b,\theta} k(b - b_0)(\theta - \theta_0) \\
 & + \sum_{b,\phi} (b - b_0)[k_1\cos\phi + k_2\cos 2\phi + k_3\cos 3\phi] \\
 & + \sum_{\theta,\phi} (\theta - \theta_0)[k_1\cos\phi + k_2\cos 2\phi + k_3\cos 3\phi] \\
 & + \sum_{\theta,\theta'} k(\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) + \sum_{\theta,\theta',\phi} k(\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0)\cos\phi + \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \\
 & + \sum_{i,j} \epsilon_{ij} \left[ 2 \left( \frac{r_{ij}^o}{r_{ij}} \right)^9 - 3 \left( \frac{r_{ij}^o}{r_{ij}} \right)^6 \right] \tag{5.27}
 \end{aligned}$$

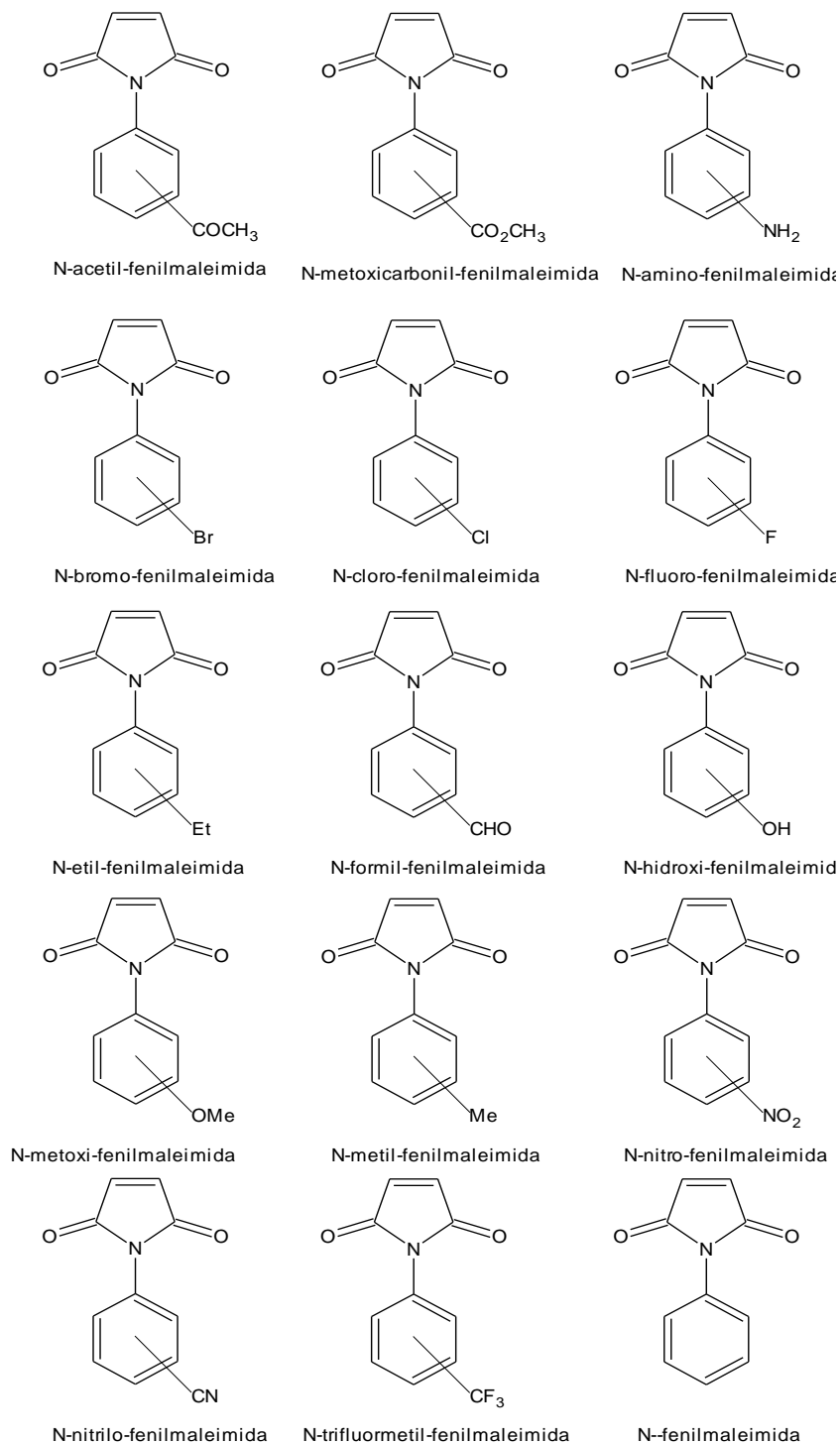


## 6. Metodología

La teoría de los funcionales de la densidad (DFT) y la mecánica molecular (MM) fueron utilizadas para realizar estos estudios. El funcional B3LYP <sup>[104-105]</sup> en conjunto con la base gaussiana 6-311+G(d,p), <sup>[116-118]</sup> se usaron para analizar las propiedades estructurales, electrónicas y energéticas de 43 derivados de N-fenilmaleimidias (**Figura 6.1**) con grupos donadores y atractores de densidad electrónica sustituidos en posición *orto*, *meta* y *para* al anillo de maleimida. El estudio con estos grupos permitió buscar los efectos de las posiciones y el sustituyente en las propiedades de reactividad, de igual manera se consideró los efectos de carga mediante el cálculo del anión, catión y neutro de cada derivado. Además, con el mismo método (B3LYP/6-311+G(d,p)) se analizaron las propiedades (estructurales, electrónicas y energéticas) de los sistemas que contienen de 1 a 5 monómeros de celulosa o carboximetilcelulosa. Los grados de sustitución 0.5, 0.7 y 1.0, se eligieron para las cadenas de CMC, donde la sustitución en las estructuras estudiadas, se realizó en el grupo hidroxilo situado en la posición 6. En el sistema DS 0.7 que contenía 2, 3, 4 y 5 monómeros, se evaluó los cambios estructurales y energéticos para 2, 5, 5, 8 isómeros posicionales, respectivamente. Los efectos de carga se consideraron para las DS 0.5 y 1.0 de las especies neutras, aniónicas y catiónicas de la celobiosa.

Para los cálculos de DFT se utilizó el programa de química computacional Gaussian 09. <sup>[119]</sup> Las geometrías de los sistemas se optimizaron completamente con requerimiento de  $10^{-5}$  a.u., para las fuerzas (sin restricción de simetría), donde las estructuras optimizadas se confirmaron como verdaderos mínimos locales estimando las vibraciones normales dentro de la aproximación armónica. Las energías totales para los estados basales (GS) se corrigieron con la energía de vibración en el punto cero (ZPVE). También, se realizó el análisis de población de los orbitales naturales de enlace (NBO) para GS, estas distribuciones de carga se utilizaron para la comprensión cualitativa de los efectos del análisis de población relacionado con el ángulo de torsión (derivados de N-fenilmaleimidias), asimismo en el crecimiento y sustituciones de monómeros de celulosa y carboximetilcelulosa. Por otra parte, se examinaron los orbitales

frontera, HOMO - LUMO, y el potencial electrostático para todos los sistemas usando el software GaussView. El estudio de los orbitales moleculares y el potencial electrostático permite observar de modo cualitativo la relación entre la distribución de la función de onda con los cambios geométricos de las especies.



**Figura 6.1.** Estructuras de N-fenilmaleimidias sustituidas.

En el caso particular de los derivados de N-fenilmaleimidias, se obtuvieron los descriptores de reactividad (ecuaciones 5.21 a 5.25) globales y locales utilizando el potencial de ionización y la afinidad electrónica adiabática. Estos parámetros son importantes ya que son capaces de describir la reactividad y selectividad de las N-fenilmaleimidias. Además, para las especies con mayores valores en los descriptores de reactividad se inspeccionó la curva de energía potencial mediante variaciones del ángulo diedro (C-N)<sub>imida</sub> – (C-C)<sub>fenil</sub> a intervalos de 15°. Los cálculos anteriores se realizaron con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G (d, p).

Por otro lado, en las cadenas de celulosa y CMC se abordarán los fenómenos cooperativos involucrados en la estabilidad intrínseca de la molécula. De hecho, se han desarrollado métodos o protocolos para la estimación de la energía cooperativa basados en el número de cuerpos de interacción. [74,120-121] Específicamente, el método de Schafer *et al.* [122], aplicado para el estudio de las conformaciones de péptidos se empleó para el cálculo de la energía cooperativa en la presente tesis. Tal metodología fue utilizada por Alemán en el estudio de biopolímeros. [123-124] El formalismo desarrollado por Schaefer se aplica en principio a sistemas homogéneos. Así, las ecuaciones 6.1 a 6.3, fueron utilizadas para la estimación de la energía cooperativa en cadenas de celulosa y carboximetilcelulosa con DS 1.0:

$$EI = E(2) - E(1) \quad (6.1)$$

$$E^{esperada}(n) = (n - 1)EI + E(1) \quad (6.2)$$

$$\Delta E^{cooperativa} = E^{Mecanica\ cuantica} - E^{esperada} \quad (6.3)$$

La ecuación 6.1, determina el incremento de energía (EI) en ausencia de efectos cooperativos que se producen a través de la adición de un monómero a la cadena polimérica. Para las cadenas de celulosa, E(1) corresponde a la energía total de una molécula de anhidroglucosa y E(2) la energía total de una molécula de celobiosa. En los monómeros de CMC con DS 1.0, E(1) hace referencia a la energía total de una molécula de anhidroglucosa sustituida con el grupo carboximetil y E(2) a la energía total de una molécula de celobiosa con DS 1.0. La ecuación 6.2, predice la energía de la cadena monomérica sin efecto cooperativo ( $E^{esperada}$ ). La última ecuación 6.3, estima la diferencia de energía cooperativa para cada

sistema. Los valores negativos para  $\Delta E^{cooperativa}$  indican una estabilización para dicha conformación, debido al incremento del número de monómeros. <sup>[124]</sup>

Para los sistemas no homogéneos, tales como CMC con DS de 0.5 y 0.7, se propuso la siguiente modificación para la energía esperada, ecuación 6.4.

$$E^{esperada}(n, m) = (n - m - 1)EI_a + mEI_b + E(1) \quad (6.4)$$

Donde la E(1) corresponde a la energía de la anhidroglucosa,  $m$ , el número de sustituciones por el grupo carboximetil en moléculas de anhidroglucosa,  $n$ , es el número total de monómeros en la cadena,  $EI_a$ , el incremento de energía referido a la celobiosa y anhidroglucosa y,  $EI_b$ , es el incremento de energía correspondiente a celobiosa con DS 1.0 y anhidroglucosa sustituida. La energía total para todos los derivados, se determinó con el mismo nivel de teoría (B3LYP/6-311+G(d, p)). Además, la contribución por enlace de hidrogeno a la energía cooperativa, se obtuvo haciendo el cociente entre la  $\Delta E^{cooperativa}$  y el número de enlace de hidrogeno ( $\leq 3 \text{ \AA}$ ) de cada estructura.

Luego de realizar el estudio de los derivados de N-fenilmaleimida y CMC, se evalúa la interacción no covalente entre los dos sistemas. Para tal efecto, se comparó las energías y parámetros estructurales de los métodos B3LYP/6-311+G(d,p) y COMPASS <sup>[113]</sup> en el crecimiento de los monómeros en la cadena de celulosa y carboximetilcelulosa con DS 0.5, 0.7 y 1.0. Las coordenadas de las estructuras optimizadas previamente con DFT se utilizaron como entrada para optimizaciones de mínima energía en el método de mecánica molecular, esta comparación energética de las cadenas de polímeros por ambos métodos sirve para realizar cálculos de mayor tamaño donde el DFT se vuelve costoso.

Para la formación del polímero supramolecular, se eligió las moléculas de CMC con 5 unidades monoméricas y grados de sustitución 0.5, 0.7 y 1.0, optimizadas con el método de COMPASS. Así mismo estas estructuras se cuadruplicaron para realizar la simulación de dinámica molecular (MD) empleando el mismo campo de fuerza con ensamble NPT en una celda primitiva (permite la generación del amorfo). El agregado molecular se optimiza en base a la densidad experimental de  $1.59 \text{ g/cm}^3$ , <sup>[125]</sup> con temperatura de 300 K controlada por el termostato de Nosé–Hoover, <sup>[126-127]</sup> presión de 0 GPa por los baróstatos de Berendsen <sup>[128]</sup> o Parrinello-Raham, <sup>[129]</sup> tiempo de simulación de 10 ps y radio de corte de  $18.5 \text{ \AA}$ . En relación a las interacciones no covalentes entre las moléculas, se utilizó MD con ensamble NVT,

evaluando la energía del sistema en términos del incremento de las unidades de N-fenilmaleimida sustituida. Los acoplamientos se efectuaron a 300 K con el termostato de Nosé-Hoover, tiempo de simulación de 30 ps y distancia de corte de 18.5 Å. Para los cálculos de MM y MD, se utilizaron los programa Materials Studio (BIOVIA software) y LAMPPS <sup>[130]</sup>.

## 7. Resultados y Discusión

Los resultados obtenidos se discutirán en tres partes, el estudio de las N-fenilmaleimidias, el análisis de los monómeros de CMC y la interacción no covalente entre el derivado de N-fenilmaleimida con la CMC.

### 7.1. Estudio de las N-fenilmaleimidias

En esta primera parte del trabajo se estudió la correlación de los datos experimentales (parámetros estructurales y bandas de IR) con valores calculados, efectos de carga sobre las propiedades estructurales y electrónicas, descriptores de reactividad globales y locales y la superficie de energía potencial para los derivados de N-fenilmaleimidias.

#### 7.1.1. Parámetros estructurales de las N-fenilmaleimidias sustituidas

En un primer paso se obtuvieron los datos de rayos X que contenían los parámetros estructurales de la N-fenilmaleimida y algunos derivados como: N-*meta*-clorofenilmaleimida, N-*para*-clorofenilmaleimida, N-*para*-fluorfenilmaleimida, N-*para*-hidroxifenilmaleimida, N-*orto*-trifluorometilfenilmaleimida, N-*para*-metoxifenilmaleimida, N-*meta*-nitrofenilmaleimida y N-*para*-nitrofenilmaleimida. Para el caso particular de la N-fenilmaleimida (FM), los valores obtenidos mostraron una buena correlación con cálculos teóricos reportados por otros autores y datos experimentales.<sup>[131]</sup> Por ejemplo, el ángulo de torsión,  $C_{orto}-C_{ipso}-N-C_{carbonil}$ , definido por los anillos de maleimida y benceno, exhibe un valor calculado de  $47.1^\circ$ , cercano al valor observado de  $49.5^\circ$  (**Tabla 7.1**). El ángulo de torsión afecta principalmente la geometría de la molécula, propiedades electrónicas, energéticas y de reactividad, como se mostrará más adelante.

Los derivados *orto*-halogenados de fluor (*orto*-FFM), cloro (*orto*-ClFM) y bromo (*orto*-BrPM), muestran algunas diferencias entre los ángulos de torsión calculados y teóricos, **Tabla**

**7.1**, estas discrepancias se deben principalmente a los efectos reticulares alrededor de la molécula en el sólido (rayos X) en contraste a la fase gas que se realizan los cálculos, además de los errores propios del funcional utilizado. Sin embargo, tanto los resultados experimentales como teóricos revelan un aumento de la repulsión entre el anillo de maleimida con el incremento del tamaño del halógeno. Es así como se observa en los ángulos de torsión calculados (experimentales) para los compuestos F, Cl y BrFM valores de 66.8 (54.1), 88.0 (66.1) y 89.0 (71.1), respectivamente, una tendencia consistente con los resultados de Miller *et al.* [28]

**Tabla 7.1.** Ángulos de torsión (en grados) experimentales y teóricos de N-fenilmaleimidias.

Compuesto	Experimental (Rayos-X)	Calculados (DFT)
FM	47.1	49.5
<i>orto</i> -FFM	54.2, 66.8	66.8
<i>orto</i> -ClFM	66.1	88.0
<i>orto</i> -FFM	71.1	89.0
<i>meta</i> -ClFM	49.7	45.1
<i>para</i> -ClFM	45.2	44.7
<i>para</i> -FFM	46.1	47.0
<i>para</i> -HFM	51.1	50.4
<i>orto</i> -TFMeFM	89.5	92.9
<i>para</i> -MetFM	61.8	51.1
<i>meta</i> -NFM	49.9	43.7
<i>para</i> -NFM	43.2	39.0

Otras moléculas, como N-*meta*-clorofenilmaleimida (*meta*-ClPM), N-*para*-clorofenilmaleimida (*para*-ClPM), N-*para*-fluorfenilmaleimida (*para*-FPM), N-*para*-hidroxifenilmaleimida (*para*-HPM), N-*orto*-trifluorometilfenilmaleimida (*orto*-TFMePM), N-*para*-metoxifenilmaleimida (*para*-MetPM), N-*meta*-nitrofenilmaleimida (*meta*-NPM) y N-*para*-nitrofenilmaleimida (*para*-NPM), reflejan un buen acuerdo entre los parámetros estructurales calculados con los datos experimentales. [131] Además, los ángulos de torsión de estas moléculas (**Tabla 7.1**) son relativamente cercanos entre la teoría y el experimento. Las diferencias que se observan pueden ser atribuidas a las interacciones no covalentes, de simetría en la celda, y errores del funcional, por su parte el mayor ángulo de torsión se evidencia en para el compuesto *orto*-TFMeFM (tanto por análisis de rayos-X y cálculos DFT) debido a efectos repulsivos entre el grupo electroattractor fuerte, TFMe, y el anillo de maleimida, también el impedimento estérico puede contribuir a la magnitud del ángulo. Por el contrario, el menor

ángulo de torsión se encuentra con el átomo de Cl, un grupo donador débil, unido en la posición *para*.

Dependiendo del grupo sustituyente, se han encontrado grandes ángulos de torsión que promueven el comportamiento radical del grupo maleimida, afectando la reactividad y propiedades en macromoléculas que lo contienen. La racionalización de los ángulos de torsión se proporciona en una sección adelante sobre los efectos de carga producidos por los grupos sustituyentes.

### 7.1.2. Análisis vibracional de los derivados de N-fenilmaleimidas

La comparación de las frecuencias de vibración se realizó para los espectros experimentales N-*para*-metilfenilmaleimida (*para*-MeFM), *para*-NFM, N-*orto*-clorofenilmaleimida (*orto*-ClFM), N-*para*-aminofenilmaleimida (*para*-AFM), *para*-MetFM, N-*para*-bromofenilmaleimida (*para*-BrFM), N-*para*-etilfenilmaleimida (*para*-EtFM) y N-fenilmaleimida (FM), disponibles en bases de datos. Bajo la aproximación armónica, las frecuencias vibracionales calculadas para las estructuras optimizadas se comparan con los datos experimentales en la **Tabla A1** (anexos), mostrando un buen acuerdo entre los resultados. Además, las frecuencia obtenidas por B3LYP/6-311+G(d, p) se escalaron por un factor de 0.9679, para correcciones de la bandas. <sup>[132]</sup>

No obstante, se encontraron algunas diferencias para las bandas vibracionales de grupos con enlace X-H, como es el caso de la tensión simétrica y asimétrica del N-H en el grupo amino de la *para*-AFM, que sobreestima en 82 cm<sup>-1</sup> y 78 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Del mismo modo, el estiramiento simétrico (asimétrico) del C-H en el anillo de maleimida presenta desviaciones de 52 - 33 cm<sup>-1</sup> (42 - 22 cm<sup>-1</sup>). Por su parte, la banda de tensión del C-H para el benceno, metilo y metileno muestran valores entre 9 - 47, 49 - 18 y 45 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Estas desviaciones en las frecuencias vibracionales, X-H, pueden ser atribuidas a diferencias entre las longitudes de enlaces calculadas y experimentales de los grupos X-H. En efecto, las distancias calculadas de los enlaces exhiben sobreestimaciones de 0.09 – 0.15 Å para dichos compuestos. Además, el estiramiento C-N-C del anillo de maleimida es otra frecuencia que difiere en 15 - 42 cm<sup>-1</sup> de los valores experimentales, esta diferencia se manifiesta por la torsión interplanar entre los



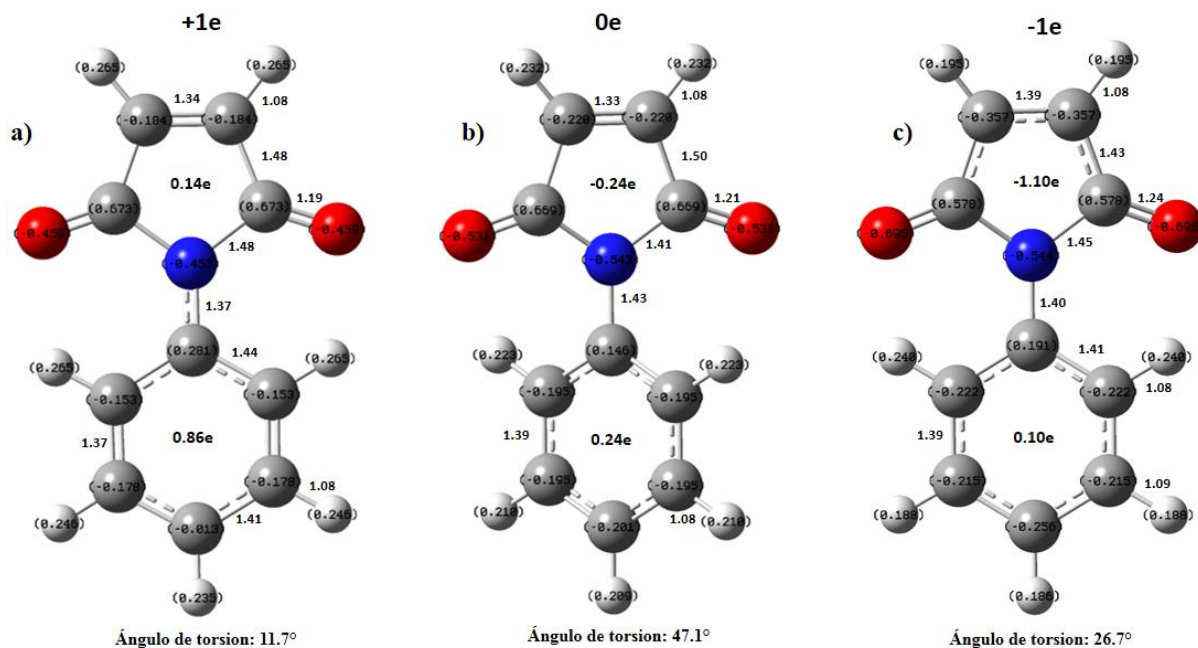
anillos de maleimida y benceno, los cuales dependen de sus interacciones intermoleculares y la posición del grupo sustituyente en el anillo fenilo.

La banda de tensión simétrica del grupo C=O. es el pico más fuerte del espectro, con pequeña diferencia,  $18\text{ cm}^{-1}$ , entre el valor calculada y el experimental. También, las vibraciones de distorsión del anillo C-C (ccrd) en el fenilo presentan baja desviación,  $20\text{ cm}^{-1}$ . Otras frecuencias correspondientes a los modos de flexión, torsión, aleteo y balanceo muestran menores variaciones,  $10\text{ cm}^{-1}$ , de los datos experimentales. En general, las frecuencias vibracionales calculadas muestran una concordancia razonable con los valores experimentales, permitiendo una racionalización de las propiedades relevantes del espectro de IR. Las relaciones entre las frecuencias calculadas con efectos de carga (neutro, catión y anión) de la N-fenilmaleimida se expondrá más adelante.

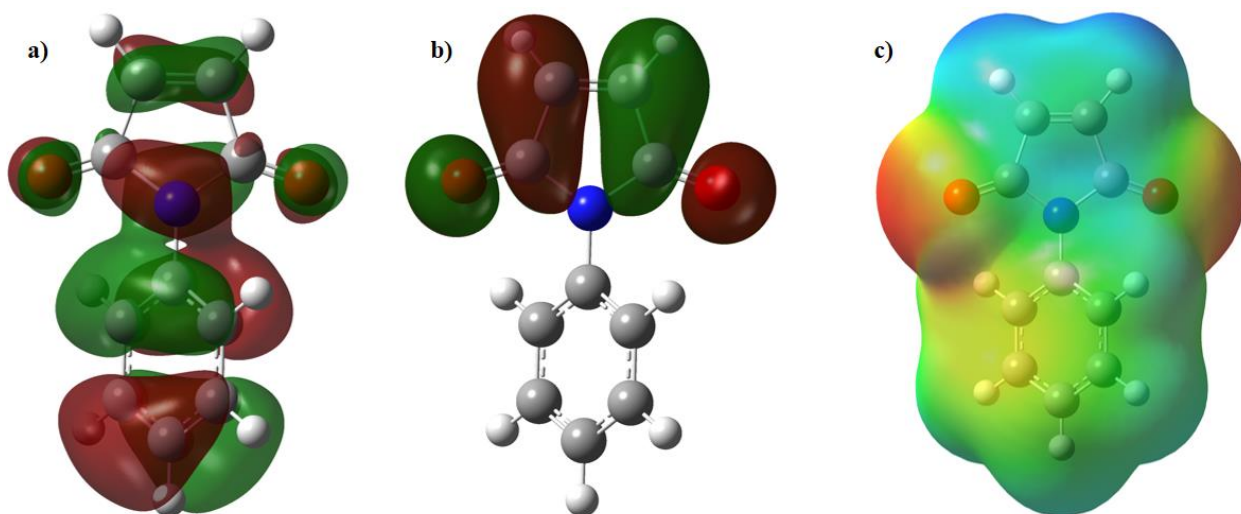
### **7.1.3. Efectos de carga sobre las propiedades estructurales y electrónicas de las N-fenilmaleimidias sustituidas**

La absorción y desprendimiento de un electrón proporciona en las moléculas de N-fenilmaleimidias, información para la caracterización del comportamiento, nucleófilo o electrófilo, en la reactividad de estas especies. En la **Figura 7.1**, se muestra la especie neutra, catión y anión de la N-fenilmaleimida con sus respectivas distribuciones de carga y algunas longitudes. Comparando el compuesto neutro ( $-0.24e$ ) con el anión, se produce una gran absorción de carga ( $-1.10e$ ) en el anillo de maleimida. Además, el orbital LUMO (**Figura 7.2**) donde el electrón es añadido presenta su localización de la función de onda en este sitio. Es así, que el anillo de maleimida puede ser definido como el sitio de ataque nucleófilo de esta especie, de igual manera, se observa relación con el aceptor de Michael, grupo C=C en conjugación C=O, presente en ciclo de maleimida, que proporciona una alta población electrónica en los átomos de O; como se indica en la **Figura 7.1** y el potencial electrostático, **Figura 7.2**, de la estructura anionica. La alta carga negativa de los átomos de oxígeno en el anillo de maleimida, favorece la atracción electrostática con los átomos de H más cercanos, grupo fenilo, generando una reducción del ángulo de torsión entre dichos anillos. Estas características se reflejan también en el espectro IR del anión, línea roja en la **Figura 7.3**, que exhibe una banda intensa debida a la absorción de carga a  $1571\text{ cm}^{-1}$ , estando ausente en la especie neutra. Otras bandas del anión se desplazan hacia el rojo, manifestadas por el incremento en las distancias de los

enlaces C=C y C-N, en referencia al neutro, **Figura 7.1**. Por el contrario, el anillo de fenilo muestra cambios estructurales menores, que es otra característica principal del anión. Estos resultados confirman que la reactividad a través de estos iones procede por un ataque nucleofílico, llevado a cabo en el sitio de maleimida, tal como se ha observado en sus reacciones de Diels-Alder y polimerización.



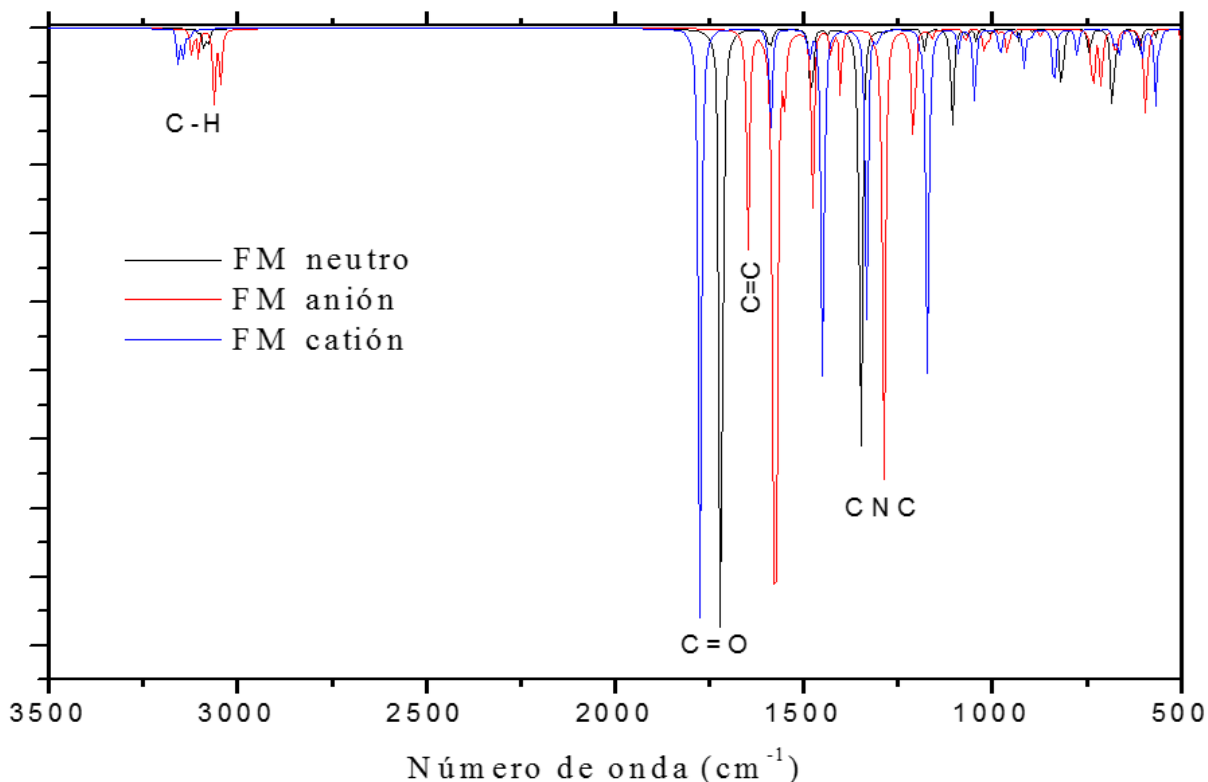
**Figura 7.1.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-fenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.



**Figura 7.2.** a) HOMO, b) LUMO, y c) potencial electrostático de la N-fenilmaleimida.

Por otra parte, la pérdida del electrón muestra la carga positiva estabilizada principalmente en el anillo de fenilo (+0.86e), en caso contrario aparecen pequeñas contribuciones (+0.14e) en el anillo de maleimida. De hecho, el orbital HOMO, del cual se elimina el electrón, presenta alta contribución en el benceno y más bajas en la región de la imida, **Figura 7.2a**. Algunas distancias de enlace C-C del anillo fenilo aumentan en el catión, lo que se explica por el carácter de unión parcial del HOMO.

El ángulo de torsión en el catión alcanza el valor más pequeño de las tres especies. En primer lugar, esto revela un efecto importante de la carga sobre la orientación de los dos anillos, produciendo una estructura más plana de la N-fenilmaleimida a través de la pérdida electrónica, esto conlleva a una interacción más fuerte entre los átomos de O e H, a partir de los grupos imida y aromáticos. Al respecto, se ha reconocido que la planaridad de los anillos de maleimida y fenilo produce el efecto de conjugación- $\pi$  correlacionada. Además, el espectro IR del catión, línea azul en la **Figura 7.3**, se distingue por la banda intensa que aparece a  $1449\text{ cm}^{-1}$ , asignada a las vibraciones del anillo de fenilo, donde se encuentra principalmente la carga positiva.



**Figura 7.3.** Espectro IR de neutro (negro), catión (azul) y anión (rojo) de la N-fenilmaleimida.

El potencial electrostático de la N-fenilmaleimida permite la identificación de los sitios reactivos. Como se ve en la **Figura 7.2c**, el ataque electrofílico se realizaría a través de la región del fenilo (zona verde-amarilla); Mientras que el comportamiento nucleofílico se define principalmente por el grupo imida (región azul-verde). Las características electrofílicas y nucleofílicas de estos sitios se mejoran en el catión y el anión, respectivamente. A continuación analizaremos los cambios de estas propiedades, producidos por grupos electroattractores y electrodonadores sustituidos en las posiciones *orto*, *meta* y *para*.

El análisis de población de la N-fenilmaleimida, **Figura 7.1b**, muestra que el grupo maleimida, enlazado al grupo fenilo, activa las posiciones *orto* y *para*. Esto se debe principalmente a los efectos de transferencia de carga del fragmento O=C-N-C=O. Los grupos amino, etil, hidroxilo, metil y metoxi se eligieron como donadores de densidad electrónica. De los resultados obtenidos se evidencia los valores más altos en los ángulos de torsión para las posiciones *orto* en los compuestos neutros, a diferencia de los sitios *meta* y *para* con ángulo similar. El orden con respecto a este parámetro en la sustitución de compuestos neutros es *orto* > *para* > *meta*, lo que indica que la activación *orto* puede producir cambios importantes en las propiedades de los derivados de la N-fenilmaleimida. Asimismo, grandes ángulos de torsión son causados por los grupos hidroxilo y metoxi en la posición *orto*. Evidentemente, para estas sustituciones se encontró el siguiente orden hidroxilo > metoxi > etil > metil > amino. Los dos primeros son conocidos como fuertes donadores de densidad electrónica, en el caso de N-hidroxifenilmaleimida (**Figura A1**) la repulsión entre el átomo de O del grupo OH con los átomos de N y O del anillo de maleimida, es reducida mediante un aumento del ángulo de torsión (85.9°). El valor más bajo (84.2°) en la N-metoxifenilmaleimida puede ser explicado por la carga negativa más pequeña (-0.53e) en el átomo de O del grupo CH<sub>3</sub>O, **Figura A2**. Del mismo modo, en la N-etilfenilmaleimida y N-metilfenilmaleimida, las cargas negativas en los átomos de carbono, -0.41e y -0.59e para etil y metil, respectivamente, y las cargas positivas en los átomos de H de estos grupos, producen tanto interacción repulsiva como atractiva con el grupo maleimida, prevaleciendo la repulsión porque los ángulos de torsión son 75.2° y 70.8°, para tales compuestos. El ángulo de torsión en el derivado de metilo implica una interacción más fuerte entre los átomos de H (de CH<sub>3</sub>) con O y N (de maleimida). No obstante, la formación del enlace de hidrógeno N-H...O en la N-aminofenilmaleimida, es el principal responsable del ángulo de torsión relativamente pequeño en el derivado. La distancia N-H...O (2.13 Å) y ángulo (140°) es clasificado como enlace-H moderado <sup>[71]</sup>, **Figura A3**. Además, en todos los

casos se producen ángulos menores en la posición *para*, **Tabla 7.2**, lo cual es inferido a la lejanía de los sustituyentes con el anillo de maleimida en estas especies, donde el grupo amino produce los ángulos de torsión más grandes (amino > metoxi > hidroxilo > etilo ≥ metilo). Por su parte, la sustitución en *meta* da el siguiente orden: metoxi > metil > etil > amino > hidroxilo.

**Tabla 7.2.** Ángulos de torsión entre los anillos de maleimida y fenilo de los derivados de N-fenilmaleimida estudiados.

Grupo	<i>Orto</i>			<i>Meta</i>			<i>Para</i>		
	Catión	Neutro	Anión	Catión	Neutro	Anión	Catión	Neutro	Anión
<b>Donadores</b>									
Amino	43.1	57.6	50.1	20.4	47.6	22.5	16.8	53.2	28.3
Hidroxilo	45.0	85.9	40.9	16.3	47.4	25.4	13.3	50.4	27.5
Metoxi	46.1	84.2	57.1	20.6	48.7	25.9	15.6	51.1	26.2
Etil	46.8	75.2	61.9	14.9	48.3	26.5	13.7	48.5	26.4
Metil	44.5	70.8	59.9	13.9	48.5	27.5	12.6	48.5	26.7
<b>Atractores débiles</b>									
Fluor	38.7	66.8	54.4	6.1	44.0	22.0	10.7	47.0	25.7
Cloro	47.4	88.0	62.1	11.1	45.1	23.1	10.4	44.7	23.1
Bromo	50.1	89.0	64.0	13.4	45.3	23.1	11.2	44.3	22.4
<b>Atractores fuertes</b>									
Formil	44.3	67.7	49.8	12.0	43.4	23.1	10.6	41.1	19.9
Acetil	33.9	72.0	52.2	18.8	44.5	24.2	13.3	42.1	20.5
Metoxicarbonil	33.6	63.1	42.1	14.6	47.4	27.4	11.9	42.7	21.0
Nitrilo	38.9	69.6	50.9	9.4	42.3	23.2	8.2	40.2	19.0
Trifluormetil	41.1	92.8	84.7	9.4	44.0	24.1	9.2	41.7	20.7
Nitro	31.9	55.2	41.2	10.4	43.7	24.1	7.6	39.0	17.0

Al comparar la carga positiva en la especie catiónica de la N-fenilmaleimida que reside principalmente en el anillo aromático, se produce una disminución en la repulsión con los átomos O y N del anillo de maleimida. En consecuencia, se promueve una reducción en los ángulos de torsión, generando el siguiente orden *orto* > *para* > *meta*. Como resultado, en el derivado *orto* hidroxilo el ángulo disminuye de 85.9°, neutro, hasta 45.0° en el catión. Específicamente, la carga negativa de menor población en el átomo de O (del grupo OH) disminuye la repulsión con los átomos O y N del grupo maleimida y el incremento de la carga positiva en el H (6) del fenilo, aumenta su interacción de enlace-H con uno de los átomos de O del grupo maleimida. Sin embargo, la mayor torsión (46.8°) se alcanza en el compuesto *orto* etil; que es debido parcialmente al pequeño aumento (en lugar de reducción) de la carga negativa sobre un átomo de C del grupo etilo (el más próximo a los átomos de N y O del anillo

de maleimida), **Figura A4**. En este derivado el catión aumenta el enlace H6, por incremento de la carga (+) de este átomo. Los cationes de la especie *orto* muestran el orden etil > metoxi > hidroxil > metil > amino, con respecto al ángulo de torsión. La menor medida (43.1°) en el derivado amino se revela por el enlace-H, formado entre un hidrogeno del grupo amino y un átomo de O del anillo de maleimida. Efectivamente, la distancia NH...O (1.76 Å) y ángulo de enlace (148.1°) indica una fuerte interacción. La reducción adicional de los ángulos de torsión es presentada por los derivados *meta* (+), los cuales disminuyen más de 20° en comparación con los cationes *orto*, **Tabla 7.2**. El siguiente orden se encuentra para los cationes *meta*: metoxi > amino > hidroxil > etilo > metil. Por su parte, los derivados *para* (+) presentan la siguiente secuencia: amino > metoxi > etil > hidroxil > metilo. En general, se observa que la disminución de la densidad electrónica ( $\geq 0.90e$ ) en el anillo aromático es favorecida por los grupos electrodonantes.

En los aniones de la N-fenilmaleimidias, el electrón adicionado reside principalmente en el anillo de maleimida, donde el enlace C=C absorbe aproximadamente el 28% de la carga negativa, produciendo un alargamiento,  $\leq 0,07$  Å, para dicha distancia. Esta distribución de carga y relajación estructural son consistentes con la ubicación y comportamiento anti enlace de la gráfica de contorno del orbital LUMO, mostrado en la **Figura 7.2b**, donde el electrón es añadido. Por lo tanto, el aumento de la población de electrones en los átomos de N y O de este grupo puede producir un incremento de las interacciones atractivas con el anillo de fenilo, generando una reducción del ángulo de torsión maleimida-fenilo; al compararse con la especie neutra. Esto es observado en el anión de la N-*orto*-aminofenilmaleimida, donde la distribución de la carga fortalece el enlace-H, tal como se revela por la distancia NH...O (1.84 Å) y ángulo de enlace (149.2°); **Figura A3**. En efecto, los aniones presentan ángulos de torsión menores que las especies neutras y cationes. Particularmente, los derivados de N-*orto*-fenilmaleimida cargados negativamente muestran el orden etil > metil > metoxi > amino > hidroxil. Las torsiones *orto* son mayores que los sistemas *para* (amino > hidroxil > metil > etil > metoxi) y *meta* (metil > etil > metoxi > hidroxil > amino). Ver **Tabla 7.2**. Por su parte los espectros de IR calculados de los derivados neutros, cationes y aniones de N-fenilmaleimida muestran similitud al obtenido para las especies de N-fenilmaleimida, **Figura 7.3**. Se remarca en los cationes, la transferencia de carga de los grupos sustituyentes (en el anillo aromático) en desplazamientos de sus frecuencias vibracionales; en los aniones al existir un aumento de la carga negativa sobre los grupos C=O del anillo de maleimida, la ocupación de orbitales

moleculares de antienlace produce un debilitamiento de la distancia C=O, demostrado en su longitud de enlace y desplazamiento de las frecuencias hacia el rojo.

En relación al estudio de los grupos electroattractores, los halógenos F, Cl y Br considerados desactivadores débiles, producen mayores torsiones que los grupos donadores expuestos con anterioridad. Para los sistemas neutros en posición *orto* se muestra el siguiente orden: Br (89.0°) > Cl (88.0°) > F (66.8°), donde la mayor torsión del N-bromofenilmaleimida, puede explicarse por su fuerte repulsión entre el átomo de Br (de mayor tamaño) y el anillo de maleimida. De hecho, en la posición *meta* (Br (45.3°) > Cl (45.1°) > F (44.0°)) se cumple el orden por tamaño del halógeno. Sin embargo, en los derivados *para* se origina el orden inverso, F (47.0°) > Cl (44.7°) > Br (44.3°). De igual manera que los electrodonadores, después de los compuestos neutros, los aniones producen grandes ángulos de torsión en las posiciones *orto* > *para* > *meta*. Para cada sitio de sustitución en los aniones el orden es, *orto*: Br (64.0°) > Cl (62.1°) > F (54.4°), *para*: F (25.7°) > Cl (23.1°) > Br (22.4°) y *meta*: Br (23.1°) > Cl (23.1°) > F (22.0°). Por su parte, los cationes exhiben ángulos de torsión menores, el más pequeño (de las especies estudiadas) se encuentra en el derivado de flúor en la posición *meta*, indicando relaciones similares a las expuestas para los neutros, **Tabla 7.2**. Asimismo, las frecuencias vibracionales, longitudes de enlace en los anillos de maleimida y fenilo, y en los contornos HOMO y LUMO, muestran tendencias análogas tanto para los neutros, cationes y aniones. Específicamente, F, Cl y Br producen distorsiones significativas en el anillo aromático, exhibiendo un alargamiento de las distancias de enlaces C=C. Esta distorsión o inestabilidad está relacionada con el aumento del tamaño del átomo de halógeno, siendo más grande para el bromo y menor para el flúor. Esta descripción está en acuerdo con los resultados de Miller *et al.* [28]

También se analizaron los grupos electroattractores fuertes como: formil, acetyl, metoxycarbonil, nitrilo, trifluorometil y nitro. Una característica reflejada en los derivados catiónicos de estas especies, es el aumento de la distancia entre el átomo C (del anillo aromático) y el grupo sustituyente, Car-G, mientras que en los aniones se evidencian pequeños acortamientos, comparados con los sistemas neutros, además, el comportamiento de estos grupos es contrario a los derivados donadores y electroattractores débiles. En general, los ángulos de torsión ocasionados por los grupos desactivadores son comparables o incluso más pequeños que los donadores y atractores débiles. Excepcionalmente, la N-*orto*-trifluorometilmaleimida, **Figura A5**, concibe el mayor ángulo de torsión (92.8°) de los

derivados estudiados; que se explica principalmente por la fuerte repulsión entre el  $-CF_3$  y el anillo de maleimida. Estas especies neutras siguen el orden: *orto* > *meta* > *para* en los ángulos de torsión. En consecuencia, el orden en la posición *orto* es: trifluorometil > acetil > nitrilo > formil > metoxicarbonil > nitro; en los derivados *meta* es: metoxicarbonil > acetil > trifluorometil > formil > nitro > nitrilo, la posición *para* muestra tendencia similar que la *meta*, con excepción de los grupos nitrilo y nitro que se encuentran invertidos. En referencia a la carga, el orden es: neutros > aniones > cationes, que es la misma tendencia encontrada para los otros grupos.

#### **7.1.4. Descriptores de reactividad global y locales en derivados de N-fenilmaleimida sustituida**

La energía de ionización (IE) y la afinidad electrónica (EA) adiabática calculada para las N-fenilmaleimidias estudiadas se muestran en la **Tabla 7.3**. Los valores de la energía vibracional en el punto cero (ZPVE) se corrigieron con un factor a escala de 0.9877.<sup>[132]</sup> Particularmente, el valor estimado, 1.62 eV, para la EA de la N-fenilmaleimida está en razonable acuerdo con la determinación experimental, 1.36 eV, en fase gaseosa.<sup>[133]</sup> Del mismo modo, nuestra IE adiabática calculada para N-maleimida, 10.13 eV, está en concordancia con una estimación adiabática reportada, 10.22 eV, utilizando el método TD-DFT/B3LYP/6-311+G(d).<sup>[134]</sup> No se conoce el valor experimental para IE de la N-maleimida. Sin embargo, estos resultados teóricos no están en desacuerdo con el valor de 9.991 eV que se ha reportado de la energía de ionización vertical de la N-metilmaleimida.<sup>[135]</sup>

Como se observa en la **Tabla 7.3**, la IE de los sistemas de N-fenilmaleimida, 8.30 eV, y la mayoría de sus derivados, 7.23 – 8.91 eV, son menores que el IE experimental ( $9.2459 \pm 0.0002$  eV)<sup>[136]</sup> o teórica de la molécula de benceno, asimismo, de la IE de la N-maleimida. La excepción es reportada por la *meta*-FoFM, con un IE de 10.44 eV. La tendencia IE (derivados) < IE (benceno), significa que los grupos sustituyentes producen un aumento en la deslocalización de los electrones  $\pi$  del anillo de benceno en estos compuestos. Aunque los electrones son menos deslocalizados en el anillo de maleimida, la tendencia IE (derivados) < IE (N-maleimida) también se satisface. Además, para cada derivado mostrado en la **Tabla 7.3**, la posición *orto* (mayores ángulos de torsión) está asociada con grandes IE para los derivados de N-fenilmaleimida (excepto la *meta*-FoFM).



**Tabla 7.3.** Descriptores globales para los derivados de N-fenilmaleimida.

Descriptores	IE(eV)	EA(eV)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	S(1/eV)	$\omega$ (eV)
<b>Compuestos</b>						
FM	8.30	1.62	-4.96	3.34	0.30	3.69
<i>orto</i> -AFM	7.48	1.67	-4.58	2.91	0.34	3.60
<i>meta</i> -AFM	7.44	1.56	-4.50	2.94	0.34	3.45
<i>para</i> -AFM	7.23	1.48	-4.36	2.87	0.35	3.30
<i>orto</i> -HFM	8.13	2.06	-5.09	3.03	0.33	4.28
<i>meta</i> -HFM	8.08	1.62	-4.85	3.23	0.31	3.64
<i>para</i> -HFM	7.82	1.60	-4.71	3.11	0.32	3.56
<i>orto</i> -MetFM	7.90	1.42	-4.66	3.24	0.31	3.35
<i>meta</i> -MetFM	7.90	1.58	-4.74	3.16	0.32	3.56
<i>para</i> -MetFM	7.61	1.52	-4.57	3.05	0.33	3.43
<i>orto</i> -EtFM	8.30	1.54	-4.92	3.38	0.30	3.59
<i>meta</i> -EtFM	8.09	1.60	-4.85	3.24	0.31	3.62
<i>para</i> -EtFM	7.97	1.59	-4.78	3.19	0.31	3.59
<i>orto</i> -MeFM	8.35	1.54	-4.95	3.40	0.29	3.60
<i>meta</i> -MeFM	8.13	1.60	-4.86	3.27	0.31	3.62
<i>para</i> -MeFM	7.99	1.58	-4.79	3.21	0.31	3.57
<i>orto</i> -FFM	8.58	1.58	-5.08	3.50	0.29	3.68
<i>meta</i> -FFM	8.47	1.79	-5.13	3.34	0.30	3.94
<i>para</i> -FFM	8.32	1.75	-5.03	3.29	0.30	3.85
<i>orto</i> -ClFM	8.59	1.57	-5.08	3.51	0.29	3.67
<i>meta</i> -ClFM	8.42	1.81	-5.11	3.30	0.30	3.96
<i>para</i> -ClFM	8.23	1.81	-5.02	3.21	0.31	3.93
<i>orto</i> -BrFM	8.56	1.57	-5.06	3.49	0.29	3.67
<i>meta</i> -BrFM	8.37	1.83	-5.10	3.27	0.31	3.97
<i>para</i> -BrFM	8.18	1.83	-5.01	3.18	0.32	3.94
<i>orto</i> -FoFM	8.80	1.99	-5.35	3.45	0.29	4.14
<i>meta</i> -FoFM	10.44	0.06	-5.25	5.19	0.19	2.66
<i>para</i> -FoFM	8.59	2.00	-5.30	3.29	0.30	4.26
<i>orto</i> -AcFM	8.56	1.86	-5.21	3.35	0.30	4.05
<i>meta</i> -AcFM	8.41	1.88	-5.15	3.27	0.31	4.05
<i>para</i> -AcFM	8.34	1.92	-5.16	3.24	0.31	4.11
<i>orto</i> -AcMeFM	8.51	1.69	-5.10	3.41	0.29	3.82
<i>meta</i> -AcMeFM	8.39	1.77	-5.08	3.31	0.30	3.90
<i>para</i> -AcMeFM	8.39	1.87	-5.13	3.26	0.31	4.04
<i>orto</i> -NiFM	8.89	1.79	-5.34	3.55	0.28	4.01
<i>meta</i> -NiFM	8.78	2.00	-5.39	3.39	0.30	4.29
<i>para</i> -NiFM	8.68	2.08	-5.38	3.30	0.30	4.39
<i>orto</i> -TFMeFM	8.91	1.59	-5.25	3.66	0.27	3.76
<i>meta</i> -TFMeFM	8.67	1.91	-5.30	3.38	0.30	4.14
<i>para</i> -TFMeFM	8.71	1.97	-5.34	3.37	0.30	4.23
<i>orto</i> -NFM	8.93	1.85	-5.39	3.54	0.28	4.10
<i>meta</i> -NFM	8.86	2.03	-5.45	3.42	0.29	4.35
<i>para</i> -NFM	8.91	2.19	-5.55	3.36	0.30	4.58

De igual manera, en su mayoría las EAs calculadas de estos derivados son más grandes que la EA de N-fenilmaleimida y N-maleimida, 1.42 eV, donde se ubica principalmente el

electrón añadido en el anión. Las excepciones son los grupos metoxi, etilo y metilo (**Tabla 7.3**), referidos a FM. En los grupos donadores y halógeno, la sustitución en la posición *meta* produce EAs mayores que la posición *orto* y *para*. Los grupos atractores fuertes, la posición *para* produce mayores EAs. Los efectos de deslocalización de los electrones en el anillo de maleimida, son menores que en el anillo de benceno, esto explica principalmente el pequeño aumento de los EA en los compuestos de N-fenilmaleimida estudiados.

La reactividad de los derivados de N-fenilmaleimida puede ser obtenida cuantitativamente por medio de descriptores como el potencial químico, ecuación 5.21, donde sus valores calculados se reportan en la **Tabla 7.3**, de estos resultados se evidencia que los compuestos que contienen grupos electrodonadores (DG), el  $\mu$  es menor que los que tienen grupos electroattractores (EW), así mismo, en referencia al valor de la N-fenilmaleimida se obtiene la siguiente tendencia  $\mu(\text{DG}) > \mu(\text{PM}) > \mu(\text{EW})$ , en el cual se espera que los derivados DG sean más favorables para la pérdida de electrones. Es decir, los compuestos DG, de bajo IE y EA, actuarían como reactivos nucleófilos. Además, los grupos EW producirán especies de N-fenilmaleimidias electrofílicas. De las moléculas estudiadas, la *para*-AFM alcanza el mayor valor  $\mu$  (-5.55 eV), mientras que la *para*-NFM muestra el menor (-4.36 eV).

Por otra parte, la dureza,  $\eta$ , puede proporcionar información sobre el comportamiento de la reactividad de las moléculas. Por ejemplo, moléculas duras (altos valores de  $\eta$ ) son, en principio, estables y pueden reaccionar con otras moléculas duras. Del mismo modo, las moléculas blandas reaccionan preferiblemente con las blandas. Específicamente, como se ve en la **Tabla 7.3**, los DG produce moléculas blandas en comparación de la FM (menores valores de  $\eta$ ). Además, las especies que contienen grupos EW tienen una dureza similar o mayor que la FM. Específicamente, *meta*-FoFM (5.19 eV), *orto*-TFMeFM (3.66 eV), *orto*-NFM (3.54 eV), *orto*-FFM (3.50 eV) y *orto*-BrFM (3.49 eV) muestran la mayor dureza. Por lo tanto, en estos derivados EW y otros en posición *orto*, que producen los mayores ángulos de torsión, se asocia también con valores más altos de dureza. Esta característica podría estar relacionada con la alta energía de barrera para la rotación de los anillos en los compuestos *orto*; discutido más adelante. De manera similar, en referencia a la N-fenilmaleimida, los derivados EW, preferentemente en posición *para*, presentan valores elevados para el índice de electrofiliidad,  $\omega$ , que mide la capacidad molecular para la atracción de electrones. Como se observa en la **Tabla 7.3**, la *para*-NFM alcanza el valor más alto de  $\omega$  (4.58), lo que sugiere que este derivado arilmaleimídico podría mostrar una mejor reactividad en su interacción con moléculas ricas en electrones

(nucleófilos). Las N-fenilmaleimidias sustituidas muestran un amplio rango de reactividad que, dependiendo del grupo adjunto (DG o EW) y posición (*orto*, *meta* o *para*) puede promover algunas reacciones específicas. Específicamente, valores de  $\eta$  proporcionan datos valiosos para una aplicación más precisa del principio de "Duro-Duro y Blando-Blando" en la reactividad de las N-fenilmaleimidias.

**Tabla 7.4.** Valores para las funciones de Fukui “ $f$ ” (en electrones, e), para FM, AFM, y NFM.

Átomos		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	N1	O1	O2
<b>Compuestos</b>														
FM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.14	-0.09	0.05	-0.03	-0.02	-0.06	-0.02	-0.03	0.00	-0.16	-0.16
	$f^-$	0.00	-0.04	-0.04	0.00	0.14	-0.04	-0.02	-0.19	-0.02	-0.04	-0.09	-0.07	-0.07
	$\Delta f$	-0.09	-0.10	-0.10	-0.09	0.18	0.02	0.00	0.13	0.00	0.02	0.09	-0.09	-0.09
<i>orto</i> -AFM	$f^+$	-0.10	-0.14	-0.14	-0.09	0.05	0.00	-0.02	-0.04	-0.03	-0.01	-0.01	-0.16	-0.17
	$f^-$	-0.01	-0.03	-0.02	-0.02	-0.10	-0.06	-0.06	-0.01	-0.17	0.03	0.01	-0.05	-0.01
	$\Delta f$	-0.09	-0.11	-0.12	-0.07	0.50	0.05	0.04	-0.03	0.14	-0.04	-0.02	-0.11	-0.15
<i>meta</i> -AFM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.14	-0.09	0.04	-0.03	-0.02	-0.05	-0.02	-0.02	0.02	-0.16	-0.17
	$f^-$	-0.01	-0.02	-0.02	-0.01	-0.04	-0.09	-0.07	-0.11	0.02	-0.19	-0.01	-0.03	-0.02
	$\Delta f$	-0.08	-0.18	-0.11	-0.08	0.08	-0.02	0.05	0.06	-0.04	0.17	0.01	-0.13	-0.14
<i>para</i> -AFM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.14	-0.09	0.06	-0.03	-0.01	-0.05	-0.01	-0.03	0.00	-0.16	-0.17
	$f^-$	-0.01	-0.03	-0.03	-0.01	-0.16	0.01	-0.06	-0.06	-0.06	0.01	-0.04	-0.05	-0.05
	$\Delta f$	-0.09	-0.11	-0.11	-0.09	0.21	-0.03	0.05	0.01	0.05	-0.03	0.03	-0.12	-0.12
<i>orto</i> -NFM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.13	-0.10	0.04	-0.01	-0.02	-0.05	-0.03	-0.02	0.01	-0.15	-0.14
	$f^-$	0.01	-0.04	-0.04	0.00	-0.10	-0.04	-0.01	-0.17	0.01	-0.06	-0.12	-0.08	-0.09
	$\Delta f$	-0.10	-0.10	-0.09	-0.10	0.14	0.03	-0.01	0.12	-0.04	0.04	0.13	-0.07	-0.06
<i>meta</i> -NFM	$f^+$	-0.09	-0.13	-0.14	-0.09	0.04	-0.39	-0.02	-0.05	-0.02	-0.02	0.00	-0.16	-0.16
	$f^-$	0.00	-0.04	-0.04	0.00	-0.19	0.32	0.00	-0.16	-0.02	-0.03	-0.11	-0.08	-0.08
	$\Delta f$	-0.09	-0.10	-0.10	-0.09	0.16	-0.71	-0.01	0.11	0.000	0.00	0.11	-0.08	-0.09
<i>para</i> -NFM	$f^+$	-0.09	-0.13	-0.13	-0.09	0.05	-0.04	-0.01	-0.04	-0.01	-0.04	0.02	-0.16	-0.16
	$f^-$	0.00	-0.03	-0.03	0.00	-0.10	-0.05	0.00	-0.16	0.00	-0.05	-0.10	-0.07	-0.07
	$\Delta f$	-0.09	-0.10	-0.10	-0.09	0.15	0.01	-0.01	0.11	-0.01	0.01	0.11	-0.09	-0.09

Los descriptores globales permitieron un análisis de la reactividad en las N-fenilmaleimidas. Sin embargo, la especificidad de los átomos o sitios que están implicados en la reactividad pueden ser definidos por la función de Fukui. Para ello el análisis poblacional NBO en el neutro, catión y anión se utilizó para la determinación de los valores de " $f$ ", ecuación 5.25, presentados en la **Tabla 7.4**, de los derivados de FM estudiados. El descriptor local se discutirá para la N-fenilmaleimida, N-aminofenilmaleimida y N-nitrofenilmaleimida. La elección de estas especies se basó en las fuertes variaciones de la reactividad global, y diferencia de grupos DG o EW. La numeración para las moléculas aparece en la **Tabla 7.4**.

En el análisis de reactividad local para todos los átomos en la estructura, se desprecian los valores " $f$ " cercanos a cero, átomos de hidrogeno. Además, los índices de Fukui para los sitios nucleofílicos y electrofílicos deben ser positivos, pero se ha reconocido admitir el uso de números negativos, ya que reflejan el efecto de relajación orbital.<sup>[137-138]</sup> Como se discutió previamente, los átomos de carbono, C2 y C3, del anillo de maleimida que conforman el doble enlace, absorben alta densidad electrónica en los derivados aniónicos y catiónicos (**Tabla 7.4**). Es por ello que los valores,  $f^+$ , indican que estos sitios son más favorables para ataques nucleofílicos que los sitios C1 y C4, de hecho la mayor parte de las reacciones para ataque nucleófilo en los derivados estudiados proceden vía enlace C=C. Por su parte, los valores,  $f^+$ , son principalmente gobernados por los grupos EW, debido a que producen cambios significativos en la densidad electrónica del anillo de maleimida. Consistentemente con los resultados de  $f^-$ , los valores,  $f^+$ , revelan baja viabilidad para ataques electrofílicos en todos los átomos de carbono del anillo de maleimida. Esto es más claramente ejemplificado por los derivados de AFM y NFM, que experimentan principalmente ataques nucleofílicos.

Con respecto al anillo aromático, los valores,  $f$ , para los átomos de C5-C10 indican que estos sitios son más favorables para ataques electrofílicos, en lugar de nucleófilos. El átomo de carbono, C5, es el que presenta mayor pérdida de electrones, lo que manifiesta una mayor reactividad en esta región. También, se observa que el sustituyente DG produce un aumento en la magnitud de los descriptores locales,  $f$ , mientras que el EW causa una reducción. Esto se explica por los efectos que producen tales grupos sobre la densidad electrónica del anillo de benceno. Por su parte, los derivados DG causan un aumento de la reactividad frente a los ataques electrofílicos sobre el anillo aromático. Los grupos EW revelan un aumento de la reactividad cuando están en la posición *para*. Por lo tanto, las regiones maleimida y aromática muestran selectividad hacia la reactividad, ya que promueven ataques nucleofílicos y

electrofílicos, respectivamente. De manera particular, los átomos de oxígeno (que presentan valores que dependen de las interacciones intermoleculares, medidos por el ángulo de torsión) actúan a favor de ataques electrofílicos, así mismo, el átomo de nitrógeno, pero sus valores,  $f$ , dependen de la posición del grupo. Los valores más altos se alcanzan para los derivados que contienen grupos DG.

Por último, se determinó mediante las variaciones del ángulo de torsión la superficie de energía potencial (PES). En la **Figura A6**, se muestra los PES de N-fenilmaleimida, N-aminofenilmaleimida y N-nitrofenilmaleimida, de la primera se obtiene una barrera de energía rotacional menor de 4 kcal/mol, sugiriendo que la estructura presenta un bajo impedimento para sus conformeros, es decir, se encuentran en equilibrio muchos rotámeros. Sin embargo, las barreras más grandes, de aproximadamente 55 y 160 kcal/mol, se generan en la posición *orto* del grupo amino y nitro, respectivamente. A diferencia de la molécula sin sustituir, en estos derivados existen algunos rotámeros de mayor estabilidad, con ángulos que varían entre 45° a 120° en relación a la molécula plana. En caso contrario, pequeñas barreras de energía rotacional ocurren en los derivados *meta* y *para*, mostrando similitud a la N-fenilmaleimida.

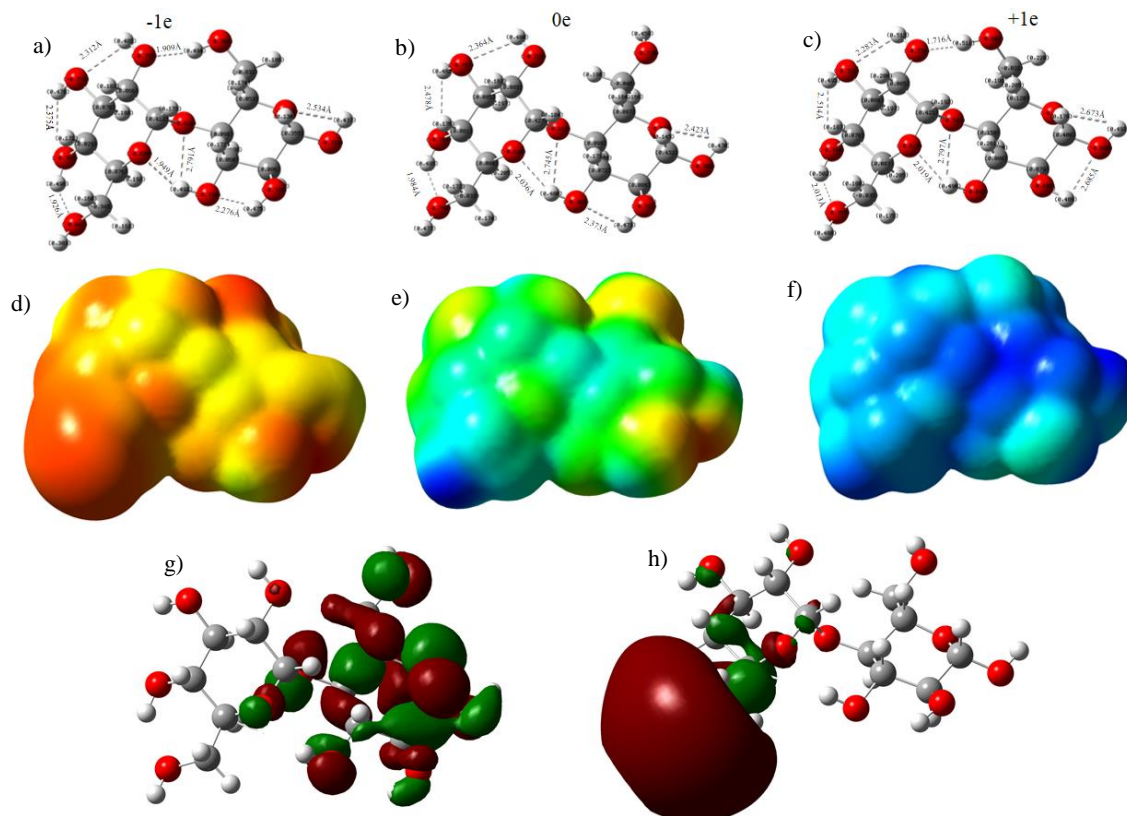
## **7.2. Análisis de los monómeros de carboximetilcelulosa**

En esta segunda parte del trabajo se estudió la correspondencia de los datos experimentales (parámetros estructurales) con valores calculados del monómero de celulosa, cambios estructurales y electrónicos relacionados con la interacción de enlaces-H en el crecimiento de monómeros de CMC y el efecto cooperativo con el incremento de las cadenas de celulosa y derivados CMC.

### **7.2.1. Estudio estructural y de carga en la celobiosa**

Debido a la distribución amorfa en la naturaleza, los parámetros estructurales de la carboximetilcelulosa no se encuentran reportados. Sin embargo, el polímero de celulosa presenta varias fases cristalinas. <sup>[139-141]</sup> Estos datos permitieron conocer la unidad estructural básica de la celulosa, el compuesto de celobiosa, para el cual se han obtenidos datos de rayos X. <sup>[142-143]</sup> Los valores optimizados con el método B3LYP/6-311+G(d,p), reportados en la **Tabla A2**, presentan buena correspondencia entre los parámetros calculados y los determinados experimentalmente. No obstante, la configuración en estado sólido de la celobiosa es hidrogeno

*cis*-puente-cabeza metino, mientras que el cálculo muestra una configuración *trans*. Esta diferencia, debida a efectos de matriz circundante en el sólido, no afecta el enlace de hidrogeno intramolecular de la estructura, que es un factor importante en el reordenamiento molecular, produciendo pequeños cambios en los ángulos diédricos entre las moléculas de celobiosa unidas en las cadenas poliméricas.



**Figure 7.4.** Distribución de carga y potencial electrostático para a), d) catión, b), e) neutro y c), f) anión, respectivamente, con algunas distancias de enlace de hidrógeno (Å) y orbital molecular g) HOMO, h) LUMO de celobiosa.

Por su parte, los efectos de la carga, adición o desprendimiento, sobre la estructura se ejemplifican por las especies catiónicas y aniónicas de celobiosa (**Figuras 7.4a-c**). En el anión del azúcar se encontró al adicionar un electrón, **Figura 7.4a**, el alargamiento de la longitud de enlace C-O del anillo de piranosa (0.025 Å) y de la distancia C-C del grupo hidroximetil en el anillo (0.022 Å). También, se observa un alargamiento de menor magnitud en las longitudes de enlace C-O de los grupos OH (aproximadamente 0.013 Å). Asimismo, importantes cambios se producen en los enlaces de hidrógeno: Los ángulos, H-O-H, se incrementaron en 8°

aproximadamente, algunas distancias de interacción O---H disminuyeron (de 2.373 Å a 2.276 Å) y se forman enlaces-H fuertes, por ejemplo, una distancia O---H de 1.909 Å y ángulo de 163°, que es debido a la rotación del grupo hidroximetil, **Figura 7.4a**. Consistentemente, el análisis de población muestra que el 40% de la carga negativa añadida se ubica sobre el grupo hidroximetil. Por lo tanto, se producen cambios estructurales y fortalecimiento del enlace de hidrógeno en el anión celobiosa. El potencial electrostático, **Figuras 7.4d y 7.4e**, revela áreas de alta densidad electrónica alrededor de los grupos OH, con cambió de color azul (neutral) a un rojo intenso (anión). Esto indica que los grupos hidroxil son sitios reactivos frente a ataques electrofílicos, pudiendo ser el alcohol primario el más reactivo. Lo expuesto concuerda con los resultados experimentales. <sup>[144]</sup>

El catión de celobiosa (**Figura 7.4c**) presenta mayores cambios estructurales que el anión. El alargamiento más notorio (0.08 Å) ocurre en el enlace C-C situado cerca del puente de los anillos, mientras que los enlaces C-O del anillo intra e inter piranosa, se incrementan en aproximadamente 0.06 Å. Los enlaces-H exhiben disminuciones y aumentos en las distancias O---H y ángulos O-H-O, en referencia a la molécula neutra. En el catión aparece una interacción adicional de enlace-H, ocasionada por la rotación del grupo hidroximetilo, de igual manera, se muestra una distancia O---H más corta (1.716 Å) y mayor ángulo O-H-O (169°) que el anión, es decir, la fortaleza del enlace-H es re-forzada en el catión. Los resultados del análisis poblacional NBO manifiestan que la carga positiva se encuentra principalmente alrededor de los oxígenos hemiacetales (0.124e) del anillo de piranosa, en los grupos OH de los enlaces de hidrógeno (0.118e) y en el grupo hidroximetil (0.126e). También, el potencial electrostático refleja alta carga positiva en la región central, mostrada en el color azul intenso de la **Figura 7.4f**, del anillo de azúcar. Por ende, estos sitios centrales se podrían esperar mayor favorabilidad hacia ataques nucleofílicos. En relación a los orbitales frontera, HOMO y LUMO, las gráficas de contorno de la celobiosa neutra muestran en los grupos OH (**Figura 7.4g**), la función de onda deslocalizada en el orbital HOMO, donde estos grupos provocan la mayoría de reacciones nivel experimental. El orbitario LUMO (**Figura 7.4h**) está altamente localizado en el grupo hidroximetilo, marcando la importancia del alcohol primario en las reacciones de la celobiosa con las especies nucleofílicas.

## 7.2.2. Estudio estructural de los monómeros de carboximetilcelulosa (CMC)<sub>n</sub>, 1 ≤ n ≤ 5

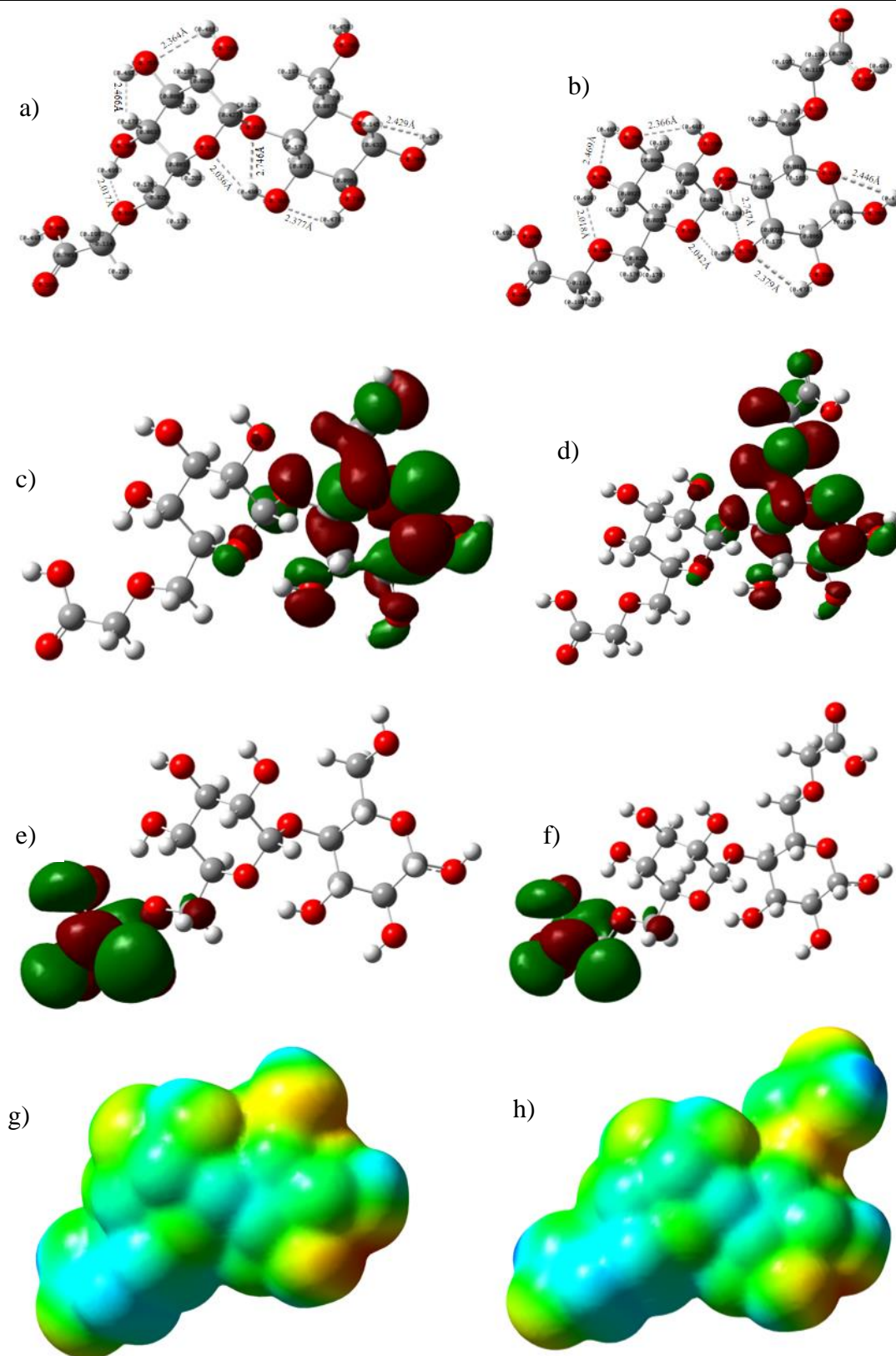
El efecto del grado de sustitución en las cadenas de celobiosa se determinó mediante la sustitución del protón, del alcohol primario, por un grupo carboximetil. Las **Figuras 7.5a** y **7.5b** muestran dos grados de sustitución, DS 0.5 (50% del grupo hidroximetilo sustituido) y 1.0 (100% de grupos hidroximétilo sustituidos) para el monómero de celulosa. Al comparar las longitudes de enlace y ángulos de enlace, así como la distribución de la carga NBO no se observan afectados por la introducción de grupos carboximetil en la celobiosa. Sin embargo, las estructuras en el mínimo local presentan aumento de la distancia del enlace de hidrógeno (0.033Å), y el ángulo H-O-H (4°), cerca de la sustitución. Además, la densidad de carga disminuye en aproximadamente 0.15e para el átomo de O (del alcohol primario) en DS 0.5 y 0.17e para el DS 1.0, **Figuras 7.5a** y **7.5b**.

El compuesto originado a partir de la composición DS 0.5, tiene en el orbital HOMO, **Figura 7.5c**, contribuciones importantes sobre el anillo de piranosa. Esta característica define el sitio donde la reacción de sustitución podría proceder. De hecho, sustituyendo el otro átomo de H en esta región (del grupo OH en la **Figura 7.5c**) origina el orbital HOMO, mostrado en la **Figura 7.5d**, para la composición DS 1.0. En este último el orbital se encuentra ubicado en el anillo con el menor número de enlaces-H y donde la interacción entre el carboximetil con el grupo OH más cercano está ausente. En consecuencia, se observa que el proceso de sustitución reduce el número de enlaces-H.

El potencial electrostático, **Figuras 7.5g** y **7.5h**, muestra altas densidades electrónicas en los grupos OH libres (que no forman enlaces-H), donde se espera el ataque de las moléculas electrofílicas. Además, los orbitales LUMO, **Figuras 7.5e** y **7.5f**, no muestran dependencia de la composición con el DS. En ambos casos, DS 0.5 y 1.0, los orbitales LUMO se localizan en los grupos carboximetilo que presentan enlaces-H, definiendo estos sitios como puntos posibles de reacción frente a moléculas nucleófilas.

Por otra parte, el catión de la especie DS 0.5, **Figura A7**, presenta grandes cambios estructurales, en referencia al catión no sustituido, **Figura 7.5d**. Las longitudes de los enlaces C-O de los grupos éter y hemiacetal sufren alargamiento de 0.04 y 0.07 Å, respectivamente.



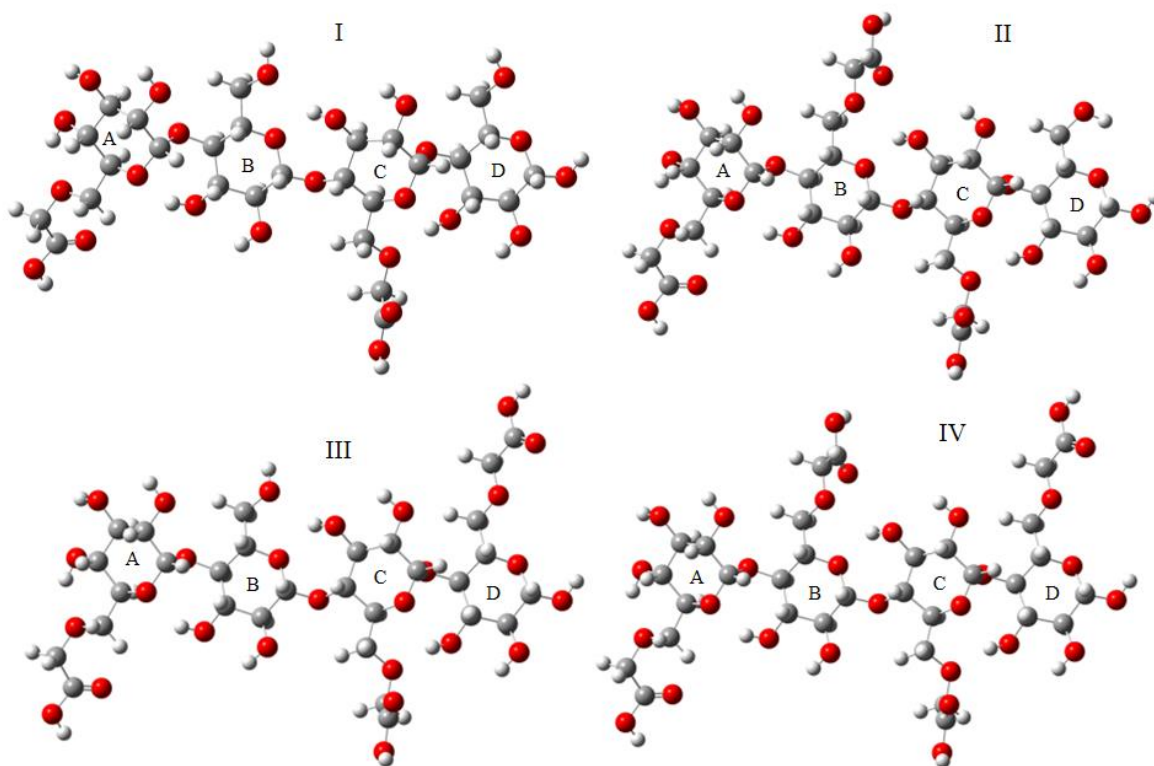


**Figura 7.5.** a), b) Distribución de carga con algunas distancias de enlace de hidrógeno (Å); orbital molecular c), d) HOMO, e) f) LUMO y g), h) potencial electrostático para celobiosa con DS 0.5 y 1.0, respectivamente.

Algunas distancias C-C presentan cambios de 0.03 – 0.102 Å, y las grandes variaciones de 0.04 a 0.33 Å, se producen en las longitudes de los enlaces C-O de los grupos alcohol de los anillos no sustituidos. Estos resultados ejemplifican los efectos del grupo carboximetil sobre la estructura en la especie de celobiosa cargada. Es evidente que el aumento de aproximadamente 17° en los ángulos del enlace-H para el grupo OH produce un debilitamiento de la interacción para este catión DS 0.5. Consistentemente, el análisis de la población NBO manifiesta una pérdida de carga electrónica en los sitios con fuertes cambios estructurales, como cargas de 0.13e, en los átomos de oxígeno de los enlaces hemiacetales del anillo no sustituido y del alcohol primario, mientras que el enlace C-C cerca del puente éter tiene carga de 0.11e. Así mismo, se encontraron similares parámetros estructurales y electrónicos para el sistema DS 1.0 (**Figura A8**). Lo que indica que el desprendimiento de electrones produce fuertes cambios geométricos en la especie de celobiosa obtenida con ambos grados (0.5 y 1.0) de sustitución, cuando se compara con los iones y sistemas neutros de la especie no sustituida.

Particularmente, el derivado DS 0.5 presenta fuerte relajación en los enlaces-H: Las distancias O---H y ángulos de enlace O---H-O se incrementan de 0.08 a 0.95 Å y 3° a 29°, respectivamente; las distancias C-O, de los grupos OH, se alargan aproximadamente 0.03 - 0.17 Å; el enlace C-O en el grupo C-OH sufre un aumento significativo, de 1.35 a 1.52 Å, lo que reduce notablemente la separación, de 2.63 a 1.68 Å, de este grupo OH con la molécula de azúcar vecina. Aún más, el análisis de población NBO (**Figuras A7 y A8**) revela un gran aumento de la carga de 53% y 73% en el grupo carboximetil, en referencia al anión de celobiosa y el compuesto neutro DS 0.5, respectivamente. Estos resultados indican la tendencia del grupo carboximetil a ganar densidad electrónica durante el proceso de sustitución. Cambios estructurales y electrónicos similares son exhibidos por el sistema DS 1.0. En efecto, el patrón amorfo empieza a aparecer en la segunda sustitución porque produce una reducción del orden interno y pérdidas de enlace-H.

Para el segundo sistema, constituido por dos moléculas de celobiosa, **Figura 7.6**, se determinaron cuatro estructuras correspondientes a composiciones DS 0.5 (1), 0.7 (2) y 1.0 (1); los valores entre paréntesis indican el número de moléculas de CMC.



**Figura 7.6.** Estructuras optimizadas para dos monómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.5 (I), 0.7 (II, III) y 1.0 (IV).

Los isómeros estructurales II y III, con DS de 0.7, difieren mínimamente en la energía, 2.9 kcal/mol. El isómero II corresponde aproximadamente al GS. Esta pequeña diferencia de energía se debe al cambio de ubicación del grupo carboximetil: En II está unido al anillo D y en III al ciclo B (**Figura 7.6**). En el primero se forman 4 enlaces-H y 5 enlaces-H aparecen en el último. Por consiguiente, la diferencia de un enlace de hidrógeno (débil) explica la pequeña variación de energía entre las estructuras II y III (0.7). Además, como se observa en la **Figura 7.6** y **Tabla 7.5**, las interacciones no covalentes en II y III aumentan en los anillos intermedios de piranosa, B y C, incrementando la estabilidad estructural. La **Tabla 7.5** contiene los cambios en las longitudes y ángulos de enlace que se producen en posiciones 6 y 3 de los anillos B y C, respectivamente. Para la estructura IV (DS 1.0), las distancias y ángulos de enlace aumentan en 0.1 Å y 6.5°; Un menor incremento de 0.081 Å y 5.8°, se obtuvieron para el DS 0.7 II-GS, siendo coherente con su baja energía. Para todos los derivados de CMC estudiados, el enlace-H formado por el grupo OH, en posición 3 del anillo B con el átomo O del grupo hemiacetal en el ciclo A, aumenta (en promedio) 0.038 Å y 1°, es necesario marcar el debilitamiento del enlace

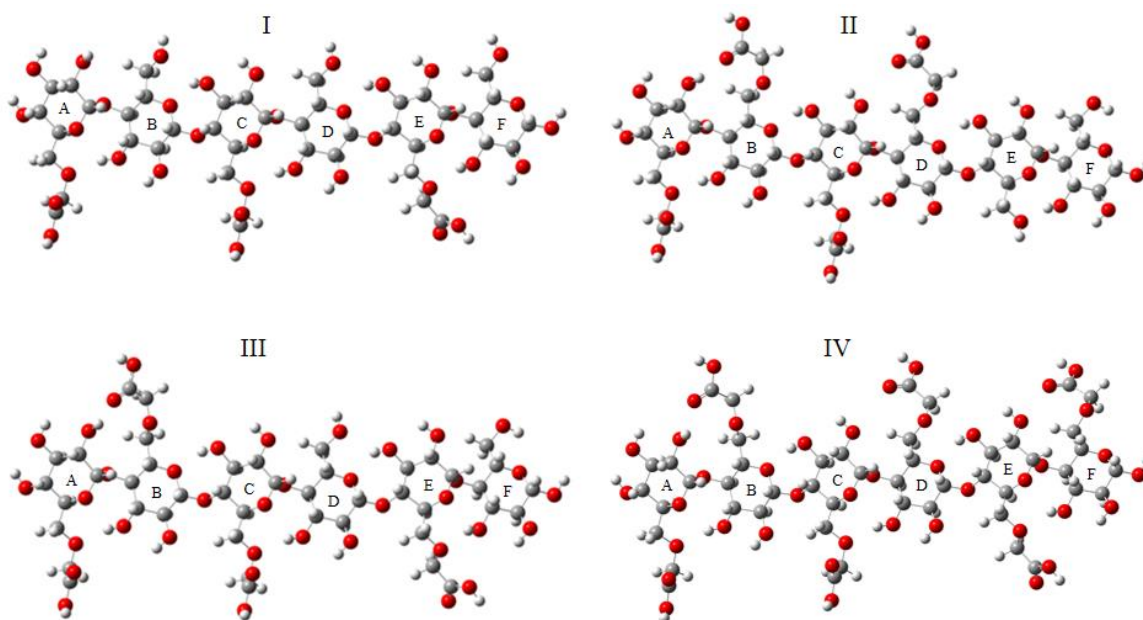
producido en los incrementos. Por el contrario, el acortamiento de las distancias de enlace-H, junto con pequeños cambios en los ángulos también se origina, por ejemplo, para el DS 0.7-GS, el enlace-H conformado entre el átomo de O (del grupo hemiacetal del anillo C) con el grupo OH (en la posición 3 del anillo D) se acorta por 0.11 Å y el ángulo aumenta en 4.5°. De forma similar, los compuestos DS 1.0 y 0.5 presentan una reducción de 0.08 Å e incremento de 3.2°, estos cambios refuerza la direccionalidad del enlace-H. Por consiguiente, los resultados revelan que las regiones alrededor de los sustituyentes carboximetil (unidos a los anillos centrales en los sistemas DS 0.7 GS y DS 1.0) muestran una relajación estructural más notable, de tal manera que la fuerza de enlace-H se desplaza de medio a débil, acorde a los criterios de Jeffrey.<sup>[71]</sup>

En la parte electrónica, el análisis poblacional indica una reducción promedio de la carga (de 0.16e) sobre el átomo de O en la posición 6, el cual es un efecto del grupo carboximetil. Los orbitales frontera, HOMO y LUMO, no experimentan cambios importantes en los derivados, se localizan principalmente en el anillo D (HOMO) y en el grupo carboximetilo del anillo A (LUMO), **Figura A12**. El HOMO de la celulosa y los sistemas CMC exhiben una diferencia de energía muy baja,  $\leq 0.1$  eV. Un comportamiento similar se presentado en los orbitales LUMO, donde las variaciones son  $\leq 0.16$  eV. Por su parte, la celulosa y derivados de CMC tienen gaps relativamente grandes, de aproximadamente 5.95 eV, lo que implica una reactividad con especies duras.

Las estructuras formadas por tres monómeros de carboximetilcelulosa con valores DS 0.5 (I), 0.7 (II, III, V, VI y VII) y 1.0 (IV), se muestran en las **Figuras 7.7** y **A10**.

Los isómeros identificados para el sistema DS 0.7, están contenidos dentro de un intervalo de 10.6 kcal/mol, con el siguiente orden: DS 0.7-II (GS) < III (+3.12 kcal/mol) < V (+7.90 kcal/mol) < VI (+9.95 kcal/mol) < VII (+10.56 kcal/mol). El GS tiene tres sustituciones CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H consecutivas en los anillos A-D, situadas a un lado de la cadena, de manera similar al GS que contiene dos monómeros de CMC, **Figura 7.6**. El GS presenta la mayor cantidad de enlaces-H, **Tabla A4**, apareciendo dos nuevas interacciones, que implican: 1) el CO del grupo carboximetil y 2) el átomo O del grupo hemiacetal, de direccionalidad moderada y débil, respectivamente. La siguiente molécula, III, **Figura 7.6**, tiene sustituciones consecutivas en los anillos A-C, y uno sobre E, con la peculiaridad que el grupo carboximetil produce una significativa relajación sobre los enlaces-H de los anillos vecinos. La diferencia de energía, GS (II) - III, de 3.12 kcal/mol, corresponde a la pérdida de un enlace-H débil. En V y VI (**Figura**

**A10**), los grupos carboximetil (distantes entre sí) no favorecen la interacción entre los anillos. A su vez, la energía relativamente baja de V es causada por la rotación del grupo carboximetilo, que promueve la interacción del átomo de O en la posición 6 del anillo E, con el átomo de H del grupo OH en la posición 3 del anillo F. Por lo tanto, los enlaces-H más fuertes aparecen en V, en referencia a los de VI. Por último, el isómero VII de energía más elevado tiene tres sustituciones consecutivas de grupos carboximetil, en los anillos B-D. En este isómero, la posición de los grupos  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  debilitan el enlace-H, lo que reduce la energía de interacción intramolecular.



**Figura 7.6.** Estructuras optimizadas para tres monómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.5 (I), 0.7 (II, III) y 1.0 (IV).

En la **Tabla A4**, se comparan los enlaces-H para los sistemas que contienen tres monómeros de celulosa con los derivados de CMC, asimismo, las estructuras experimentan cambios en las longitudes y ángulos de enlace al referirse a la molécula sin sustituir (celulosa). De los valores obtenidos, se descubrieron menores cambios para la interacción intra-anillo de los grupos hidroxil en las posiciones 2 y 3, de todos los ciclos. Para la estructura DS 1.0, el anillo C posee el mayor incremento en la longitud de enlace O---H (0.168 Å), y una pequeña disminución (5°) para el ángulo O-H-O. Esto se debe a la rotación del grupo carboximetil del anillo B, que afecta la interacción del grupo OH en la posición 3 del anillo C; estructura IV en

la **Figura 7.6**. De igual manera, los isómeros VII y II muestran grandes alargamientos, de 0.146 Å (4.8°) y 0.135 Å (4.1°), en las distancias, respectivamente, los valores entre paréntesis corresponden a los ángulos de enlace. Es por ello, que se puede inferir en el cambio estructural de sistemas DS 0.7 (con tres monómeros), la dependencia en la rotación del grupo sustituido de la posición 6 en el anillo B. Por el contrario, menores cambios se encontraron en DS 0.5 (0.052 Å y 1.1°), que muestran similitud estructural con la celulosa sin sustituir. Al respecto, los enlaces-H inter-anillos presentan los cambios más importantes, **Tabla A4**, debido a la sustitución del grupo carboximetil. Notablemente, la interacción O-6 sufre pérdida del enlace de H, formado por el alcohol primario en esta posición (OH-6 en el anillo F con O-2 en el anillo E).

Los rotámeros de baja energía del grupo CH<sub>2</sub>O producen cambios en la interacción del grupo OH-6 del anillo de D con el átomo de O-2 del anillo C. Ahora, se forma entre el grupo OH-3 de anillo E con el O-6 del anillo de D, mostrando un gran incremento (0.54 Å) en la distancia y la alta reducción (33°) en el ángulo. Estos efectos son más evidentes en DS 0.7 GS y 1.0. En particular, cuando O-6 se comporta como un aceptor de enlace-H, a partir del OH-3, las distancias aumentan a 0.69 y 0.39 Å y los ángulos disminuyen en 23° y 10°, estos enlaces aparecen entre los anillos E-F y B-C, respectivamente. En ambos casos, el isómero DS 0.7 VI exhibe los cambios más grandes, debido a la posición CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H en los anillos B y E. También, la interacción del OH-3-C-O-6-B refleja la pérdida del enlace-H en los sistemas III y IV; que se produce por un enlace no covalente más fuerte entre los grupos OH-2 (de anillo A) y C=O (del carboximetil en el anillo B).

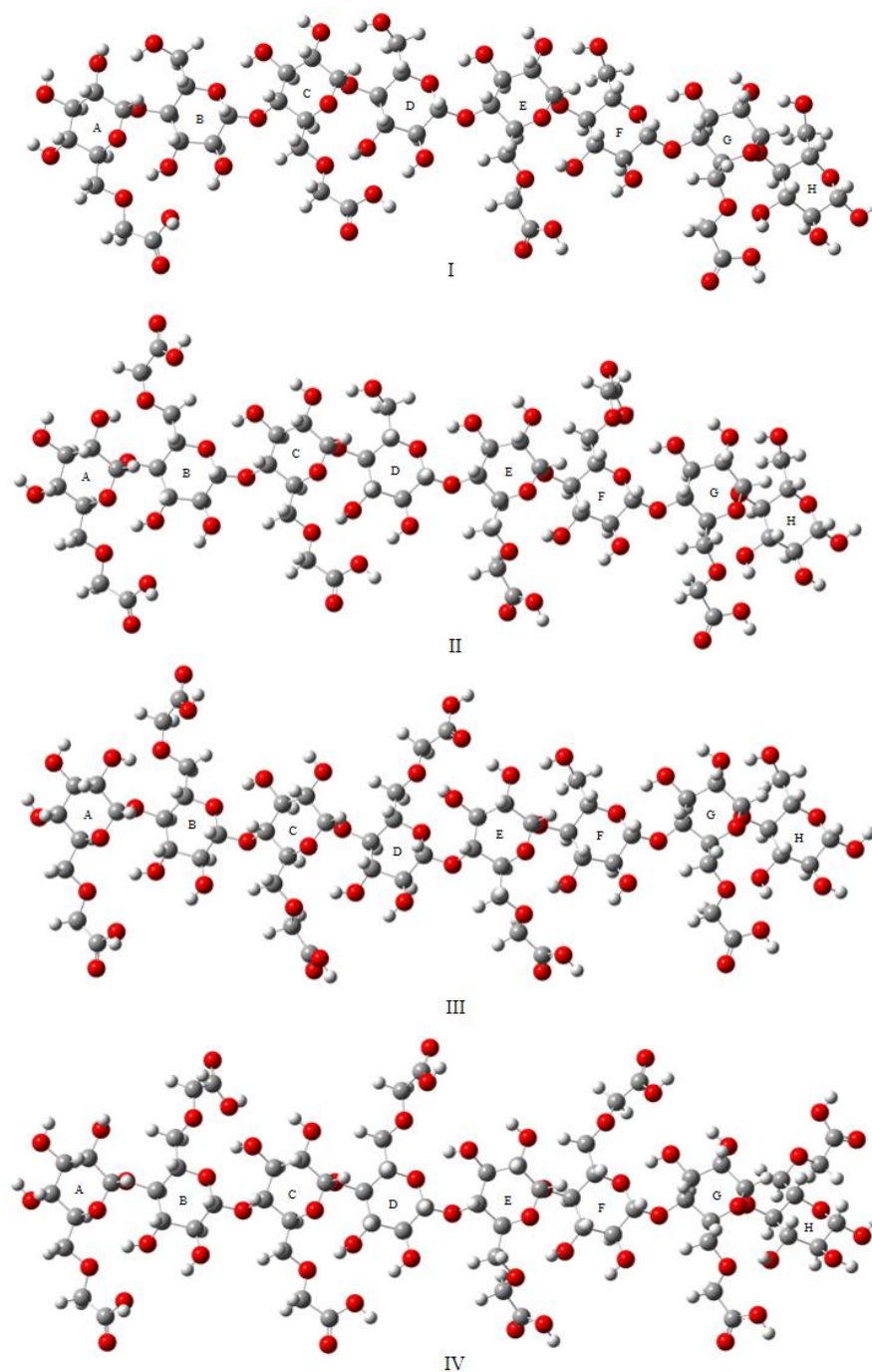
Asimismo, en la **Tabla A4** se reporta el aumento y disminución de las distancias y ángulos de enlace-H, con fuertes variaciones de 0.13 Å – 0.18 Å y 5.6° - 19°, ocasionadas entre los anillo A-F. Este efecto también es provocado por las rotaciones y sustituciones del grupo carboximetil. Sin embargo, la reducción de la longitud de enlace-H (0.55 Å) y aumento (25.2°) tiene lugar en la estructura VII, representado por la pérdida de bifurcación en el OH-3. Por su parte, la interacción intramolecular con la O-hemiacetal solo se produce en el anillo F, que incluye el OH anomérico con un ángulo desfavorable (< 90°) para la unión. En general, el enlace-H no muestra cambios significativos entre los sistemas de CMC, que contienen tres monómeros. En el caso del OH-3, se expone un alargamiento (0.32 Å) y acortamiento (0.26 Å) de las distancias de enlace, que depende del ángulo diedro de los anillos de piranosa, afectando

la linealidad de las cadenas. Además, en los isómeros DS 0.7 VI y VII, manifiestan débiles interacciones de enlaces-H del O-éter de los anillos AB y CD.

En los parámetros estructurales no covalentes, como los ángulos promedio C-O-C inter-anillo ( $119^\circ$ ) e intra-anillo ( $114.3^\circ$ ) no revelan cambios significativos, mientras que las variaciones para el ángulo C-C-O están conteniendo en el rango corto  $106-114^\circ$ . Asimismo, las cargas NBO en los átomos de oxígeno del éter ( $-0.60e$ ) y grupos hemiacetales ( $-0.62e$ ) muestran cambios mínimos, en referencia al valor promedio. Particularmente, la sustitución del grupo carboximetil causa la pérdida de aproximadamente  $0.16e$  para el átomo de oxígeno en la posición seis, O-6. Los orbitales frontera HOMO y LUMO, para las estructuras I-IV (**Figura A11**) originan transformaciones mínimas con el DS, como se encontró para sistemas de dos monómeros (**Figura A9**). En general, las energías orbitales no dependen fuertemente de la composición de DS y de la posición del grupo carboximetilo en los sistemas de tres monómeros.

Las estructuras de más baja energía para cadenas formadas por cuatro unidades CMC se muestran en las **Figuras 7.7 y A12**. Al comparar las estructuras de cuatro unidades de CMC con la correspondiente cadena de celulosa, se observa un plegamiento en las cadenas UAG sustituidas. Los ángulos diedros definidos por los átomos de carbono centrales (1 y 4) de los anillos A y H presentan una curvatura cóncava a lo largo del eje de linealidad (horizontal) de la celulosa. Un comportamiento similar se muestra en el ángulo diedro formado por los átomos de oxígeno éter que unen los anillos en las posiciones AB-BC-FG-GH (**Figuras 7.7 y A12**). Esta curvatura en las cadenas de CMC se ocasiona principalmente por los enlaces-H inter-anillo, manifestando principalmente cambios en las interacciones: OH-3 y O-6; OH-2 y O-6; OH3 con el átomo de O del grupo hemiacetal y nuevas, originadas entre las funciones  $sp^2$  con  $sp^3$  de los átomos de oxígeno (de los restos CO y OH del grupo carboximetilo) e híbridos  $sp^3$  del grupo OH-3, **Tabla A5**. La diferencia del primer ángulo diedro, carbono centrales 1-4, en referencia a la celulosa, muestra el siguiente orden IV ( $65.3^\circ$ ) > V ( $54^\circ$ ) > VII ( $50.2^\circ$ ) > II ( $25.4^\circ$ ) > I ( $21^\circ$ ) > VI ( $5.3^\circ$ ) > III ( $4.4^\circ$ ). Donde la estructura IV, correspondiente a la CMC DS 1.0, muestra una pequeña torsión en el anillo H, que se debe a la ubicación lejana del grupo carboximetilo e interacción bifurcada del OH-3 con el carboximetil del anillo G. Por su parte, en los sistemas V y VII (que son isómeros posicionales de CMC DS 0.7), el ángulo es ocasionado por nuevos enlaces-H de los anillos A y H, y pérdida de otras interacciones, como se indica en la **Tabla A5**. De forma contraria, la estructura III (también un isómero de CMC

DS 0.7) refleja pequeñas variaciones en el ángulo diedro, manifestada por menores pérdidas de interacciones no covalentes en este sitio.



**Figura 7.7.** Estructuras optimizadas para cuatro monómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.5 (I), 0.7 (II, III) y 1.0 (IV).



Además, se encontró la siguiente secuencia: VII (38.5°) > VI (37.2°) ≥ II (36.6°) > I (27°) > V (19.6°) > III (7.2°) > IV (4.9°), para el segundo ángulo diedro formado por los átomos de O-éter. La variación es debida principalmente al desplazamiento de los anillos situados sobre el eje vertical de la celulosa; este efecto es mayor en el anillo H. Por otra parte, el incremento más grande en VII, VI y II (isómeros de CMC DS 0.7) se refleja por la aparición de nuevas interacciones entre los grupos OH-2 (anillo A) y OH-3 (anillo B) con el átomo de O-éter (en el par A-B), **Tabla A5**. A su vez, se exhibe ausencia de curvaturas en los anillos C, D, E y F.

En las **Figuras 7.7** y **A12** se muestran las estructuras de los 7 GS, para cada DS 0.5, 1.0 e isómeros posicionales DS 0.7. Los derivados II, III, V, VI y VII están contenidos dentro de un intervalo de energía de 7.9 kcal/mol, siendo menor que el encontrado para sistemas con tres monómeros de CMC. En particular, se encontró la siguiente secuencia de energía II (GS) ≤ III (0.82 kcal/mol) < V (2.72 kcal/mol) < VI (3.61 kcal/mol) < VII (7.89 kcal/mol), donde el GS presenta menor pérdida (cinco) de enlaces-H que el isómero III (siete). De manera similar, en los sistemas II y III se producen seis y cuatro nuevas interacciones, respectivamente, **Tabla A5**. En ambas estructuras la orientación de las sustituciones del grupo CH<sub>2</sub>COOH en los anillos, beneficia la formación de enlaces-H. Con respecto a energías más altas, estructuras V y VI, que difieren en 0.9 kcal/mol, sufren la pérdida de enlaces-H débiles. Específicamente, V pierde 10 enlaces-H y gana 8 nuevas interacciones; mientras que VI pierde 7 y gana 6 enlaces de hidrógeno. Por último, el isómero VII con energía más alta, presenta tanto la pérdida de enlaces-H como el cambio de fuerza en la interacción (de moderado a débil), de algunos enlaces-H. En estas cadenas al igual que las anteriores, la estructura con energía más baja manifiesta sustituciones consecutivas en los anillos.

En los parámetros estructurales de las cadenas que contienen cuatro unidades de CMC, se muestra poca variación en las longitudes de enlace covalente y ángulos de enlace, al compararse con la cadena de celulosa. Sin embargo, las interacciones de enlace-H exponen grandes cambios, lo que implica una significativa relajación estructural en la red de los enlaces no covalentes. Por ejemplo, de los 23 enlaces-H con mayores variaciones, el 57% están relacionados con el átomo O-6 de las unidades UAG sustituidas. Además, se refleja pérdidas de enlaces-H por la sustitución y rotación del grupo carboximetil entre los anillos A-B, F-E y D-E. Asimismo, la pérdida de la interacción generada por el enlace bifurcado (OH-6 con O-2 y O-éter) entre los anillos A y B, favorece la unión entre OH-2 (del anillo A) con el O-6 (del anillo B). Esto se demuestra mediante el acortamiento del enlace O-H2---O6 (1.11 Å) y el

aumento ( $80.2^\circ$ ) del ángulo asociado. Por el contrario, la interacción del grupo OH-3 (del anillo H) con el átomo O-6 (del anillo G) experimenta un alargamiento ( $0.93 \text{ \AA}$ ) y una disminución ( $42.3^\circ$ ), el cual es producido por la orientación espacial del grupo  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  en el isómero III, **Figura 7.7**. Igualmente, en las moléculas III y IV (**Figuras 7.7 y A12**), la unión entre el grupo OH-3 (de B) y el átomo O-6 (desde A) se debilita, como lo indica el incremento ( $0.50 \text{ \AA}$ ) y la reducción ( $23.2^\circ$ ) de los parámetros estructurales del enlace-H. Alrededor de este sitio, el OH-3 muestra una bifurcación con el O-hemiacetal del anillo A (los cambios son de  $0.41 \text{ \AA}$  y  $22.1^\circ$  en la molécula V, **Tabla A5**) produciendo una concavidad a lo largo del eje horizontal del derivado de celulosa. Incluso, en algunos isómeros de CMC con DS 0.7 (estructuras III y V) se observa un alargamiento de la distancia ( $0.49 \text{ \AA}$ ) y una disminución en el ángulo ( $48.5^\circ$ ) para el enlace O---HO formado entre el grupo OH-3 (del anillo E) y el átomo O-hemiacetal (del anillo D). Además, estos enlaces-H muestran bifurcaciones débiles con el O-éter situado entre los anillos D y E; aumento de  $0.31 \text{ \AA}$  y reducción de  $14.1^\circ$  para la estructura VII y pérdidas para II y V, **Tabla A5**. Por otro lado, aparecen interacciones más fuertes entre el grupo OH-3 y el O-hemiacetal del anillo correspondiente que las formadas entre los grupos OH-3 u OH-6 con el O-éter. Esta diferencia es causada por la orientación de los grupos OH, que favorecen un mejor ángulo con el átomo O-hemiacetal ( $120^\circ \leq \text{O-H-O} \leq 160^\circ$ ), en contraste con el átomo O-éter, donde los ángulos ( $90^\circ \leq \text{O-H-O} \leq 120^\circ$ ), no son favorables para la formación de enlaces-H en derivados de CMC.

Las nuevas interacciones, presentadas en la **Tabla A5**, se originan a partir de los grupos donadores de hidrógenos, OH en las posiciones 3 (en la mayoría de los casos) y 2, con el grupo carboximetil (62%), O-éter entre los anillos (26%) y el O-6 de AUG (12%) que actúa como aceptores. A partir de estos acoplamientos, el rotámero formado por el grupo carboximetilo del anillo G muestra en todos los sistemas enlaces-H con direccionalidad moderada (en la mayoría de los casos). También, exhiben una bifurcación del grupo OH-3 con el átomo O-6 del anillo G, que favorece la torsión. Otras interacciones reportadas se clasifican como débiles, según los parámetros indicados por Jeffrey. <sup>[71]</sup>

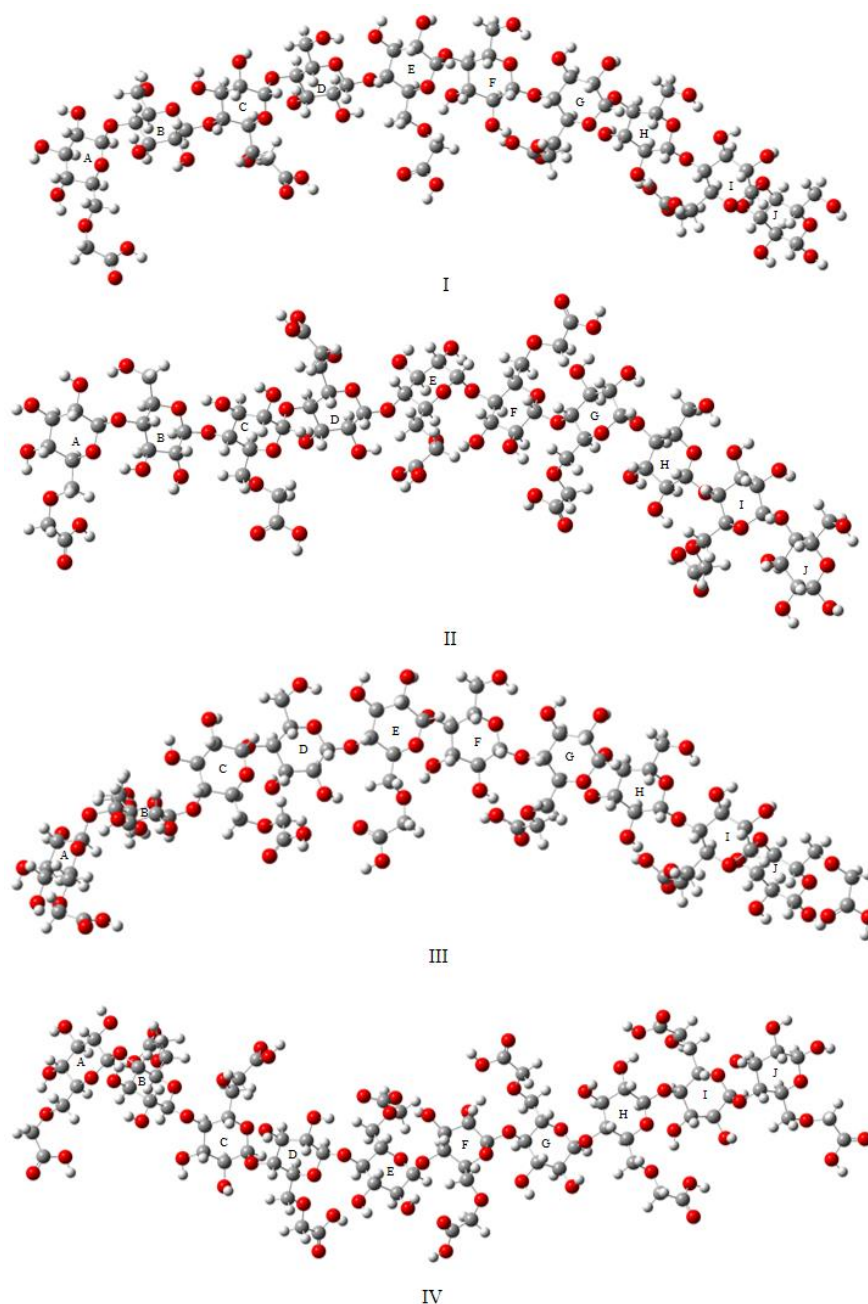
En los monómeros de 4 unidades, los orbitales HOMO y LUMO para el estado fundamental de la celulosa y derivados CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0, se enseñan en la **Figura A13**. El HOMO de la celulosa se sitúa entre  $0.16 - 0.20 \text{ eV}$  por encima de los derivados de CMC, lo que indica un aumento de la reactividad frente a las especies orgánicas. Por su parte, los orbitales LUMO presentan contornos en el anillo A (celulosa) o en el grupo carboxilmetilo

(especies CMC), de la misma manera que los monómeros anteriores (**Figuras 7.5, A9 y A11**). En estos orbitales virtuales la energía es muy cercana, 0.92 – 0.97 eV, para todas las especies estudiadas. De otro lado, el análisis de población NBO exhibe cargas atómicas similares a las cadenas formadas por 1, 2 y 3 monómeros. No obstante, se producen pequeñas variaciones en el O-éter (0.01e), O-hemiacetal (0.03e), OH-3 (0.03e), O-6 (0.02e) y H-bifurcado (0.02e), se forman donde tiene lugar las interacciones de enlaces-H y el plegado en las cadenas de CMC.

Por último, se analizan las cadenas de celulosa constituidas por 5 monómeros, cuyas conformaciones presentan grandes torsiones entre los anillos al compararse con cadenas de CMC con menores unidades; **Figuras 7.8, A14 y A15**. La curvatura es más notable en la parte central, de tal manera que las moléculas obtenidas en fase gas son similares a las obtenidas en medio acuoso por Wang & Somasundaran, utilizando la mecánica molecular. <sup>[62]</sup>

La desviación de planaridad en la celulosa se produce principalmente por las atracciones/repulsiones intermoleculares del grupo carboximetil en los derivados CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0. Además, el ángulo diedro C3-O-(hemiacetal)-C3-O-(hemiacetal) de los anillos A y E (**Figuras 7.8, A14 y A15**) muestra variaciones de 3 - 80° con el siguiente orden IV > VIII > III > II > I > IX > VII > V > X > XI > VI. Por su parte, las estructuras (DS 1.0 y 0.7) con mayores ángulos poseen sustituciones en los anillos A y C y lejanía del grupo carboximetil, debido a efectos repulsivos. Del mismo modo, el ángulo diedro entre los anillos E y J (para los mismos átomos) sigue la tendencia: VII > V > X > II > III > IX > I > XI > VIII > VI > IV, con variación de 10 - 90°, reflejada por la bifurcación del enlace-H (**Tabla A6**) entre UAG, que localiza de forma consecutiva los rotámeros entre los anillos G e I, para los derivados DS 0.7. Asimismo, el desplazamiento vertical causado por los enlaces éter entre anillos genera una mayor torsión o curvatura para los derivados CMC que contienen 5 monómeros. De manera más detallada, la comparación del ángulo diedro generado por el oxígeno puente de los anillos AB, BC, DE y EF muestra el orden: I > II > VIII > I > V > VII > XI > VI > V > III > IX > X, con diferencias de 20 - 60° referido a la celulosa.

Las estructuras del estado basal de los DS 0.5, 0.7 y 1.0 dependen notablemente de la cantidad de enlaces-H; La **Tabla A6** resume las interacciones con valores mayores a 0.1 Å, para los derivados de CMC, en referencia a la celulosa. Concretamente, se producen 43 enlaces-H para el GS de la celulosa que contiene cinco monómeros. Al reemplazar H por CH<sub>2</sub>COOH disminuye las interacciones no covalentes; 11 y 14 enlaces-H son perdidos en estos derivados de CMC con DS 0.5 y 1.0, respectivamente.



**Figura 7.8.** Estructuras optimizadas para cinco monómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.5 (I), 0.7 (II, III) y 1.0 (IV).

De los 9 derivados determinados para el sistema de cinco monómeros con DS 0.7, se contempla el siguiente orden: II (GS) < III (2.3 kcal/mol) < V (14.2 kcal/mol) < VI (19.5 kcal/mol) < VII (22.8 Kcal/mol) < VIII (32.3 kcal/mol) < IX (33.2 kcal/mol) < X (34.1 kcal/mol) < XI (37.2 kcal/mol). Los estados de baja energía son aquellos con mayor cantidad de enlaces-H, bi y trifurcados, originando efectos atractivos entre los anillos de AUG. Cabe

resaltar, que en la **Tabla A6** se muestran enlaces-H bifurcados, donde OH-2 se comporta como donador de protón y el átomo de O-6 (de éter) como aceptor de protón, tienen las variaciones más grandes entre los anillos H-I, D-E y C-D, donde los cambios en las longitudes y ángulos de enlace para H-I son de aproximadamente 0.639 Å y 17.7° (estructura VII, **Tabla A6**), dependientes de la posición del rotámero en el grupo carboximetilo del isómero correspondiente (**Figura A15**). También, se observa la pérdida de direccionalidad del enlace-H para UAG entre los anillos D-E y C-D, estos efectos se deben principalmente al acercamiento del átomo de O ( $sp^2$ , carboxilo) del grupo carboximetilo de los anillos E y D, que genera una nueva interacción bifurcada con el OH-2 (**Figura 7.8** y **A15**), asimismo, los derivados III y V manifiestan los cambios más grandes en este tipo de interacciones. Por su parte, las nuevas formaciones de los enlaces-H en las cadenas con 5 unidades con DS 0.5, 0.7 y 1.0, no exhiben muchos acoplamientos con los grupos carboximetilo. Esta característica conlleva a la pérdida de homogeneidad estructural e inicia la aparición del patrón amorfo en el compuesto.

El contorno del orbital LUMO para la celulosa con 5 monómeros se ubica principalmente en el lado derecho de la cadena, **Figura A16**, que define cualitativamente el sitio reactivo contra moléculas nucleofílicas. Además, los orbitales HOMO y HOMO-1, difieren en 0.17 eV, localizan la distribución de la función de onda en la región izquierda de la cadena, con algunas contribuciones en la parte central dada por el HOMO-2. Estas ubicaciones en la cadena son más apropiadas para las reacciones con moléculas electrofílicas.

Los parámetros estructurales covalentes en los anillos internos no generan cambios significativos entre los derivados de CMC y celulosa. Sin embargo, son los ángulos diedros, distancias y ángulos de las interacciones no covalentes entre anillos las que experimentan cambios significativos. Para las estructuras II a XI, el análisis poblacional NBO revela un aumento de carga negativa, de 0.25e a 0.40e, sobre los átomos de oxígeno de los grupos OH situados en los anillos centrales, en referencia a la estructura I. Este tipo de distribución de carga es consistente con la pérdida de enlaces-H, que disminuye la rigidez en las estructuras. Del mismo modo, el potencial electrostático (isovalor de la densidad de 0.0010 a.u) refleja una alta densidad electrónica en los anillos internos de la cadena de CMC (**Figura A17** a **A20**).

### 7.2.3. Energía cooperativa para celulosa y derivados de CMC

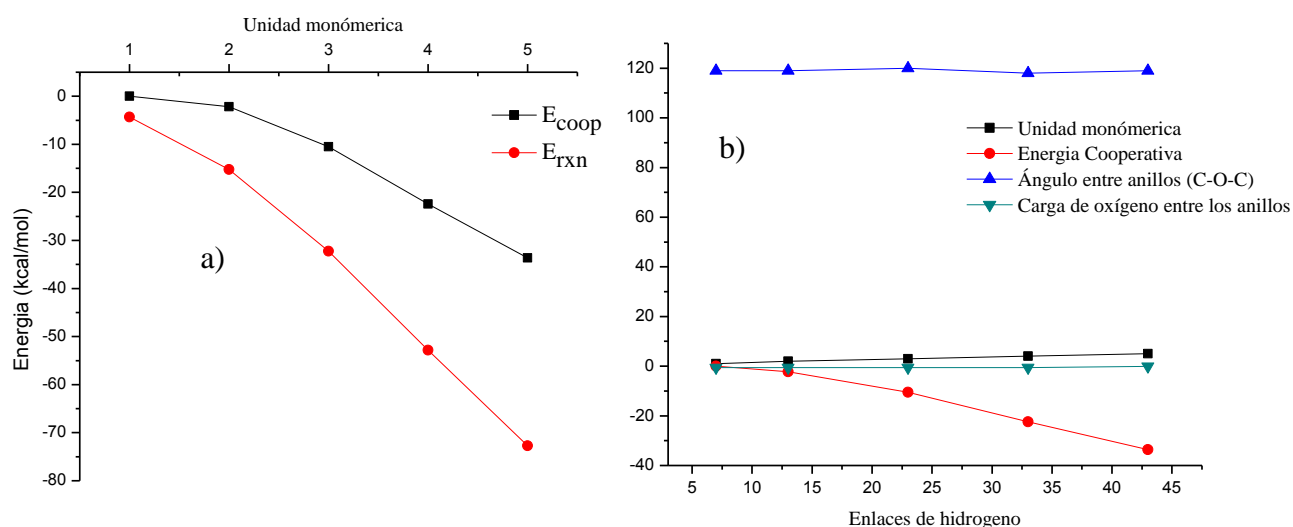
Las cadenas que contienen 2, 3, 4 y 5 cinco monómeros de celulosa se muestran en la Figura A21, donde las interacciones intramoleculares debido a los enlaces de hidrógeno, promueven un ordenamiento homogéneo, similar a las estructuras del alomorfo I<sub>β</sub>.<sup>[140, 145-146]</sup> Asimismo, los resultados energéticos obtenidos para la energía cooperativa, calculado con las ecuaciones 6.1 a 6.3 y reportados en la Tabla A7, revelan que esta variable aumenta con el incremento de monómeros en las cadenas de celulosa (Figura 7.9a, línea negra). Este efecto secundario, producido por enlaces-H múltiples, menores a 3 Å, mejora la estabilización de las cadenas. Efectivamente, la energía cooperativa por enlace-H, aumenta de -0.02, -0.46, -0.68, hasta -0.78 kcal/mol para las cadenas 2, 3, 4 y 5, respectivamente, siendo la red de los enlaces-H ecuatorial-ecuatorial la más contribuyente al efecto cooperativo, de forma similar al encontrado por Deshmukh para redes de enlaces-H en carbohidratos.<sup>[75]</sup> También, en la Figura 3a se muestra la energía de reacción (E<sub>rxn</sub>) para cada monómero, determinada al nivel de teoría B3LYP/6-311+G (d, p), mediante la siguiente ecuación,

$$E_{rxn} = E_T(C_{12}H_{22}O_{11})_n + nE_T(H_2O) - nE_T(C_6H_{12}O_6) \quad (7.1)$$

Donde,  $E_T(C_{12}H_{22}O_{11})_n$ , es la energía total de la cadena que contiene  $n$  monómeros;  $E_T(H_2O)$  y  $E_T(C_6H_{12}O_6)$  son las energías totales de la molécula de agua y glucosa, respectivamente. Al comparar la energía cooperativa y la energía de reacción, Figura 7.9a, se refleja como el efecto cooperativo (debido a múltiples enlaces-H) contribuye aproximadamente al 50% de la estabilización del sistema.

Por su parte, el análisis de población NBO revela pequeños cambios para la carga electrónica de los átomos de oxígeno éter entre anillos (línea verde, Figura 7.9b), con el aumento del tamaño del sistema, de la misma manera, que los ángulos de enlace C-O-C (línea azul, Figura 7.9b). Estas relaciones lineales en las propiedades estructurales y electrónicas son concordantes con la periodicidad de la cadena del polímero. Asimismo, es consistente con la dependencia lineal observada entre la energía cooperativa y el número de enlaces-H (línea roja, Figura 7.9b). De hecho, se encontró un coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) de 0.9784 para estas dos propiedades. Al igual que el número de monómeros y enlaces-H muestran un

coeficiente  $r$  de 0.9988 (línea negra, **Figura 7.9b**). Es decir, el enlace de hidrógeno estipula un papel importante en las propiedades estructurales y energéticas para las cadenas de celulosa.

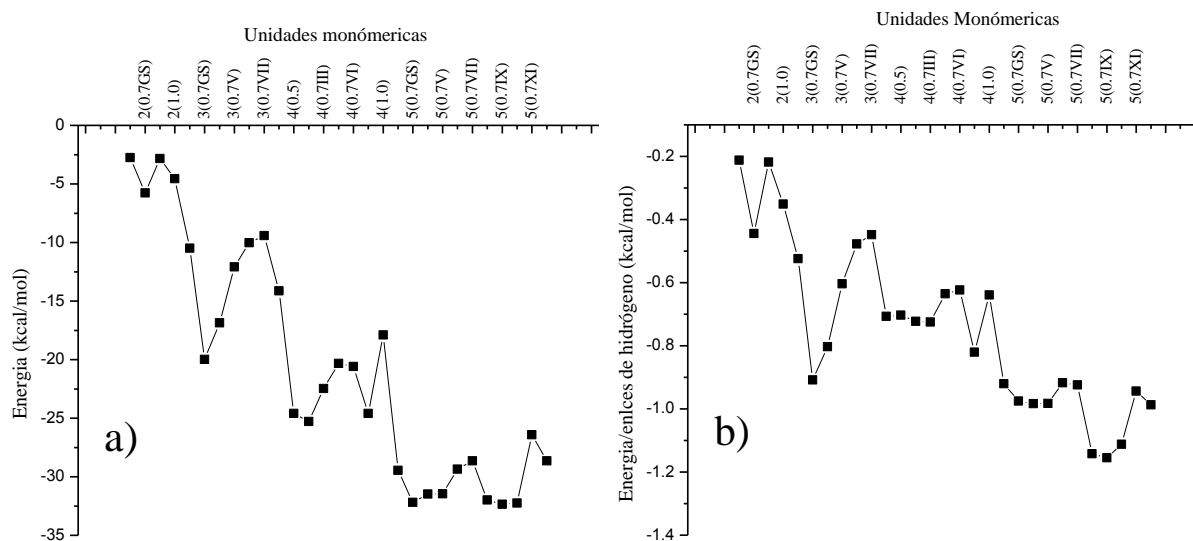


**Figure 7.9.** a) Energía cooperativa y de reacción para monómeros de celulosa de 1 a 5 unidades  
 b) Relación de los enlaces de hidrógeno con el ángulo, cargas, energía cooperativa y unidades de celulosa.

En los derivados de CMC, se usaron las ecuaciones 6.1 a 6.4 para el cálculo de las energías cooperativas, que se muestran en la **Figura 7.10a** y reportan en la **Tabla A8**. Esta propiedad produce grandes fluctuaciones en las cadenas que contienen 2 y 3 monómeros, relacionado con la sensibilidad al cambio en los parámetros estructurales discutidos anteriormente. Sin embargo, variaciones más pequeñas se observan en cadenas de mayor tamaño, 4 y 5, **Figura 7.10a**. Por su parte, los picos de mayor energía corresponden a los derivados con DS 0.5 (2 y 3 unidades), isómeros DS 0.7 (2 y 5 unidades) y DS 1.0 (4 y 5 unidades). Estos máximos dependen del número de enlaces-H, **Tabla A8**. Asimismo, la diferencia de la energía cooperativa disminuye a medida que aumenta el tamaño de la estructura. Esta característica se debe principalmente a la pérdida de enlaces-H en las moléculas más grandes de CMC, siendo coherente con la naturaleza amorfa del compuesto.

Los efectos cooperativos de los enlaces-H son significativos para los derivados de CMC, así mismo como para la celulosa. Al analizar el número de enlaces-H (**Figura 7.10b**) se observa un incremento en la energía promedio, causado por los cambios de las interacciones ecuatorial-euatorial y axial-axial, de la misma manera que propuso Gadre y colaboradores, para las redes

de azúcar. <sup>[75]</sup> No obstante, la tendencia en la **Figura 7.10b**, produce un coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) de 0.818, lo que significa pérdida de la homogeneidad estructural en las redes CMC a través de diversos acoplamientos y direccionalidades del enlace-H. De hecho, para estos sistemas, el enlace-H es un parámetro importante que explica en gran medida las propiedades estructurales y energéticas de la celulosa y los derivados de CMC.



**Figure 7.10.** a) Energía cooperativa para monómeros de CMC de 2 a 5 unidades con DS 0.5, 0.7 (isómeros) y 1.0; b) Energía cooperativa por enlace de hidrógeno para monómeros CMC de 2 a 5 unidades con DS 0.5, 0.7 (isómeros) y 1.0.

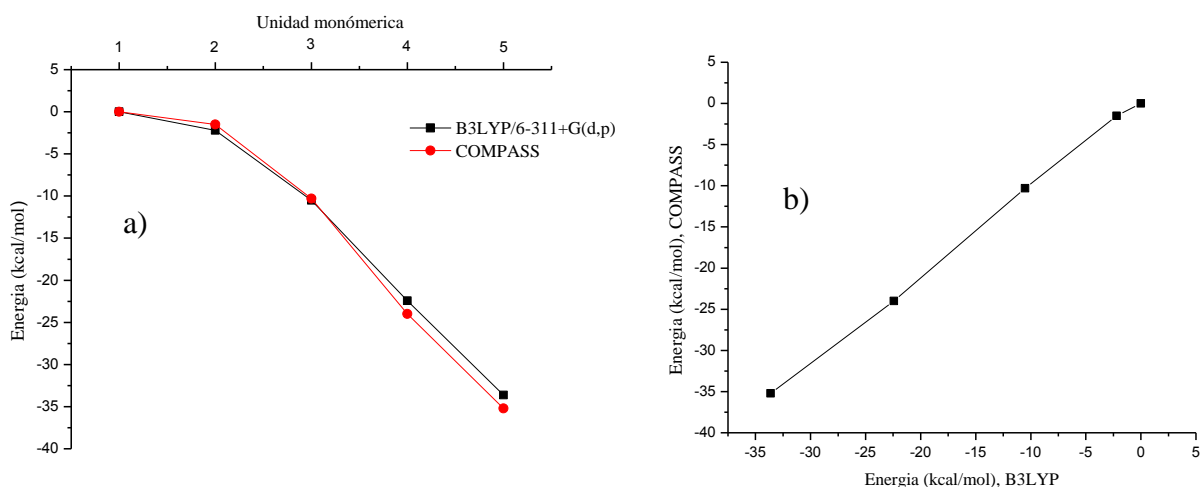
### 7.3. Interacción no covalente entre el derivado de N-fenilmaleimida con la CMC

En esta tercera y última parte del trabajo, se comparó el método de campos de fuerzas de COMPASS con el funcional de la densidad, B3LYP, para los monómeros de celulosa y CMC, luego se determinó el valor de la densidad para los distintos grados de sustitución de la CMC en comparación al valor experimental, y el análisis de la interacción de la cadena de CMC con el derivado de N-fenilmaleimida.



### 7.3.1. Comparación del método de COMPASS con el B3LYP en celulosa y derivados de CMC

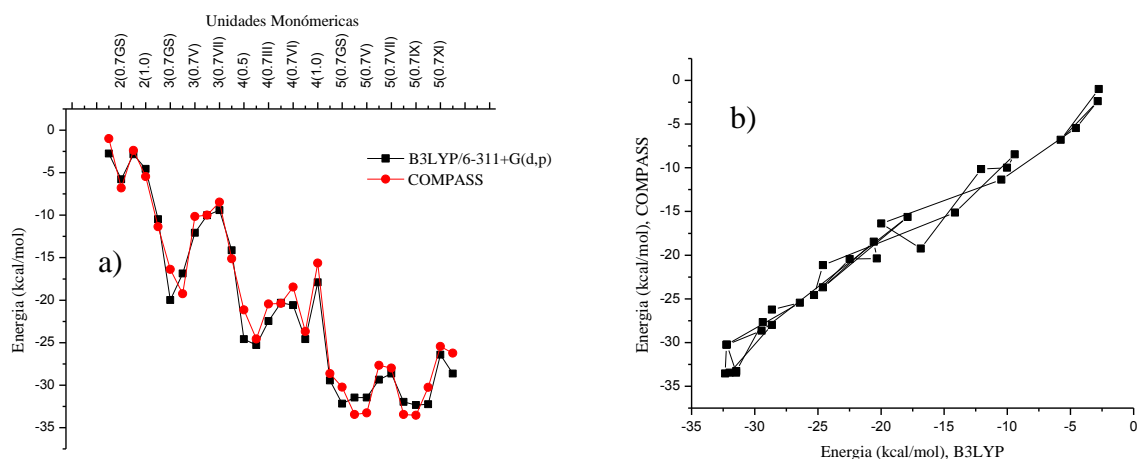
El cálculo de optimización de geometría por el método de COMPASS, fue basado en las moléculas de mínima energía del método B3LYP, donde las conformaciones por ambos métodos presentan similitud estructural. Por ejemplo, las longitudes y ángulos de enlaces covalentes presentaron cambios menores a  $0.02 \text{ \AA}$  y  $3^\circ$ , respectivamente, para todos los sistemas evaluados. Sin embargo, los ángulos diedros enseñan mayores diferencias (entre  $2$  a  $8^\circ$ ), para las rotaciones de los grupos hidroxil, hidroximetil y carboximetil en los derivados correspondientes. Las anteriores variaciones no afectan las propiedades de los enlaces de hidrogeno en las estructuras, recuperado un 90% de las interacciones obtenidas por el método de primeros principios. Estas pérdidas se reflejan en los enlaces-H de direccionalidad débil reportados en las **Tablas A3, A4, A5 y A6**. Además, en la **Figura A22** se muestran algunas estructuras optimizadas por el método de COMPASS para sistemas constituidos por 5 unidades, manifestando los desplazamientos horizontales, verticales y curvaturas indicadas con anterioridad para los derivados de CMC, con respecto a la planaridad de la celulosa, **Figura A22a**.



**Figure 7.11.** a) Energía cooperativa calculada por el método de B3LYP y COMPASS para las cadenas de celulosa; b) Correlación de las energías cooperativas entre los métodos.

De igual manera, se realizó la comparación de los valores energéticos para los dos métodos en base a la energía cooperativa, **Figura 11a**, mostrando un incremento similar para

las cadenas de celulosa. Por su parte, al verificar por el método de mínimos cuadrados la correlación entre los valores de la energía cooperativa, **Figura 11b**, se obtiene un factor de Pearson de 0.9987, con pendiente de 1.067 y desviación estándar de 0.0193. Estos parámetros demuestran que los resultados conseguidos por el campo de fuerza COMPASS están en excelente acuerdo con los resultados logrados por DFT para el incremento de monómeros en celulosa. Además, que el fenómeno cooperativo debido a enlaces-H, se conserva con el método de campos de fuerzas para el posterior crecimiento estructural de los sistemas.

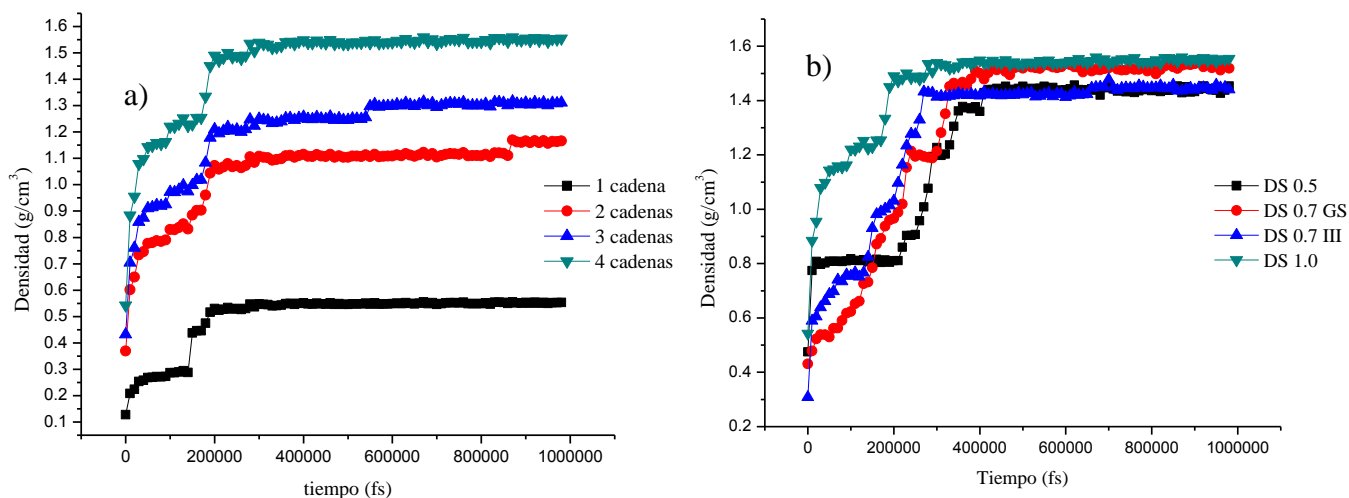


**Figure 7.12.** a) Energía cooperativa calculada por el método de B3LYP y COMPASS para las cadenas de CMC; b) correlación de las energías cooperativas entre los métodos.

Como complemento, se realizó en los derivados de CMC estudiados la comparación de la energía cooperativa por ambos métodos, **Tabla A9**. Los valores graficados, **Figura 12a**, muestran similitud con la tendencia de la curva, no obstante, las variaciones presentadas son generadas por las diferencias geométricas resaltadas con anterioridad, que hacen perdidas y/o formación de nuevas interacciones de enlaces-H. También, al realizar la correlación, **Figura 12b**, de los datos de energía cooperativa se muestra mayor dispersión respecto a los valores de celulosa, disminuyendo el factor de Pearson, 0.9718, y la pendiente, 0.990, con mayor desviación estándar, 0.0318. Sin embargo, el análisis de varianza, ANOVA, muestra un p-valor de 0.001 que expresa al 95% de confianza una correlación significativa entre los valores. Demostrando que en sistemas de CMC con diversos grados de sustitución se puede utilizar el método de COMPASS, que expone de forma asertiva las propiedades estructurales de estos derivados obtenidas por cálculos DFT.

### 7.3.2. Obtención de agregados para cadenas de CMC con 5 monómeros

Para el acoplamiento intermolecular de polímeros supramoleculares, se eligieron las cadenas de mayor tamaño debido a las propiedades estructurales previamente estudiadas. Estas cadenas presentan una curvatura y pérdida de enlaces-H que favorecen el amorfismo en el compuesto. Es así, que partiendo de las estructuras de mínima energía se realizó la dinámica molecular con ensamble NPT, donde el parámetro de ajuste es la densidad experimental, 1.59 g/cm<sup>3</sup> en películas anhidras. Con esta finalidad, se utilizó el derivado de CMC con DS 1.0, mostrando en la **Figura 13a**, que a incrementar las cadenas del compuesto de 1 a 4 hebras, se alcanza un valor de la densidad de 1.55 g/cm<sup>3</sup> y 2.5% de error relativo.



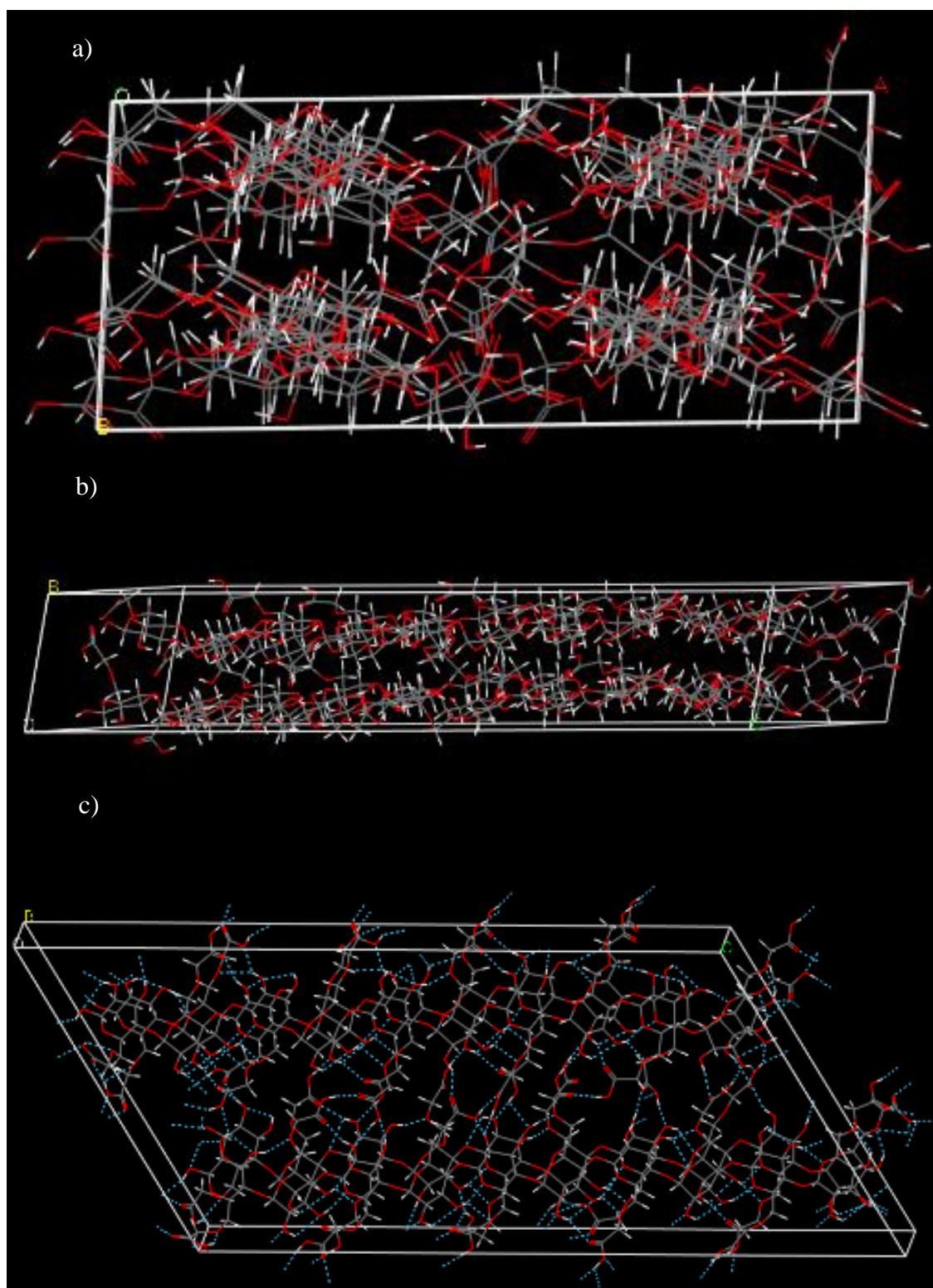
**Figure 7.13.** a) Variación de la densidad con el tiempo para cadenas de CMC con DS 1.0; b) Variación de la densidad con el tiempo para cadenas de CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0.

Luego, se comparó la densidad para los sistemas DS 0.5, DS 0.7 GS y DS 0.7 III, con las mismas condiciones iniciales de parámetros de celda,  $a = 48.7 \text{ \AA}$ ,  $b = 31.7 \text{ \AA}$ ,  $c = 17.6 \text{ \AA}$ ;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ , como lo enseña la **Figura 13b**. El cambio de la densidad con el tiempo revela similitud en el perfil de la curva con los diversos grados de sustitución. No obstante, la CMC con DS 1.0 (línea verde, **Figura 13b**) concibe el máximo valor de la densidad, seguido con CMC DS 0.7 GS (1.52 g/cm<sup>3</sup>) y siendo la CMC DS 0.7 III el valor más bajo (1.44 g/cm<sup>3</sup>), cercano al de la DS 0.5 (1.45 g/cm<sup>3</sup>). En efecto, las diferencias en la densidad son resaltadas

por la contribución del término de no enlace en la energía total, donde las interacciones atractivas favorecen energéticamente al derivado con DS 1.0. Por su parte, la celda sufre contracción para favorecer el acoplamiento de cadenas, mostrando disminución en 0.578 Å, 15.092 Å y 5.992 Å, para los lados a, b y c, respectivamente. Siendo el lado b al que corresponde el mayor tiempo para estabilizar la longitud, **Figura A23a**. Lo mismo, sucede con los ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  que decrecen en menor proporción, a diferencia del ángulo  $\gamma$  que reporta un incremento, este parámetro no exhibe fuertes cambios como los lados, pero se estabiliza en un tiempo similar de 200 ps, **Figura A23b**.

La **Figura 7.14**, enseña la formación de los agregados de CMC constituidos por 4 cadenas, para la densidad previamente indicada. Las estructuras se acercan por interacciones de no enlace vía electrostáticas, enlaces de hidrogeno y de Van der Waals, que generan longitudes de acoplamiento menores a 2.5 Å en promedio. De hecho, esta formación se estabiliza luego de 800 ps, línea roja y azul en **Figura A23**, mostrando un equilibrio en el sistema que favorece las interacciones atractivas más que las repulsivas. Por su parte, este término de no enlace contribuye en alto porcentaje a la estabilización del agregado, **Figura A23**. Igualmente, sucede con el término de acoplamiento cruzado que aporta de forma significativa a la energía total del sistema, estabilizándose en un tiempo cercano a 900 ps (línea fucsia, **Figura A23**). Para tal efecto, las componentes que más influyen en la estabilización del agregado, forman la siguiente tendencia: ángulo-ángulo de torsión > ángulo de torsión-enlace > ángulo-ángulo > ángulo-enlace > enlace-enlace. El anterior orden se debe a la sensibilidad de los movimientos del grupo carboximetil e hidroxilos en las cadenas de CMC. Sin embargo, los parámetros covalentes sufren pocas variaciones, reflejado en el término de valencia donde la energía permanece constante con respecto al tiempo, línea verde en la **Figura A23**. En consecuencia, se observa como la energía total se estabiliza cerca de los 800 ps debida a efectos en los términos de no enlace y acoplamiento cruzado.

Por otra parte, los agregados formados presentan alta aleatoriedad, poco espacio entre moléculas y gran cantidad de interacciones de enlaces-H, que comprenden los acoplamientos de las 4 cadenas de CMC en el sistema, **Figura 7.14**.



**Figure 7.14.** Formación de agregados con 4 cadenas de CMC DS 1.0, a) vista frontal; b) vista lateral, y c) vista lateral con enlaces-H.

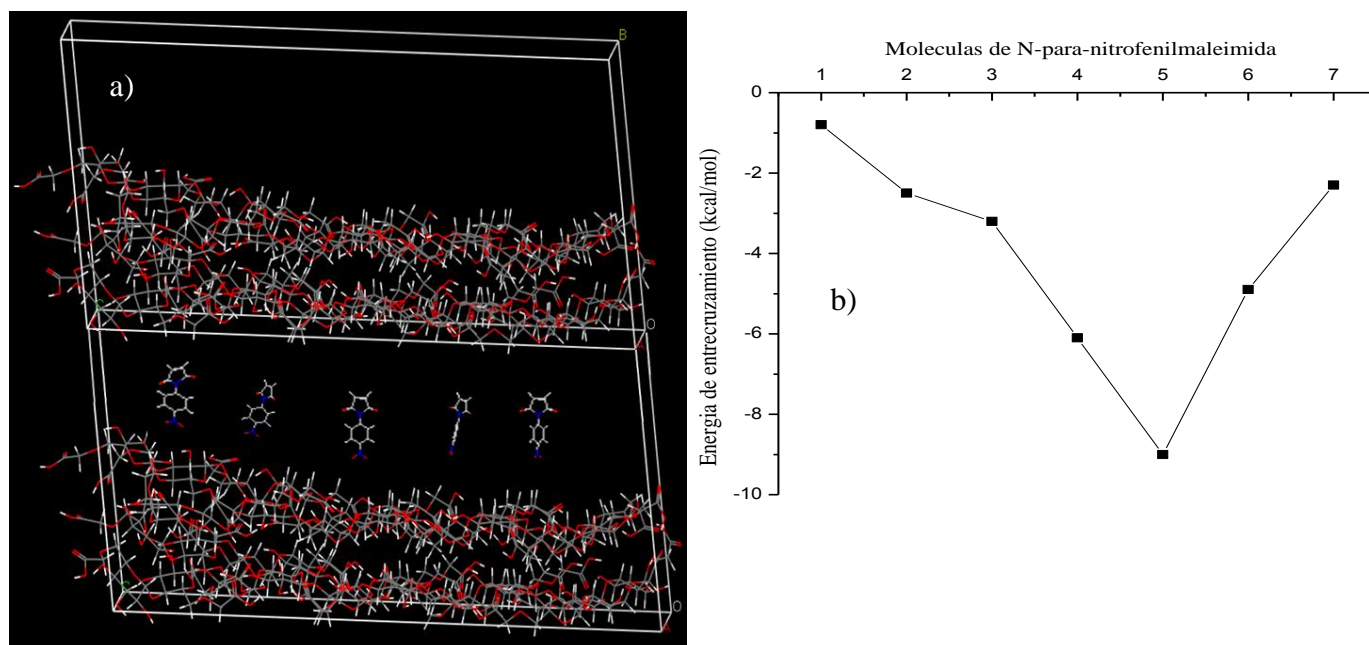
### 7.3.3. Formación de las interacciones supramoleculares de la cadena de CMC DS 1.0 con el derivado de N-fenilmaleimida

Para la formación de la interacción supramolecular de las dos especies, se eligieron la CMC con DS 1.0, constituida por 5 monómeros y la N-*para*-nitrofenilmaleimida. El derivado fenilmaleimidico fue seleccionado por tener las mejores propiedades electrofílicas del grupo estudiado, **Tabla 7.3**. Al respecto, se busca crear un acoplamiento de una molécula nucleófila, CMC, con otra electrófila, *para*-NFM.

La interacción de los sistemas se evaluó por dinámica molecular con ensamble NVT, utilizando la celda con valor de densidad de 1.55 g/cm<sup>3</sup>, obtenida para la CMC. Para ello, se inició con la expansión de la celda aumentando los lados: a (48.56 a 49.56 Å), b (16.60 a 25.14 Å), y c (12.00 a 20.00 Å), creando una densidad de 0.73 g/cm<sup>3</sup>. El espacio elegido corresponde a la distancia aproximada entre los hidrógenos del anillo de maleimida y el grupo nitro en la *para*-NFM. En este sentido, se duplico la celda para obtener condiciones periódicas en los extremos de la red, ubicando la N-*para*-nitrofenilmaleimida de forma paralela a las cadenas del éter de celulosa, **Figura A24**. Al respecto, se observa que la molécula de *para*-NFM, no entra en las cadenas de CMC, debido a la interconexiones de enlaces de hidrogeno que presentan los derivados de celulosa, **Figura 7.14**. No obstante, se genera un acoplamiento débil con los grupos OH en una misma cadena o entre cadenas de CMC, logrando una diferencia de energía con respecto a los sistemas aislados de -1.0 kcal/mol, para este último. La orientación de la *para*-NFM en el agregado de CMC no favorece la formación supramolecular esperada por las especies.

A partir de los resultados anteriores, se modificó la orientación de la N-*para*-nitrofenilmaleimida, de forma perpendicular a las cadenas de CMC, **Figura 15a**, mostrando un mejor acoplamiento entre los dos especies. En este aspecto, las interacciones entre las moléculas está dado por acoplamientos supramoleculares del tipo ABBA, donde el primer A, corresponden a los átomos de oxígeno de los grupos hidroxil libres en las posiciones 2 y 3; el ultimo A está dado por los hidrógenos de los grupos OH en las mismas posiciones. Por su parte, la segunda B, indica los H del anillo de maleimida que son sitios preferibles para ataques nucleofilicos, y el tercer B, corresponde a los átomos de oxígenos del grupo nitro que generan un acoplamiento con los hidrógenos de la CMC, **Figura A25**. Asimismo, se observa que las

contribuciones de los términos de no enlace y en menor proporción el término cruzado, favorecen la energía de interacción en estas especies.



**Figura 7.15.** a) Interacciones de la N-*para*-nitrofenilmaleimida con agregados de CMC, y b) energía de entrecruzamiento no covalente para la adición de moléculas de N-*para*-NFM.

Por último, se determinó la variación de la energía con respecto al número de moléculas para el acoplamiento de estos sistemas, como se observa en la **Figura 15a y b**. Donde, la energía de entrecruzamiento no covalente (energía del sistema con interacción menos de los sistemas aislados), exhibe interacciones favorables de 1 a 5 unidades para el derivado fenilmaleimidico, **Figura 15b**. Este último punto es el acoplamiento más favorable cuyo valor de energía es de 9 kcal/mol. Para tal efecto, se adiciono moléculas de forma aleatoria entre los agregados, que minimizan la repulsión de las N-*para*-NFM. No obstante, en diversos casos se manifestaron alejamiento de las moléculas de maleimidias por repulsiones entre las mismas estructuras o con el grupo carboximetilo. Cabe resaltar que al ir disminuyendo la energía se observaba una pequeña torsión entre los anillos de maleimida y fenilo, que benefician la interacción en distintos sitios. Además, las posiciones laterales presentan mayor acercamiento entre las UAG y N-*para*-NFM, con distancias entre 2.2 y 2.8 Å. En las posiciones medias, la distancia incrementaba hasta 3.3 Å. Sin embargo, se evidencia disminución de la energía cuando se

agregan 6 moléculas, debido a la preferencia de efectos repulsivos más que atractivos en las orientaciones de la N-*para*-fenilmaleimida, **Figura 15b**. De hecho, este aumento de energía se observa en el término de no enlace del sistema. Por lo tanto, se observa que la orientación perpendicular favorece la formación vía enlace de hidrogeno con direccionalidad media o débil de la interacción supramolecular entre estos dos compuestos.



## 8. Conclusiones

- Se determinó que el método B3LYP/6-311+G(d,p) es capaz de describir apropiadamente las propiedades electrónicas, estructurales y energéticas de los derivados de N-fenilmaleimidias. Además, se encontró que el ángulo de torsión entre los anillos maleimida y fenilo, está relacionado con las propiedades de las arilmaleimidias, generando el mayor efecto en la posición orto. Por su parte, se evidenció que los efectos de transferencia de carga e impedimento estérico reflejan la siguiente tendencia con respecto al ángulo de torsión, en correspondencia a la posición del sustituyente, *orto* > *meta* > *para*, y estado electrónico, neutros > aniones > cationes.
- También se estableció que la absorción de carga en los derivados de N-fenilmaleimida se ubica en el anillo de maleimida, en contraste, la pérdida electrónica es centrada en el anillo aromático. Asimismo, los descriptores de reactividad global revelaron que los grupos electroattractores en posiciones *para* presentan mayor facilidad para ser electrófilos, de forma contraria, los electrodonadores en la misma posición expusieron mejores propiedades para comportarse como nucleófilos, siendo la N-*para*-nitrofenilmaleimida la molécula con el mayor carácter electrofilico. Igualmente, el descriptor de reactividad local corroboró que el enlace C=C del anillo de maleimida es el sitio más favorable para ataques nucleófilicos.
- En los monómeros de celulosa y CMC de 1 a 5 unidades con diversos grados de sustitución, el funcional B3LYP/6-311+G(d,p) describió apropiadamente las propiedades estructurales, electrónicas y energéticas de estos sistemas. De igual manera, se reveló que el enlace-H es un parámetro geométrico importante, que permite caracterizar la diversidad de las estructuras así como las propiedades energéticas y electrónicas, siendo sensible al tamaño y composición del sistema. Por otra parte, la bifurcación, pérdida y tipo de direccionalidad de los enlaces-H, producen la falta de homogeneidad estructural con el incremento del tamaño,

e inicia la aparición de patrones amorfos en el compuesto de CMC. En cuanto al efecto cooperativo se determinó que el aumento de la energía está asociado con interacciones intermoleculares eficaces entre las moléculas de CMC que imponen la estabilidad estructural del compuesto.

- Finalmente, se obtuvo el acoplamiento vía enlace de hidrogeno entre la CMC DS 1.0, y la N-*para*-nitrofenilmaleimida, donde los términos de no enlace y acoplamiento cruzado son los que más favorecen dicha interacción. De igual manera, por dinámica molecular con ensamble NPT utilizando el campo de fuerzas de COMPASS (que describió la densidad experimental de la CMC con error del 2.5%) se observó que el número de estructuras favorables para la interacción entre moléculas es de 5 unidades de *para*-NFM, de forma perpendicular a la cadena de CMC, lo que genera la formación del nuevo agregado molecular.

## 9. Bibliografía

- [1]. Hargreaves, M. K., Pritchard, J. G., & Dave, H. R. Cyclic carboxylic monoimides, *Chem. Rev.* 1970, 70 (4), 439-469. DOI: 10.1021/cr60266a001
- [2]. Miller, C. W., Hoyle, C. E., Valente, E. J., Zubkowski, J. D., & Jönsson, E. S. N-Arylmaleimide derivatives, *J. Chem. Crystallogr.* 2000, 30 (9), 563-571. DOI: 10.1023/A:1011345925270
- [3]. Clark, S. C., Hill, D. J. T., Hoyle, C. E., Jönsson, S., Miller, C. W., & Shao, L. Y. N-Substituent effect of maleimides on acrylate polymerization initiated by three-component systems, *Polym. Int.* 2003, 52 (11), 1701-1710. DOI: 10.1002/pi.1296
- [4]. Bob A. Howell, Jin Zhang, Thermal degradation of vinylidene chloride/vinyl chloride copolymers in the presence of N-substituted maleimides, *J. Therm. Anal. Calorim.* 2006, 83 (1), 83-86, <http://dx.doi.org/10.1007/s10973-005-7254-y>
- [5]. Tomohiro, Y., Yukiko, O., Arata, O., Hisashi, K., & Masayoshi, W. Alternating copolymer based on sulfonamide-substituted phenylmaleimide and vinyl monomers as polymer electrolyte membrane, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2013, 51, 2233-2242. DOI: 10.1002/pola.26606
- [6]. Wang, Y., Chen, Q., Liang, H., & Lu, J. Conventional and RAFT radical copolymerizations of b-pinene with N-substituted maleimides, *Polym. Int.* 2007, 56 (12), 1514-1520. DOI: 10.1002/pi.2295
- [7]. Erceg, A., Vukovic, R., Bogdanic, G., & Fles, D. Free radical-initiated copolymerization of 2, 6-dichlorostyrene with maleimide, N-methylmaleimide, and Nphenylmaleimide, *J. Macromol. Sci. Part A.* 2000, 37 (5), 513-524. DOI: 10.1081/MA-100101107
- [8]. Liu, G., Li, X., Zhang, L., Qu, X., Liu, P., Yang, L., & Gao, J. Thermal analysis of solution copolymers of styrene with N-phenylmaleimide, *J. Appl. Polym. Sci.* 2002, 83, 417-422. DOI: 10.1002/app.10065

- [9]. Batueva, T. D., Gorbunova, M. N., & Scherban, M. G. Sorption properties of polymers based on N-Substituted maleimides, *J. Appl. Polym. Sci.* 2013, 129 (4), 1978-1983, DOI: 10.1002/app.38913
- [10]. Krishnamoorthy, S. Haria, M., Fortier-McGill, B., Mazumder, J., Robinson, E., Xia, Y., Burke, N., & Stöver, H. High tg microspheres by dispersion copolymerization of N-Phenylmaleimide with styrenic or alkyl vinyl ether monomers, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2011, 49 (1), 192-202. DOI: 10.1002/pola.24440
- [11]. Chenyang, Z., Jianting, D., Suming, L., & Zhongyong, F. Synthesis and characterization of heat-resistant N-Phenylmaleimide-Styrene-Maleic anhydride copolymers and application in acrylonitrile-butadiene-styrene resin, *J. Appl. Polym. Sci.* 2012, 126 (1), 169-178. DOI: 10.1002/app.36544
- [12]. Jianting, D., Chenyang, Z., Zaishang, T., Suming, L., & Zhongyong, F. Structure and properties of heat-resistant ABS resins innovated by NSM random copolymer, *Polym. Compos.* 2013, 34 (6), 920-928. DOI: 10.1002/pc.22498
- [13]. Hannoda, Y., Akasaka, Y., & Shibata, M. Bio-based thermosetting bismaleimide resins using cardanyl linolenate and allyl cardanyl ether, *React. Funct. Polym.* 2015, 97, 96-104. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2015.10.014
- [14]. Vladimir, D., Kiselev, I., Shakirova, I., Kornilov, D. A., Kashaeva, H. A., Potapova, L. N., & Konovalov, A. I. Homo-Diels-Alder reaction of a very inactive diene, bicyclo[2,2,1]hepta-2,5-diene, with the most active dienophile, 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione. Solvent, temperature, and high pressure influence on the reaction rate, *J. Phys. Org. Chem.* 2013, 26 (1), 47-53. DOI: 10.1002/poc.3054
- [15]. Sanap, K. K., Kulkarni, R. S., & Samant, S. D. Investigation of diels-alder reaction of 7-Substituted 4-Styrylcoumarins with symmetrical dienophiles leading to 3, 4-Annulated coumarins, *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 2013, 50 (3), 713-719. DOI: 10.1002/jhet.1502
- [16]. Tsypysheva, I., Borisevich, S., Lobov, A., Kovalskaya, A., Shamukaev, V., Safiullin, R., & Khursan, S. L. Inversion of diastereoselectivity under high pressure conditions: diels-alder reactions of 12-N-substituted derivatives of (-)-cytisine with N-phenylmaleimide, *Tetrahedron Asymmetry.* 2015, 26 (14), 732-737. DOI: 10.1016/j.tetasy.2015.06.005

- [17]. Noland, W. E., Lanzatella, N. P., Dickson, R. R., Messner, M. E., & Nguyen, H. H. Access to indoles via dielsalder reactions of 5-Methylthio-2-vinylpyrroles with maleimides, *J. Heterocycl. Chem.* 2013, 50 (4), 795-808. DOI: 10.1002/jhet.1571
- [18]. Hingane, D. G., Goswami, S. K., Puranik, V. & Kusurkar, R. S. Regio- and stereoselective synthesis of new substituted tetrahydrocarbazoles and carbazoles using dielsalder reactions, *Synth. Commun.* 2012, 42 (12), 1786-1795. DOI: 10.1080/00397911.2010.544440
- [19]. Engel, T., & Kickelbick, G. Thermoreversible reactions on inorganic nanoparticle surfaces: diels-Alder reactions on sterically crowded surfaces, *Chem. Mater.* 2013, 25 (3), 149-157. DOI: 10.1021/cm303049k
- [20]. Lopez, S. N., Castelli, M. V., de Campos, F., Corr ea, R., Filho, V. C., Yunes, R. A., Zamora, M. A., Enriz, R. D. Ribas, J. C. Furl an, R. L. E., & Zacchino, S. A. In vitro antifungal properties, structure-activity relationships and studies on the mode of action of NPhenyl, N-Aryl, N-Phenylalkyl maleimides and related compounds, *Arzneimittelforsch. Drug. Res.* 2005, 55 (2), 123-132. DOI: 10.1055/s-0031-1296833
- [21]. Sortino, M., Filho, V. C., Corr ea, R., Zacchino, S. N-Phenyl and N-phenylalkyl-maleimides acting against *Candida* spp.: time-to-kill, stability, interaction with maleamic acids, *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16 (1), 560-568. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.08.030
- [22]. Chen, Y. J., Sheng, W. Y., Huang, P. R., & Wang, T. C. V. Potent inhibition of human telomerase by U-73122. *J. Biomed. Sci.* 2006, 13 (5), 667-674. DOI: 10.1007/s11373-006-9100-z
- [23]. Huang, P. R., Yeh, Y. M., Pao, C. C., Chen, C. Y., & Wang, T. C. V. N-(1-Pyrenyl) maleimide inhibits telomerase activity in a cell free system and induces apoptosis in Jurkat cells, *Mol. Biol. Rep.* 2012, 39 (9), 8899-8905. DOI: 10.1007/s11033-012-1757-y
- [24]. Parker, S. F. Vibrational spectroscopy of N-phenylmaleimide, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2006, 63 (3), 544-549. DOI: 10.1016/j.saa.2005.06.001
- [25]. Karabacak, M., Coruh, A., & Kurt, M. FT-IR, FT-Raman, NMR spectra, and molecular structure investigation of 2, 3-dibromo-N-methylmaleimide: a combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 2008, 892 (1-3), 125-131. DOI: 10.1016/j.molstruc.2008.05.014

- [26]. Tai, C. K., Lin, Y. J., Yeh, P. L., Tzeng, Y. R., Chou, Y. M., & Wang, B. C. Effects of substituent and solvent on the structure and spectral properties of maleimide derivatives, *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* 2008, 860, 58-63. DOI: 10.1016/j.theochem.2008.03.012
- [27]. Moreno-Fuquen, R., Tenorio, J. C., Ellena, J., De Simone, C. A., & Ribeiro, L. 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoic acid: Xray and DFT calculated, *Acta Crystallogr.* 2011, Sect. C, 67-70. DOI: 10.1107/S0108270111002265
- [28]. Miller, C. W., Hoyle, C. E., Valente, E. J., Magers, D., Jonsson, H. E. J. Inter-ring torsions in N-Phenylmaleimide and its o-haloderivatives: an experimental and computational study, *J. Phys. Chem. A.* 1999, 103 (32), 6406-6412. DOI: 10.1021/jp9905474
- [29]. Mao M., England J., & Turner S. Alternating stilbene copolymers with negative birefringence, *Polymer.* 2011, 52 (20), 4498-4502. DOI: 10.1016/j.polymer.2011.08.009
- [30]. Vidonne, A., & Philp, D. Integrating replication processes with mechanically interlocked molecular architectures, *Tetrahedron.* 2008, 64 (36), 8464-8475. DOI: 10.1016/j.tet.2008.05.049
- [31]. Peláez, W., & Pinho e Melo, T. Synthesis and thermal reactivity of 3-benzyl-7-trifluoromethyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazole-2,2-dioxide, *Tetrahedron.* 2013, 69 (18), 3646-3655. DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.017
- [32]. Avila, A. Chinchilla, R., Gómez-Bengoa, E., Nájera, C. Enantioselective Michael addition of aldehydes to maleimides organocatalysed by chiral 1, 2-diamines: an experimental and theoretical study, *Tetrahedron Asymmetry.* 2013, 24 (23), 1531-1535. DOI: 10.1016/j.tetasy.2013.10.001
- [33]. Hamerton, I., Howlin, B., Jewell, S., & Patel, P. Studying the co-reaction of propenyl-substituted cyanate ester-bismaleimide blends using model compounds, *React. Funct. Polym.* 2012, 72 (4), 279-286. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2012.02.005
- [34]. Yan, L. H., Skiredj, A., Dory, Y., Delpech, B., & Poupon, E. 5-Aminopenta-2,4-dienals: synthesis, activation towards nucleophiles, molecular modeling and biosynthetic implications in relation to the manzamine alkaloids, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 23, 4973-4984. DOI: 10.1002/ejoc.201402331
- [35]. Su, Z., & Kyung, C. Trienamine catalysis for asymmetric DielsAlder reactions of 2,4-dienones: a theoretical investigation, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 6313-6324. DOI: 10.1039/C5OB00797F

- [36]. Borisevich, S., Kovalskaya, A., Tsypysheva, I., & Khursan, S. Thermodynamically controlled Diels-Alder reaction of 12-N-methylcytosine: a DFT study, *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*. 2014, 13 (6), 1450048. DOI: 10.1142/S0219633614500485
- [37]. Zhengwei, S., Wenkel, L., Jingdong, L., Su, H., Brent, M., Xiaosong, L., Todd, R., Bruce, A., & Alex, K.Y. Tuning the kinetics and energetics of Diels-Alder cycloaddition reactions to improve poling efficiency and thermal stability of high-temperature cross-linked electro-optic polymers. 2010, 22 (19), 5601-5608. DOI: 10.1021/cm101815b
- [38]. Wu, J., Wang, Y., & Shen, Y. Molecular docking and QSAR analysis on maleimide derivatives selective inhibition against human monoglyceride lipase based on various modeling methods and conformations, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2014, 131 (15), 22-30. DOI: 10.1016/j.chemolab.2013.11.011
- [39]. Sortino, M., Garibotto, F., Cechinel Filho, V., Gupta, M., Enriz, R., & Zacchino, S. Antifungal, cytotoxic and SAR studies of a series of N-alkyl, N-aryl and N-alkylphenyl-1,4-pyrrolediones and related compounds, *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19 (9), 2823-2834. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.03.038
- [40]. Correa-Basurto, J., Bello, M., Rosales-Hernández, M. C., Hernández-Rodríguez, M., Nicolás-Vázquez, I., Rojo-Domínguez, A., Trujillo-Ferrara, René Miranda, J. G., & Flores-Sandoval, C. A. QSAR, docking, dynamic simulation and quantum mechanics studies to explore the recognition properties of cholinesterase binding sites, *Chem. Biol. Interact.* 2014, 209 (25), 1-13. DOI: 10.1016/j.cbi.2013.12.001
- [41]. Dhar, N. Novel Cellulose Nanoparticles for Potential Cosmetic and Pharmaceutical Applications. [Trabajo de Maestría]. [Ontario, Canadá]: University of Waterloo. 2010. Pag. 16-17. <http://hdl.handle.net/10012/5502>
- [42]. Joshi, G., Naithani, S., Varshney, V. K., Bisht, S. S., Rana, V., & Gupta, P. K. Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose from office waste paper: A greener approach towards waste management, *Waste Management*. 2014, 38, 33-40. DOI: 10.1016/j.wasman.2014.11.015
- [43]. Candido, R. G., & Gonçalves, A. R. Synthesis of cellulose acetate and carboxymethylcellulose from sugarcane straw, *Carbohydrate Polymers*. 2016, 152, 679-686, DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.07.071

- [44]. Saputra, A. H., Qadhayna, L., Pitaloka, A. B. Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose (CMC) from water hyacinth using ethanol–isobutyl alcohol mixture as the solvents, *Int. J. Chem. Eng. Appl.* 2014, 5, 36–40. DOI: 10.7763/IJCEA.2014.V5.347
- [45]. Oun, A. A., & Rhim, J. W. Preparation and characterization of sodium carboxymethyl cellulose/cotton linter cellulose nanofibril composite films, *Carbohydrate Polymers*. 2015, 127, 101-109. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.03.073
- [46]. Ghanbarzadeh B., & Almasi, H. Physical properties of edible emulsified films based on carboxymethyl cellulose and oleic acid, *International Journal of Biological Macromolecules*. 2011, 48 (1), 44-49. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2010.09.014
- [47]. Almasi, H., Ghanbarzadeh, B., & Entezami, A. A. Physicochemical properties of starch–CMC–nanoclay biodegradable films, *International Journal of Biological Macromolecules*. 2010, 46 (1), 1-5. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2009.10.001
- [48]. Li, Y., Shoemaker, C. F., Ma, J., Shen, X., & Zhong, F. Paste viscosity of rice starches of different amylose content and carboxymethyl cellulose formed by dry heating and the physical properties of their films. *Food Chemistry*. 2008, 109, 616–623. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.01.023
- [49]. Toğrul, H., & Arslan, N. Extending shelf-life of peach and pear by using CMC from sugar beet pulp cellulose as a hydrophilic polymer in emulsions, *Food Hydrocolloids*. 2004, 18 (2), 215-226. DOI: 10.1016/S0268-005X(03)00066-3
- [50]. Tongdeesontorn, W. Mauer, L. J., Wongruong, S., Sriburi, P., & Rachtanapun, P. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films, *Chemistry Central Journal*. 2011, 5:6, DOI: 10.1186/1752-153X-5-6
- [51]. da Silva, M. T. P., Carvalho, J. C., Castella, P. S. B., & Braga, T. P. Carboxymethylcellulose template synthesis of porous aluminium oxide from hybrid spheres: influence of the degree of substitution and polymerization, *J Porous Mater*. 2016, 23, 811–822. DOI 10.1007/s10934-016-0136-9
- [52]. Hebeish, A. A., El-Rafie, M. H., Abdel-Mohdy, F. A., Abdel-Halim, E. S. & Emam, H. E. Carboxymethyl cellulose for green synthesis and stabilization of silver nanoparticles, *Carbohydrate Polymers*. 2010, 82 (3): 933-941. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.06.020



- [53]. Li, Z., Wang, Y., Pei, Y., Xiong, W., Wei, X., Li, B., & Li, J. Effect of substitution degree on carboxymethylcellulose interaction with lysozyme, *Food Hydrocolloids*. 2017, 62, 222-229. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2016.07.020
- [54]. Shakun, M., Heinze, T. Radke, W. Determination of the DS distribution of non-degraded sodium carboxymethyl cellulose by gradient chromatography, *Carbohydrate Polymers*. 2013, 98 (1), 943-950. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.06.066
- [55]. Heinze, T. Erler, U., Nehls, I., & Klemm, D. Determination of the substituent pattern of heterogeneously and homogeneously synthesized carboxymethyl cellulose by using high-performance liquid chromatography, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*. 1994, 215, 93-106. DOI: 10.1002/apmc.1994.052150108
- [56]. Ramos, L. A., Frollini, E., & Heinze, Th. Carboxymethylation of cellulose in the new solvent dimethyl sulfoxide/tetrabutylammonium fluoride, *Carbohydrate Polymers*. 2005, 60 (2), 259-267. DOI: 10.1016/j.carbpol.2005.01.010
- [57]. Heinze, T. Carboxymethyl ethers of cellulose and starch - A review. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2005, 3, 13-29
- [58]. Kono, H., Oshima, K., Hashimoto, H., Shimizu, Y., & Tajima, K. NMR characterization of sodium carboxymethyl cellulose: Substituent distribution and mole fraction of monomers in the polymer chains, *Carbohydrate Polymers*. 2016, 146, 1-9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.021
- [59]. Kono, H., Oshima, K., Hashimoto, H., Shimizu, Y., & Tajima, K. NMR characterization of sodium carboxymethyl cellulose 2: Chemical shift assignment and conformation analysis of substituent groups, *Carbohydrate Polymers*. 2016, 150, 241-249. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.05.003
- [60]. Li, W., Sun, B., & Wu, P. Study on hydrogen bonds of carboxymethyl cellulose sodium film with two-dimensional correlation infrared spectroscopy, *Carbohydrate Polymers*. 2016, 78 (3), 454-461. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.05.002
- [61]. Yang, X. H., & Zhu, W. L. Viscosity properties of sodium carboxymethylcellulose solutions, *Cellulose*. 2007, 14, 409-417. DOI: 10.1007/s10570-007-9137-9
- [62]. Wang, J., & Somasundaran, P. Adsorption and conformation of carboxymethyl cellulose at solid-liquid interfaces using spectroscopic, AFM and allied techniques, *Journal of Colloid and Interface Science*. 2005, 291 (1), 75-83. DOI: 10.1016/j.jcis.2005.04.095.

- [63]. Ngwuluka, N. C., Choonara, Y. E., Kumar, P., Modi, G., Toit, L. C., & Pillay, V. A. Hybrid Methacrylate-Sodium Carboxymethylcellulose Interpolyelectrolyte Complex: Rheometry and in Silico Disposition for Controlled Drug Release, *Materials*. 2013, 6, 4284-4308. DOI: 10.3390/ma6104284
- [64]. Ngwuluka, N. C., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., Khan, R. A., & Pillay, V. A novel pH-responsive interpolyelectrolyte hydrogel complex for the oral delivery of levodopa. Part I. IPEC modeling and synthesis, *J Biomed Mater Res Part A*. 2015, 103A, 1077–1084. DOI: 10.1002/jbm.a.35259
- [65]. Li, W., Sun, S., Yu, Q., & Wu, P. Controlling the Morphology of BaCO<sub>3</sub> Aggregates by Carboxymethyl Cellulose through Polymer Induced Needle-Stacking Self-Assembly, *Crystal Growth & Design*. 2010, 10 (6), 2685-2692. DOI: 10.1021/cg100159k
- [66]. Shen, D., Li, Wei, Xu, S., & Wu, P. Fabrication of BaCO<sub>3</sub> sheaves tailored by carboxymethyl cellulose under compressed CO<sub>2</sub>, *Journal of Crystal Growth*. 2012, 353 (1), 101-107. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2012.05.019.
- [67]. Casalegno, M., Castiglione, F., Passarello, M., Mele, A., Passerini, S., & Raos, G. Association and Diffusion of Li<sup>+</sup> in Carboxymethylcellulose Solutions for Environmentally Friendly Li-ion Batteries, *ChemSusChem*. 2016, 9 (14), 1804-1813. DOI: 10.1002/cssc.201600160.
- [68]. Odian, G. *Principles of Polymerization*, 4 edition, John Wiley & Sons, New Jersey. 2004, pag. 17-19. ISBN: 978-0-471-27400-1
- [69]. De Greef, T. F. A., Smulders M. M. J., Wolfs M., Schenning A. P. H. J., Sijbesma R. P., & Meijer E. W. Supramolecular Polymerization, *Chemical Review*. 2009, 109 (11), 5687-5754. DOI: 10.1021/cr900181u
- [70]. Yang, L., Tan, X., Wang, Z., & Zhang, X. Supramolecular Polymers: Historical Development, Preparation, Characterization, and Functions, *Chemical Review*. 2015, 115, 7196–7239. DOI: 10.1021/cr500633b
- [71]. Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford. 1997, ISBN: 0-19-509549-9
- [72]. Jeffrey, G. A., & Takagi, S. Hydrogen-bond structure in carbohydrate crystals, *Accounts of Chemical Research*. 1978, 11 (7), 264-270. DOI: 10.1021/ar50127a002

- [73]. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State, *Angewandte Chemie International Edition*, 41: 48–76. 2002. DOI:10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U
- [74]. Mahadevi, A. S., & Sastry N. Cooperativity in Noncovalent Interactions, *Chemical Reviews*. 2016, 116 (5), 2775-2825. DOI: 10.1021/cr500344e
- [75]. Milind, M., Deshmukh, M. M., Bartolotti, L. J., & Gadre, S. R. Intramolecular Hydrogen Bonding and Cooperative Interactions in Carbohydrates via the Molecular Tailoring Approach, *the Journal of Physical Chemistry A*. 2008, 112 (2), 312-321. DOI: 10.1021/jp076316b
- [76]. Ramírez, H. L., Valdivia, A., Cao, R., Torres-Labandeira, J. J., Fragoso, A., & Villalonga, R. Cyclodextrin-grafted polysaccharides as supramolecular carrier systems for naproxen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006, 16 (6), 1499-1501. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.12.049.
- [77]. Valdivia, A., Pérez, Y., Cao, R., Baños, M., García, A. & Villalonga, R. Biezymatic Supramolecular Complex of Catalase Modified with Cyclodextrin-Branched Carboxymethylcellulose and Superoxide Dismutase: Stability and Anti-Inflammatory Properties, *Macromolecular Bioscience*. 2007, 7, 70–75. DOI:10.1002/mabi.200600166
- [78]. Ortiz, M., Torrén, M., Fragoso, A., & O'Sullivan, C. K. Highly sensitive colorimetric enzyme-linked oligonucleotide assay based on cyclodextrin-modified polymeric surfaces, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2012, 403, 195-202. DOI:10.1007/s00216-012-5791-3
- [79]. Komandoor, E., Achyuthan, K. E., Lu, L., Lopez, G. P., & Whitten, D. G. Supramolecular photochemical self-assemblies for fluorescence “turn on” and “turn off” assays for chem-bio-helices, *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2006, 5 (10), 931-937. DOI: 10.1039/b607884m
- [80]. Ortiz, M., Torrén, M., Canela, N., Fragoso, A., & O'Sullivan, C. K. Supramolecular confinement of polymeric electron transfer mediator on gold surface for picomolar detection of DNA, *Soft Matter*. 2011, 7, 10925-10930. DOI: 10.1039/c1sm06300f
- [81]. Camacho, C., Matías, J. C., Cao R., Matos, M., Chico B., Hernández J., Longo M. A., Sanromán M. A., & Villalonga, R. Hydrogen Peroxide Biosensor with a Supramolecular Layer-by-Layer Design, *Langmuir*. 2008, 24 (15), 7654-7657. DOI: 10.1021/la800242a

- [82]. Tang, Y., Zhou, Z., Ogawa, K., Lopez, G. P., Schanze, K. S. & Whitten, D. G. Synthesis, Self-Assembly, and Photophysical Behavior of Oligo Phenylene Ethynylenes: From Molecular to Supramolecular Properties, *Langmuir*. 2009, 25 (1), 21-25. DOI: 10.1021/la803111b
- [83]. Darias, R., Herrera, I., Fragoso, A., Cao, R., & Villalonga, R. Supramolecular interactions mediated thermal stabilization for  $\alpha$ -amylase modified with a  $\beta$ -cyclodextrin-carboxymethylcellulose polymer, *Biotechnology Letters*. 2002, 24, 1665. DOI: 10.1023/A:1020697232476
- [84]. Wang, B., Torres-Rendon, J. G., Yu, J., Zhang, Y., & Walther, A. Aligned Bioinspired Cellulose Nanocrystal-Based Nanocomposites with Synergetic Mechanical Properties and Improved Hygromechanical Performance, *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015, 7 (8), 4595-4607. DOI: 10.1021/am507726t
- [85]. Xi, X., Lou, L., Jiang, L., Sun, W., & Shen, Z. Poly(N-phenylmaleimides) bearing chiral oxazolinyl pendant: Supramolecular aggregation and enantioselectivity in fluorescence response, *Polymer*. 2008, 49 (8), 2065-2070. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.03.013.
- [86]. Xi, X., Jiang, L., Sun, W. and Shen, Z. Metal-induced supramolecular chirality in optically active polymers of oxazoline-substituted *N*-phenylmaleimides, *Chirality*. 2007, 19, 521-527. DOI: 10.1002/chir.20369
- [87]. Joy, J., Gupta, A., Jahnavi, S., Verma, R. S., Ray, A. R., & Gupta, B. Understanding the in situ crosslinked gelatin hydrogel, *Polymer International*. 2016, 65 (2), 181-191. DOI:10.1002/pi.5042
- [88]. Ghorpade, V. S., Yadav, A. V., & Dias, R. J. Citric acid crosslinked  $\beta$ -cyclodextrin/carboxymethylcellulose hydrogel films for controlled delivery of poorly soluble drugs, *Carbohydrate Polymers* 2017, 164, 339-348. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.02.005
- [89]. Lapasin, R., Segatti, F., Mercuri, D., De Conti, G., Spagnul, C., & Fusi, S. Rheological studies dedicated to the development of a novel injectable polymeric blend for viscosupplementation treatment, *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*. 2015, 29 (4), 511-518. DOI: 10.15255/CABEQ.2014.2148
- [90]. Kono, H. Characterization and properties of carboxymethyl cellulose hydrogels crosslinked by polyethylene glycol, *Carbohydrate Polymers*. 2014, 106 (1), 84-93. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.02.020

- [91]. Ibrahim, S. M., Abou El Fadl, F. I., & El-Naggar, A. A. Preparation and characterization of crosslinked alginate-CMC beads for controlled release of nitrate salt, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2014, 299 (3), 1531-1537. DOI: 10.1007/s10967-013-2820-4
- [92]. Chen, Q., Yu, P., Huang, W., Yu, S., Liu, M., & Gao, C. High-flux composite hollow fiber nanofiltration membranes fabricated through layer-by-layer deposition of oppositely charged crosslinked polyelectrolytes for dye removal, *Journal of Membrane Science*. 2015, 492, 312-321. DOI: 10.1016/j.memsci.2015.05.068
- [93]. Ibrahim, M. M., Koschella, A., Kadry, G., & Heinze, T. Evaluation of cellulose and carboxymethyl cellulose/poly(vinyl alcohol) membranes, *Carbohydrate Polymers*. 2013, 95 (1), 414-420. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.03.012
- [94]. Shibata, M., & Asano, M. Biobased thermosetting resins composed of terpene and bismaleimide, *Journal of Applied Polymer Science*. 2013, 129 (1), 301-309. DOI: 10.1002/app.38477
- [95]. Shibata, M., Teramoto, N., & Nakamura, Y. High performance bio-based thermosetting resins composed of tung oil and bismaleimide, *Journal of Applied Polymer Science*. 2011, 119 (2), 896-901. DOI: 10.1002/app.32770
- [96]. Lee, C. W., Kim, J. W., Lee, J., & Ahn, K. Synthesis of cyanato-functional polymaleimides and their application in negative-tone photoimaging by post-crosslinking, *Reactive and Functional Polymers*. 2009, 69 (10), 737-742. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2009.06.001
- [97]. Lyon, G. B., Baranek, A., & Bowman, C. N. Scaffolded thermally remendable hybrid polymer networks, *Advanced Functional Materials*. 2016, 26 (9), 1477-1485. DOI: 10.1002/adfm.201505368
- [98]. Kohn, W., Becke, A. D., & Parr, R. G. Density Functional Theory of Electronic Structure, *The Journal of Physical Chemistry*. 1996, 100 (31), 12974-12980. DOI: 10.1021/jp960669l
- [99]. Parr, R. G., & Yang, W. *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press, New York. 1989, Oxford, ISBN: 978-94-009-9027-2
- [100]. Hohenberg, P. & Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review*. 1964, 136, B864 – B871. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864

- [101]. Kohn, W., & Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Physical Review*. 1965, 140, A1133–A1138. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133
- [102]. Perdew, J. P., & Schmidt, K. Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. *AIP Conference Proceedings*. 2001, 577, 1-20. DOI: 10.1063/1.1390175
- [103]. Sousa, S. F., Fernandes, P. A., & Ramos, J. M. General Performance of Density Functionals, *The Journal of Physical Chemistry A*. 2007, 111 (42), 10439-10452. DOI: 10.1021/jp0734474
- [104]. Becke, A. D. A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories, *The Journal of Chemical Physics*. 1993, 98, 1372-1377. DOI: 10.1063/1.464304
- [105]. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange, *The Journal of Chemical Physics*. 1993, 98, 5648-5662. DOI: 10.1063/1.464913
- [106]. Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Physical Review A*. 1988, 38, 3098-3100. DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098
- [107]. Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. Development of the Colic-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*. 1988, 37 (2): 785-789. DOI: 10.1103/PhysRevB.37.785
- [108]. Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, *Canadian Journal of Physics*. 1980, 58, 1200-1211. DOI: 10.1139/p80-159
- [109]. Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. Conceptual Density Functional Theory, *Chemical Review*. 2003, 103 (5), 1793-1874. DOI: 10.1021/cr990029p
- [110]. Gázquez, J. L. Perspectives on the Density Functional Theory of Chemical Reactivity, *Journal of the Mexican Chemical Society*. 2008, 52 (1), 3-10.
- [111]. Allinger, N. L., & Burkett, U. *Molecular Mechanics*, American Chemical Society. 1982, Washington D.C.
- [112]. Poltev, V., & Leszczynski, J. (ed.). *Molecular Mechanics: Method and Applications*, *Handbook of Computational Chemistry*. 2014. DOI 10.1007/978-94-007-0711-5\_9
- [113]. Sun, H., Ren, P., & Fried, J. R. The COMPASS force field: parameterization and validation for phosphazenes, *Computational and Theoretical Polymer Science*. 1998, 8 (1), 229-246. DOI: 10.1016/S1089-3156(98)00042-7

- [114]. Sun, H. COMPASS: An ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications, Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds, *The Journal of Physical Chemistry B*. 1998, 102 (38), 7338-7364. DOI: 10.1021/jp980939v
- [115]. Bunte, S. W., & Sun, H. Molecular Modeling of Energetic Materials: The Parameterization and Validation of Nitrate Esters in the COMPASS Force Field, *The Journal of Physical Chemistry B*. 2000, 104 (11), 2477-2489. DOI: 10.1021/jp991786u
- [116]. McLean, A. D., & Chandler, G. S. Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18, *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 5639-5648. DOI: 10.1063/1.438980
- [117]. Wachters, A. J. H. Gaussian basis set for molecular wavefunctions containing third-row atoms, *J. Chem. Phys.* 1970, 52, 1033-1036. DOI: 10.1063/1.1673095
- [118]. Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel, G. W., & Schleyer, P. v. R. Efficient diffuse function-augmented basis-sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for 1st-row elements, Li-F, *J. Comp. Chem.* 1983, 4, 294-301. DOI: 10.1002/jcc.540040303
- [119]. Frisch, M. J., G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013
- [120]. Yan, X. C., Schyman, P., & Jorgensen, W. L. Cooperative Effects and Optimal Halogen Bonding Motifs for Self-Assembling Systems, *The Journal of Physical Chemistry A*. 2014, 118 (15), 2820-2826. DOI: 10.1021/jp501553j
- [121]. Li, X., Liu, W., Sun, K., Wang, Y., Tana, H., & Chen, G. Theoretical exploration of the cooperative effect in NMF–NMF–amino acid residue hydrogen bonding system, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, 10, 5607–5615. DOI: 10.1039/B804291H

- [122]. Schafer, L., Newton, S. Q., Cao, M., Peeters, A., Alsenoy, C. V., Wolinski, K., & Momany, F. A. Evaluation of the dipeptide approximation in peptide modeling by ab initio geometry optimizations of oligopeptides, *Journal of the American Chemical Society*. 1993, 115 (1), 272-280. DOI: 10.1021/ja00054a039
- [123]. Aleman, C. A Quantum Mechanical Study of the Intrinsic Helix-Forming Tendency of  $\alpha$ -Aminoisobutyric Acid and Dehydroalanine Residues, *Biopolymers*. 1994, 34, 841-847. DOI:10.1002/bip.360340704
- [124]. Alemán, C., Navas, J. J., & Muñoz-Guerra, S. Effect of the side group on the helix-forming tendency of  $\alpha$ -alkyl- $\beta$ -L-aspartamyl residues, *Biopolymers*. 1997, 41: 721-729. doi:10.1002/(SICI)1097-0282(199706)41:7<721::AID-BIP2>3.0.CO;2-R
- [125]. AQUALON. Sodium Carboxymethylcellulose Physical and Chemical Properties. Covington - Kentucky - United States: ASHLAND Inc. Disponible en: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=551d8944f15bc717108b467d&assetKey=AS%3A273748727402502%401442278190421>
- [126]. Hoover, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions, *Physical Review A*. 1985, 31 (3), 1695-1967. DOI: 10.1103/PhysRevA.31.1695
- [127]. Nosé, S. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods, *The Journal of Chemical Physics*. 1984, 81, 511-519. DOI: 10.1063/1.447334
- [128]. Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W. F.; DiNola, A., & Haak, J. R. Molecular dynamics with coupling to an external bath, *The Journal of Chemical Physics*. 1984, 81 (8), 3684-3690. DOI: 10.1063/1.448118
- [129]. Parrinello, M., & Rahman, A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method, *Journal of Applied Physics*. 1981, 52, 7182-7190. DOI: 10.1063/1.328693
- [130]. Plimpton, S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics, *Journal of Computational Physics*. 1993, 117 (1), 1-19. DOI: 10.1006/jcph.1995.1039
- [131]. Cortes, H. H. F., & Castro, M. Effects of the charge on the structural, electronic and reactivity properties of 43 substituted N-Phenylmaleimides. A DFT study, *Journal of Molecular Structure*. 2016, 1125, 79-92. DOI: 10.1016/j.molstruc.2016.06.063.
- [132]. Andersson, M. P., & Uvdal, P. New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the Triple-z Basis Set 6-311+G(d, p), *Journal of Physical Chemistry A*. 2005, 109, 2937-2941. DOI: 10.1021/jp045733a



- [133]. Paul, G. & Kebarle, P. Electron affinities of cyclic unsaturated dicarbonyls: maleic anhydrides, maleimides, and cyclopentenedione, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111 (2), 464-470. DOI: 10.1021/ja00184a009
- [134]. ter Steege, D. H. A., & Buma, W. J. Spectroscopy and dynamics of excited states in maleimide and N-methyl maleimide: ionic projection and ab initio calculations, *J. Chem. Phys.* 2003, 118 (24), 10944-10955. DOI: 10.1063/1.1574803
- [135]. Robin, M. B. *Higher Excited States of Polyatomic Molecules vol. II*, Academic. 1975, New York. ISBN: 978-0-12-589902-4
- [136]. S.G. Lias, J.E. Bartmess, J.E. Liebman, J.L. Holmes, R.D. Levin, W.G. Mallard. *J. Phys. Chem. Ref.* 1988, Data 17 (Suppl. 1).
- [137]. Echegaray, E., Cárdenas, C., Rabi, S., Rabi, N., Lee, S., Zadeh, F. H., Toro-Labbe, A. Anderson, J. S. M., & Ayers P.W. In pursuit of negative Fukui functions: examples where the highest occupied molecular orbital fails to dominate the chemical reactivity, *J. Mol. Model.* 2013, 19, 2779-2783. DOI: 10.1007/s00894-012-1637-3
- [138]. Melin, J., Ayers, P. W., & Ortiz, J. V. Removing electrons can increase the electron density: a computational study of negative fukui functions, *J. Phys. Chem. A.* 2007, 111 (40), 10017-10019. DOI: 10.1021/jp075573d
- [139]. Davidson, T. C., Newman, R. H., & Ryan, M. J. Variations in the fibre repeat between samples of cellulose I from different sources, *Carbohydrate Research.* 2004, 339 (18), 2889-2893. DOI: 10.1016/j.carres.2004.10.005
- [140]. Nishiyama, Y., Langan, P., & Chanzy, H. Crystal Structure and Hydrogen-Bonding System in Cellulose I $\beta$  from Synchrotron X-ray and Neutron Fiber Diffraction, *Journal of the American Chemical Society.* 2002, 124 (31), 9074-9082. DOI: 10.1021/ja0257319
- [141]. Nishiyama, Y., Sugiyama, J., Chanzy, H., & Langan, P. Crystal Structure and Hydrogen Bonding System in Cellulose I $\alpha$  from Synchrotron X-ray and Neutron Fiber Diffraction, *Journal of the American Chemical Society.* 2003, 125 (47), 14300-14306. DOI: 10.1021/ja037055w
- [142]. Kalenius, E., Kekäläinen, T., Neitola, R., Beyeh, K., Rissanen, K., & Vainiotalo, P. Size- and Structure-Selective Noncovalent Recognition of Saccharides by Tetraethyl and Tetraphenyl Resorcinarenes in the Gas Phase, *Chemistry - A European Journal.* 2008, 14 (17), 5220-5228. DOI: 10.1002/chem.200800075

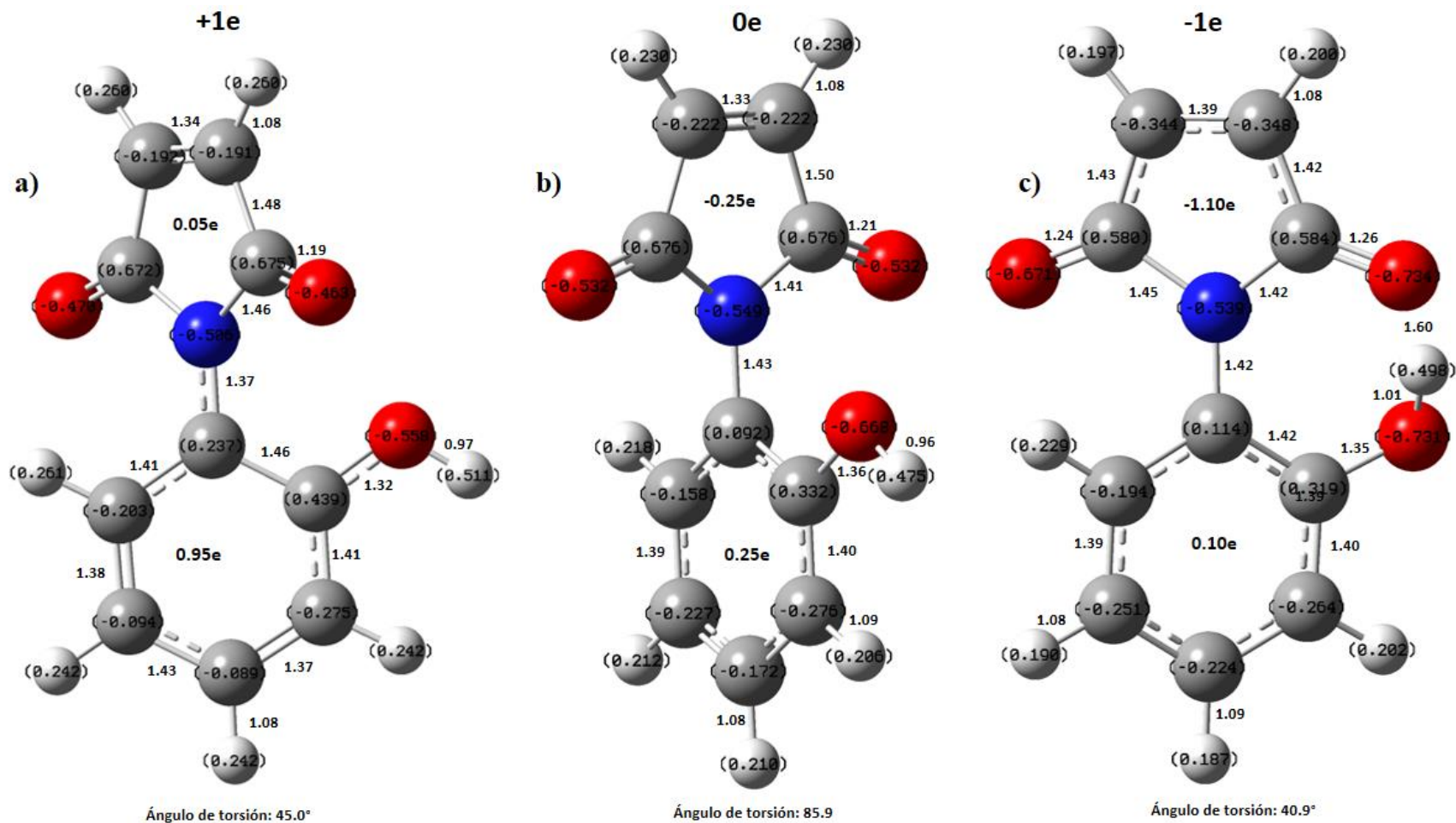
- [143]. Aleshina, L. A., & Melekh, N. V. CCDC 862148: Experimental Crystal Structure Determination. 2012, DOI: 10.5517/ccxy476
- [144]. Thakur, V. K. Cellulose-Based Graft Copolymers: Structure and Chemistry, CRC Press. 2015, New York, United States, ISBN: 978-1-4822-4248-5
- [145]. Djahedi C., Berglund, L. A., & Wohler, J. Molecular deformation mechanisms in cellulose allomorphs and the role of hydrogen bonds, Carbohydrate Polymers. 2015, 130, 175-182. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.04.073
- [146]. Deshmukh, D. E., Ahmadi, H. DFT study of  $^{17}\text{O}$ ,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts in two forms of native cellulose, I $\alpha$  and I $\beta$ , Carbohydrate Research. 2011, 347 (1), 99-106. DOI: 10.1016/j.carres.2011.10.041

# **9. ANEXOS**

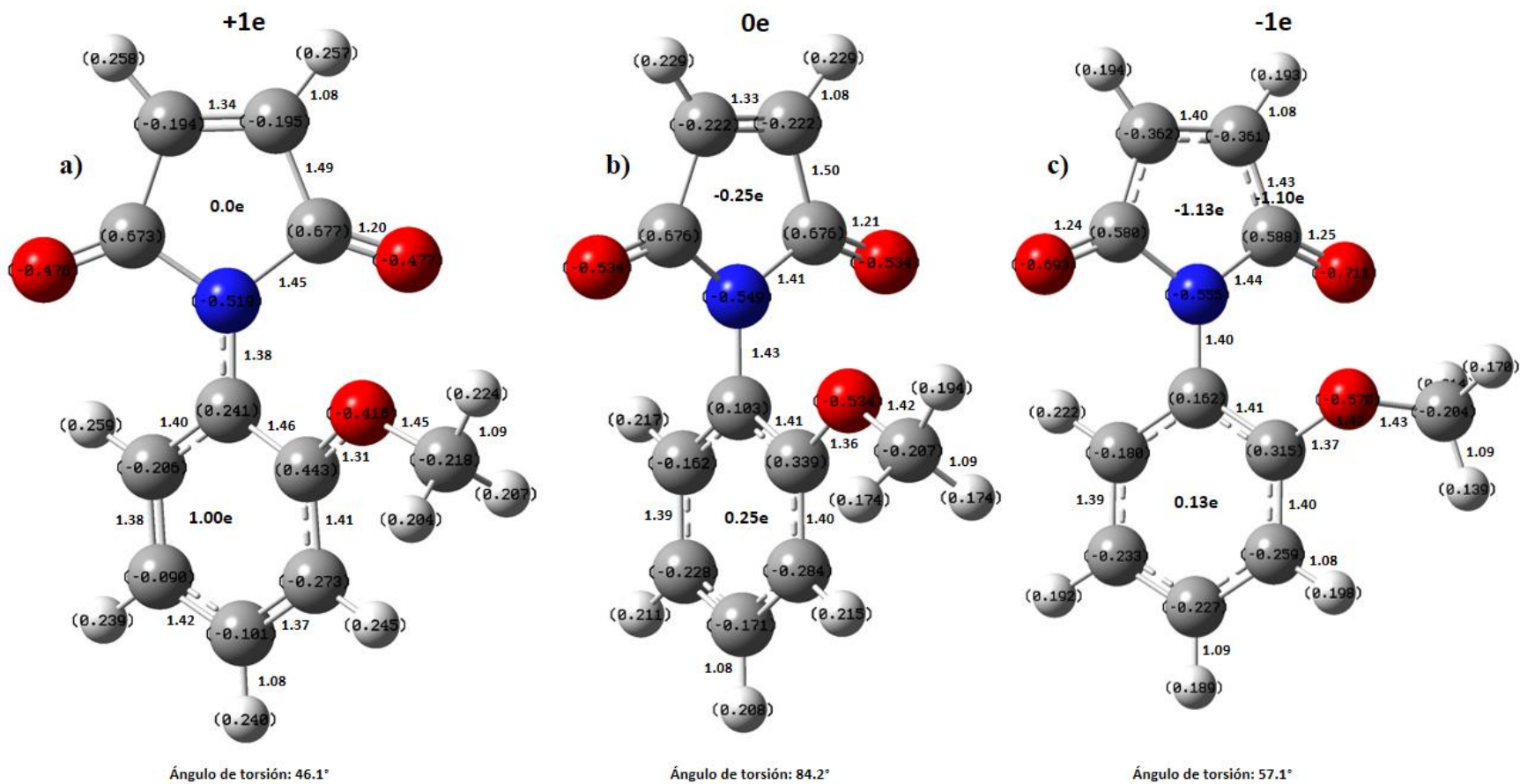
## Contenido Anexos

- Figura A1.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-hidroxifenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.
- Figura A2.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-metoxifenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.
- Figura A3.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-aminofenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.
- Figura A4.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-etilfenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.
- Figura A5.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-trifluorometilfenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.
- Figura A6.** PES para a) fenilmaleimida, b) aminofenilmaleimida, y c) nitrofenilmaleimida.
- Figura A7.** Distribución de carga y potencial electrostático para a), c) catión, y b), d) anión de celobiosa con DS 0.5, respectivamente.
- Figura A8.** Distribución de carga y potencial electrostático para a), c) catión, y b), d) anión de celobiosa con DS 1.0, respectivamente.
- Figura A9.** Orbitales Moleculares para estructuras optimizadas de celulosa y CMC formaron por dos monómeros.
- Figura A10.** Estructuras optimizadas para tres monómeros en los isómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7.
- Figura A11.** Orbitales Moleculares para estructuras optimizadas de celulosa y CMC formaron por tres monómeros.
- Figura A12.** Estructuras optimizadas para cuatro monómeros en los isómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7.
- Figura A13.** Orbitales Moleculares para estructuras optimizadas de celulosa y CMC formaron por cuatro monómeros.
- Figura A14.** Estructuras optimizadas para cinco monómeros de los isómeros (V a VIII) de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7.
- Figura A15.** Estructuras optimizadas para cinco monómeros de los isómeros (IX a XI) de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7.
- Figura A16.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de celulosa constituida por cinco monómeros.
- Figura A17.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 0.5, constituida por cinco monómeros.

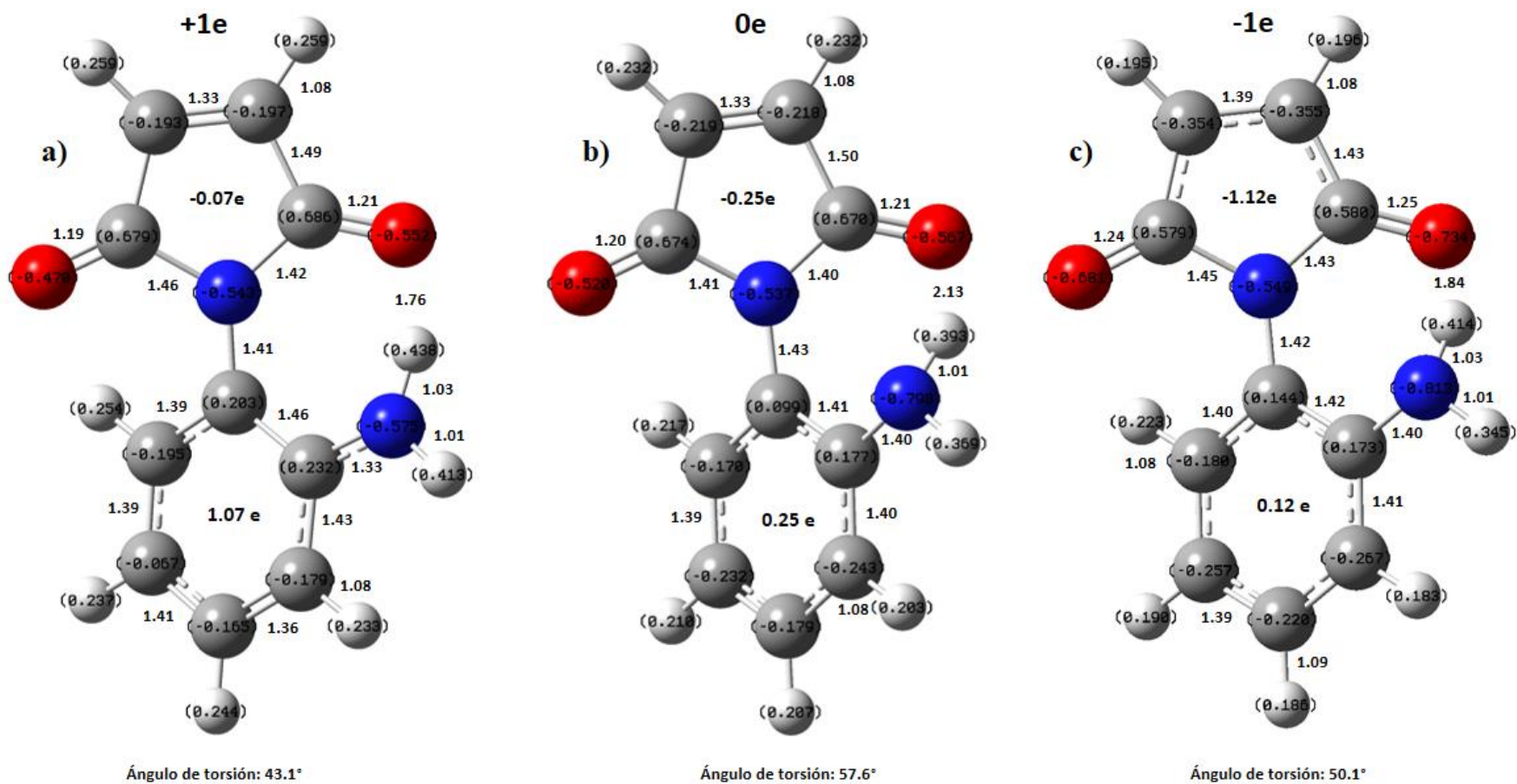
- Figura A18.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 0.7 GS, constituida por cinco monómeros.
- Figura A19.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 0.7 III, constituida por cinco monómeros.
- Figura A20.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 1.0, constituida por cinco monómeros.
- Figura A21.** Estructuras optimizadas para cadenas de celulosa de a) dos, b) tres, c) cuatro y, d) cinco monómeros.
- Figure A22.** Moléculas con 5 monómeros de a) celulosa, b) DS 0.7 GS, c) DS 0.7 III y d) DS 1.0, optimizadas por el métodos de COMPASS.
- Figure A23.** Variación de las a) longitudes de la celda; b) ángulos de celda y c) términos de la energía con el tiempo para la CMC DS 1.0.
- Figure A24.** Interacción de la N-para-nitrofenilmaleimida con CMC DS 1.0, en posición paralela a las cadenas, a) vista periódica; b) vista horizontal y c) vista lateral.
- Figure A25.** Ubicación de los sitios de interacción supramolecular de la CMC con N-para-nitrofenilmaleimida.
- Tabla A1.** Comparación de las frecuencias vibracionales experimentales (Exp.) y calculadas (Cal.) en  $\text{cm}^{-1}$ .
- Tabla A2.** Comparación de valores geométricos calculados y experimentales de la celobiosa.
- Tabla A3.** Enlaces de hidrógeno con variaciones en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para dos monómeros.
- Tabla A4.** Enlaces de hidrógeno con variaciones en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para tres monómeros.
- Tabla A5.** Enlaces de hidrógeno con variaciones ( $\geq 0.1 \text{ \AA}$ ) en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para cuatro monómeros.
- Tabla A6.** Enlaces de hidrógeno con variaciones ( $\geq 0.1 \text{ \AA}$ ) en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para cinco monómeros.
- Tabla A7.** Energía cooperativa, energía de reacción y números de enlaces de hidrógeno para monómeros de celulosa.
- Tabla A8.** Valores de energía cooperativa y número de enlaces de hidrógeno para los monómeros CMC de 2 a 5 unidades con DS 0.5, 0.7 (isómeros) y 1.0.
- Tabla A9.** Valores de energía cooperativa y número de enlaces de hidrógeno para los monómeros CMC de 2 a 5 unidades con DS 0.5, 0.7 (isómeros) y 1.0.



**Figura A1.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-hidroxifenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.

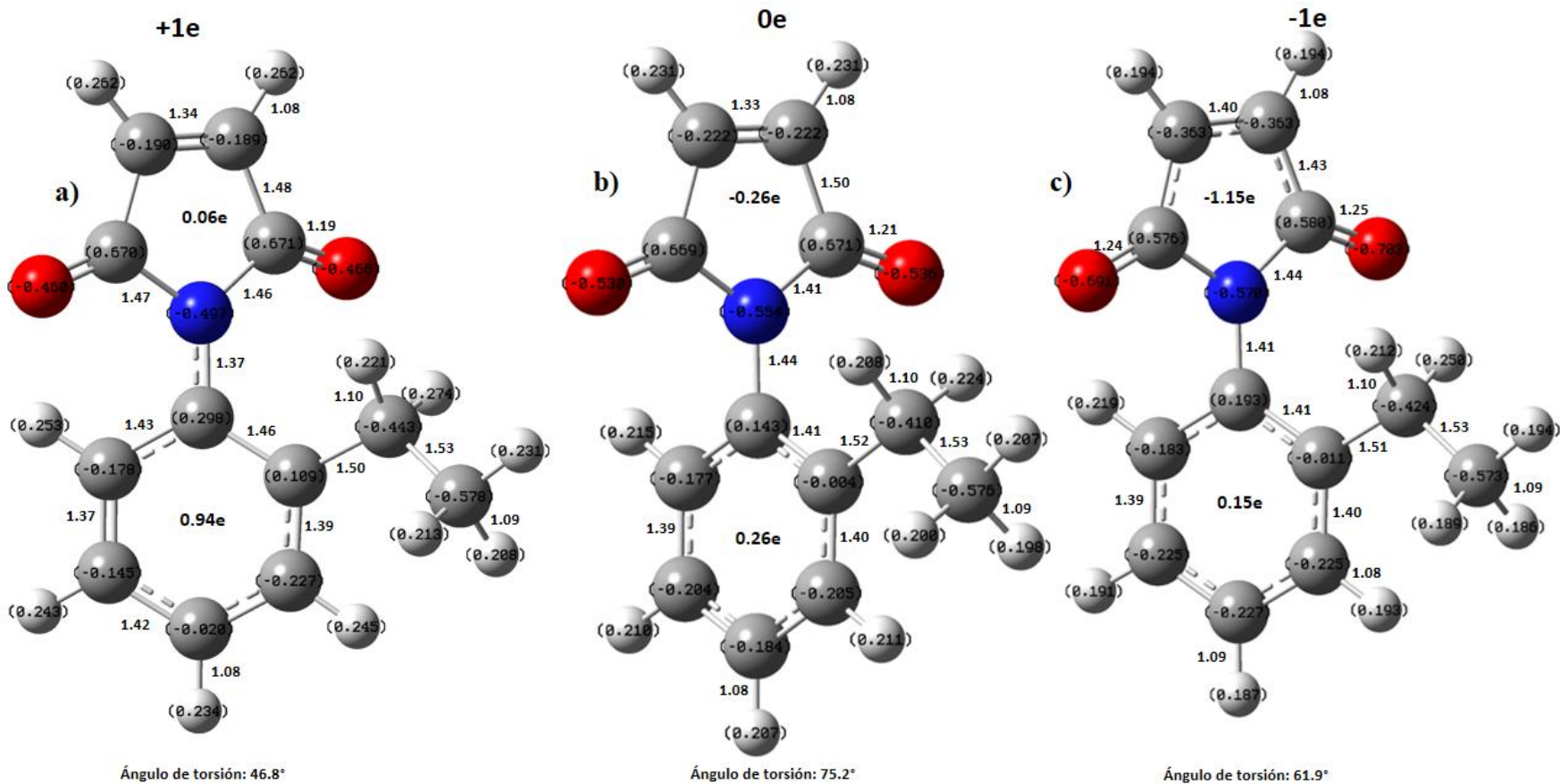


**Figura A2.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-metoxifenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.

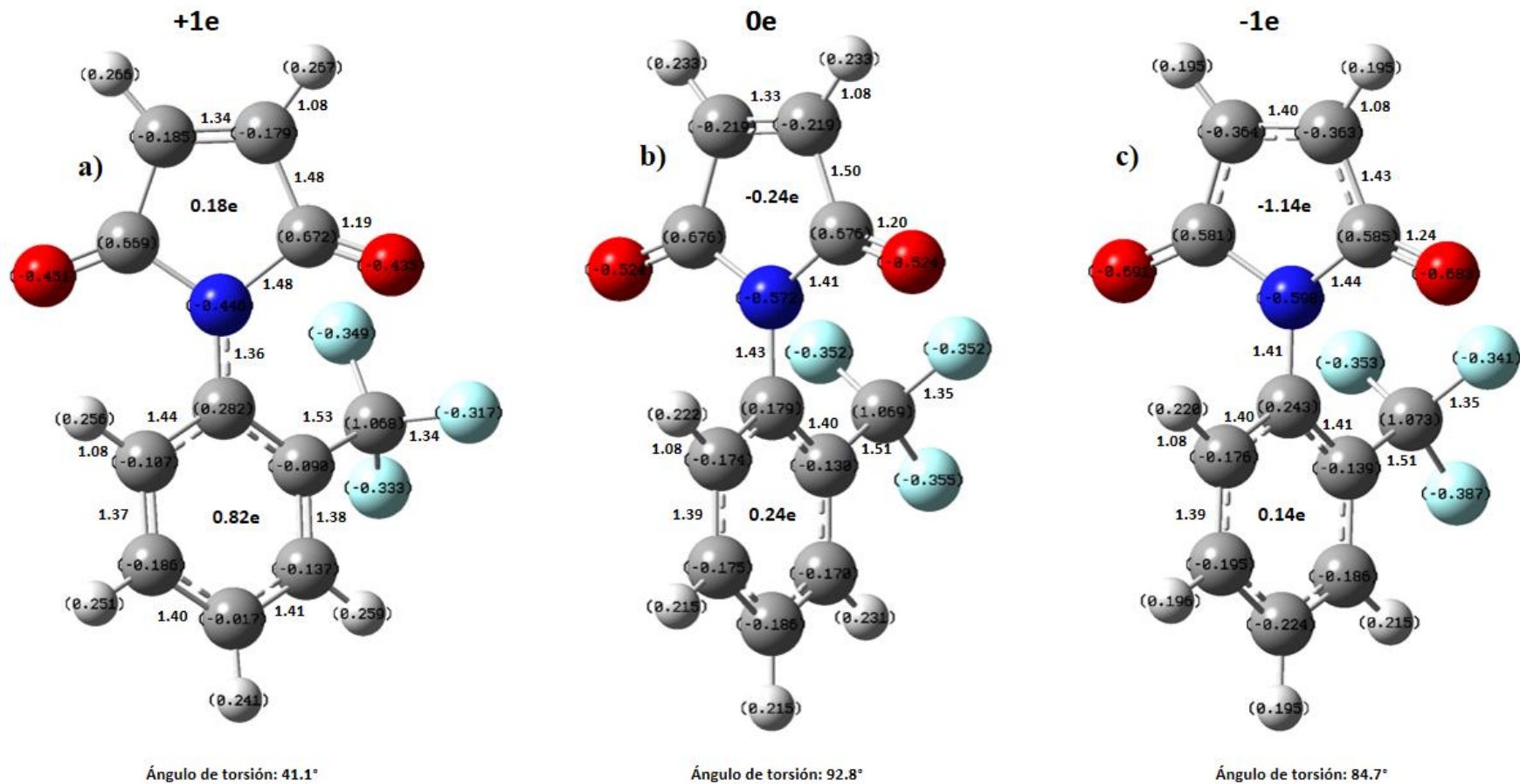


**Figura A3.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-aminofenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.

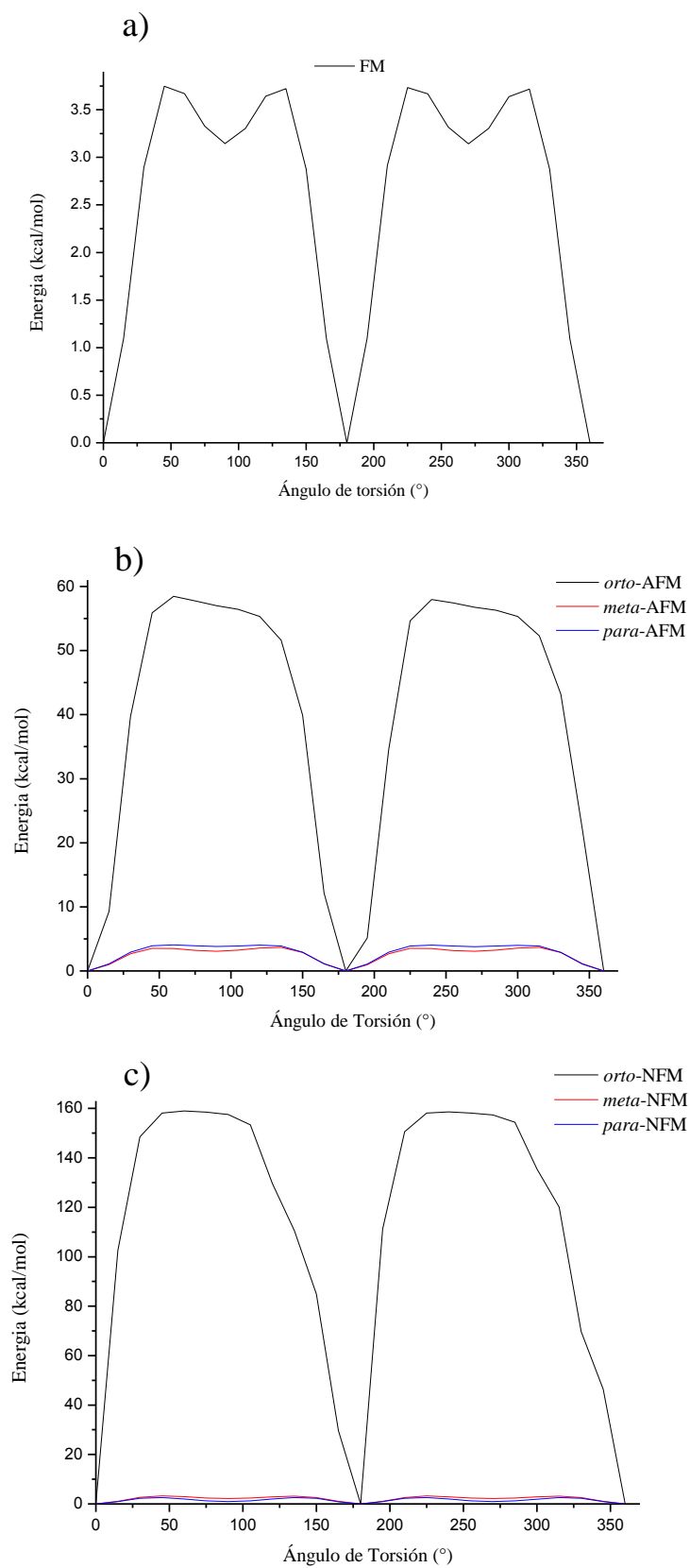




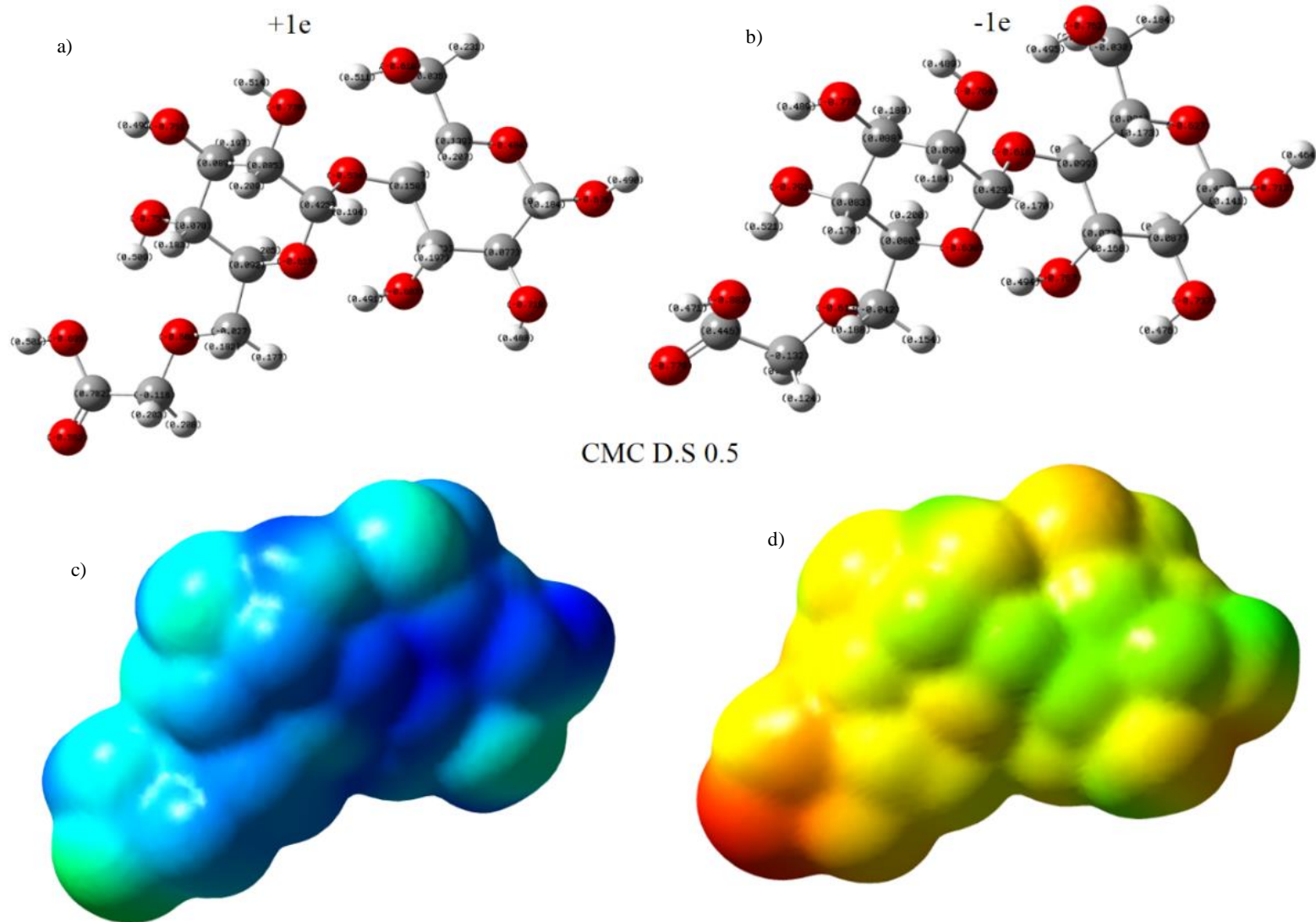
**Figura A4.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-etilfenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.



**Figura A5.** Distribución de carga para el a) catión, b) neutro y c) anión de N-trifluorometilfenilmaleimida, se indican algunas longitudes de enlace (Å), y el ángulo de torsión (°) entre los anillos.

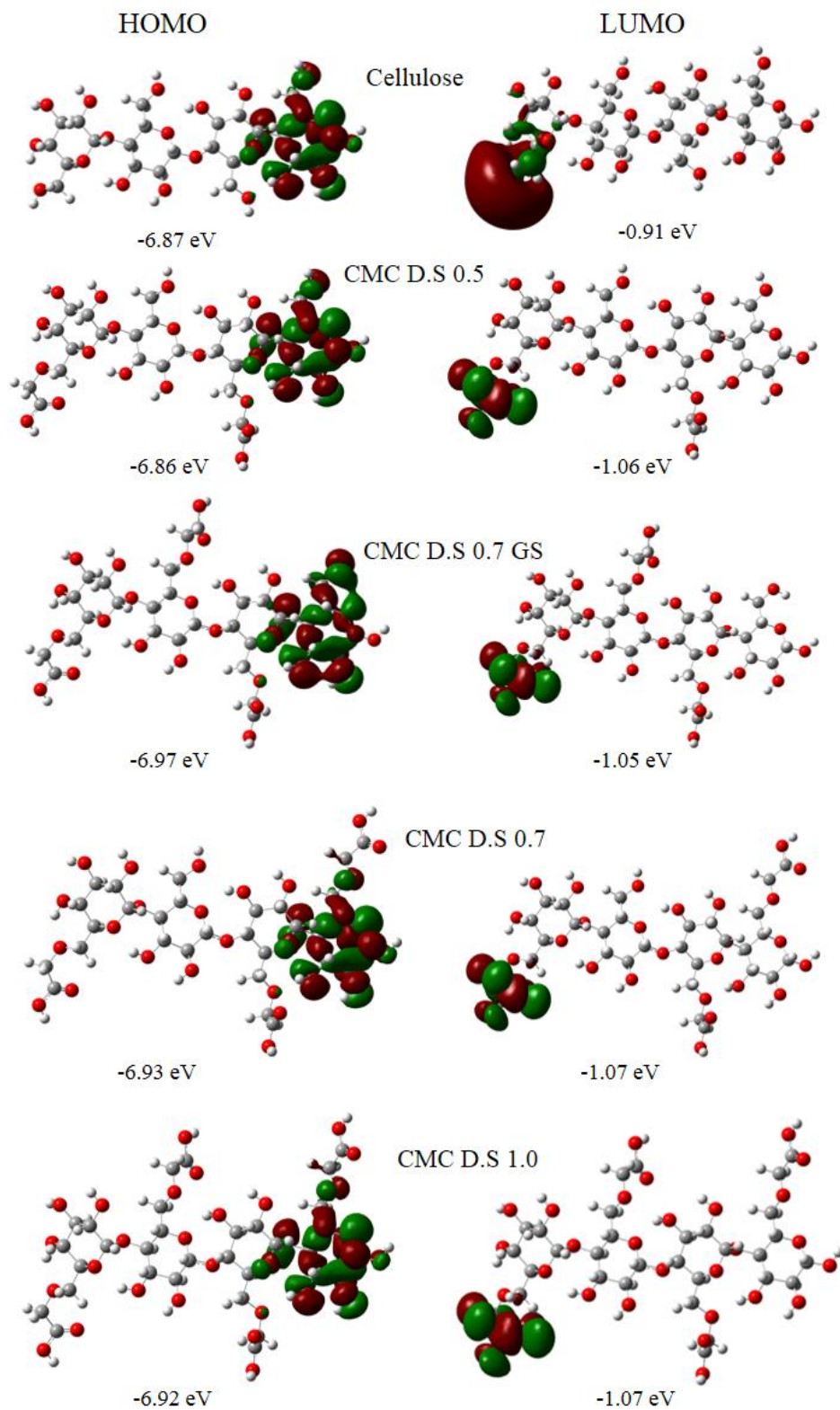


**Figura A6.** PES para a) fenilmaleimida, b) aminofenilmaleimida, y c) nitrofenilmaleimida.

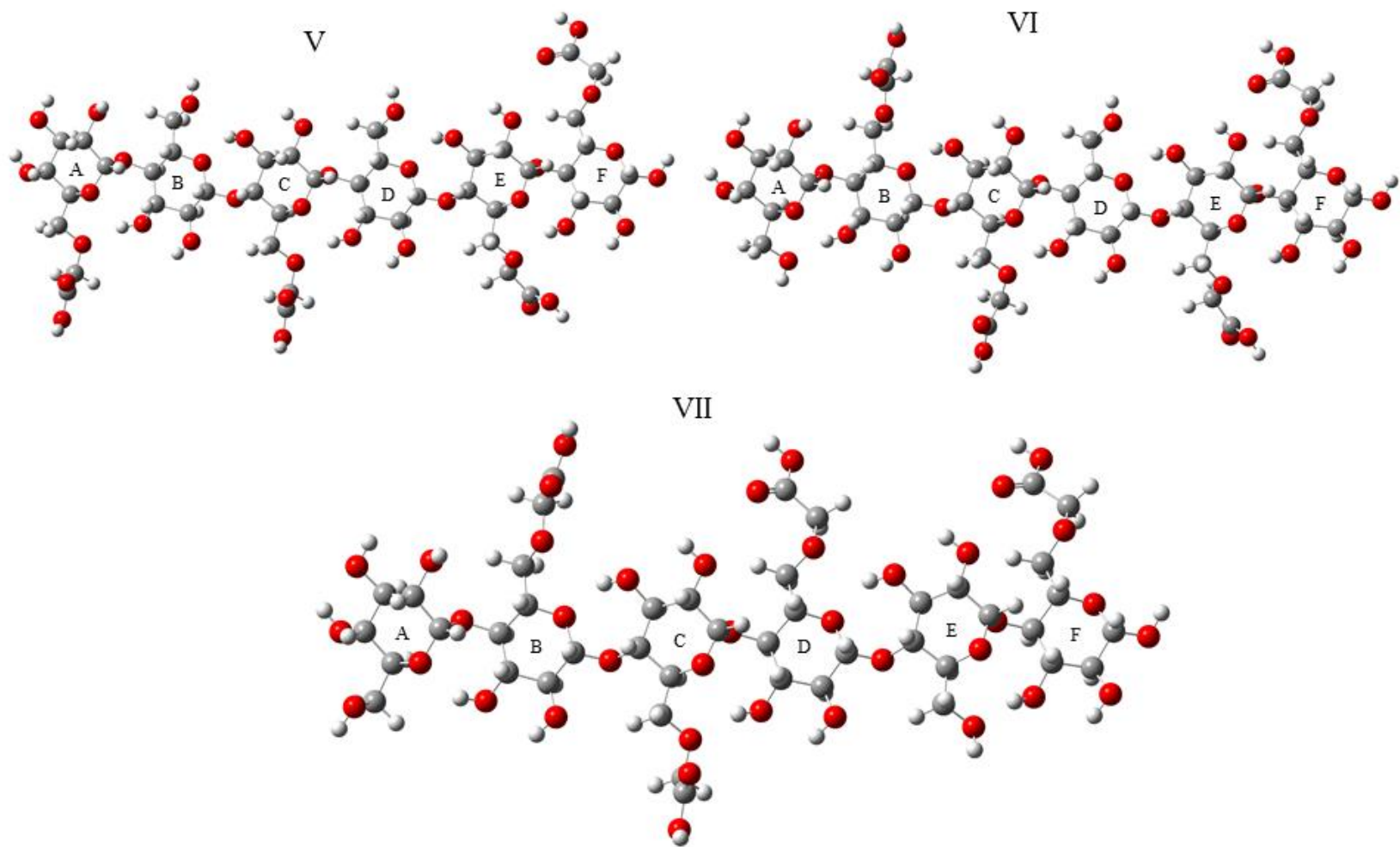


**Figura A7.** Distribución de carga y potencial electrostático para a), c) catión, y b), d) anión de celobiosa con DS 0.5, respectivamente.

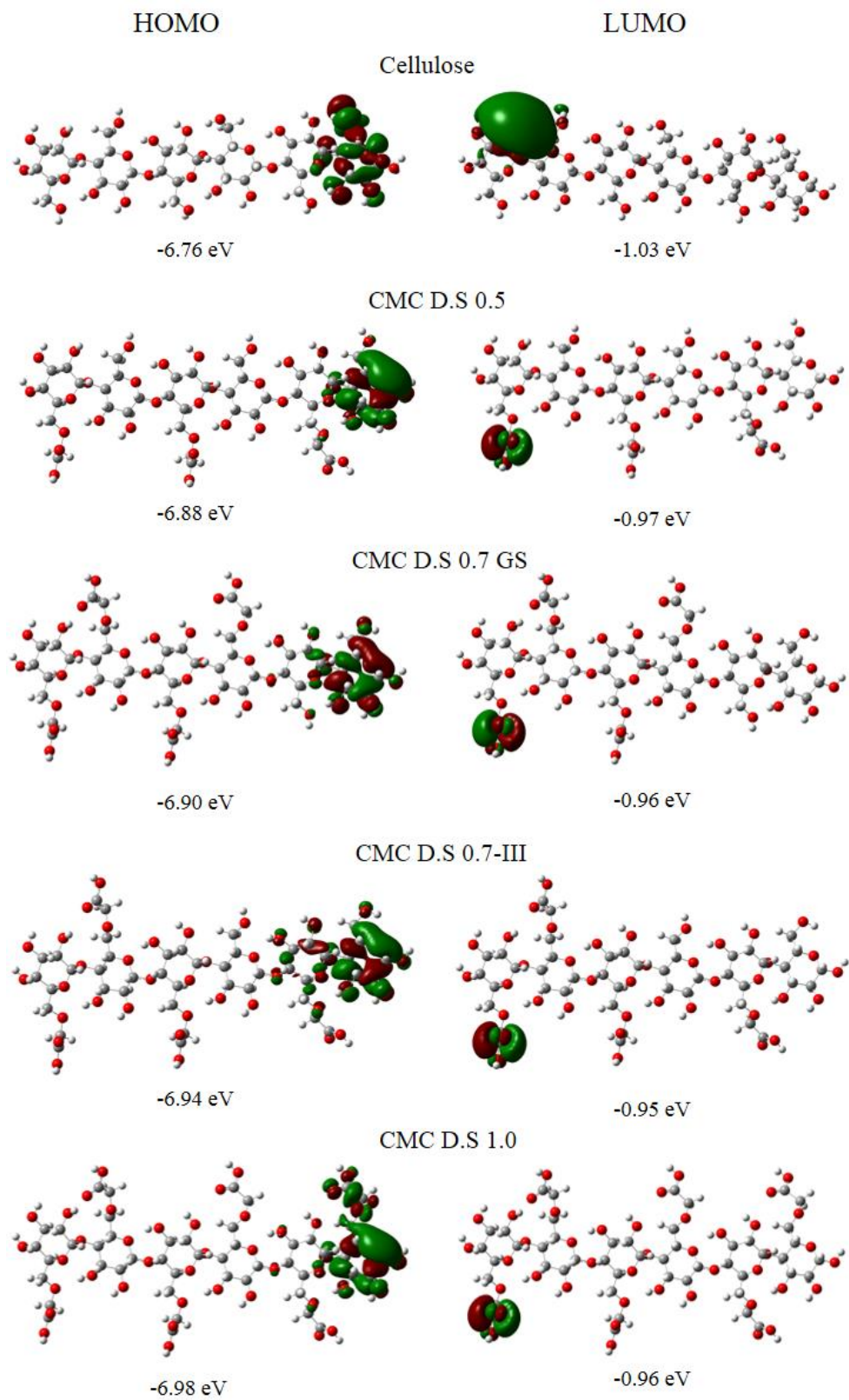




**Figura A9.** Orbitales Moleculares para estructuras optimizadas de celulosa y CMC formaron por dos monómeros.

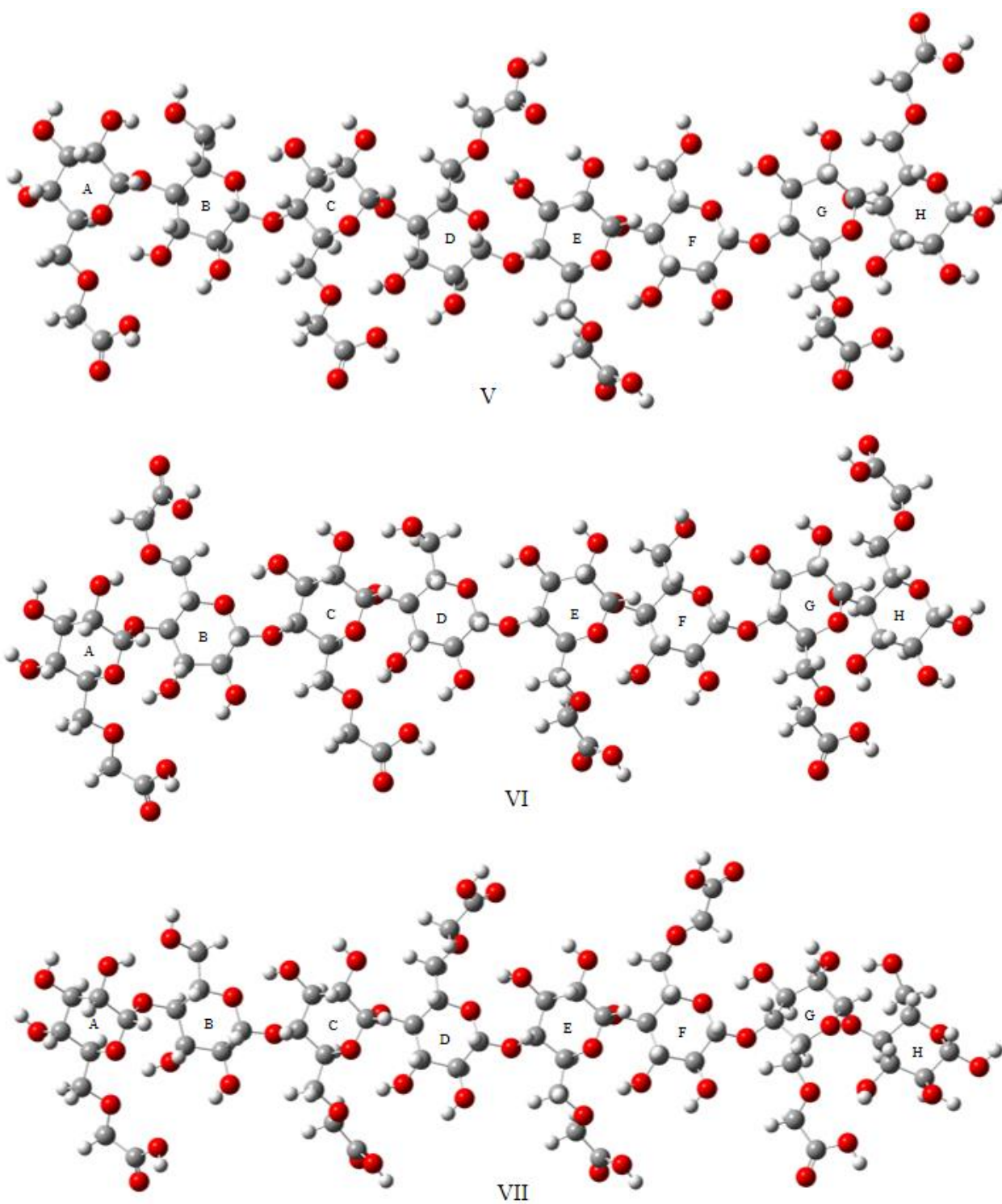


**Figura A10.** Estructuras optimizadas para tres monómeros en los isómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7.

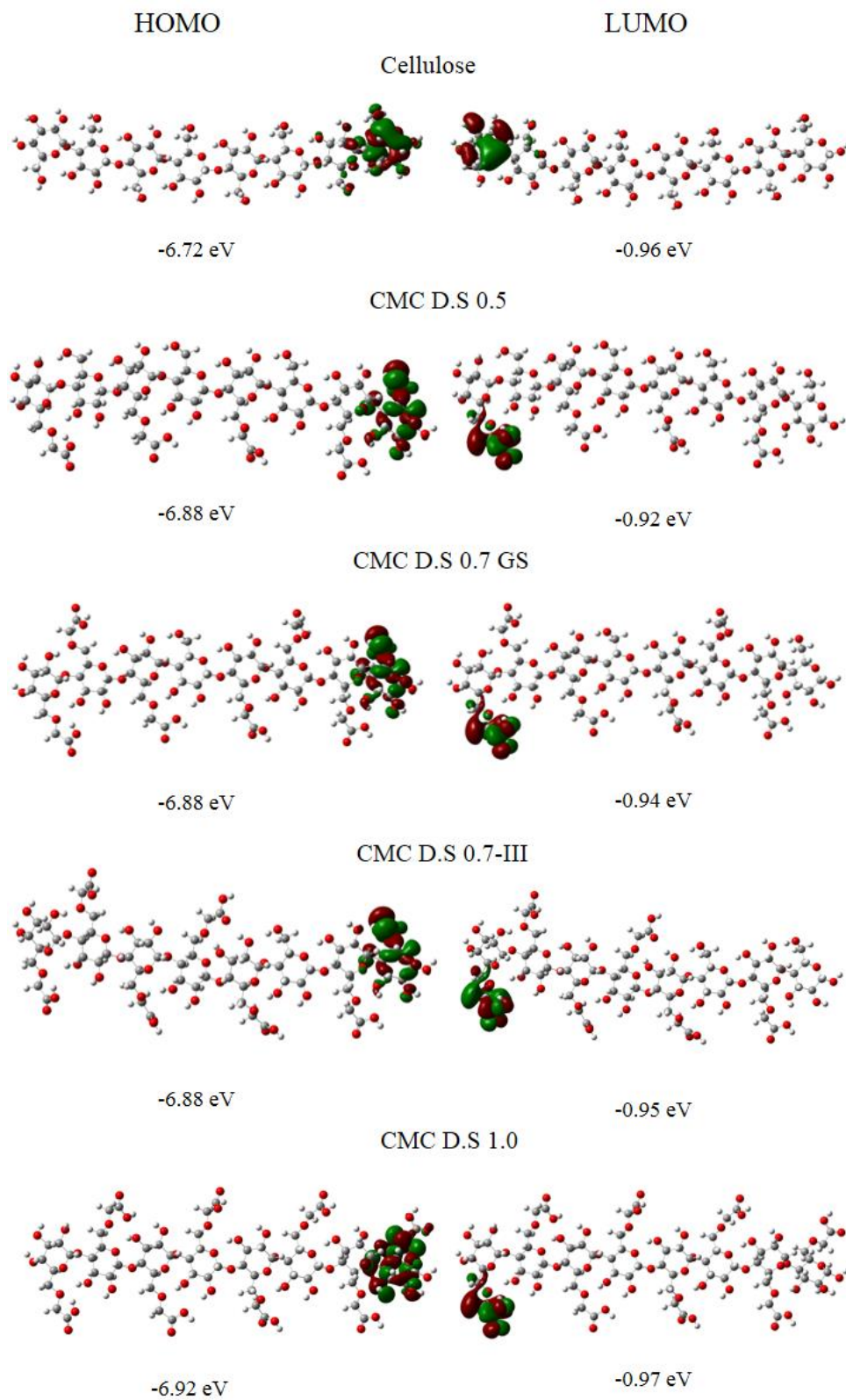


**Figura A11.** Orbitales Moleculares para estructuras optimizadas de celulosa y CMC formaron por tres monómeros.

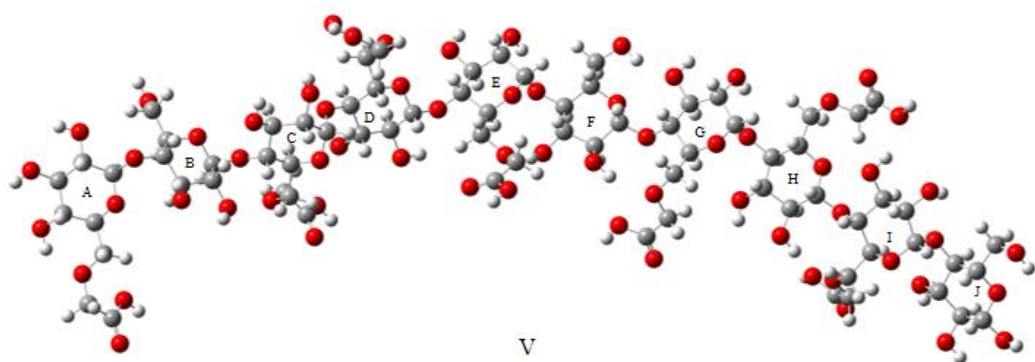




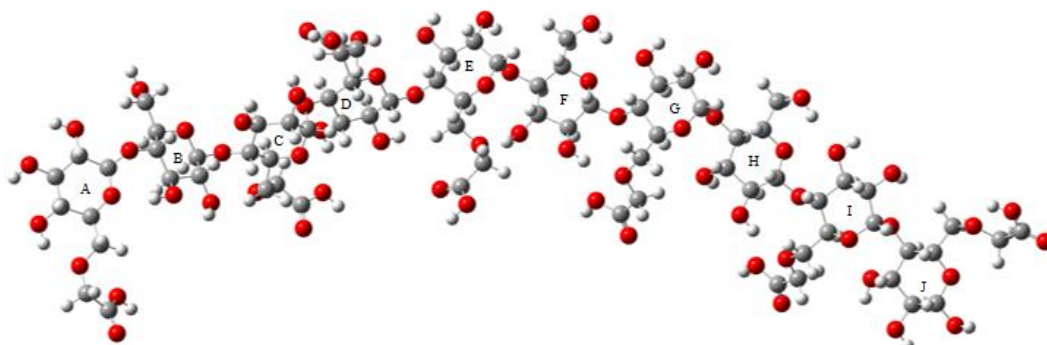
**Figura A12.** Estructuras optimizadas para cuatro monómeros en los isómeros de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7.



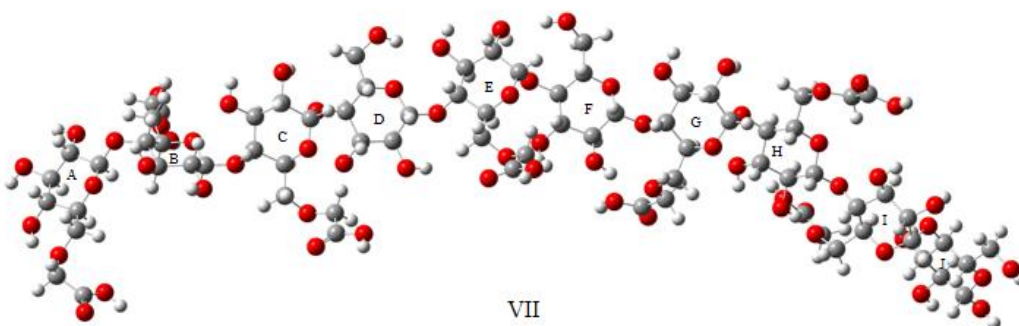
**Figura A13.** Orbitales Moleculares para estructuras optimizadas de celulosa y CMC formaron por cuatro monómeros.



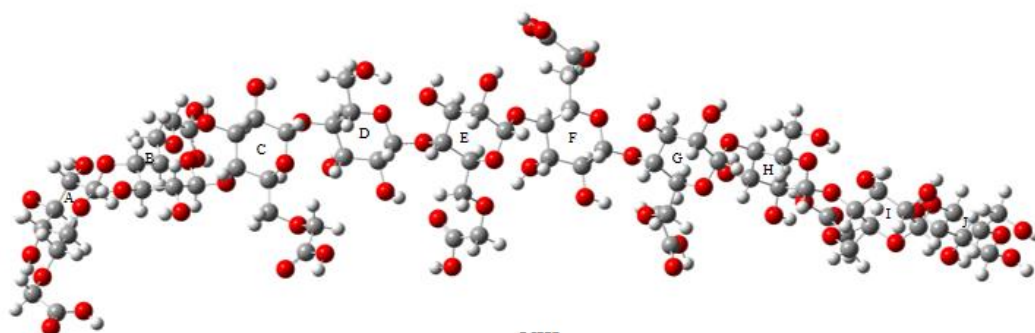
V



VI

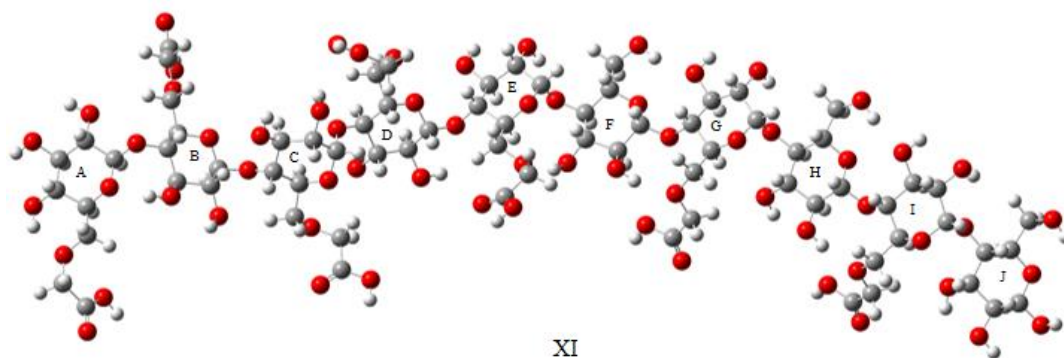
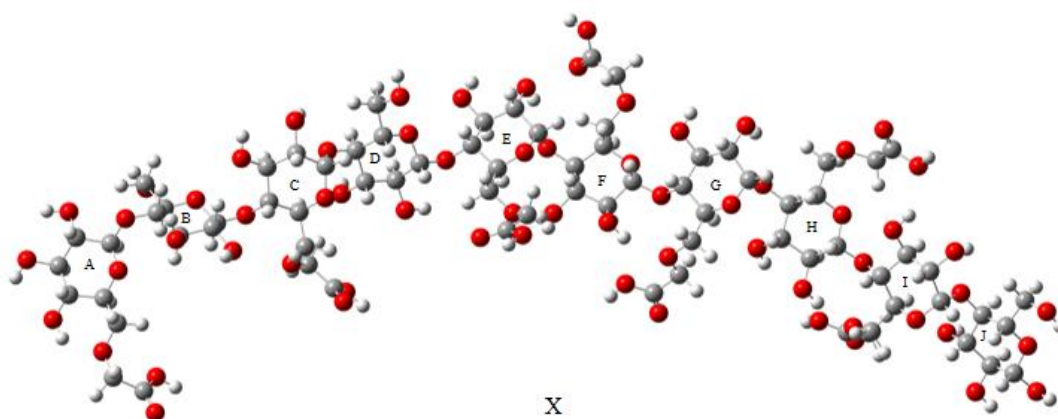
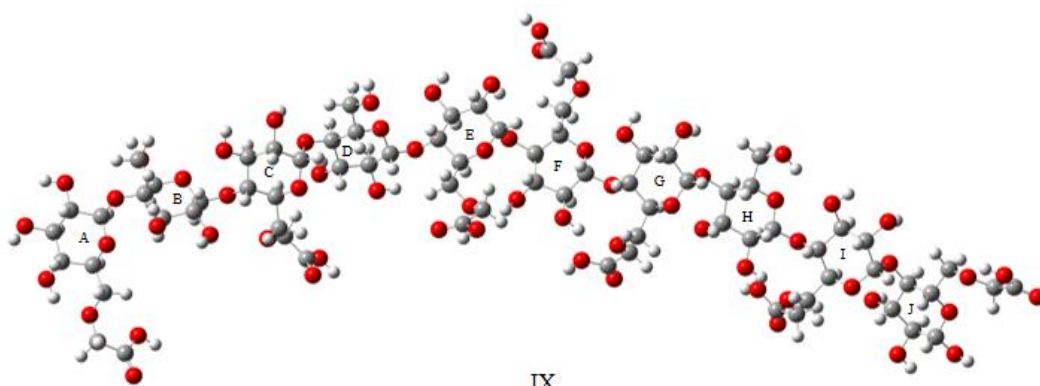


VII

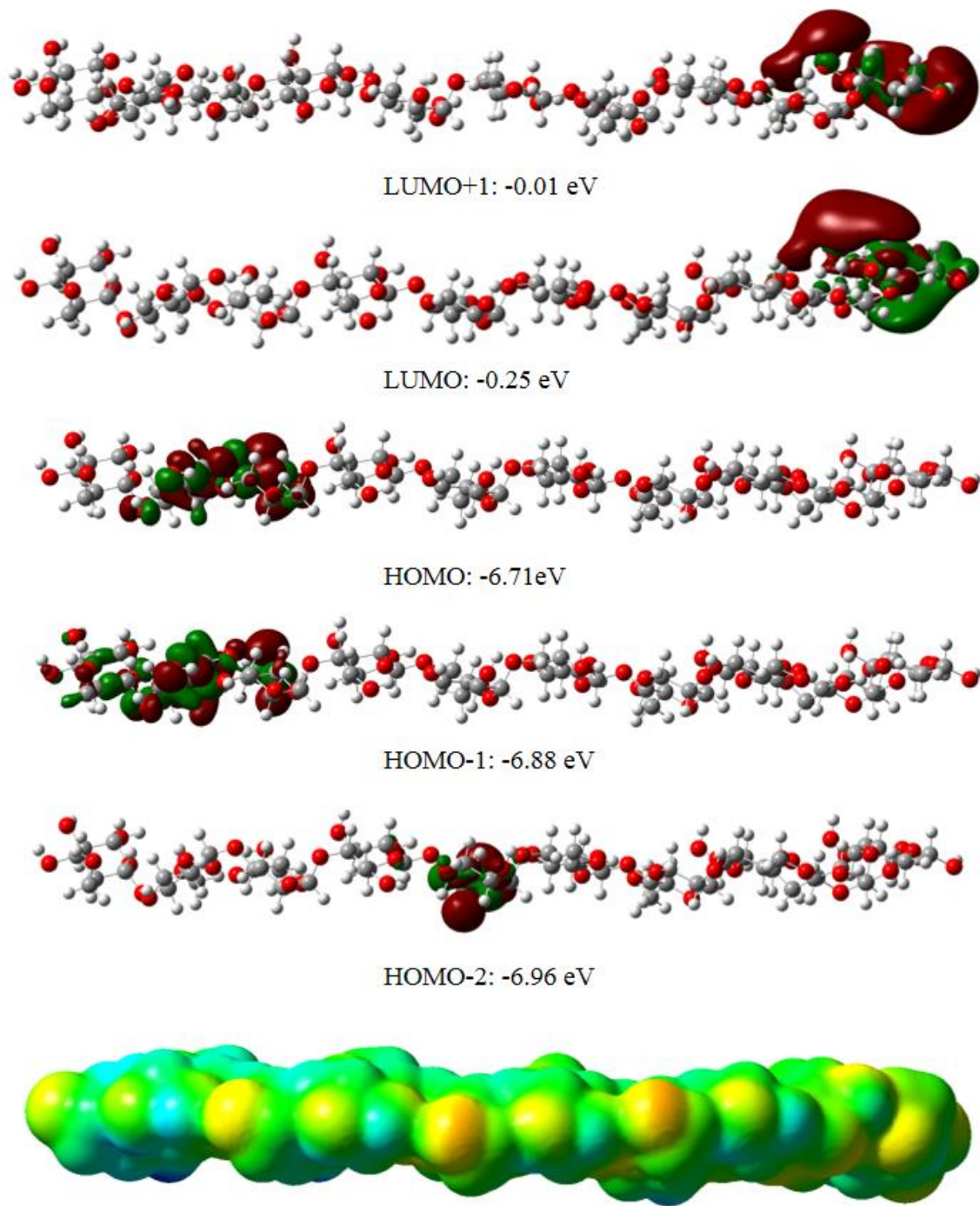


VIII

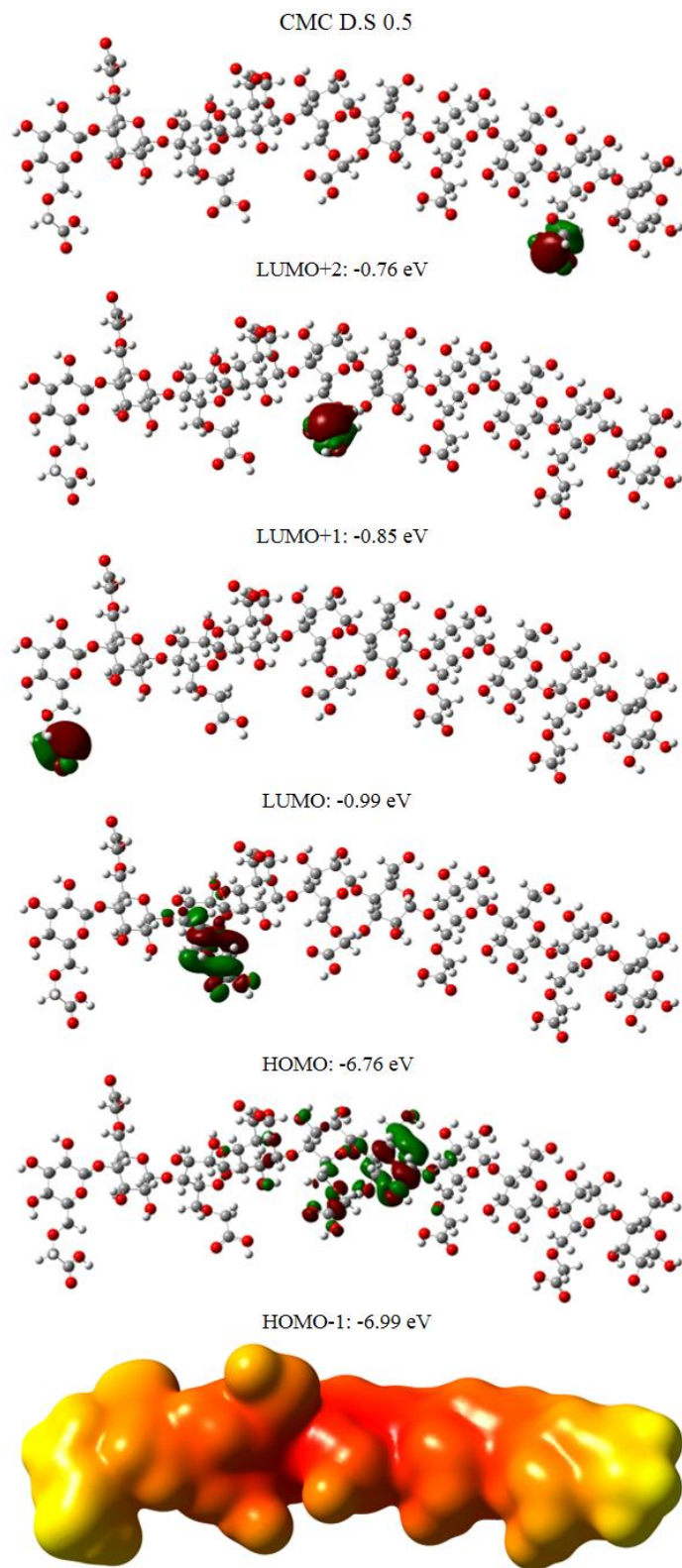
**Figura A14.** Estructuras optimizadas para cinco monómeros de los isómeros (V a VIII) de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7.



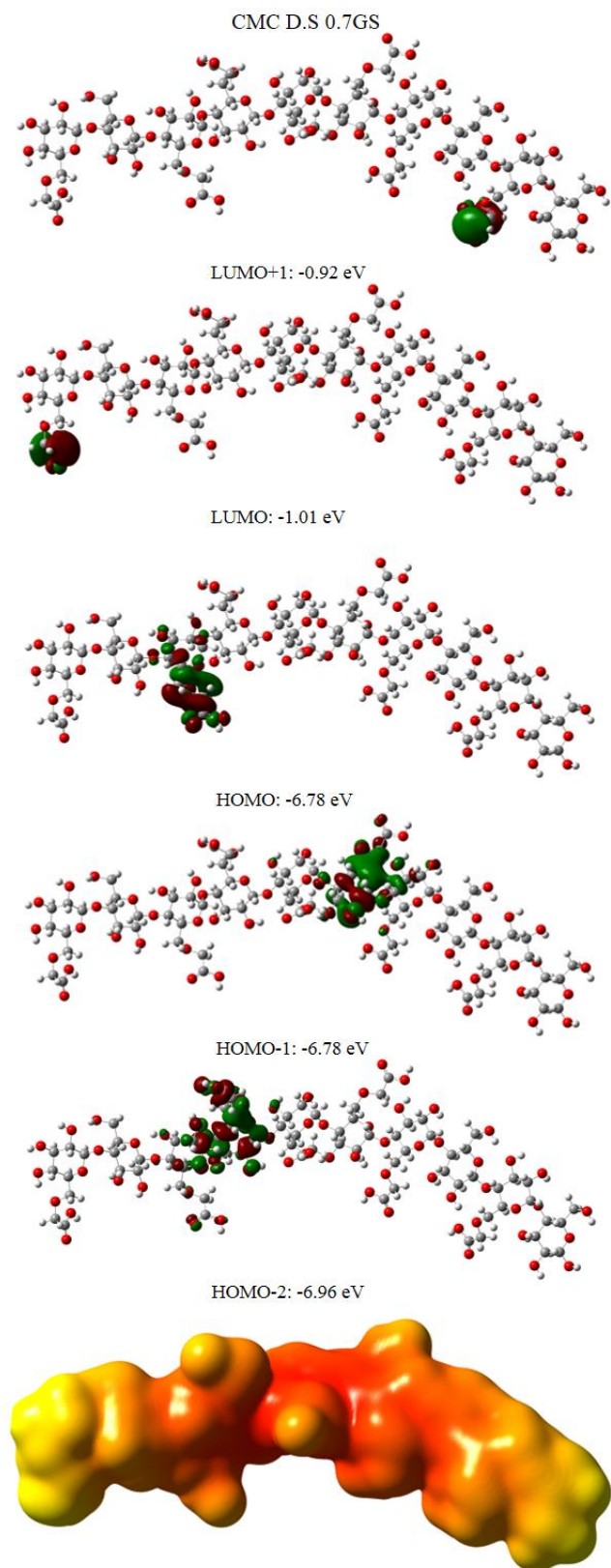
**Figura A15.** Estructuras optimizadas para cinco monómeros de los isómeros (IX a XI) de carboximetilcelulosa con grado de sustitución 0.7



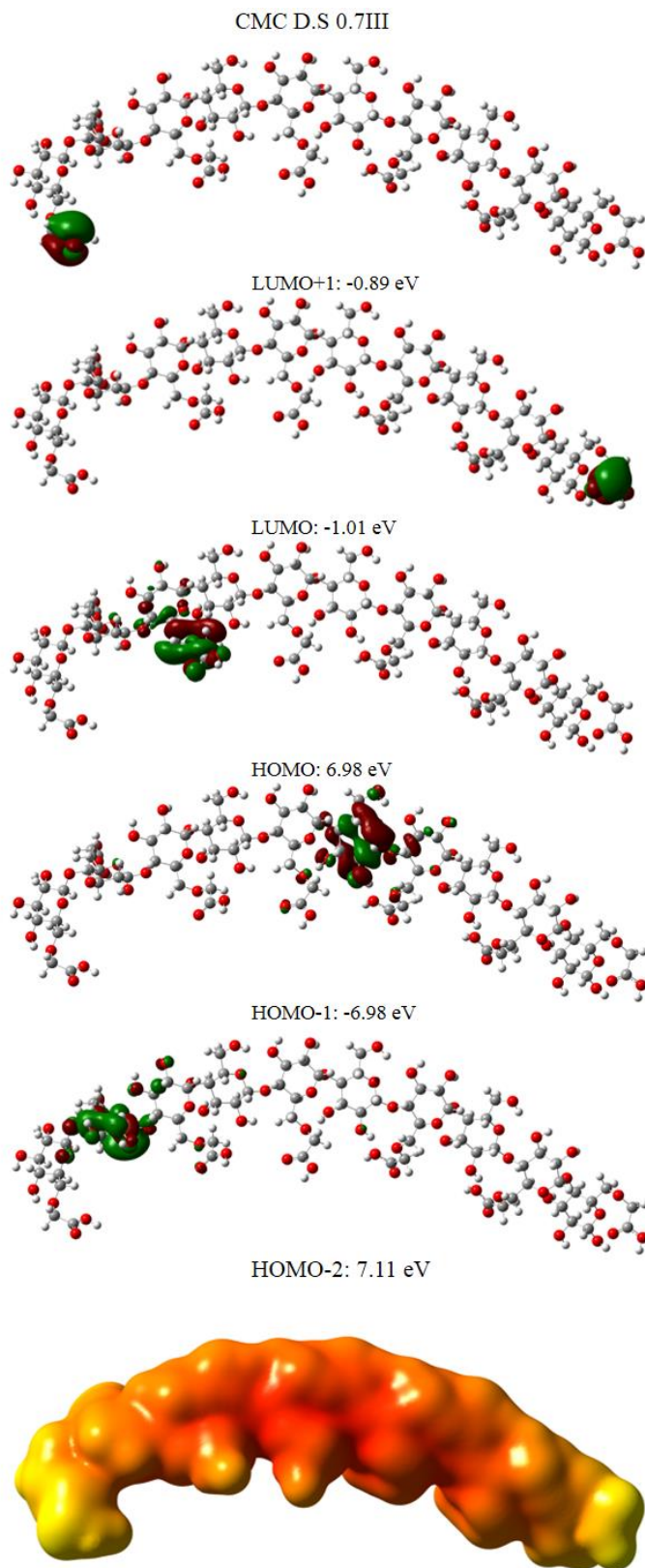
**Figura A16.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de celulosa constituida por cinco monómeros.



**Figura A17.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 0.5, constituida por cinco monómeros.

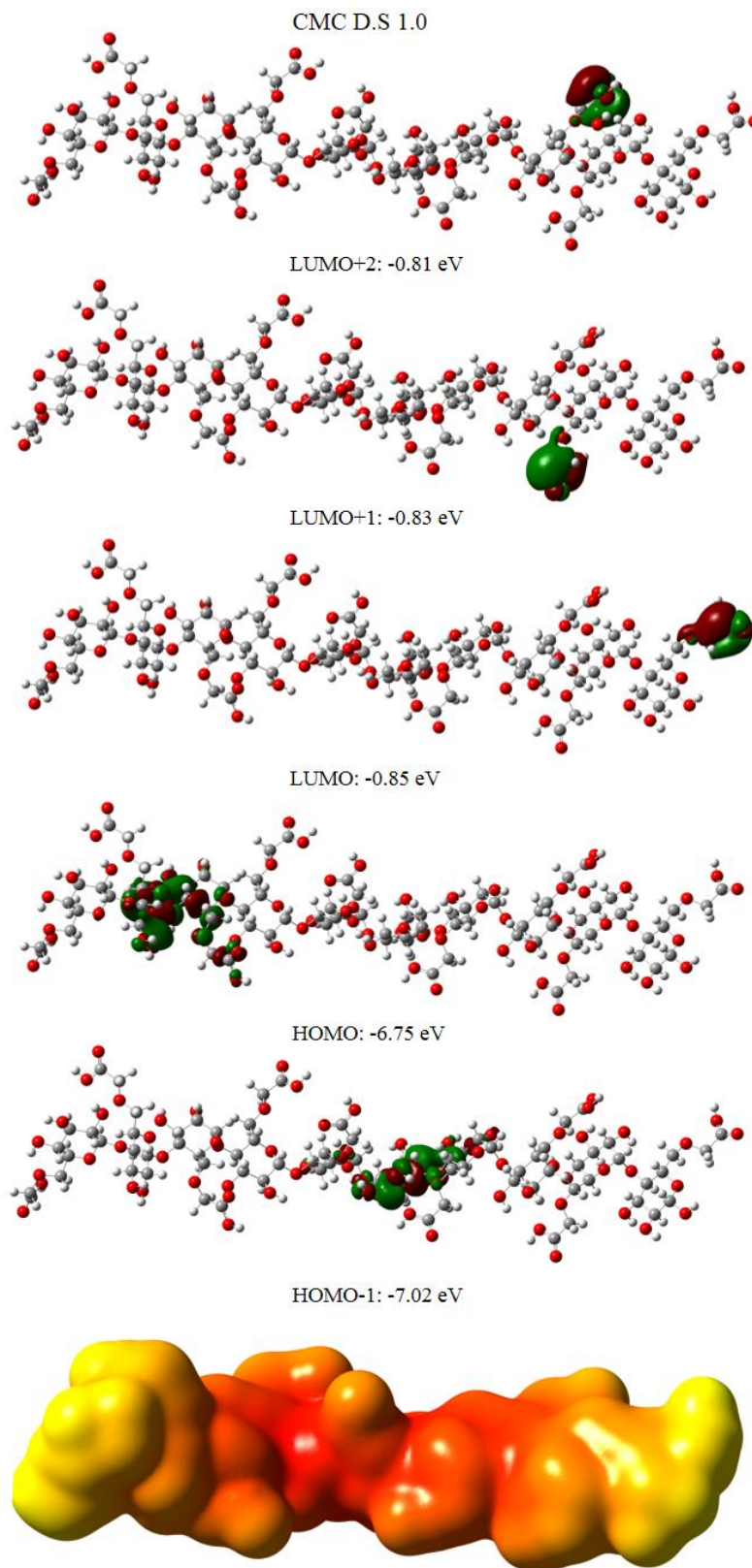


**Figura A18.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 0.7 GS, constituida por cinco monómeros.

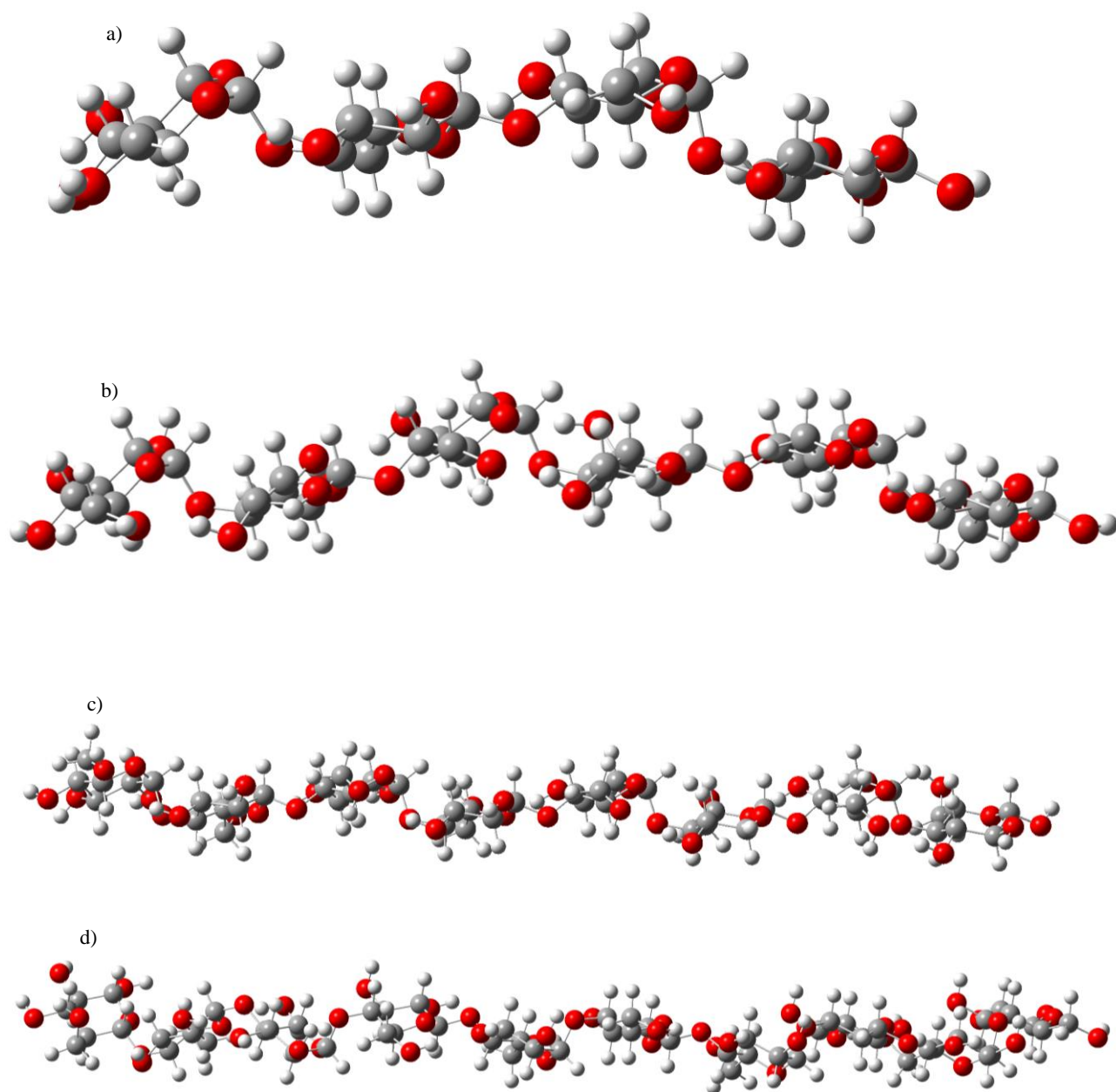


**Figura A19.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 0.7 III, constituida por cinco monómeros.

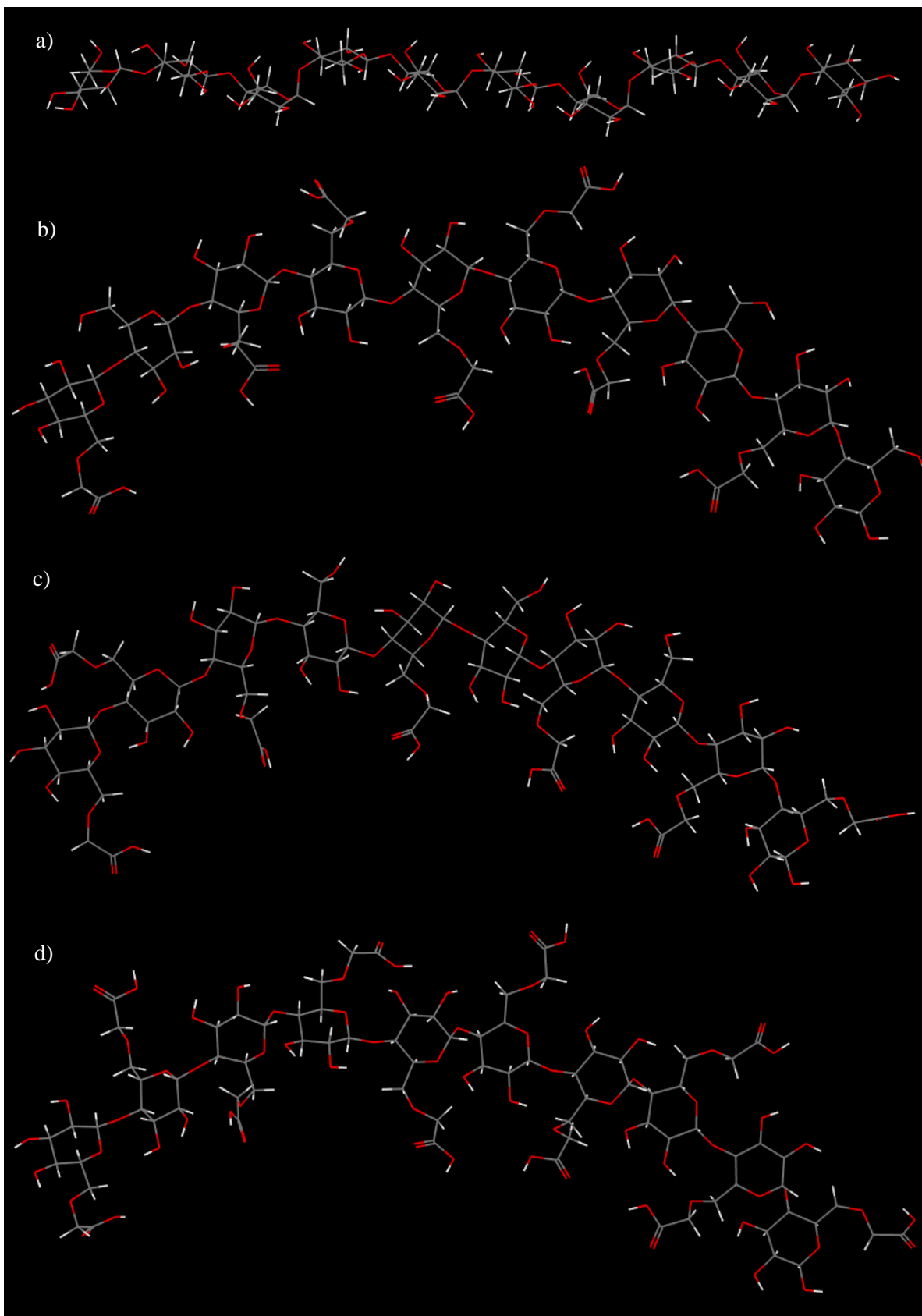




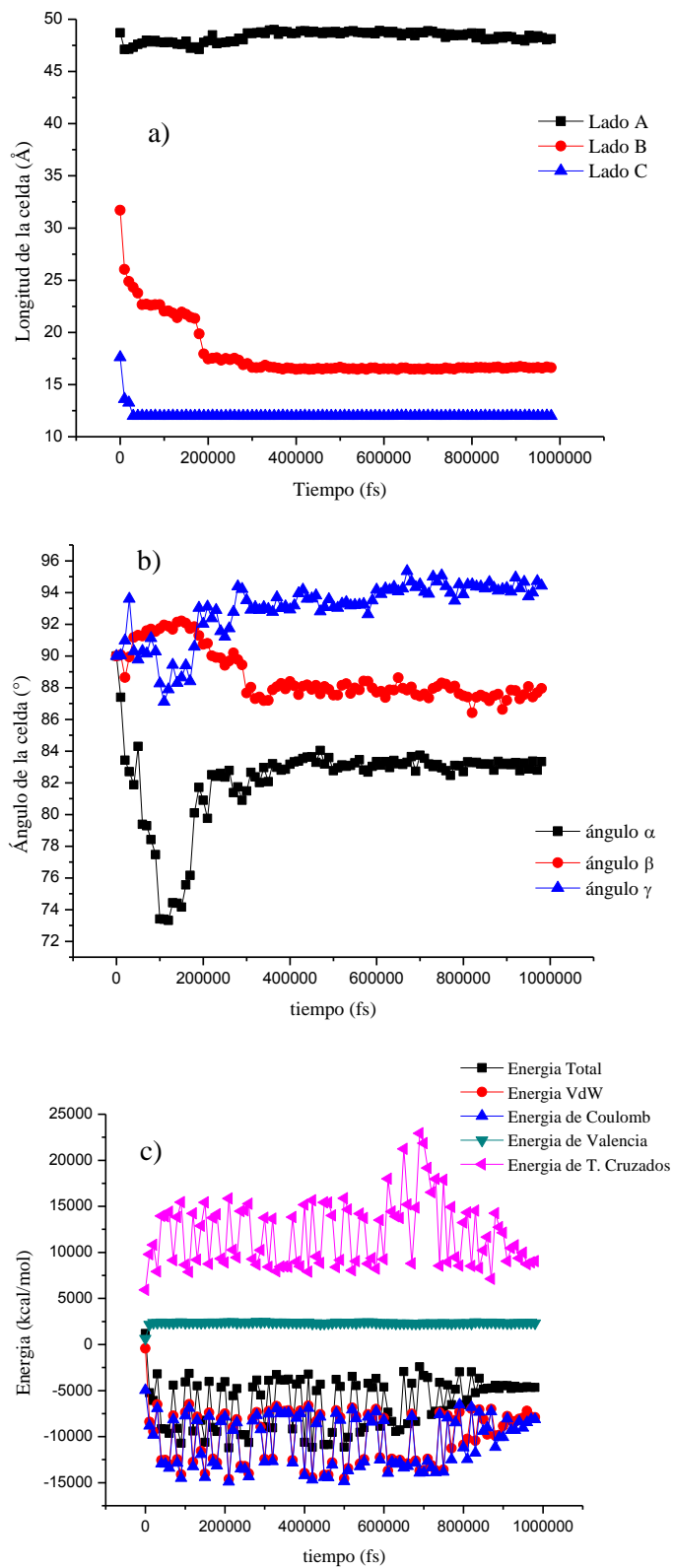
**Figura A20.** Orbital molecular y potencial electrostático para la estructura optimizada de la CMC DS 1.0, constituida por cinco monómeros.



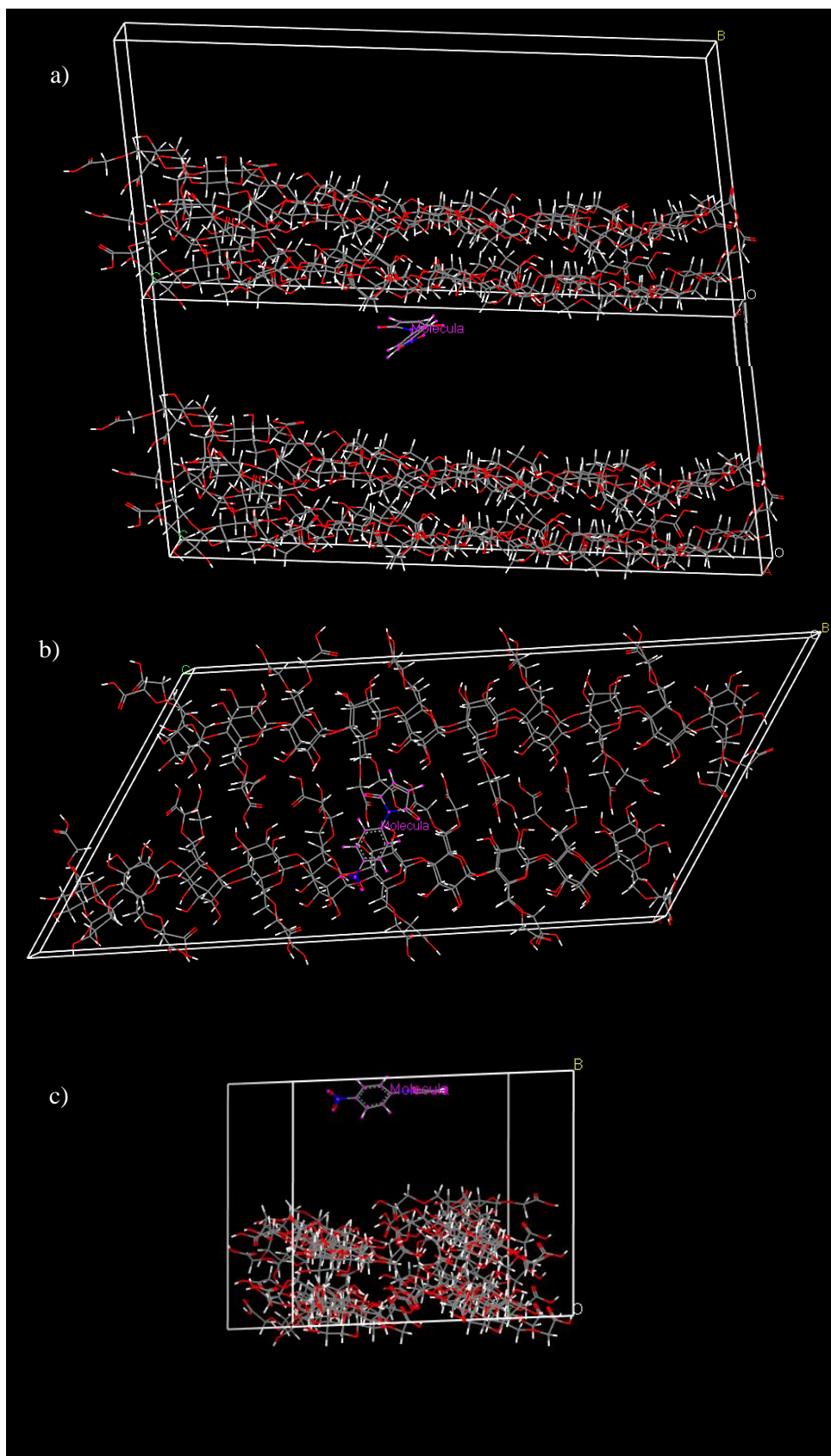
**Figura A21.** Estructuras optimizadas para cadenas de celulosa de a) dos, b) tres, c) cuatro y, d) cinco monómeros.



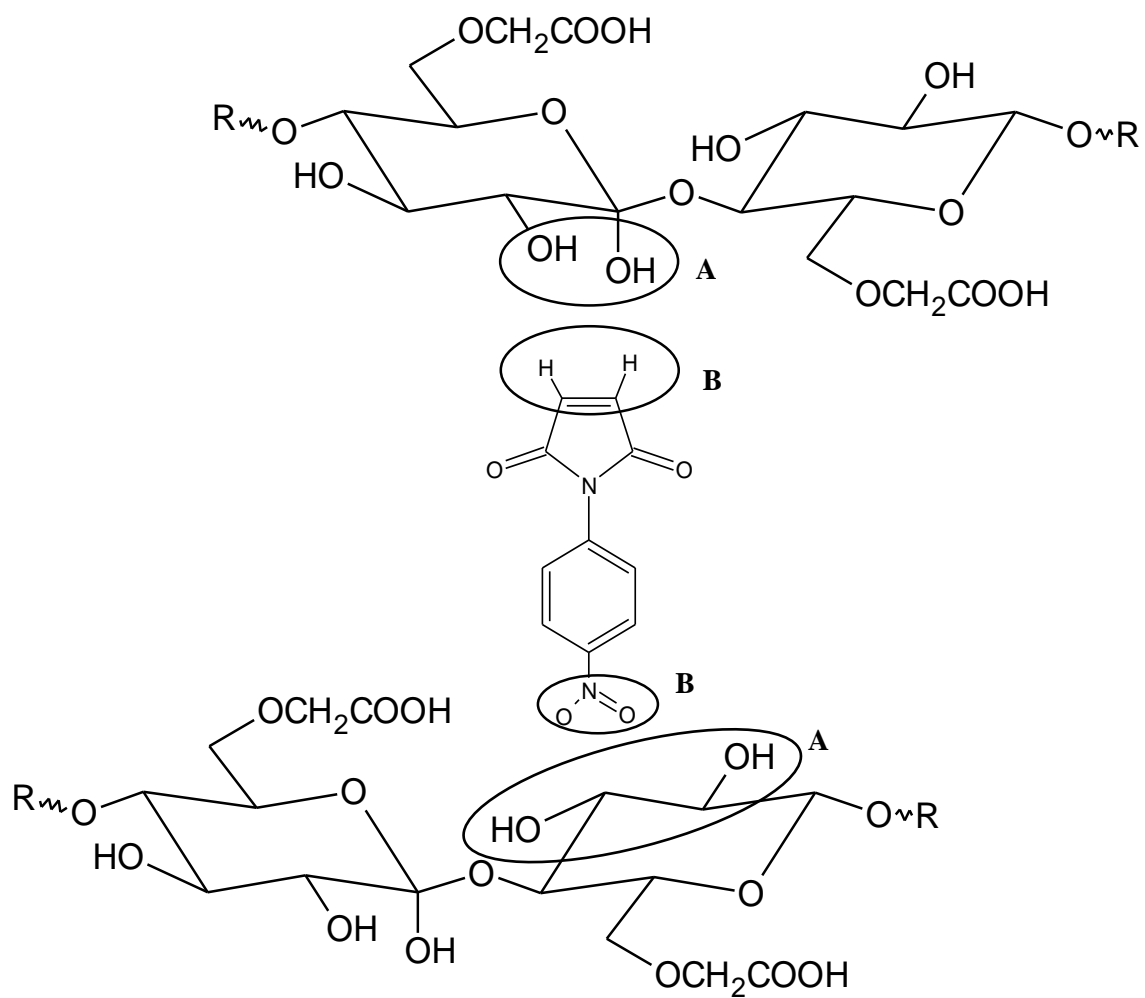
**Figure A22.** Moléculas con 5 monómeros de a) celulosa, b) DS 0.7 GS, c) DS 0.7 III y d) DS 1.0, optimizadas por el métodos de COMPASS.



**Figure A23.** Variación de las a) longitudes de la celda; b) ángulos de celda y c) términos de la energía con el tiempo para la CMC DS 1.0.



**Figure A24.** Interacción de la *N-para*-nitrofenilmaleimida con CMC DS 1.0, en posición paralela a las cadenas, a) vista periódica; b) vista horizontal y c) vista lateral.



**Figure A25.** Ubicación de los sitios de interacción supramolecular de la CMC con *N-para-nitrofenilmaleimida*.

**Tabla A1.** Comparación de las frecuencias vibracionales experimentales (Exp.) y calculadas (Cal.) en  $\text{cm}^{-1}$ .

Asignaciones	<i>para</i> -MeFM		<i>para</i> -NFM		<i>orto</i> -ClFM		<i>para</i> -AFM		<i>para</i> -MetFM		<i>para</i> -BrFM		<i>para</i> -EtFM		FM	
	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.
$\nu_{\text{as}}$ N-H (ami)	-	-	-	-	-	-	3478	3556	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu_{\text{s}}$ N-H (ami)	-	-	-	-	-	-	3377	3459	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu_{\text{s}}$ C-H (mal)	3095	3143	3101	3146	3090	3142	3088	3142	3110	3143	3110	3144	3110	3143	3107	3144
$\nu_{\text{as}}$ C-H (mal)	3093	3123	3099	3126	3080	3122	3078	3120	3100	3122	3090	3124	3100	3123	3092	3123
$\nu$ C-H (fen)	3076	3063	3090	3115	3074	3055	3060	3061	3050	3088	3050	3097	3043	3060	3075	3066
$\nu$ C-H (met)	2940	2977	-	-	-	-	-	-	2860	2909	-	-	2972	2927	-	-
$\nu$ C-H (mne)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2929	2930	-	-
$\nu_{\text{as}}$ C=O (mal)	1717	1717	1730	1725	1746	1726	1711	1715	1715	1716	1739	1720	1738	1717	1737	1719
$\nu_{\text{s}}$ C-C (fen)	1606	1600	1613	1593	-	-	-	-	1601	1600	-	-	-	-	-	-
$\beta$ N-H + $\nu_{\text{s}}$ C-C (fen)	-	-	-	-	-	-	1623	1614	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu$ C=C (mal)	1586	1595	1598	1596	1591	1591	1582	1594	1588	1594	1592	1595	1586	1595	1595	1598
$\nu$ NO <sub>2</sub>	-	-	1523	1527	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}$ C-C (fen)	1518	1498	1503	1480	1487	1465	1524	1500	1511	1495	1492	1473	1516	1496	1503	1481
$\tau$ CH <sub>3</sub>	1448	1447	-	-	-	-	-	-	1441	1446	-	-	-	-	-	-
$\nu$ C-N-C (mal)	1374	1353	1362	1347	1386	1356	1320	1360	1401	1359	1377	1350	1379	1353	1377	1350
$\nu$ C-O (met)+ $\omega$ CH <sub>3</sub> + $\gamma$ C-H (fen)	-	-	-	-	-	-	-	-	1249	1235	-	-	-	-	-	-
$\tau$ CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1204	1229	-	-
$\beta$ C-H (fen)	1164	1164	1110	1108	1146	1147	1169	1158	1152	1155	1144	1165	1145	1163	1143	1146
$\nu$ C-X (hal)	-	-	-	-	722	722	-	-	-	-	707	718	-	-	-	-

$\nu$ , tensión,  $\nu_{\text{as}}$ , tensión asimétrica,  $\nu_{\text{s}}$ , tensión simétrica,  $\beta$ , flexión,  $\tau$ , torsión,  $\omega$ , aleteo,  $\gamma$ , balanceo, ami, grupo amino, mal, anillo de maleimida, phe, anillo de fenilo, met, grupo metilo, mne, grupo metileno, hal, halógeno (Cl o Br).

**Tabla A2.** Comparación de valores geométricos calculados y experimentales de la celobiosa.

Parámetros	DFT	Rayos-X*	Rayos-X**
<b>Longitud de enlace (Å)</b>			
C-C	1.516-1.542	1.511-1.538	1.506-1.561
C-O(OH)	1.389-1.433	1.377-1.432	1.386-1.463
C-O(cíclico)	1.424-1.444	1.426-1.441	1.402-1.481
C-O(Puente entre los anillos)	1.396-1.444	1.395-1.443	1.401-1.448
C-H	1.091-1.103	0.989-1.002	0.952-1.141
O-H	0.962-0.968	0.839-0.840	0.826-1.034
O-H(OH), enlace de hidrogeno	2.036	1.951	1.925
<b>Angulo de enlace (°)</b>			
C-C-C	110.0-113.2	108.5-113.7	106.4-112.8
C-C-O	106.3-113.3	106.7-113.4	105.2-114.9
C-O-C(cíclico)	114.6-115.1	112.7-113.5	108.0-114.0
C-O-C(entre anillos)	120.5	116	116.3
C-C-H	106.6-110.2	108.0-110.6	102.0-120.3
C-O-H	106.6-109.5	109.4-109.6	95.8-118.9
H-C-H	108.7-109.7	107.9-108.1	85.9-108.4
O--H-O, enlace de hidrogeno	149.5	164.0	148.9

\* Referencia, [143]

\*\* Referencia, [144]



**Tabla A3.** Enlaces de hidrógeno con variaciones en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para dos monómeros.

Distancia (Å) y ángulo (°) de los enlaces de hidrógeno*	Molécula**				
	Celulosa	CMC DS. 0.5	CMC, DS 0.7 GS	CMC, DS 0.7 III	CMC, DS 1.0
OH-3-B-O-2-B	2.360 (107.9)	2.342 (108.6)	2.340 (108.6)	2.342 (108.6)	2.341 (108.6)
OH-3-B-O(hemiacetal)-A	2.043 (149.5)	2.081 (148.4)	2.080 (148.5)	2.082 (148.4)	2.081 (148.4)
OH-3-C-O(hemiacetal)-B	2.106 (135.0)	2.098 (136.4)	2.058 (139.6)	2.099 (136.4)	2.058 (139.5)
OH-3-C-O-6-B	2.293 (143.6)	2.306 (142.3)	2.374 (137.8)	2.304 (142.3)	2.393 (137.1)
OH-3-D-O(hemiacetal)-C	2.626 (121.7)	2.551 (124.8)	2.519 (126.2)	2.554 (124.5)	2.550 (124.9)
OH-3-D-O-6-C	1.954 (162.2)	1.990 (158.5)	2.002 (156.7)	1.984 (158.6)	1.986 (158.3)

\* Las posiciones del enlace de hidrógeno se ordenan como hidrógeno (grupo donante) – sitio – anillo – hidrógeno (átomo aceptor) – sitio -anillo.

\*\* Los valores de distancia y ángulo de enlace están fuera y dentro de los paréntesis, respectivamente.

**Tabla A4.** Enlaces de hidrógeno con variaciones en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para tres monómeros.

Distancia (Å) y ángulo (°) de los enlaces de hidrógeno*	Molécula**							
	Celulosa	CMC D.S. 0.5	CMC D.S 0.7 GS	CMC D.S 0.7 III	CMC D.S 0.7 V	CMC D.S 0.7 VI	CMC D.S 0.7 VII	CMC D.S 1.0
OH-4-A-O-3-A	2.406 (107.1)	2.407 (107)	2.395 (107.6)	2.400 (107.6)	2.407 (107)	2.409 (107)	2.439 (105.3)	2.403 (107.5)
OH-3-A-O-2-A	2.516 (101.1)	2.503 (101.6)	2.420 (104.8)	2.430 (104.9)	2.501 (101.7)	2.498 (102.1)	2.489 (102.2)	2.435 (104.9)
OH-3-B-O(hemiacetal)-A	2.593 (122.6)	2.527 (125.2)	2.613 (122.1)	2.600 (123.9)	2.526 (125.2)	2.607 (122.6)	2.045 (147.8)	2.443 (127.0)
OH-3-B-O-6-A	1.941 (161.4)	1.979 (157.4)	1.932 (161.7)	1.983 (159.3)	1.980 (157.4)	1.921 (163.3)	--	2.087 (144.6)
OH-2-B-O-3-B	2.327 (109.2)	2.321 (109.6)	2.309 (110.1)	2.304 (110.3)	2.321 (109.6)	2.310 (110)	2.325 (109.4)	2.297 (110.5)
OH-3-C-O-6-B	2.378 (139.6)	2.428 (138.2)	2.540 (132)	--	2.429 (138.3)	2.770 (129.6)	2.683 (131.7)	--
OH-3-C-O(hemiacetal)-B	2.064 (139.1)	2.055 (140.7)	2.006 (147.3)	1.938 (155.1)	2.056 (140.7)	1.941 (150.6)	1.979 (149.5)	1.938 (155.2)
OH-3-C-O(éter)-BC	2.943 (91)	2.943 (91)	2.824 (96.3)	2.690 (101.7)	2.914 (92.1)	2.774 (98.3)	2.801 (97.5)	2.683 (102)
OH-2-C-O-3-C	2.247 (110.6)	2.299 (109.5)	2.382 (106.5)	2.336 (108.4)	2.300 (109.4)	2.331 (108.4)	2.393 (105.8)	2.415 (105.5)
OH-6-D-O-2-C or OH-3-E-O-6-D	1.859 (167.7)	2.317 (141.1)	2.394 (134.8)	2.227 (134.9)	2.285 (142.7)	2.387 (136.2)	2.380 (135.6)	2.395 (134.5)
OH-6-D-O(éter)-CD	2.797 (113.6)	--	--	--	--	--	--	--
OH-3-D-O(hemiacetal)-C	2.509 (120.5)	2.543 (124.9)	2.495 (127.1)	2.588 (124.6)	2.540 (125)	2.350 (126.6)	2.493 (127.3)	2.526 (126.3)
OH-3-D-O-6-C	1.936 (156.7)	1.976 (158)	2.017 (155.4)	2.100 (158.3)	1.979 (157.8)	1.775 (148.4)	2.019 (155.3)	2.040 (157.2)
OH-2-D-O-3-D	2.336 (109)	2.325 (109.5)	2.327 (109.4)	2.328 (109.5)	2.326 (109.6)	2.343 (109.3)	2.327 (109.4)	2.327 (109.5)
OH-3-E-O(hemiacetal)-D	1.932 (154.7)	2.094 (137.8)	1.999 (145.7)	2.021 (135.7)	2.114 (135.8)	2.047 (142.5)	2.007 (144.8)	2.005 (146.0)
OH-3-E-O(éter)-DE	2.672 (102.2)	2.963 (90.2)	2.853 (95.02)	2.960 (89.6)	2.992 (88.8)	2.893 (93.3)	2.866 (94.4)	2.855 (95.3)
OH-2-E-O-3-E	2.290 (109.5)	2.280 (110.3)	2.310 (109.1)	2.306 (109.5)	2.322 (108.9)	2.309 (109.4)	2.337 (108.3)	2.346 (108)
OH-6-F-O-2-E	1.873 (167.8)	--	--	--	--	--	--	--
OH-6-F-O(éter)-EF	2.802 (114.6)	--	--	--	--	--	--	--
OH-3-F-O(hemiacetal)-E	2.499 (121)	2.438 (124.6)	2.593 (123.1)	2.358 (126.6)	2.384 (127.3)	2.383 (129.8)	2.566 (124.5)	2.403 (127.5)
OH-3-F-O-6-E	1.965 (154.3)	2.091 (147)	1.962 (160.7)	2.051 (143.8)	2.136 (145)	2.659 (131.4)	1.987 (159.3)	2.171 (146)
OH-1-F-O(hemiacetal)-F	2.444 (68.5)	2.416 (69.9)	2.509 (65.2)	2.506 (65.38)	2.448 (68.2)	2.451 (68.1)	2.442 (68.6)	2.447 (68.3)
OH-2-F-O-3-F	2.358 (108.1)	2.340 (109)	2.332 (108.9)	2.329 (109.4)	2.333 (109.2)	2.333 (108.6)	2.340 (108.7)	2.334 (109.1)
Nuevas interacciones	--	--	1.985 (150) OH-2-A-O(C=O)-B 2.343 (106.4) HO-6-F-O(hemiacetal)-F	1.767 (150.6) OH-2-A-O(C=O)-B 2.347 (106.3) HO-6-F-O(hemiacetal)-F	--	2.987 (81.1) OH-2-D-O(éter)-CD	2.766 (93.5) OH-3-B-O(éter)-AB	1.970 (107.2) OH-2-A-O(C=O)-B

\* Las posiciones del enlace de hidrógeno se ordenan como hidrógeno (grupo donante) – sitio – anillo – hidrógeno (átomo aceptor) – sitio -anillo.

\*\* Los valores de distancia y ángulo de enlace están fuera y dentro de los paréntesis, respectivamente. El "-" indica que la distancia es mayor a 3 Å o no existe interacción.

**Tabla A5.** Enlaces de hidrógeno con variaciones ( $\geq 0.1 \text{ \AA}$ ) en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para cuatro monómeros.

Distancia ( $\text{\AA}$ ) y ángulo ( $^\circ$ ) de los enlaces de hidrógeno*	Molécula**							
	Celulosa	CMC D.S. 0.5 (I)	CMC D.S 0.7 GS (II)	CMC D.S 0.7 (III)	CMC D.S 0.7 (V)	CMC D.S 0.7 (VI)	CMC D.S 0.7 (VII)	CMC D.S 1.0 (IV)
OH-2-A-O-6-B	2.706 (84.7)	2.720 (83.8)	1.877 (160.2)	1.596 (155.7)	1.871 (161.1)	1.876 (160.2)	2.004 (167.9)	--
OH-6-B-O-2-A	1.998 (137.1)	1.994 (135.5)	--	--	--	--	--	--
OH-6-A-O-(éter)-AB	2.443 (120.3)	2.466 (120.0)	--	--	--	--	--	--
OH-3-B-O(hemiacetal)-A	2.637 (114.6)	2.554 (120.2)	2.364 (130.2)	2.568 (128.6)	2.225 (136.7)	2.367 (130.0)	2.509 (125.5)	2.506 (127.6)
OH-3-B-O-6-A	1.848 (168.1)	1.936 (165.2)	2.061 (153.8)	2.343 (164.1)	2.168 (144.9)	2.057 (154.2)	2.148 (156.6)	2.050 (159.2)
OH-3-C-O-(hemiacetal)-B	1.939 (153.9)	1.947 (153.1)	1.955 (153.8)	1.966 (154.2)	1.945 (154.1)	1.966 (153.8)	1.955 (154.2)	2.070 (138.9)
OH-3-B-O(éter)-BC	2.664 (102.2)	2.666 (101.8)	2.652 (102.2)	2.646 (102.8)	2.650 (102.4)	2.651 (102.2)	2.638 (102.9)	2.933 (91.2)
OH-6-D-O-2-C	1.854 (168.3)	1.869 (164.6)	1.872 (164.2)	--	--	1.873 (164.1)	--	--
OH-6-D-O-(éter)-CD	2.814 (112.6)	2.766 (110.3)	2.761 (110.5)	--	--	2.757 (110.6)	--	--
OH-3-D-O(hemiacetal)-C	2.553 (119.1)	2.751 (107.5)	2.760 (107.5)	2.527 (123.1)	2.740 (111.8)	2.759 (107.4)	2.450 (124.4)	2.722 (112.3)
OH-3-D-O-6-C	1.908 (159.8)	1.904 (168.5)	1.903 (168.4)	2.043 (154.5)	1.956 (168.0)	1.904 (168.3)	2.045 (149.0)	1.965 (168.3)
OH-3-E-O-(hemiacetal)-D	1.935 (154.7)	1.924 (154.5)	1.928 (154.5)	2.371 (104.2)	2.421 (106.3)	1.929 (154.6)	2.100 (132.7)	2.014 (145.5)
OH-3-E-O(éter)-DE	2.670 (102.2)	2.676 (102.0)	2.675 (102.0)	--	--	2.674 (102.1)	2.980 (88.1)	2.862 (94.9)
OH-6-F-O-2-E	1.855 (168.1)	1.866 (166.8)	--	2.096 (168.3)	--	--	--	--
OH-6-F-O-(éter)-EF	2.807 (113.0)	2.775 (114.2)	--	2.849 (114.4)	--	--	--	--
OH-3-F-O(hemiacetal)-E	2.535 (119.5)	2.440 (120.5)	2.443 (124.7)	2.249 (125.3)	2.434 (125.5)	2.437 (125.9)	2.422 (124.3)	2.442 (123.9)
OH-3-F-O-6-E	1.920 (158.3)	2.005 (147.6)	2.074 (147.4)	1.932 (138.0)	2.081 (147.0)	2.105 (146.9)	2.047 (148.0)	2.055 (147.5)
OH-3-G-O-(hemiacetal)-F	1.935 (154.7)	1.930 (154.5)	2.059 (139.9)	1.935 (154.7)	2.116 (136.6)	2.088 (136.0)	2.105 (145.3)	1.953 (159.1)
OH-3-G-O(éter)-FG	2.670 (102.2)	2.678 (101.8)	2.928 (91.6)	2.687 (101.7)	2.983 (89.3)	2.967 (89.4)	2.520 (105.7)	2.583 (106.0)
OH-6-H-O-2-G	1.872 (167.9)	1.865 (167.3)	1.865 (167.4)	1.674 (161.2)	--	--	1.812 (164.8)	--
OH-6-H-O-(éter)-GH	2.804 (114.4)	2.806 (112.3)	2.804 (112.8)	2.729 (113.1)	--	--	2.780 (114.2)	--
OH-3-H-O(hemiacetal)-G	2.500 (120.9)	--	--	--	--	--	--	2.645 (108.5)
OH-3-H-O-6-G	1.964 (154.4)	2.825 (112.1)	2.840 (112.2)	--	2.894 (113.0)	2.857 (112.8)	2.607 (119.6)	2.134 (141.9)
Nuevas interacciones	--	OH-3-H-O(C=O)-G 2.013 (158.3) OH-2-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.587 (134.7) OH-3-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.727 (121.4)	OH-3-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.012 (158.1) OH-3-G-O-6-F 2.393 (137.9) OH-2-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.583 (133.3) OH-3-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.722 (121.9) OH-3-B-O(éter)-AB 2.955 (85.3) OH-2-A-O(éter)-AB 2.362 (108.3)	OH-3-E-O(C=O)-D 2.585 (109.6) OH-2-E-O(C=O)-D 2.056 (156.6) OH-3-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.258 (158.1) OH-2-A-O(éter)-AB 2.326 (108.8)	OH-3-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.015 (156.4) OH-2-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.704 (136.0) OH-3-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.721 (120.1) OH-3-B-O(éter)-AB 2.845 (91.1) OH-2-A-O(éter)-AB 2.396 (106.8) OH-3-E-O(C=O)-D 2.673 (114.1) OH-2-E-O(C=O)-D 2.337 (149.4) OH-3-G-O-6-F 2.318 (142.7)	OH-3-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.029 (155.4) OH-2-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.582 (133.4) OH-3-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.722 (122.0) OH-3-B-O(éter)-AB 2.961 (85.0) OH-2-A-O(éter)-AB 2.364 (108.6) OH-3-G-O-6-F 2.395 (140.6)	OH-3-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.235 (139.4) OH-2-A-O(éter)-AB 2.420 (107.1) OH-3-E-O-6-D 2.345 (139.8)	OH-3-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.978 (114.3) OH-2-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.753 (137.7) OH-3-D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.751 (119.6) OH-3-B-O(éter)-AB 2.979 (83.6)

\* Las posiciones del enlace de hidrógeno se ordenan como hidrógeno (grupo donante) – sitio – anillo – hidrógeno (átomo aceptor) – sitio -anillo.

\*\* Los valores de distancia y ángulo de enlace están fuera y dentro de los paréntesis, respectivamente. El "-" indica que la distancia es mayor a  $3 \text{ \AA}$  o no existe interacción.

**Tabla A6.** Enlaces de hidrógeno con variaciones ( $\geq 0.1 \text{ \AA}$ ) en las moléculas de celulosa y CMC con DS 0.5, 0.7 y 1.0 para cinco monómeros.

Distancia ( $\text{\AA}$ ) y ángulo ( $^\circ$ ) de los enlaces de hidrógeno*	Molécula**											
	Celulosa	CMC D.S. 0.5 (I)	CMC D.S. 0.7 GS (II)	CMC D.S. 0.7 (III)	CMC D.S. 0.7 (V)	CMC D.S. 0.7 (VI)	CMC D.S. 0.7 (VII)	CMC D.S. 0.7 (VIII)	CMC D.S. 0.7 (IX)	CMC D.S. 0.7 (X)	CMC D.S. 0.7 (XI)	CMC D.S. 1.0 (IV)
OH-3-B-O(éter)-AB	2.793(122.5)	2.910(82.8)	2.640(98.5)	2.766(88.0)	2.773(90.5)	2.623(99.4)	2.661(98.0)	--	2.918(81.4)	2.907(82.5)	2.629(99.2)	2.936(80.3)
OH-3-B-O(hemiacetal)-A	1.865(149.8)	--	2.067(140.4)	2.119(139.1)	--	2.089(141.1)	--	--	--	--	2.090(141.3)	--
OH-2-C-O(éter)-CD	2.233(110.5)	2.252(109.1)	--	2.248(109.8)	2.446(101.8)	2.478(100.0)	2.311(107.4)	2.265(109.1)	2.250(108.6)	2.255(108.7)	2.507(99.5)	2.258(107.8)
OH-6-D-O(hemiacetal)-D	2.210(108.9)	2.231(107.6)	--	2.247(108.6)	--	--	2.211(107.8)	2.226(109.9)	--	--	--	--
OH-6-D-O-3-E	2.154(169.0)	2.205(171.5)	--	2.248(165.1)	--	--	2.239(171.3)	2.149(156.2)	--	--	--	--
OH-2-D-O(éter)-DE	2.559(99.1)	2.583(97.9)	2.417(104.2)	2.878(81.3)	2.403(104.3)	2.478(101.5)	2.557(99.3)	--	2.465(102.6)	2.467(102.6)	2.420(103.9)	2.473(102.4)
OH-2-E-O(éter)-EF	2.281(108.6)	2.276(109.1)	2.260(108.9)	2.312(108.7)	2.257(109.7)	2.244(110.0)	2.268(104.6)	2.514(100.6)	2.299(106.8)	2.376(105.2)	2.247(109.8)	2.357(105.8)
OH-2-F-O(éter)-FG	2.604(97.2)	2.689(93.6)	2.768(88.0)	2.683(93.0)	2.727(91.9)	2.700(93.4)	2.733(89.7)	2.542(97.6)	2.700(90.0)	2.707(89.6)	2.694(92.6)	2.713(89.6)
OH-2-F-O-6-G	1.908(161.9)	1.976(160.0)	1.937(158.7)	2.040(155.1)	2.171(159.3)	2.044(154.1)	2.076(160.6)	1.969(173.9)	2.011(159.8)	2.107(159.7)	1.967(159.7)	2.044(158.4)
OH-6-F-O(hemiacetal)-F	2.169(111.2)	2.208(110.6)	--	2.205(111.4)	2.214(111.0)	2.201(110.8)	--	--	--	--	2.221(110.8)	--
OH-6-F-O-3-G	2.453(159.9)	2.294(158.1)	--	2.307(157.3)	2.221(156.3)	2.250(157.6)	--	--	--	--	2.314(158.6)	--
OH-2-H-O(éter)-HI	2.559(98.9)	2.670(94.0)	2.667(93.8)	2.668(94.4)	2.753(90.7)	2.697(92.6)	2.670(90.6)	2.657(94.5)	2.623(94.2)	2.722(89.9)	2.650(94.2)	2.601(94.7)
OH-2-H-O-6-I	1.925(163.6)	1.998(161.0)	2.030(158.3)	2.489(166.7)	2.178(162.7)	2.049(159.6)	1.286(157.7)	2.177(161.9)	1.688(145.9)	1.916(163.8)	1.972(160.3)	2.403(158.7)
OH-6-H-O(hemiacetal)-H	2.210(110.5)	2.215(110.0)	2.218(110.6)	2.217(110.3)	--	2.220(110.8)	--	2.220(110.5)	2.210(111.0)	--	2.217(110.6)	--
OH-6-H-O-3-I	2.327(161.5)	2.190(158.4)	2.241(158.8)	2.162(155.7)	--	2.254(157.3)	--	2.181(156.3)	2.416(161.6)	--	2.288(157.5)	--
OH-2-I-O(éter)-IJ	2.296(107.7)	2.302(106.8)	2.307(106.7)	2.294(106.6)	2.294(106.9)	2.359(103.8)	2.300(106.8)	2.310(106.7)	2.319(105.4)	2.303(106.5)	2.319(106.2)	2.267(108.0)
OH-6-J-O(hemiacetal)-J	2.334(106.7)	2.407(103.4)	2.401(103.7)	--	2.397(103.9)	--	2.397(103.9)	2.402(103.7)	--	2.388(104.2)	2.391(104.0)	--
Nuevas interacciones		OH-3-F-O-6-E 2.027 (153.7); OH-2 -F-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.429 (128.5); OH-2-H-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-I 2.527 (130.2)	OH-3-C-O (hemiacetal)-B 1.885 (152.4); OH-3 -B-O(éter)-AB 2.765 (98.9); OH-3-F-O-6-E 1.920 (156.6); OH-2-F-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-G 2.502 (129.9); OH-3 -G-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-F 2.218 (140.6); OH-2-H-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-I 2.472(131.6)	OH-2-D-O (sp <sup>2</sup> ,carboxi)-E 2.049 (117.1); OH-3 -F-O-6-E 2.037 (167.4); OH-2-F-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-G 2.484 (134.7)	OH-2-C-O (sp <sup>2</sup> ,carboxi) -D 2.821 (112.5); OH-3 -F-O-6-E 1.753 (161.2); OH-2-F-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-G 2.563 (133.7); OH-2-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-I 2.900 (134.9); OH-3-I-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-H 2.016 (146.9)	OH-2-C-O (sp <sup>2</sup> ,carboxi)-D 2.564 (113.8); OH-3 -D-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-C 2.225 (150.1); OH-3-F-O-6-E 1.909 (160.6); OH-2-F-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.375 (134.0); OH-2-H-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-I 2.505(131.5)	OH-3-F-O-6-E 2.612 (119.3); OH-2-F-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.534 (129.1); OH-6-F-O-2-E 2.097 (167.4); OH-6-F-O(éter) FG-2.804 (107.8); OH-2 -H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-I 2.103(104.3)	OH-2-D-O (sp <sup>2</sup> ,carboxi)-E 2.096 (152.6); OH-2 -E-O(sp <sup>2</sup> , carboxi)-F 2.577 (120.7); OH-3-F-O-6-E 1.800 (160.7); OH-3 -F-O (hemiacetal)-E 2.764 (101.8); OH-2-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-I 2.817 (136.4)	OH-2-E-O (sp <sup>2</sup> ,carboxi)-F 2.891 (95.2); OH-3-F-O-6-E 2.699 (144.8); OH-2-F-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-G 2.304 (125.4); OH-2-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-I 1.901 (116.4)	OH-2-E-O (sp <sup>2</sup> ,carboxi)-F 2.883 (111.6); OH-3 -F-O (hemiacetal)-E 2.967 (98.7); OH-3-F-O-6-E 1.889 (164.5); OH-2-F-O-6-G 2.439 (128.1); OH-2-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-I 2.426 (127.8)	OH-2-C-O (sp <sup>2</sup> ,carboxi)-D 2.504 (114.4); OH-3-F-O-6-E 2.052 (156.8); OH-2-F-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-G 2.369 (127.5); OH-2-H-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-I 2.426 (127.8)	OH-2-E-O(sp <sup>2</sup> , carboxi)-F 2.635 (112.6); OH-3-F-O-6-E 1.896 (148.7); OH-3-F-O (hemiacetal)-E 2.927 (96.0); OH-2-F-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-G 2.309 (127.3); OH-2-H-O (sp <sup>3</sup> ,carboxi)-I 2.032 (130.1); OH-3-I-O (hemiacetal)-H 2.903 (84.1); OH-3-I-O-6-H 2.591 (142.2); OH-3-I-O(sp <sup>3</sup> , carboxi)-H 2.424 (155.8)
Interacciones totales	43	32	33	32	32	32	31	28	28	29	28	29

\* Las posiciones del enlace de hidrógeno se ordenan como hidrógeno (grupo donante) – sitio – anillo – hidrógeno (átomo aceptor) – sitio -anillo.

\*\* Los valores de distancia y ángulo de enlace están fuera y dentro de los paréntesis, respectivamente. El "-" indica que la distancia es mayor a 3  $\text{\AA}$  o no existe interacción.

**Tabla A7.** Energía cooperativa, energía de reacción y números de enlaces de hidrógeno para monómeros de celulosa.

Monómeros de celulosa	Energía cooperativa * (kcal/mol)	Energía de reacción *** (kcal/mol)	Enlaces de hidrógeno ***
1	0.0	-4.35	5
2	-2.20	-15.23	13
3	-10.51	-32.24	23
4	-22.43	-52.84	33
5	-33.63	-72.73	43

\* Incremento de energía, -610.766579 Hartrees, debido a la celobiosa y glucosa.

\*\* La energía de reacción es calculada glucosa → monómeros de celulosa + agua

\*\*\* Enlaces de hidrógenos totales en la estructura.

**Tabla A8.** Valores de energía cooperativa y número de enlaces de hidrógeno para los monómeros CMC de 2 a 5 unidades con DS 0.5, 0.7 (isómeros) y 1.0.

Monómeros de celulosa *	Energía cooperativa ** (kcal/mol)	Enlaces de hidrógeno ***
2(0.5)	-2.76	13
2(0.7GS)	-5.78	13
2(0.7III)	-2.83	13
2(1.0)	-4.56	13
3(0.5)	-10.48	20
3(0.7GS)	-19.98	22
3(0.7III)	-16.86	21
3(0.7V)	-12.08	20
3(0.7VI)	-10.02	21
3(0.7VII)	-9.41	21
3(1.0)	-14.14	20
4(0.5)	-24.60	35
4(0.7GS)	-25.29	35
4(0.7III)	-22.47	31
4(0.7V)	-20.32	32
4(0.7VI)	-20.58	33
4(0.7VII)	-24.60	30
4(1.0)	-17.90	28
5(0.5)	-29.45	32
5(0.7GS)	-32.19	33
5(0.7III)	-31.47	32
5(0.7V)	-31.45	32
5(0.7VI)	-29.35	32
5(0.7VII)	-28.64	31
5(0.7VIII)	-31.98	28
5(0.7IX)	-32.34	28
5(0.7X)	-32.24	29
5(0.7XI)	-26.42	28
5(1.0)	-28.64	29

\* La nomenclatura sigue la relación, unidades de monómero (grado de sustitución).

\*\* La energía cooperativa se calcula con las ecuaciones de la sección experimental.

\*\*\* Enlaces de hidrógeno totales de la estructura.

**Tabla A9.** Valores de energía cooperativa y número de enlaces de hidrógeno para los monómeros CMC de 2 a 5 unidades con DS 0.5, 0.7 (isómeros) y 1.0.

Monómeros de celulosa *	Energía cooperativa ** (kcal/mol)	
	B3LYP/6-311+G(d,p)	COMPASS
2(0.0)	-2.20	-1.51
2(0.5)	-2.76	-0.99
2(0.7GS)	-5.78	-6.79
2(0.7III)	-2.83	-2.39
2(1.0)	-4.56	-5.47
3(0.0)	-10.51	-10.32
3(0.5)	-10.48	-11.37
3(0.7GS)	-19.98	-16.39
3(0.7III)	-16.86	-19.24
3(0.7V)	-12.08	-10.15
3(0.7VI)	-10.02	-10.00
3(0.7VII)	-9.41	-8.46
3(1.0)	-14.14	-15.12
4(0.0)	-22.43	-24.00
4(0.5)	-24.60	-21.15
4(0.7GS)	-25.29	-24.57
4(0.7III)	-22.47	-20.46
4(0.7V)	-20.32	-20.39
4(0.7VI)	-20.58	-18.46
4(0.7VII)	-24.60	-23.69
4(1.0)	-17.90	-15.64
5(0.0)	-33.63	-35.22
5(0.5)	-29.45	-28.64
5(0.7GS)	-32.19	-30.24
5(0.7III)	-31.47	-33.46
5(0.7V)	-31.45	-33.27
5(0.7VI)	-29.35	-27.66
5(0.7VII)	-28.64	-27.99
5(0.7VIII)	-31.98	-33.46
5(0.7IX)	-32.34	-33.54
5(0.7X)	-32.24	-30.27
5(0.7XI)	-26.42	-25.44
5(1.0)	-28.64	-26.24

\* La nomenclatura sigue la relación, unidades de monómero (grado de sustitución).

\*\* La energía cooperativa se calcula con las ecuaciones de la sección experimental.



# Effects of the charge on the structural, electronic and reactivity properties of 43 substituted N-Phenylmaleimides. A DFT study



Hector F. Cortes Hernandez, Miguel Castro\*

Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F., 04510, Mexico

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 26 April 2016

Received in revised form

22 June 2016

Accepted 23 June 2016

Available online 25 June 2016

### Keywords:

N-Phenylmaleimide derivatives

DFT

Reactivity

Nucleophilic and electrophilic sites

Molecular structure

## ABSTRACT

The structural, electronic, and reactivity properties of 43 *N*-phenylmaleimide derivatives were studied by means of first principles theoretical calculations performed at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory. Neutral, positively and negatively charged derivatives were studied. Different donor- and attractor-electron groups, attached at the *ortho*, *meta* and *para* positions, were selected, allowing to search for the effects of the charge on the geometrical, energetic and reactivity properties of the generated compounds. Firstly, the calculated ground state (GS) structures are in near agreement with the reported experimental X-Ray data and provide insight on some main features of the observed infrared spectra. Besides, the GS geometries show that the torsion angle, of the phenyl–maleimide rings, is an important parameter that impacts the properties of the species and of the polymeric chains, formed from such *N*-phenylmaleimides. It was found that the torsion angles depends on the nature (donor or attractor) of the selected group, on the position (*ortho*, *meta*, or *para*) on which the substitution was done, and on the charge (0e, +1e, –1e). For each compound, the effects of the charge on the: torsion angles, electronic (atomic populations and molecular orbitals) and energetic parameters (ionization energies and electron affinities) were studied. This information allows determining the chemical potentials, hardness, softness as well as the Fukui functions. Thus, the reactivity properties of these compounds were determined at this level of treatment. In neutral *N*-phenylmaleimides, the electrophilic attack mainly proceeds via the phenyl ring whereas the nucleophilic behavior is mostly defined by the imide group. These behaviors are enhanced on the cation and anion, respectively. Changes of these properties, produced by the substituent groups, are addressed.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Maleimides are *N*-cyclic imides molecules, whose functional group is –CO–N(R)–CO–, where aside from hydrogen, R could be alkyl or aryl groups. They are classified as *N*-alkylmaleimides and *N*-arylmaleimides; the latter are conformed by two rings, one aromatic substituted and other an imide [1]. The *N*-aromatic maleimides present some advantages over the *N*-aliphatic species: i) depending on the substituent they are less toxic and, ii) they are available in large quantities from commercial suppliers. Concerning the reactivity and photochemical properties of arylmaleimide systems, it has been shown that they depend on the substituent groups and the torsion angle between the aromatic and imide rings. Interesting cases arises when the rings are oriented

perpendicularly each other [2,3].

*N*-substituted phenylmaleimides are used in free-radical-initiated polymerization processes, where they act as copolymers in the copolymerization upon exposure to light or thermoinduced [4–8]. Due to their availability and biodegradability, *N*-phenylmaleimides are promising building block units for the designs of material devices such as thermoreactive binders in construction materials, sorption of metals and preparation of composites. Indeed, maleimides provide high fire resistance, good dielectric properties, large structural rigidity and an increased thermal stability to the synthesized polymers [9–13]. The double bond of the maleimide ring behaves as dienophile (acceptor) in Diels-Alder cycloaddition reactions, which is useful in the search of new routes for the synthesis of organic compounds [14–19]. Several biological studies have found that *N*-phenylmaleimides derivative possess strong antifungal properties against different human pathogenic fungi such as *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* spp and

\* Corresponding author.

E-mail address: [miguel.castro.m@gmail.com](mailto:miguel.castro.m@gmail.com) (M. Castro).

dermatophytes. In particular, there are evidences that the opening of the maleimide ring reduce the antifungal activity. They are selective in the inactivation of telomerase, induce apoptosis in Jurkat T cells and are effective in the differential cytotoxicity against hematopoietic cancer cells. These features raise the possibility that maleimide derivatives may be used in the therapy of cancer [20–23]. The characterization of the electronic and structural properties of *N*-phenylmaleimides may provide insight on these behaviors.

On the theoretical side, studies have been made on the structural and spectroscopic properties of *N*-phenylmaleimides. Parker et al. addressed the vibrational assignments of infrared (IR), Raman and inelastic neutron scattering (INS) of *N*-Phenylmaleimide and *N*-(perdeuterophenyl)maleimide [24]. Reasonable accord was found between the density functional theory (DFT) results and the experiment [24]. Karabacak et al. [25] studied the molecular geometry of 2,3-dibromo-*N*-methylmaleimide by vibrational analysis (FT-IR and Raman), chemical shifts (RMN  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ) and structural parameters (XRD crystal). The experimental data was compared with theoretical results obtained with the B3LYP method, good agreement was found [25]. Tai et al. [26] addressed different N and C substituted maleimides, the experimental parameters of bond lengths and bond angles, were successfully rationalized in terms of B3LYP results. The X-ray crystal of 4-carboxyphenylmaleimide (4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoic acid) was obtained in order to know the geometry of this compound [27]. The UV–Vis spectra, vibrational analysis and geometrical parameters were found using the B3LYP/6-31++G(d,p) method. The theoretical results reported by Moreno-Fuquen et al., provide insight of the interplanar torsion, absorption frequencies and molecular orbitals involved in the electronic transitions [27].

The effect of the torsion angle in the structure of *N*-phenylmaleimide derivatives have deserved special attention. Miller et al. [28] have studied the effect of the size of the halogens (F, Cl, Br and I in the *ortho* position) on the inter-ring torsion angle. Theoretical calculations realized with the AM1 semiempirical method, revealed that the increase of the angle depends on the steric effect of the halogen. Mao et al. [29] investigated, at the B3LYP/6-31G\* level of theory, the potential energy surface (PES) for the rotation of the benzene ring as a function of the torsion angle (between benzene and imide rings) in *N-ortho*-methylphenylmaleimide and *N*-phenylmaleimide. A small energy rotational barrier was found for *N*-phenylmaleimide. So, the phenyl ring can rotate freely with the thermal energy available from the surroundings. In contrast, for *N-ortho*-methylphenylmaleimide the activation energy for the free rotation of the phenyl ring is greater than the thermal energy available at room temperature (the *ortho* group significantly hinders the free rotation, imposing a certain angle between the rings), which enhances the birefringent properties of the synthesized polymer.

Some reaction mechanisms were addressed also [30–37]. For instance, using the B3LYP functional and 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p) and 6-311+G(d,p) basis sets, it was analyzed the Diels-Alder cycloaddition and enantioselective Michael addition from *N*-phenylmaleimide and several derivatives. Transition states were obtained to explain the mechanisms and selectivity towards the products. The frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) aided to indicate the most favorable binding sites. Calculated values for the thermodynamic functions were useful to assess the viability of the reactions. Docking, SAR (Structure Activity relationship) and QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) methods have been employed also for the analysis of *N*-phenylmaleimides and derivatives. In general, DFT based-methods are able to identify the structural, electronic and energetic parameters responsible of the biological activity of systems such as: hMGL (human

monoglyceride lipase), causing neurodegenerative disorders; Fungal infections of Against *Candida* spp, *Aspergillus* spp and dermatophytes; AChE (acetylcholinesterase) that is an identified target for the treatment of Alzheimer's disease. Some factors for the correlation between experimental activity and theoretical data are: structural parameters of the maleimide ring, molecular orbitals, and electrostatic potentials [38–40].

The goal of this work is a theoretical study, using DFT methods, of the structural, electronic, and energetic properties of 43 compounds of substituted *N*-phenylmaleimides in *ortho*, *meta* and *para*. Local and global descriptors of reactivity will be used. The effects of the electro-attracting and electro-donor groups will be referred to the obtained results for the unsubstituted *N*-phenylmaleimide basic unit. In addition of assessing the effect of the different positions of the chosen groups also will be studied the interactions of the oxygen atom, of the maleimide ring, with the nearest hydrogen atoms of the phenyl ring. We will also analyze the details of the PES in order to know the energy barriers for some species.

## 2. Computational procedure

First principles DFT calculations were done for the analysis of the structural, electronic and energetic properties of 43 derivatives of *N*-phenylmaleimides. The chosen groups were substituted in *ortho*, *meta* and *para* positions to the maleimide ring, allowing to search the effects of the donor- and attracting-electron groups in the reactivity properties. The studied molecules are shown in Fig. 1. Effects of the charge were considered through calculations for the neutral, cation and anion of each derivative. All electron calculations were realized at the B3LYP level of theory [41,42], in concert with orbital 6-311+G(d,p) basis sets [43–45]. The quantum chemistry software Gaussian 09 was used [46]. The geometries of the molecules were fully optimized with a  $10^{-5}$  a. u. threshold for the RMS forces. The optimized structures were confirmed to be true local minima by estimating the normal vibrations within the harmonic approximation. Total energies for the identified ground states (GS) were corrected by the zero-point vibrational energy (ZPVE). Furthermore, at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory, local and global reactivity descriptors such as global hardness ( $\eta$ ), chemical potential ( $\mu$ ), chemical softness ( $S$ ), electrophilicity index ( $\omega$ ) and Fukui functions ( $f(r)$ ) were determined. These are important parameters, because they are able to describe the reactivity and selectivity sites of *N*-phenylmaleimides. Additionally, for all the studied molecular species, the potential energy curve was inspected through variations of the dihedral angle (C, N imide ring and C, C phenyl ring) at intervals of  $15^\circ$ . At each point, the B3LYP/6-311+G(d,p) total energy was determined.

The electron density  $\rho$  is the key quantity in DFT, determining the properties of the system. However, chemical reactivity cannot be described by  $\rho$  alone, since the course of a reaction is rather determined by responses to the perturbations caused by approaching reagents [47]. The properties of the system may be obtained by the appropriate variations of  $N$ , the total number of electrons, and  $V_{(\vec{r})}$ , external potential. This provides the basis for the definition of  $\mu$ ,  $\eta$ ,  $S$ ,  $\omega$  and the electronegativity ( $\chi$ ), which are known as global reactivity descriptors (GRD). Local reactivity descriptors (LRD) include: Fukui function ( $f(r)$ ), local softness ( $s_{\vec{r}}^{\pm}$ ), philicity ( $\omega_{\vec{r}}^{\pm}$ ), and relative electrophilicity and nucleophilicity [48–54]. The first derivatives of the total energy  $[E(\rho)]$ , with respect to  $N$ , under constant  $V_{(\vec{r})}$ , is defined as  $\mu$ , which is equal to the minus electronegativity  $-\chi$ . Using the finite difference method,  $\mu$  is written in terms of IP (ionization potential) and EA (electron affinity) as:



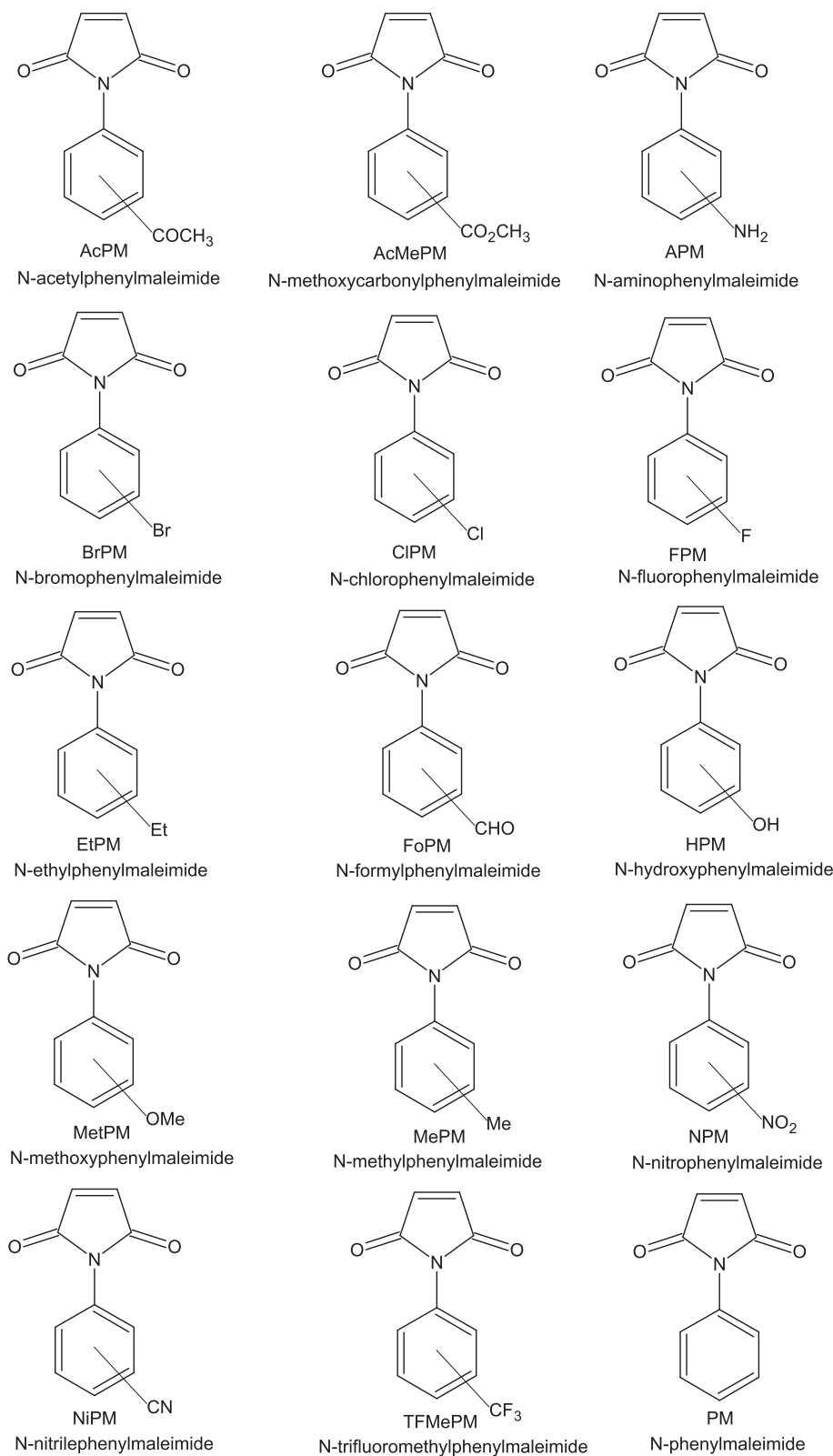


Fig. 1. Structures substituted *N*-phenylmaleimides.

$$\mu = -\chi = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(\vec{r})} = - \left( \frac{IP + EA}{2} \right) \quad (1)$$

The second derivative of energy  $[E(\rho)]$  with respect to  $N$ , at constant  $V(\vec{r})$ , is defined as the chemical hardness  $\eta$  of an electronic system and the reciprocal defines the global softness  $S$ . They are written as:

$$\eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{V(\vec{r})} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{V(\vec{r})} = \left( \frac{IP - EA}{2} \right) = \frac{1}{S} \quad (2)$$

The electrophilicity index was introduced by Parr et al. [55], as the stabilization energy when atoms or molecules in their GSs acquire additional electronic charge from the environment. It is given by:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

Local reactivity is needed for differentiating the reactive behavior of atoms forming a molecule. The Fukui function  $f(r)$  can be interpreted either as the change of  $\rho(r)$  at each point  $r$  when  $N$  changes or as the sensitivity of  $\mu$  to an external perturbation at a particular point  $r$ .

$$f_{(r)} = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{V(\vec{r})} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial V(\vec{r})} \right)_N \quad (4)$$

The  $f(r)$ , obtained by the finite difference method and condensed-to-atom, are:  $f_{(r)}^+$  for nucleophilic attack, measures the change of  $\rho$  due to electron addition;  $f_{(r)}^-$  for electrophilic attack, reflects the change of  $\rho$  due to electron removal, and  $\Delta f_{(r)}$  for dual descriptor indicates, depending on the value, whether favors an electrophilic (negative value) or nucleophilic attack (positive value).

$$\begin{aligned} f_{(r)}^+ &= \rho_{(r)}^{N+1} - \rho_{(r)}^N = q_k(N+1) - q_k(N) \\ f_{(r)}^- &= \rho_{(r)}^N - \rho_{(r)}^{N-1} = q_k(N) - q_k(N-1) \\ \Delta f_{(r)} &= f_{(r)}^+ - f_{(r)}^- \end{aligned} \quad (5)$$

Where,  $q_k$  is the electronic population of atom  $k$  in the molecule under study.

### 3. Results and discussions: geometrical structure

The structural parameters of  $N$ -phenylmaleimide and those of the studied derivatives were obtained from the reported X-Ray data for such compounds. For example,  $N$ -phenylmaleimide (PM) crystallises in the monoclinic space group with four formula units per cell [28]. This data allowed to know the geometry of the molecule, which was further optimized with the B3LYP/6-311+G(d,p) method, in order to obtain the electronic (molecular orbitals) and energetic (ionization energies, electron affinities and reactivity descriptors) properties. The obtained structural parameters, Table SI–1 in the Supporting Information (SI), are in good agreement with the theoretical results reported by other authors [24,26,28] as well as with the experimental values. For instance, the computed  $C_{ortho}-C_{ipso}-N-C_{carbonyl}$  torsion angle,  $47.1^\circ$ , is near to the observed one,  $49.5^\circ$ . Overall, good correlation was found between theory and experiment, see Table SI–1. It should be mentioned that several properties of  $N$ -phenylmaleimides are quite sensitive from such torsion angle, defined by the maleimide and benzene rings, which in turn depends on the selected group. This torsion primarily impacts the geometry of the molecule as well as its electronic, energetic, and reactivity properties, as will be shown in the next sections.

$N$ -ortho-fluorophenylmaleimide (*ortho*-FPM),  $N$ -ortho-chlorophenylmaleimide (*ortho*-CIPM) and  $N$ -ortho-bromophenylmaleimide (*ortho*-BrPM) crystallize in monoclinic space groups, with 8, 4 and 4 units per cell, respectively. There are not reported other

theoretical results for these  $N$ -ortho-halogen-phenyl-maleimides. Comparison of the calculated torsion angles, see Table 1, with the experimental results, reveals some differences; which are mainly due from the lattice effects around the molecule in the solid (X-ray), whereas the calculations are done in the gas phase. However, both experimental and theoretical results reveal an increase of the repulsion between the maleimide ring and the halogen atom, as the size of the latter increases. For instance, at the *ortho* position, the calculated (experimental) torsion angles for F, Cl, and BrPM compounds are equal to: 66.8 (54.1), 88.0 (66.1), and 89.0 (71.1); Table 1. This tendency is consistent with the results of Miller et al. [28] The different torsion angles of the halogen derivatives may be reflected in the different properties of the synthesized polymers from these compounds. For example, largest torsion angles may produce more rigidity of the polymeric chain [56–59].

Other molecules, such as  $N$ -meta-chlorophenylmaleimide (*meta*-CIPM),  $N$ -para-chlorophenyl-maleimide (*para*-CIPM),  $N$ -para-fluorophenylmaleimide (*para*-FPM),  $N$ -para-hydroxyphenylmaleimide (*para*-HPM),  $N$ -ortho-trifluoromethylphenylmaleimide (*ortho*-TFMePM),  $N$ -para-methoxyphenyl-maleimide (*para*-MetPM),  $N$ -meta-nitrophenylmaleimide (*meta*-NPM) and  $N$ -para-nitrophenylmaleimide (*para*-NPM), crystallizes in the monoclinic group with four formula units per cell [2,60–64]. The exception is *meta*-NPM, exhibiting an orthorhombic space group with eight formula units per cell [65]. This difference is due to the geometric orientation of the intermolecular maleimide and aromatic rings of the *meta*-NPM molecule, causing a short  $C_{ar}-N_{mal}$  distance and an interplanar rotation of  $56.2^\circ$ , leaving more space for the eight molecules in the cell. Overall, the structural parameters of these derivatives show also good agreement with the experiment (see Tables SI–2 – SI–9 in the Supporting Information). Besides, the torsion angles of these molecules (Table 1) are relatively close each other. The differences are attributed to differences in the H-bond or van-der Waals interactions and to the symmetry in the cell. Note that experiment and theory agree in that the largest torsion takes place at the *ortho* position for the TFMePM compound, which is mainly due from the large repulsion between the strong withdrawing-electron trifluoromethyl group and the maleimide ring; steric hindrance may also add to this behavior. Conversely, the smallest torsion angle takes place for the Cl atom, a weak donor-group, attached at the *para* position.

Depending on the substituent group, it has been observed that largest torsion angles may promote a radical behavior of the maleimide group, which may affect its reactivity behavior [66–69]. Thus, the properties of the corresponding polymers may be tuned on the torsion angle, which in turn depends of the selected (withdrawing or donor) groups. Rationalization of the torsion angles will be provided in a further section by means of the charge transfer effects produced by the attached groups.

**Table 1**  
Experimental and theoretical (DFT) torsion angles (in degrees) of phenylmaleimides.

Compound	Experimental (X-ray)	Calculated (DFT)
<i>ortho</i> -FPM	54.1	66.8
<i>ortho</i> -CIPM	66.1	88.0
<i>ortho</i> -BrPM	71.1	89.0
<i>meta</i> -CIPM	49.7	45.1
<i>para</i> -CIPM	45.2	44.7
<i>para</i> -FPM	46.1	47.0
<i>para</i> -HPM	51.1	50.4
<i>ortho</i> -TFMePM	89.5	92.9
<i>para</i> -MetPM	61.8	51.1
<i>meta</i> -NPM	49.9	43.7
<i>para</i> -NPM	43.2	39.0

### 3.1. Vibrational analysis

The FTIR experimental techniques provide the vibrational spectra of the studied compounds. The database is available for: *N*-*para*-methylphenylmaleimide (*para*-MePM), *para*-NPM, *N*-*ortho*-chlorophenylmaleimide (*ortho*-ClPM), *N*-*para*-aminophenylmaleimide (*para*-APM), *para*-MetPM, *N*-*para*-bromophenylmaleimide (*para*-BrPM), *N*-*para*-ethylphenylmaleimide (*para*-EtPM) and *N*-phenylmaleimide (PM). Their vibrational spectrums have been recorded in the 450–4000 cm<sup>-1</sup> range, either in KBr disc or in the gas phase [70,71]. Under the harmonic approximation, the calculated vibrational frequencies for the optimized structures are compared in Table 2 with the experimental data. The estimated spectrums for the molecules are shown in Figures SI-10–SI-17. The frequencies were scaled by the indicated factor, 0.9679, for B3LYP/6-311+G(d,p) [72]. As seen in Table 2, the calculated frequencies are in good agreement with the experimental results.

It needs to be mentioned that some differences were found for the vibrational bands of the X–H groups. For example, the symmetrical and asymmetrical N–H stretching frequencies, from the amino group in *para*-APM, are overestimated by 82 cm<sup>-1</sup> and 78 cm<sup>-1</sup>, respectively. Likewise, the symmetric (asymmetric) C–H stretching of the maleimide ring presents deviations of 52–33 cm<sup>-1</sup> (42–22 cm<sup>-1</sup>). The C–H stretching for the benzene, methyl, and methylene moieties shows departures of 9–47, 49–18, and 45 cm<sup>-1</sup>, respectively. Deviations of the X–H vibrational frequencies may correspond to differences between the computed and experimental X–H bond lengths. Indeed, the calculated X–H distances show overestimations of 0.09–0.15 Å, for such compounds. This is important since some properties of these derivatives, such as reactivity, depends on the structural and electronic properties of the maleimide ring. Moreover, the C–N–C stretching of the maleimide ring is another frequency that differs by 15–42 cm<sup>-1</sup> from the experimental values. This difference is marked by the inter-planar torsion between the maleimide and benzene rings; which depend on the intermolecular maleimide–benzene interactions and on the position of the substituent group on the phenyl ring. As seen in Table 1 and SI-1 to SI-9, the change of the C<sub>8</sub>–N<sub>7</sub>–C<sub>11</sub> bond angle, affects directly the C<sub>8</sub>–N<sub>7</sub> and N<sub>7</sub>–C<sub>11</sub> bond distance.

The symmetric stretching from the carbon monoxide group, C=O, shows strongest peak in the spectrum. Note that the calculated frequency for this peak has a small departure, 18 cm<sup>-1</sup> from the experiment. Likewise, the carbon–carbon ring distortion (ccrd) vibrational frequencies of the benzene ring present a small deviation, 20 cm<sup>-1</sup>, from the experiment. Another vibrational bands corresponding to bending, twisting, wagging, and rocking modes show minor deviations, 10 cm<sup>-1</sup>, from the experimental values.

Overall, the calculated vibrational frequencies show reasonable concordance with the experimental data, allowing a rationalization of the key features of the measured IR spectra. This issue will be exemplified lines below for the neutral, cation, and anion of the *N*-phenylmaleimide molecule.

### 3.2. Effects of the charge on the structural and electronic properties of *N*-phenylmaleimides

One electron detachment and attachment of *N*-phenylmaleimides provides valuable information for the characterization of the reactivity behavior, nucleophilic or electrophilic, of these compounds. Thus, the cation and anion of the *N*-phenylmaleimide molecule were optimized with the B3LYP method. In Fig. 2 are shown the charge distributions and some bond lengths for the cation, neutral, and anion. Compared to the neutral (–0.24e), in the anion occurs large absorption of charge (–1.10e) in the maleimide ring. Indeed, the LUMO orbital, Fig. 3, where the electron is added, has strong signatures on such region. Thus, the maleimide cycle may define the nucleophilic attack site of anionic *N*-phenylmaleimide species. Note that this result is consistent with the well know fact that the C=O group, conjugated with the C=C double bond, acts a Michael acceptor of charge, producing a high population of electrons on the O atoms; as it is indicated in Fig. 2c as well as in the electrostatic potential, Fig. 3c, of this anionic molecule. The high negative charge on the two O atoms, of the maleimide ring, promotes the electrostatic attraction with the two nearest H atoms, from benzene, yielding a reduction of the torsion angle between such rings. These features are reflected also in the IR spectrum of the anion, red line in Fig. 4. A marked signature of the charge absorption in the maleimide ring is the strong band at 1571 cm<sup>-1</sup>, being absent in the neutral, assigned to vibrational modes of this

**Table 2**  
Comparison of the experimental (Exp.) and calculated (Cal.) vibrational frequencies (cm<sup>-1</sup>).

Assignments	<i>para</i> -MePM		<i>para</i> -NPM		<i>ortho</i> -ClPM		<i>para</i> -APM		<i>para</i> -MetPM		<i>para</i> -BrPM		<i>para</i> -EtPM		PM	
	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.
$\nu_{as}$ N–H (ami)	–	–	–	–	–	–	3478	3556	–	–	–	–	–	–	–	–
$\nu_s$ N–H (ami)	–	–	–	–	–	–	3377	3459	–	–	–	–	–	–	–	–
$\nu_s$ C–H (mal)	3095	3143	3101	3146	3090	3142	3088	3142	3110	3143	3110	3144	3110	3143	3107	3144
$\nu_{as}$ C–H (mal)	3093	3123	3099	3126	3080	3122	3078	3120	3100	3122	3090	3124	3100	3123	3092	3123
$\nu$ C–H (phe)	3076	3063	3090	3115	3074	3055	3060	3061	3050	3088	3050	3097	3043	3060	3075	3066
$\nu$ C–H (met)	2940	2977	–	–	–	–	–	–	2860	2909	–	–	2945	2927	–	–
$\nu$ C–H (mne)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2929	2930	–	–
$\nu_{as}$ C=O (mal)	1717	1717	1730	1725	1746	1726	1711	1715	1715	1716	1739	1720	1738	1717	1737	1719
$\nu_s$ C–C (phe)	1606	1600	1613	1593	–	–	–	–	1601	1600	–	–	–	–	–	–
$\beta$ N–H + $\nu_s$ C–C (phe)	–	–	–	–	–	–	1623	1614	–	–	–	–	–	–	–	–
$\nu$ C=C (mal)	1586	1595	1598	1596	1591	1591	1582	1594	1588	1594	1592	1595	1586	1595	1595	1598
$\nu$ NO <sub>2</sub>	–	–	1523	1527	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
$\nu_{as}$ C–C (phe)	1518	1498	1503	1480	1487	1465	1524	1500	1511	1495	1492	1473	1516	1496	1503	1481
$\tau$ CH <sub>3</sub>	1448	1447	–	–	–	–	–	–	1441	1446	–	–	–	–	–	–
$\nu$ C–N–C (met)	1374	1353	1362	1347	1386	1356	1320	1360	1401	1359	1377	1350	1379	1353	1377	1350
$\nu$ C–O (met) + $\omega$ CH <sub>3</sub> + $\gamma$ C–H (phe)	–	–	–	–	–	–	–	–	1249	1235	–	–	–	–	–	–
$\tau$ CH <sub>2</sub> –CH <sub>3</sub>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1204	1229	–	–
$\beta$ C–H (phe)	1164	1164	1110	1108	1146	1147	1169	1158	1152	1155	1144	1165	1145	1163	1143	1146
$\nu$ C–X (hal)	–	–	–	–	722	722	–	–	–	–	707	718	–	–	–	–

$\nu$ , stretching,  $\nu_{as}$ , stretching asymmetric,  $\nu_s$ , stretching symmetric,  $\beta$ , bending,  $\tau$ , twisting,  $\omega$ , wagging,  $\gamma$ , rocking, ami, amino group, mal, maleimide ring, phe, phenyl ring, met, methyl group, mne, methylene group, hal, halogen (Cl or Br).

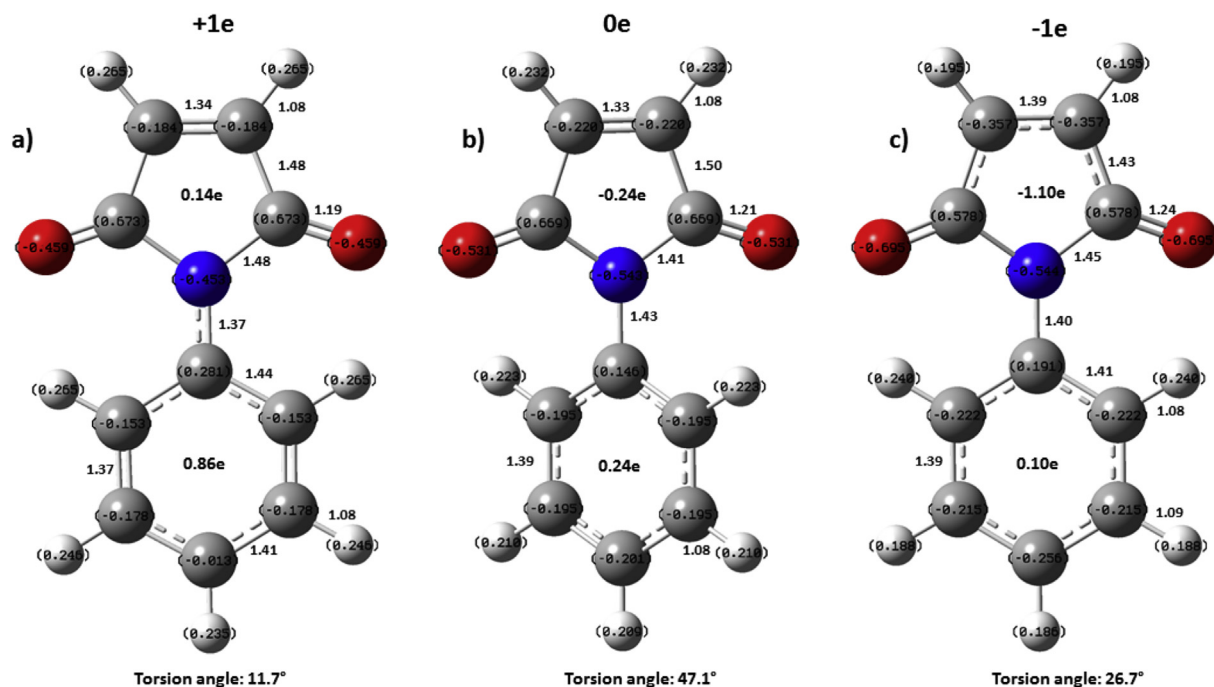


Fig. 2. Charge distribution for the a) cation, b) neutral and c) anion of *N*-phenylmaleimide. Also are indicated some bond lengths (Å), and the torsion angle (°) between the rings.

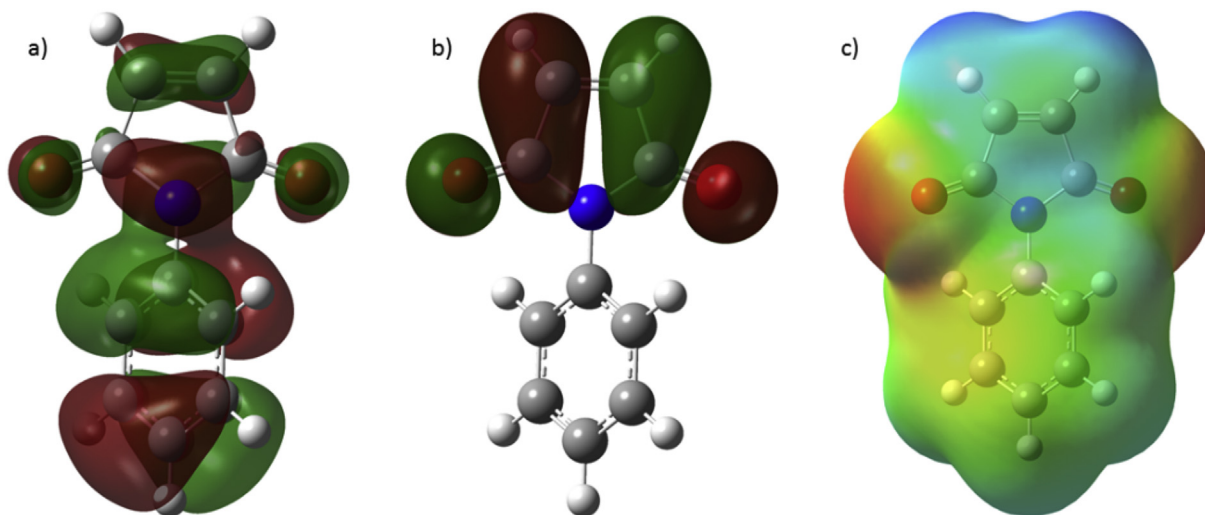


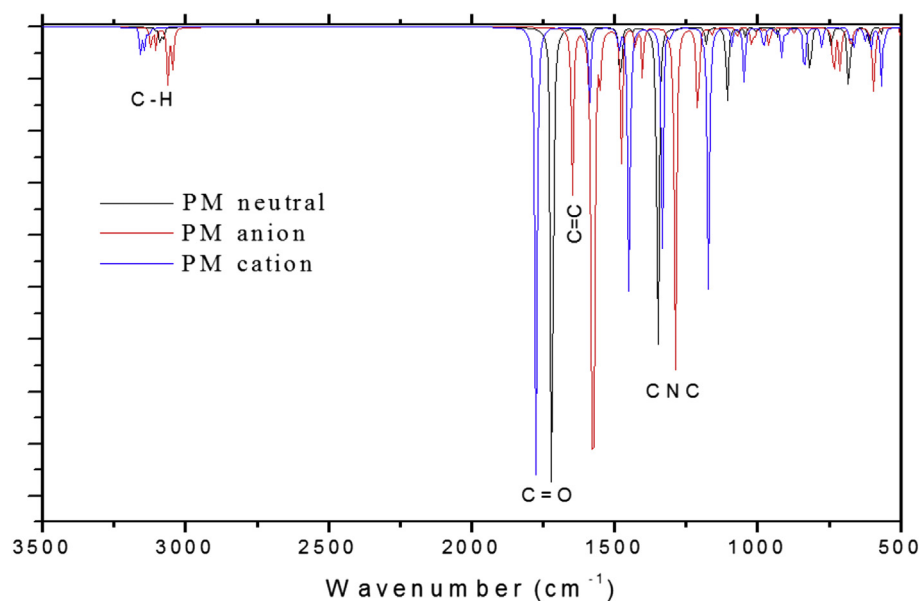
Fig. 3. a) HOMO, b) LUMO, and (c) electrostatic potential of *N*-phenylmaleimide.

group. Other bands of the anion are shifted to the red, reflecting the increase of the C=C and C–N bond distances, as referred to those of the neutral, see Fig. 2b and c. Conversely, the phenyl ring shows minor structural changes, which is another main feature of the anion. These results confirm that the reactivity of these ions proceeds through a nucleophilic attack, carried out on the maleimide site, as it has been observed in their Diels–Alder and polymerization reactions.

Electron deletion shows that the positive charge is mainly stabilized on the phenyl ring (+0.86e); smaller contributions (+0.14e) appear on the imide region. In fact, the HOMO, from which the electron is deleted, presents strong signatures on the benzene group and smaller ones on the imide region; Fig. 3a. Some C–C bond distances of the phenyl ring are increased in the cation, which is accounted by the partial bonding character of HOMO.

Remarkably, the torsion angle in the cation reaches the smallest value of the three species. Firstly, this reveals a marked effect of the charge on the orientation of the two rings. Note that a more planar structure of *N*-phenylmaleimide is produced through the electron detachment, promoting a more effective interaction between the O and H atoms, from the imide and aromatic groups. In this regard, it has been recognized that the planarity of the maleimide and phenyl rings produce the effect of a correlated  $\pi$ -conjugation, which may provide an improvement in the desired electronic and optical properties of the polymeric chains [66–68,73,74]. Moreover, the IR spectrum of the cation, blue line in Fig. 4, is distinguished by the strong band appearing at  $1449\text{ cm}^{-1}$ , being assigned to vibrations of the phenyl ring, where the positive charge is mainly located.

The electrostatic potential of neutral *N*-phenylmaleimide may allow the identification of the reactive sites. As seen in Fig. 3c,



**Fig. 4.** IR spectrum of neutral (black), cation (blue) and anion (red) of *N*-phenylmaleimide. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

electrophilic attack will proceed via the phenyl region (yellow-green area); whereas the nucleophilic behavior is principally defined by the imide group (blue-green region). The electrophilic and nucleophilic attributes of those sites are enhanced on the cation and anion, respectively. Below we will analyze the changes of these properties, produced by electron-attractor and electron-donor groups substituted on the *ortho*, *meta*, and *para* positions.

The population analysis of *N*-phenylmaleimide, Fig. 2b, shows that the maleimide group, bonded to the phenyl group, activates the *ortho* and *para* positions, as expected. This is mainly due from the charge transfer effects of the O=C–N–C=O fragment. However, the whole effect of the maleimide group is reflected by the fact that the *meta* site may also be feasible for an electrophilic attack, as it is suggested by its electron population. Below we will address the properties of several derivatives containing electro-attractors and electro-donor groups. They are substituted at the *ortho*, *meta*, and *para* positions.

The amino, hydroxy, methoxy, ethyl, and methyl groups were chosen as donor of electrons. This behavior is studied when they are substituted at the *ortho*, *meta*, and *para* positions of the aromatic ring. Charge distribution, equilibrium bond lengths, and maleimide–aromatic torsion angles for the ground states of the *N*-aminophenylmaleimide, *N*-hydroxyphenylmaleimide, *N*-methoxyphenylmaleimide, *N*-ethylphenylmaleimide and *N*-methylphenylmaleimide species are shown in the Supporting Information. The Figures SI-18–SI-32, contains the maleimide–aromatic angles for the neutral, anionic and cationic derivatives. Some main features emerge from these results. Firstly, it may be seen that the highest values for the torsion angles are produced at the *ortho* positions of the neutral compounds. Note that similar torsions are produced at the *para* and *meta* sites, which is in line with the charge distribution analysis quoted above. These results for the *ortho* > *para* > *meta* order, signifies that the *ortho* activation may produce major changes in the properties of the neutral *N*-phenylmaleimide derivatives. Remarkably, huge torsion angles are produced by the hydroxy and methoxy groups attached at the *ortho* position. Effectively, the hydroxy > methoxy > ethyl > methyl > amino order was found for these substitutions. This is in line with the well known feature that the OH and MeO groups

behave as strong electron-donors. In the *N*-hydroxyphenylmaleimide specie (Fig. 21 in SI), the repulsion between the (negatively charged) O<sup>δ−</sup> atom (of the OH group) with the N<sup>δ−</sup> and O<sup>δ−</sup> atoms (of the maleimide group) is reduced by means of increasing the HO⋯N and HO⋯O internuclear distances. This is accomplished by an increase of the maleimide–phenyl torsion angle (85.9°). The smaller value (84.2°) in *N*-methoxyphenylmaleimide may be accounted by the smaller negative charge (−0.53e) at the O atom from the CH<sub>3</sub>O group; see Fig. 24 in SI. Likewise, in *N*-ethylphenylmaleimide and *N*-methylphenylmaleimide, the negative charges at the C atoms, −0.41e and −0.59e for ethyl and methyl, respectively, and the positive charges at the H atoms of these groups, produce both repulsive and attractive interaction with the maleimide group. The former seems to dominate, because sizeable torsion angles of 75.2° and 70.8° were found for such compounds. The smaller value in the methyl derivative implies a more effective interaction between the H<sup>δ+</sup> (of CH<sub>3</sub>) and the O<sup>δ−</sup> and N<sup>δ−</sup> (of maleimide) atoms. As a final example, the N–H⋯O hydrogen-bond formation in *N*-aminophenylmaleimide, is mainly responsible for the relatively small torsion angle in this derivative. The N–H⋯O distance (2.13 Å) and angle (140°) indicates noticeable, classified as medium, H–bonding [75]. See Fig. 18 in SI. Besides, in all cases smaller angles are produced at the *para* position, Table 3, which is due to the fact that the substituents are located far away from the maleimide unit in these species, where the amino group yields the largest torsion angles (amino > methoxy > hydroxyl > ethyl ≥ methyl). Substitution at the *meta* position yields the next order: methoxy > methyl > ethyl > amino > hydroxy.

The positive charge in the cationic species of *N*-phenylmaleimide mainly resides in the aromatic ring; which produces a reduction of the repulsion with the O<sup>δ−</sup> and N<sup>δ−</sup> atoms of the maleimide ring. Consequently, a huge reduction of the torsion angles is promoted, yielding the *ortho* > *para* > *meta* order. For example, in the *ortho* hydroxy derivative the angle diminishes from 85.9° for the neutral up to 45.0° in the cation. Specifically, the smaller negative charge on the O atom (of the OH group) decreases the repulsion with the O<sup>δ−</sup> and N<sup>δ−</sup> atoms of the maleimide group and the increase of the positive charge on the H (6) site (of phenyl) increases its H-bond interaction with one of the O atoms of the

**Table 3**  
Maleimide–aromatic torsion angles of the studied *N*-phenylmaleimide derivatives.

Group	<i>Ortho</i>			<i>Meta</i>			<i>Para</i>		
	Cation	Neutral	Anion	Cation	Neutral	Anion	Cation	Neutral	Anion
Donors									
Amino	43.1	57.6	50.1	20.4	47.6	22.5	16.8	53.2	28.3
Hydroxyl	45.0	85.9	40.9	16.3	47.4	25.4	13.3	50.4	27.5
Methoxy	46.1	84.2	57.1	20.6	48.7	25.9	15.6	51.1	26.2
Ethyl	46.8	75.2	61.9	14.9	48.3	26.5	13.7	48.5	26.4
Methyl	44.5	70.8	59.9	13.9	48.5	27.5	12.6	48.5	26.7
Weak Attractors									
Fluoro	38.7	66.8	54.4	6.1	44.0	22.0	10.7	47.0	25.7
Chloro	47.4	88.0	62.1	11.1	45.1	23.1	10.4	44.7	23.1
Bromo	50.1	89.0	64.0	13.4	45.3	23.1	11.2	44.3	22.4
Strong Attractors									
Formyl	44.3	67.7	49.8	12.0	43.4	23.1	10.6	41.1	19.9
Acethyl	33.9	72.0	52.2	18.8	44.5	24.2	13.3	42.1	20.5
methoxycarbonyl	33.6	63.1	42.1	14.6	47.4	27.4	11.9	42.7	21.0
Nitrile	38.9	69.6	50.9	9.4	42.3	23.2	8.2	40.2	19.0
Trifluoromethyl	41.1	92.8	84.7	9.4	44.0	24.1	9.2	41.7	20.7
Nitro	31.9	55.2	41.2	10.4	43.7	24.1	7.6	39.0	17.0

maleimide group. However, the largest torsion ( $46.8^\circ$ ) is reached in the *ortho* ethyl compound; which is partially due to the small increase (instead of reduction) of the negative charge on a C atom of the ethyl group (the one that is nearest to the N and O atoms of the maleimide ring); see Fig. 27 in SI. Note that in this *N-ortho*-ethyl-phenylmaleimide cation, the H6-bonding is enhanced, as there is an increase in the charge (+) of this  $H^{\delta+}$  atom. The cations of the *ortho* species show the ethyl > methoxy > hydroxy > methyl > amino order. The smallest torsion angle ( $43.1^\circ$ ) in the amino derivative is accounted by the enhanced H–bond, formed between one of the H atoms of the amino group and one of the O atoms of the maleimide ring. Effectively, the  $NH\cdots O$  distance (1.76 Å) and bond angle ( $148.1^\circ$ ) indicates a strong H-bond interaction. Further reduction of the torsion angles is presented by the (+) *meta* derivatives; which are more than  $20^\circ$  smaller than those of the *ortho* cations, see Table 3. The *meta* order for the positively charged species is: methoxy > amino > hydroxyl > ethyl > methyl. Remarkably, instead of the *meta*, the (+) *para* derivatives present the smallest torsion angles with the next order: amino > methoxy > ethyl > hydroxy > methyl. Overall, note that the decrease of the electronic density ( $\geq 0.90e$ ) in the aromatic ring is favored by the electro-donor groups, as it is shown in the SI-18 to SI-32 Figures.

In anionic *N*-phenylmaleimides, the extra added electron mainly resides on the maleimide ring. The C=C bond roughly absorbs about 28% of the negative charge, producing a lengthening,  $\leq 0.07$  Å, for such distance. This charge distribution and structural relaxation are consistent with the both location and anti-bonding behavior of the contour-plot of LUMO, shown in Fig. 3b, where the electron is added. Thus, the increase of the electron population on the N and O atoms of this group may produce an increase of the attractive interactions with the phenyl ring, yielding a reduction of the maleimide-phenyl torsion angle; as referred to the neutral species. This is exemplified by the *N-ortho*-aminophenylmaleimide anion, where the charge distribution enhances the H-bonding, as it is revealed by the  $NH\cdots O$  distance (1.84 Å) and bond angle ( $149.2^\circ$ ); see Figure SI–18. In fact, the cations present smaller torsion angles than the neutrals and anions. Particularly, the negatively charged *N-ortho*-phenylmaleimide derivatives show the ethyl > methyl > methoxy > amino > hydroxyl order. The *ortho* torsions are larger than those in the *para* (amino > hydroxyl > methyl > ethyl > methoxy) and *meta* (methyl > ethyl > methoxy > hydroxyl > amino) derivatives. See Table 3.

It should be quoted that the IR spectra of the neutral, cations,

and anions of *N*-phenylmaleimide derivatives roughly show similar features as those of the corresponding pure *N*-phenylmaleimide. Namely, in the cations, the transference of charge from the substituent groups (into the aromatic ring) produces displacements of their vibrational frequencies. As discussed above, in the anion derivatives, there is an increase of negative charge on the C=O groups of the maleimide ring. Occupying anti-bonding molecular orbitals such charge yields a weakening of the C=O bonds, as it is shown by their larger bond distances and by the displacement of their vibrational frequencies to smaller values: a shift to the red.

There were studied also several electron-withdrawing groups. Despite that F, Cl, and Br are considered as weak withdrawing atoms, they produce larger torsions than the donor groups quoted above. The equilibrium bond lengths, torsion angles, NBO charges and MOs are shown in Figures SI–33–SI–41. This is clearly exemplified when such neutral halogens atoms are *ortho* attached on the phenyl ring, yielding the order: Br (89.0) > Cl (88.0) > F (66.8). The biggest torsion in *N*-bromophenylmaleimide, may be accounted by the strong repulsion between the Br atom (of largest size) and the maleimide ring. Indeed, the *meta* order (Br (45.3) > Cl (45.1) > F (44.0)) follows also the size of the halogen atoms. However, in the *para* derivatives roughly occurs a reverse order: F (47.0) > Cl (44.7) > Br (44.3). After the neutrals, the anions produce also large torsion angles with the *ortho* > *para* > *meta* strengths. For each (anion) position the order is, *ortho*: Br (64.0) > Cl (62.1) > F (54.4); *para*: F (25.7) > Cl (23.1) > Br (22.4) and *meta*: Br (23.1) > Cl (23.1) > F (22.0). The cations present smaller torsion angles; the smallest one (of the studied species) occurs in the fluorine derivative in the *meta* position. Note that the exhibited orders for the cations are similar to the ones of the neutrals. See Table 3.

It should be mentioned that the halogen derivatives shows similar trends, as the donor groups, in the vibrational frequencies, bond lengths in the maleimide and phenyl rings, and in the signatures of HOMO and LUMO, both for the neutrals, cations and anions. Specifically, F, Cl, and Br produce significant distortions in the aromatic ring, as it is shown by the lengthening of the C=C bond distances. This distortion or instability is related with the increase of the size of the halogen atom, being bigger for bromine and smaller for fluorine. This picture is in agreement with the results of Miller et al. [28], pointing out that in substituted neutral *N*-phenylmaleimide derivatives, the torsion angle depends on the size of the halogen atom. Moreover, the present results provide insight of this behavior for the anions and cations.

Strong withdrawing groups: formyl, acethyl, methoxycarbonyl,

nitrile, trifluoromethyl, and nitro were studied also. The structural parameters, NBO charges and MOs are shown in Figures SI-42–SI-59. In these cationic derivatives, the distance between the C atom (of the aromatic ring) and the substituent group,  $C_{ar}-G$ , increases slightly; whereas in the anions they show small shortenings. This is referred to the corresponding neutral derivatives. A contrary behavior was found in the derivatives containing electron-donating and weak electron-withdrawing groups (F, Cl, and Br) discussed above. Thus, the bond distance may be a structural feature which depends on the nature of the substituent group. In general, the maleimide-phenyl torsion angles produced by the strong withdrawing groups are comparable or even smaller than those of the donors and weak-attractor species. Exceptionally, in neutral *N*-ortho-trifluoromethylmaleimide occurs the largest torsion angle ( $92.8^\circ$ ) of the studied derivatives; which is principally accounted by the strong repulsion effect between the  $-CF_3$  moiety and the maleimide group. These neutral species follow the order: *ortho* > *meta* > *para* for the torsion angles. The order for *ortho* is: trifluoromethyl > acetyl > nitrile > formyl > methoxycarbonyl > nitro. For the *meta* derivatives the order is: methoxycarbonyl > acetyl > trifluoromethyl > formyl > nitro > nitrile. Note that the *para* derivatives follow a similar order as the *meta* ones, except that the nitrile and nitro groups are inverted. Referred to the charge, the order is: neutrals > anions > cations, which is the same as that found for the other groups.

### 3.3. Global reactivity descriptors

The calculated adiabatic IE and EA for the studied *N*-phenylmaleimides are shown in Table 4. The zero point vibrational energy (ZPVE) was corrected by a suggested scale factor of 0.9877 [72]. Particularly, the estimated value, 1.62 eV, for the EA of *N*-phenylmaleimide is in reasonably accord with the experimental determination, 1.36 eV, in the gas phase [76]. This concordance provides confidence for the estimated EAs for the other derivatives, for which there are not experimental results. Our calculated IE for benzene, 9.06 eV, compares also well with the experiment,  $9.2459 \pm 0.0002$  eV [77]. Likewise, our computed adiabatic IE for *N*-maleimide, 10.13 eV, is in concordance with a reported adiabatic estimation, 10.22 eV, using the TD-DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) method [78]. The experimental IE of *N*-maleimide is not known. However, these theoretical results are not in disagreement with the value of 9.991 eV that has been reported for the vertical ionization energy of *N*-methylmaleimide [79].

As seen in Table 4, the IE of the *N*-phenylmaleimide systems, 8.30 eV, and for most of its derivatives, 7.23–8.91 eV, are smaller than the experimental or theoretical IE of the benzene molecule. They are smaller also than the IE of *N*-maleimide. The exception is *meta*-FoPM, with an IE of 10.44 eV. The IE (derivatives) < IE (benzene) tendency, signifies that the substituent groups produce an increase of delocalization of the  $\pi$ -electrons, from the benzene rings, on these compounds. Though the electrons are less delocalized in the maleimide ring, the IE (derivatives) < IE (*N*-maleimide) trend is satisfied also. Furthermore, for each derivative shown in Table 4, the *ortho* position (yielding the largest torsion angles) is associated also with the largest IE for the *N*-phenylmaleimide derivatives; the exception is the *meta*-FoPM compound.

Moreover, most of the calculated EAs of these derivatives are larger also than the EA of *N*-phenylmaleimide and than the EA of the isolated maleimide ring, 1.42 eV, where mainly resides the added electron in the anion. The exceptions are the methoxy, ethyl, and methyl groups (Table 4), referred to PM. Note also that for the donor and halogen groups (at the upper half of Table 4) substitution at the *meta* position yields bigger EAs than those at *ortho* and *para*. For the strong attractor groups (at the lower half of Table 4), the

**Table 4**  
Global Descriptor for *N*-phenylmaleimide derivatives.

Descriptors	IE (eV)	EA (eV)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	S (1/eV)	$\omega$ (eV)
Compound <sup>a</sup>						
PM	8.30	1.62	-4.96	3.34	0.30	3.69
<i>ortho</i> -APM	7.48	1.67	-4.58	2.91	0.34	3.60
<i>meta</i> -APM	7.44	1.56	-4.50	2.94	0.34	3.45
<i>para</i> -APM	7.23	1.48	-4.36	2.87	0.35	3.30
<i>ortho</i> -HPM	8.13	2.06	-5.09	3.03	0.33	4.28
<i>meta</i> -HPM	8.08	1.62	-4.85	3.23	0.31	3.64
<i>para</i> -HPM	7.82	1.60	-4.71	3.11	0.32	3.56
<i>ortho</i> -MetPM	7.90	1.42	-4.66	3.24	0.31	3.35
<i>meta</i> -MetPM	7.90	1.58	-4.74	3.16	0.32	3.56
<i>para</i> -MetPM	7.61	1.52	-4.57	3.05	0.33	3.43
<i>ortho</i> -EtPM	8.30	1.54	-4.92	3.38	0.30	3.59
<i>meta</i> -EtPM	8.09	1.60	-4.85	3.24	0.31	3.62
<i>para</i> -EtPM	7.97	1.59	-4.78	3.19	0.31	3.59
<i>ortho</i> -MePM	8.35	1.54	-4.95	3.40	0.29	3.60
<i>meta</i> -MePM	8.13	1.60	-4.86	3.27	0.31	3.62
<i>para</i> -MePM	7.99	1.58	-4.79	3.21	0.31	3.57
<i>ortho</i> -FPM	8.58	1.58	-5.08	3.50	0.29	3.68
<i>meta</i> -FPM	8.47	1.79	-5.13	3.34	0.30	3.94
<i>para</i> -FPM	8.32	1.75	-5.03	3.29	0.30	3.85
<i>ortho</i> -ClPM	8.59	1.57	-5.08	3.51	0.29	3.67
<i>meta</i> -ClPM	8.42	1.81	-5.11	3.30	0.30	3.96
<i>para</i> -ClPM	8.23	1.81	-5.02	3.21	0.31	3.93
<i>ortho</i> -BrPM	8.56	1.57	-5.06	3.49	0.29	3.67
<i>meta</i> -BrPM	8.37	1.83	-5.10	3.27	0.31	3.97
<i>para</i> -BrPM	8.18	1.83	-5.01	3.18	0.32	3.94
<i>ortho</i> -FoPM	8.80	1.99	-5.35	3.45	0.29	4.14
<i>meta</i> -FoPM	10.44	0.06	-5.25	5.19	0.19	2.66
<i>para</i> -FoPM	8.59	2.00	-5.30	3.29	0.30	4.26
<i>ortho</i> -AcPM	8.56	1.86	-5.21	3.35	0.30	4.05
<i>meta</i> -AcPM	8.41	1.88	-5.15	3.27	0.31	4.05
<i>para</i> -AcPM	8.34	1.92	-5.16	3.24	0.31	4.11
<i>ortho</i> -AcMePM	8.51	1.69	-5.10	3.41	0.29	3.82
<i>meta</i> -AcMePM	8.39	1.77	-5.08	3.31	0.30	3.90
<i>para</i> -AcMePM	8.39	1.87	-5.13	3.26	0.31	4.04
<i>ortho</i> -NiPM	8.89	1.79	-5.34	3.55	0.28	4.01
<i>meta</i> -NiPM	8.78	2.00	-5.39	3.39	0.30	4.29
<i>para</i> -NiPM	8.68	2.08	-5.38	3.30	0.30	4.39
<i>ortho</i> -TFMePM	8.91	1.59	-5.25	3.66	0.27	3.76
<i>meta</i> -TFMePM	8.67	1.91	-5.30	3.38	0.30	4.14
<i>para</i> -TFMePM	8.71	1.97	-5.34	3.37	0.30	4.23
<i>ortho</i> -NPM	8.93	1.85	-5.39	3.54	0.28	4.10
<i>meta</i> -NPM	8.86	2.03	-5.45	3.42	0.29	4.35
<i>para</i> -NPM	8.91	2.19	-5.55	3.36	0.30	4.58

<sup>a</sup> A (amino group), H (hydroxy group), Met (methoxy group), Et (ethyl group), Me (methyl group), F, Cl, Br, (halogens group), Fo (formyl group), Ac (acetyl group), AcMe (methoxycarbonyl group), Ni (nitrile group), TFMe (trifluoromethyl group), N (nitro group), PM (phenylmaleimide).

*para* position produces largest EAs. Delocalization effects of the electrons in the maleimide ring, of lesser extent than in the benzene ring, principally accounts for the small increase of the EAs in the studied *N*-phenylmaleimide compounds.

The reactivity of the *N*-phenylmaleimide derivatives may be quantitatively obtained by means of the chemical potential descriptor, equation (1), which employs both, the EAs and IEs as input parameters. As seen in Table 4, the  $\mu$  values for the compounds containing donating groups (DG) are smaller than those having electron-withdrawing (EW) groups. Referred to the  $\mu$  value of *N*-phenylmaleimide, the  $\mu(\text{DG}) > \mu(\text{PM}) > \mu(\text{EW})$  tendency is obtained. It is expected that the DG derivatives will be more favorable for the loss of electrons. That is, such DG compounds, of low IE and EA, will act as nucleophilic reactivities. Besides, the EW groups will produce electrophilic *N*-phenylmaleimide species. Note that of the studied species, the *para*-APM molecule reaches the biggest  $\mu$  value (-5.55 eV), whereas the *para*-NPM shows the smallest one (-4.36 eV).

Moreover,  $\eta$  may provide some insight on the reactivity behavior of the molecules. For instance, hard molecules (high  $\eta$

values) are, in principle, stable and only may react with another hard molecules. Likewise, soft molecules react preferably with soft ones [47]. Specifically, as seen in Table 4, the DG produce softer molecules since they have smaller  $\eta$  values than the bare PM molecule. Besides, species containing EW groups have similar or larger hardness than the bare PM unit. Specifically, *meta*-FoPM (5.19 eV), *ortho*-TFMePM (3.66 eV), *ortho*-NPM (3.54 eV), *ortho*-FPM (3.50 eV) and *ortho*-BrPM (3.49 eV) show the highest hardness. Thus, in these EW derivatives and in others in Table 4, the *ortho* position, producing the largest maleimide-phenyl torsion angles, is associated also with the highest  $\eta$  values. This feature could be related with the high energy barrier for the rotation of the rings in such *ortho* compounds; see below. Similarly, referred to the bare PM basic unit, the EW derivatives, preferably *para*, present high values for the electrophilicity index,  $\omega$ , which measures the molecular ability for the attraction of electrons. As seen in Table 4, *para*-NPM reaches the highest  $\omega$  value (4.58), suggesting that this arylmaleimide derivative could show a better reactivity in its interaction with electron rich molecules (nucleophiles). Substituted *N*-phenylmaleimides show a broad range of reactivity that, depending of the attached group (DG or EW) and position (*ortho*, *meta* or *para*) may promote some specific reactions, as it found experimentally [3–6,9]. Specifically, the  $\eta$  values provide valuable data for a more precise application of the “hard-likes-hard and soft-like-soft” principle in the reactivity of *N*-phenylmaleimides.

### 3.4. Local reactivity descriptors

As shown above, global descriptors allow an analysis of the reactivity of *N*-phenylmaleimides. Furthermore, which atoms or sites are the ones that are involved in the early steps of the reactions can be defined by the (local) Fukui function. The NBO charge distributions for the neutral, cation, and anion were used for the determination of the “ $f$ ” values, reported in Table 5, for the studied PM derivatives. The results will be discussed for the *N*-phenylmaleimide basic unit, for *N*-aminophenylmaleimide, and *N*-nitrophenylmaleimide. Depending on the DG or EW groups, these species show strong variations in reactivity, according to the global descriptors. The numeration for each molecule appearing in Table 5 corresponds to the labels indicated in Fig. 5.

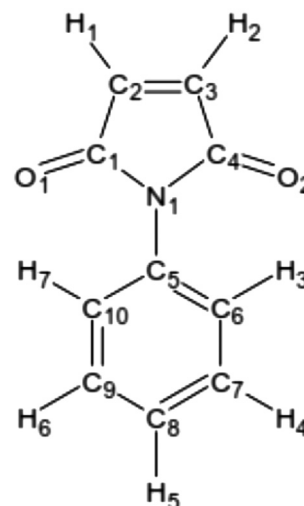


Fig. 5. Assigned numerical labels to *N*-phenylmaleimide.

We proceed with the local reactivity analysis for the C, N, and O atoms of the maleimide ring and those of benzene. The “ $f$ ” values for the H atoms are close to zero, by this reason they do not appear in Table 5. The “ $f$ ” values for the nucleophilic and electrophilic sites should be positive, but it has been recognized as valid the use of negative figures, since they reflect the effect of orbital relaxation [80–83]. As discussed above, the C2 and C3 atoms of the maleimide ring, which makes the double bond, absorbs considerable amounts of negative charge in the anionic and cationic derivatives. As seen in Table 5, the “ $f^+$ ” values indicate that these sites are more favorable for nucleophilic attacks than the C1 and C4 sites.

Indeed, most of the nucleophilic attack reactions for the studied derivatives proceed via the C=C bond [3–8]. The “ $f^+$ ” values are mainly governed by the EW groups, since they produce significant changes in the electronic density on the maleimide ring, as discussed previously. Consistently with the “ $f^-$ ” results, the “ $f^+$ ” values indicate low feasibility for electrophilic attacks on all carbon sites of the maleimide ring. This is more clearly exemplified by the *N*-

Table 5  
Values for the Fukui functions “ $f$ ” (in electrons, e) for PM, APM, and NPM.

Atoms		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	N1	O1	O2
Compound														
PM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.14	-0.09	0.05	-0.03	-0.02	-0.06	-0.02	-0.03	0.00	-0.16	-0.16
	$f^-$	0.00	-0.04	-0.04	0.00	0.14	-0.04	-0.02	-0.19	-0.02	-0.04	-0.09	-0.07	-0.07
	$\Delta f$	-0.09	-0.10	-0.10	-0.09	0.18	0.02	0.00	0.13	0.00	0.02	0.09	-0.09	-0.09
<i>ortho</i> -APM	$f^+$	-0.10	-0.14	-0.14	-0.09	0.05	0.00	-0.02	-0.04	-0.03	-0.01	-0.01	-0.16	-0.17
	$f^-$	-0.01	-0.03	-0.02	-0.02	-0.10	-0.06	-0.06	-0.01	-0.17	0.03	0.01	-0.05	-0.01
	$\Delta f$	-0.09	-0.11	-0.12	-0.07	0.50	0.05	0.04	-0.03	0.14	-0.04	-0.02	-0.11	-0.15
<i>meta</i> -APM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.14	-0.09	0.04	-0.03	-0.02	-0.05	-0.02	-0.02	0.02	-0.16	-0.17
	$f^-$	-0.01	-0.02	-0.02	-0.01	-0.04	-0.09	-0.07	-0.11	0.02	-0.19	-0.01	-0.03	-0.02
	$\Delta f$	-0.08	-0.18	-0.11	-0.08	0.08	-0.02	0.05	0.06	-0.04	0.17	0.01	-0.13	-0.14
<i>para</i> -APM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.14	-0.09	0.06	-0.03	-0.01	-0.05	-0.01	-0.03	0.00	-0.16	-0.17
	$f^-$	-0.01	-0.03	-0.03	-0.01	-0.16	0.01	-0.06	-0.06	-0.06	0.01	-0.04	-0.05	-0.05
	$\Delta f$	-0.09	-0.11	-0.11	-0.09	0.21	-0.03	0.05	0.01	0.05	-0.03	0.03	-0.12	-0.12
<i>ortho</i> -NPM	$f^+$	-0.09	-0.14	-0.13	-0.10	0.04	-0.01	-0.02	-0.05	-0.03	-0.02	0.01	-0.15	-0.14
	$f^-$	0.01	-0.04	-0.04	0.00	-0.10	-0.04	-0.01	-0.17	0.01	-0.06	-0.12	-0.08	-0.09
	$\Delta f$	-0.10	-0.10	-0.09	-0.10	0.14	0.03	-0.01	0.12	-0.04	0.04	0.13	-0.07	-0.06
<i>meta</i> -NPM	$f^+$	-0.09	-0.13	-0.14	-0.09	0.04	-0.39	-0.02	-0.05	-0.02	-0.02	0.00	-0.16	-0.16
	$f^-$	0.00	-0.04	-0.04	0.00	-0.19	0.32	0.00	-0.16	-0.02	-0.03	-0.11	-0.08	-0.08
	$\Delta f$	-0.09	-0.10	-0.10	-0.09	0.16	-0.71	-0.01	0.11	0.000	0.00	0.11	-0.08	-0.09
<i>para</i> -NPM	$f^+$	-0.09	-0.13	-0.13	-0.09	0.05	-0.04	-0.01	-0.04	-0.01	-0.04	0.02	-0.16	-0.16
	$f^-$	0.00	-0.03	-0.03	0.00	-0.10	-0.05	0.00	-0.16	0.00	-0.05	-0.10	-0.07	-0.07
	$\Delta f$	-0.09	-0.10	-0.10	-0.09	0.15	0.01	-0.01	0.11	-0.01	0.01	0.11	-0.09	-0.09



aminophenylmaleimide (APM) and *N*-nitrophenylmaleimide (NPM) derivatives, which mainly experience nucleophilic attacks.

Concerning the aromatic ring, the “*f*” values for the C5–C10 atoms indicate that this region will be more feasible for electrophilic attacks, instead of nucleophilic. The C5 site is the one that more clearly promotes the loss of electrons, signifying a major reactivity around this region. Note that the DG substituent produces an increase of the local “*f*” descriptors, whereas the EW ones cause a reduction. This is accounted by the effects that produce such groups on the electronic density of the benzene ring, as showed above. The DG derivatives produce an increase of reactivity towards electrophilic attacks on the aromatic ring. The EW groups yield also an increase of reactivity when they are at the *para* position. Thus, the maleimide and aromatic regions show selectivity of reactivity, as they promote nucleophilic and electrophilic events, respectively. Particularly, the oxygen atoms (presenting values that depend on the intermolecular interactions, as measured by the torsion angles) act in favor of electrophilic attacks. The nitrogen atom act also in favor of these attacks, but its “*f*” values depend on the position of the group, highest values are reached for derivatives containing DG groups.

As discussed above, much of the reactivity of the *N*-phenylmaleimide compounds resides on the aromatic and maleimide rings. Furthermore, by means of variations of the phenyl–maleimide torsion angle the potential energy surface (PES) was determined at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory. The PES's of *N*-phenylmaleimide, *N*-aminophenylmaleimide, and *N*-nitrophenylmaleimide are shown in Fig. 6. Those for MePM, ClPM, and FoPM are reported in Figure SI-60 in the supporting information. The PM molecule has an energy rotational barrier of less than 4 kcal/mol; suggesting that the structure presents small impediment for its conformers. However, considerable larger barriers, of about 55 and 160 kcal/mol, occur in the substituted amino and nitro *N*-phenylmaleimides, respectively. This is more clearly seen for the *ortho* derivatives, which originates the rotamers of highest stability. Whereas, negligible barriers occur in the corresponding *meta* and *para* derivatives, see Fig. 6.

### 3.5. Conclusions

The B3LYP/6-311+G(d,p) method, by means of all-electron calculations, is able to describe appropriately the structural, electronic, and reactivity properties of *N*-phenylmaleimide compounds. Neutral, positively and negatively charged species were studied. Different donor- and attractor-electron groups, substituted at the *ortho*, *meta* and *para* positions, were selected, allowing to search for the effects of the charge on the properties of the generated compounds. The calculated GS structures, being in agreement with the experiment, provide insight on some main features of the observed IR spectra. The torsion angles, of the phenyl–maleimide rings, significantly affect the properties of the derivatives. Largest torsions were found when the donor or electron attractor units are bonded at the *ortho* position. The *ortho* > *para* > *meta* and the neutrals > anions > cations orders exhibited by the species are mainly accounted by charge transfer effects, produced by the substituents; steric hindrance is also important. For instance, the largest torsion angle takes place for *ortho*-trifluoromethylphenylmaleimide, which is due to the strong repulsion between the TFMe electron-withdrawing group and the maleimide ring. Compounds with small torsions are those where the attractive interactions, principally H-bonding, between the aromatic and maleimide cycles dominates. These last compounds present more planar geometries, which may promote a correlation between the  $\pi$ -electrons of the aromatic and imide rings. Indeed, strong H-bonding is accomplished in the cation of the *ortho*-*N*-

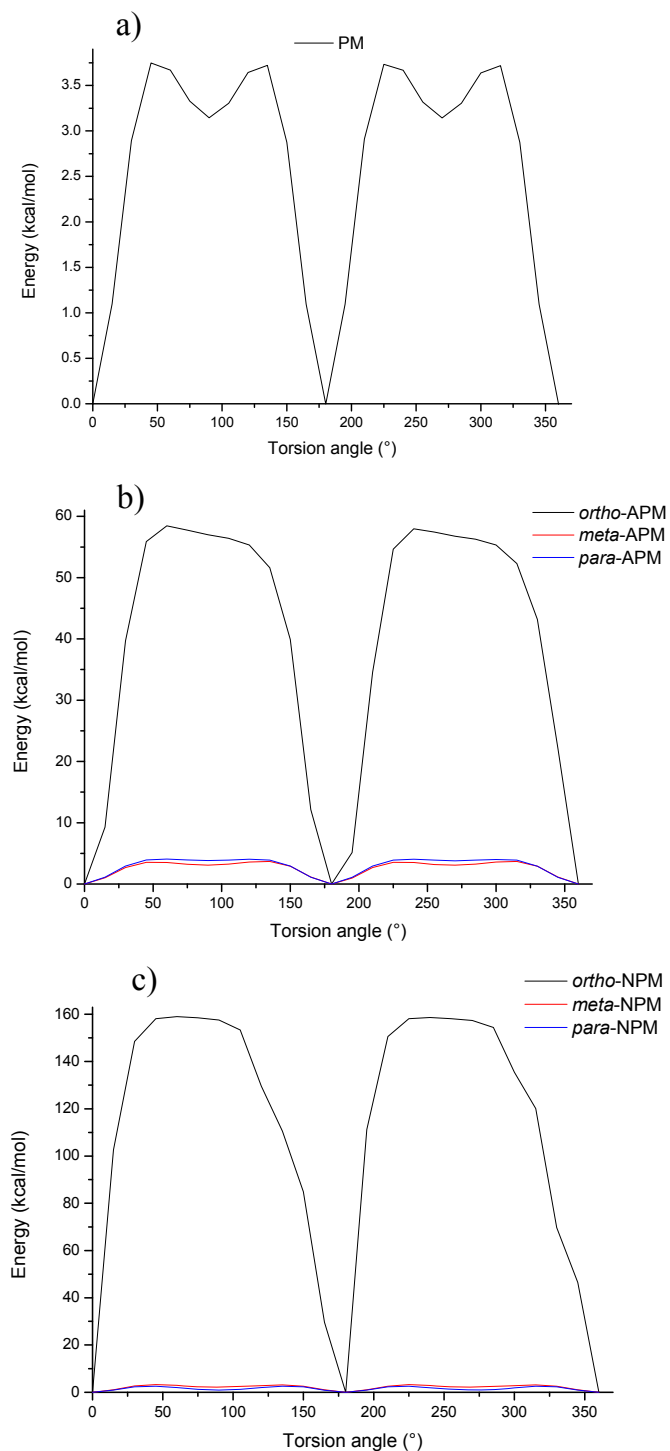


Fig. 6. PES for a) phenylmaleimide, b) aminophenylmaleimide, and c) nitrophenylmaleimide.

aminophenylmaleimide derivative. One electron detachment reveals that the positive charge is mainly stabilized on the benzene ring; whereas electron addition shows that the negative charge principally resides on the maleimide cycle. The IE (EA) of the compounds is smaller (bigger) than that of the isolated benzene (maleimide) ring, suggesting delocalization of the  $\pi$ -electrons. The IE's and EA's allow roughly knowing the chemical potentials, hardness, softness and Fukui functions. Thus, the reactivity of the derivatives was

obtained. In neutral *N*-phenylmaleimides, the electrophilic attack mainly proceeds via the phenyl ring whereas the nucleophilic behavior is mostly defined by the imide group. These behaviors are enhanced on the cation and anion, respectively. Changes of these properties produced by the substituent groups were discussed. The chemical potentials for donating group (DG) species are smaller than those with electron-withdrawing (EW) groups. Overall, the  $\mu(\text{DG}) > \mu(\text{PM}) > \mu(\text{EW})$  behavior was obtained. It is expected that DG derivatives will be favorable for the loss of electrons. Such DG compounds, of low IE and EA, will act as nucleophilic reactives. The EW groups will produce electrophilic *N*-phenylmaleimides. Likewise, DG groups produce softer species as they have smaller  $\eta$  values than the bare PM molecule. Derivatives with EW groups, mainly at the *ortho* position, present similar or larger hardness than that of the free PM unit; they are also distinguished by having largest maleimide-phenyl torsion angles. It was found that the nucleophilic attack reactions for the studied derivatives may proceed via the C=C bond of maleimide. Electrophilic attack may take place at the carbon atoms (C5–C10) of the aromatic cycle. Substituted *N*-phenylmaleimides show a broad range of reactivity that, depending of the substituent group (donor or electron-acceptor) and position (*ortho*, *meta* or *para*) may promote some specific reactions, as it found experimentally. Overall, the results of the present work provide insight on the structural and reactivity behaviors of such compounds.

## Acknowledgements

M. Castro acknowledges financial support provided by DGAPA, UNAM, under Project PAPIIT IN-212315, and from Facultad de Química, under the PAIP-FQ program. We also strongly appreciate the Grant CB-2012-17855 from CONACyT. H. Cortes acknowledges a fellowship from CONACyT, Mexico. We deeply thanked to Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de la Información (DGTIC-UNAM) for providing supercomputing resources on the Miztli supercomputer, Project SC16-1-IG-65.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.06.063>.

## References

- [1] M.K. Hargreaves, J.G. Pritchard, H.R. Dave, Cyclic carboxylic monoimides, *Chem. Rev.* 70 (4) (1970) 439–469, <http://dx.doi.org/10.1021/cr60266a001>.
- [2] Christopher W. Miller, Charles E. Hoyle, Edward J. Valente, Jeffrey D. Zubkowski, E. Sonny Jönsson, *N*-Arylmaleimide derivatives, *J. Chem. Crystallogr.* 30 (9) (2000) 563–571, <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011345925270>.
- [3] S.C. Clark, D.J.T. Hill, C.E. Hoyle, S. Jönsson, C.W. Miller, L.Y. Shao, *N*-Substituent effect of maleimides on acrylate polymerization initiated by three-component systems, *Polym. Int.* 52 (11) (2003) 1701–1710, <http://dx.doi.org/10.1002/pi.1296>.
- [4] Bob A. Howell, Jin Zhang, Thermal degradation of vinylidene chloride/vinyl chloride copolymers in the presence of *N*-substituted maleimides, *J. Therm. Anal. Calorim.* 83 (1) (2006) 83–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s10973-005-7254-y>.
- [5] Y. Tomohiro, O. Yukiko, O. Arata, K. Hisashi, W. Masayoshi, Alternating copolymer based on sulfonamide-substituted phenylmaleimide and vinyl monomers as polymer electrolyte membrane, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 51 (2013) 2233–2242, <http://dx.doi.org/10.1002/pola.26606>.
- [6] Y. Wang, Q. Chen, H. Liang, J. Lu, Conventional and RAFT radical copolymerizations of  $\beta$ -pinene with *N*-substituted maleimides, *Polym. Int.* 56 (12) (2007) 1514–1520, <http://dx.doi.org/10.1002/pi.2295>.
- [7] A. Erceg, R. Vukovic, G. Bogdanic, D. Fles, Free radical-initiated copolymerization of 2,6-dichlorostyrene with maleimide, *N*-methylmaleimide, and *N*-phenylmaleimide, *J. Macromol. Sci. Part A* 37 (5) (2000) 513–524, <http://dx.doi.org/10.1081/MA-100101107>.
- [8] G. Liu, X. Li, L. Zhang, X. Qu, P. Liu, L. Yang, J. Gao, Thermal analysis of solution copolymers of styrene with *N*-phenylmaleimide, *J. Appl. Polym. Sci.* 83 (2002) 417–422, <http://dx.doi.org/10.1002/app.10065>.
- [9] Tatiana D. Batueva, Marina N. Gorbunova, M.G. Scherban, Sorption properties of polymers based on *N*-Substituted maleimides, *J. Appl. Polym. Sci.* 129 (4) (2013) 1978–1983, <http://dx.doi.org/10.1002/app.38913>.
- [10] S. Krishnamoorthy, M. Haria, B. Fortier-McGill, J. Mazumder, E. Robinson, Y. Xia, N. Burke, H. Stöver, High  $T_g$  microspheres by dispersion copolymerization of *N*-Phenylmaleimide with styrenic or alkyl vinyl ether monomers, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 49 (1) (2011) 192–202, <http://dx.doi.org/10.1002/pola.24440>.
- [11] Z. Chenyang, D. Jianting, L. Suming, F. Zhongyong, Synthesis and characterization of heat-resistant *N*-Phenylmaleimide–Styrene–Maleic anhydride copolymers and application in acrylonitrile–butadiene–styrene resin, *J. Appl. Polym. Sci.* 126 (1) (2012) 169–178, <http://dx.doi.org/10.1002/app.36544>.
- [12] D. Jianting, Z. Chenyang, T. Zaishang, L. Suming, F. Zhongyong, Structure and properties of heat-resistant ABS resins innovated by NSM random copolymer, *Polym. Compos.* 34 (6) (2013) 920–928, <http://dx.doi.org/10.1002/pol.22498>.
- [13] Y. Hannoda, Y. Akasaka, M. Shibata, Bio-based thermosetting bismaleimide resins using cardanyl linolenate and allyl cardanyl ether, *React. Funct. Polym.* 97 (2015) 96–104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2015.10.014>.
- [14] Vladimir D. Kiselev, Ilzida I. Shakirova, Dmitry A. Kornilov, Helen A. Kashaeva, Lubov N. Potapova, Alexander I. Kononov, Homo-Diels–Alder reaction of a very inactive diene, bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene, with the most active dienophile, 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione. Solvent, temperature, and high pressure influence on the reaction rate, *J. Phys. Org. Chem.* 26 (1) (2013) 47–53, <http://dx.doi.org/10.1002/poc.3054>.
- [15] Kailas K. Sanap, Rama S. Kulkarni, Shriniwas D. Samant, Investigation of diels–alder reaction of 7-Substituted 4-Styrylcoumarins with symmetrical dienophiles leading to 3,4-Annulated coumarins 50 (3) (2013) 713–719, <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.1502>.
- [16] I. Tsypysheva, S. Borisevich, A. Lobov, A. Kovalskaya, V. Shamukaev, R. Safullin, Sergey L. Khursan, Inversion of diastereoselectivity under high pressure conditions: diels–Alder reactions of 12-*N*-substituted derivatives of (–)-cytisine with *N*-phenylmaleimide, *Tetrahedron Asymmetry* 26 (14) (2015) 732–737, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.06.005>.
- [17] Wayland E. Noland, Nicholas P. Lanzatella, Rozalin R. Dickson, Mary E. Messner, Huy H. Nguyen, Access to indoles via diels–alder reactions of 5-Methylthio-2-vinylpyrroles with maleimides, *J. Heterocycl. Chem.* 50 (4) (2013) 795–808, <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.1571>.
- [18] Dattatray G. Hingane, Shailesh K. Goswami, Vedavati Puranik, Radhika S. Kusrurkar, Regio- and stereoselective synthesis of new substituted tetrahydrocarbazoles and carbazoles using diels–alder reactions, *Synth. Commun.* 42 (12) (2012) 1786–1795, <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2010.544440>.
- [19] Tom Engel, Guido Kickelbick, Thermoreversible reactions on inorganic nanoparticle surfaces: diels–Alder reactions on sterically crowded surfaces, *Chem. Mater.* 25 (3) (2013) 149–157, <http://dx.doi.org/10.1021/cm303049k>.
- [20] Silvia N. López, María V. Castelli, Fátima de Campos, Rogério Corrêa, Valdir Cechinel Filho, Rosendo A. Yunes, Miguel A. Zamora, Ricardo D. Enriz, Juan C. Ribas, Ricardo L.E. Furlán, Susana A. Zacchino, In vitro antifungal properties, structure-activity relationships and studies on the mode of action of *N*-Phenyl, *N*-Aryl, *N*-Phenylalkyl maleimides and related compounds, *Arzneimittelforsch. Drug. Res.* 55 (2) (2005) 123–132, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1296833>.
- [21] Maximiliano Sortino, Valdir Cechinel Filho, Rogério Corrêa, Susana Zacchino, *N*-Phenyl and *N*-phenylalkyl-maleimides acting against *Candida* spp.: time-to-kill, stability, interaction with maleamic acids, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (1) (2008) 560–568, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.030>.
- [22] Yi-Jui Chen, Wei-Yun Sheng, Pei-Rong Huang, and Tzu-Chien V. Wang, Potent inhibition of human telomerase by U-73122, *J. Biomed. Sci.*, 13(5): 667–674. DOI: 10.1007/s11373-006-9100-z.
- [23] Pei-Rong Huang, Yuan-Ming Yeh, Chia-Chu Pao, Chi-Yuan Chen, Tzu-Chien V. Wang, *N*-(1-Pyrenyl) maleimide inhibits telomerase activity in a cell free system and induces apoptosis in Jurkat cells, *Mol. Biol. Rep.* 39 (9) (2012) 8899–8905, <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-012-1757-y>.
- [24] Stewart F. Parker, Vibrational spectroscopy of *N*-phenylmaleimide, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 63 (3) (2006) 544–549, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2005.06.001>.
- [25] Mehmet Karabacak, Ali Coruh, Mustafa Kurt, FT-IR, FT-Raman, NMR spectra, and molecular structure investigation of 2,3-dibromo-*N*-methylmaleimide: a combined experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 892 (1–3) (2008) 125–131, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.05.014>.
- [26] Chin-Kuen Tai, Yih-Jiun Lin, Pao-Ling Yeh, Yi-Ren Tzeng, Yu-Ma Chou, Bo-Cheng Wang, Effects of substituent and solvent on the structure and spectral properties of maleimide derivatives, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 860 (2008) 58–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.theochem.2008.03.012>.
- [27] Rodolfo Moreno-Fuquen, Juan C. Tenorio, Javier Ellena, Carlos A. De Simone, Leandro Ribeiro, 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrrol-1-yl)benzoic acid: X-ray and DFT calculated, *Acta Crystallogr. Sect. C* (2011) 67–70, <http://dx.doi.org/10.1107/S0108270111002265>.
- [28] Christopher W. Miller, Charles E. Hoyle, Edward J. Valente, David H. Magers, E. Jonny Jonsson, Inter-ring torsions in *N*-Phenylmaleimide and its *o*-halo derivatives: an experimental and computational study, *J. Phys. Chem. A* 103 (32) (1999) 6406–6412, <http://dx.doi.org/10.1021/jp9905474>.
- [29] Mao M., England J. and Turner S. Alternating stilbene copolymers with negative birefringence, *Polymer*, 52(20): 4498–4502. DOI: 10.1016/j.polymer.2011.08.009.
- [30] A. Vidonne, D. Philp, Integrating replication processes with mechanically

- interlocked molecular architectures, *Tetrahedron* 64 (36) (2008) 8464–8475, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2008.05.049>.
- [31] W. Peláez, T. Pinho e Melo, Synthesis and thermal reactivity of 3-benzyl-7-trifluoromethyl-1H,3H-pyrrazol[1,2-c]thiazole-2,2-dioxide, *Tetrahedron* 69 (18) (2013) 3646–3655, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.017>.
- [32] A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, Enantioselective Michael addition of aldehydes to maleimides organocatalysed by chiral 1,2-diamines: an experimental and theoretical study, *Tetrahedron Asymmetry* 24 (23) (2013) 1531–1535, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.10.001>.
- [33] I. Hamerton, B. Howlin, S. Jewell, P. Patel, Studying the co-reaction of propenyl-substituted cyanate ester-bismaleimide blends using model compounds, *React. Funct. Polym.* 72 (4) (2012) 279–286, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2012.02.005>.
- [34] L.-H. Yan, A. Skiredj, Y. Dory, B. Delpuch, E. Poupon, 5-Aminopenta-2,4-dienals: synthesis, activation towards nucleophiles, molecular modeling and biosynthetic implications in relation to the manzamine alkaloids, *Eur. J. Org. Chem.* 2014 (23) (2014) 4973–4984, <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201402331>.
- [35] Z. Su, C. Kyung, Trienamine catalysis for asymmetric Diels–Alder reactions of 2,4-dienones: a theoretical investigation, *Org. Biomol. Chem.* 13 (2015) 6313–6324, <http://dx.doi.org/10.1039/C5OB00797F>.
- [36] S. Borisevich, A. Kovalskaya, I. Tsypysheva, S. Khursan, Thermodynamically controlled Diels–Alder reaction of 12-N-methylcytosine: a DFT study 13 (6) (2014) 1450048, <http://dx.doi.org/10.1142/S0219633614500485>.
- [37] S. Zhengwei, L. Wenkel, L. Jingdong, H. Su, M. Brent, L. Xiaosong, R. Todd, A. Bruce, K.-Y. Alex, Tuning the kinetics and energetics of Diels–Alder cycloaddition reactions to improve poling efficiency and thermal stability of high-temperature cross-linked electro-optic polymers 22 (19) (2010) 5601–5608, <http://dx.doi.org/10.1021/cm101815b>.
- [38] J. Wu, Y. Wang, Y. Shen, Molecular docking and QSAR analysis on maleimide derivatives selective inhibition against human monoglyceride lipase based on various modeling methods and conformations, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 131 (15) (2014) 22–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemolab.2013.11.011>.
- [39] M. Sortino, F. Garibotto, V. Cechinel Filho, M. Gupta, R. Enriz, S. Zacchino, Antifungal, cytotoxic and SAR studies of a series of N-alkyl, N-aryl and N-alkylphenyl-1,4-pyrrolediones and related compounds, *Bioorg. Med. Chem.* 19 (9) (2011) 2823–2834, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2011.03.038>.
- [40] J. Correa-Basurto, M. Bello, M.C. Rosales-Hernández, M. Hernández-Rodríguez, I. Nicolás-Vázquez, A. Rojo-Domínguez, J.G. Trujillo-Ferrara, René Miranda, C.A. Flores-Sandoval, QSAR, docking, dynamic simulation and quantum mechanics studies to explore the recognition properties of cholinesterase binding sites, *Chem. Biol. Interact.* 209 (25) (2014) 1–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2013.12.001>.
- [41] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652, <http://dx.doi.org/10.1063/1.464913>.
- [42] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [43] A.D. McLean, G.S. Chandler, Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms. *Z=11–18*, *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 5639–5648, <http://dx.doi.org/10.1063/1.438980>.
- [44] A.J.H. Wachters, Gaussian basis set for molecular wavefunctions containing third-row atoms, *J. Chem. Phys.* 52 (1970) 1033–1036, <http://dx.doi.org/10.1063/1.1673095>.
- [45] T. Clark, J. Chandrasekhar, G.W. Spitznagel, P. v. R. Schleyer, Efficient diffuse function-augmented basis-sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for 1st-row elements, Li-F, *J. Comp. Chem.* 4 (1983) 294–301, <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.540040303>.
- [46] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
- [47] Pratim Kumar Chattaraj, *Chemical Reactivity Theory: a Density Functional View*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 2009. ISSN: 978-1-4200-6543-5.
- [48] R.G. Parr, W. Yang, *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford-University Press, New York, 1989. ISBN: 0195092767.
- [49] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (26) (1983) 7512–7516, <http://dx.doi.org/10.1021/ja00364a005>.
- [50] R.G. Parr, W.T. Yang, Density-functional theory of the electronic structure of molecules, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 46 (1995) 701–728, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pc.46.100195.003413>.
- [51] W. Kohn, A.D. Becke, R.G. Parr, Density functional theory of electronic structure, *J. Phys. Chem.* 100 (31) (1996) 12974–12980, <http://dx.doi.org/10.1021/jp960669l>.
- [52] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual density functional theory, *Chem. Rev.* 103 (5) (2003) 1793–1874, <http://dx.doi.org/10.1021/cr990029p>.
- [53] P.W. Ayers, J.S.M. Anderson, L.J. Bartolotti, Perturbative perspectives on the chemical reaction prediction problema, *Int. J. Quantum Chem.* 101 (5) (2005) 520–534, <http://dx.doi.org/10.1002/qua.20307>.
- [54] V. Kumar, G. Jain, S. Kishor, L. Ramaniah, Chemical reactivity analysis of some alkylating drug molecules – a density functional theory approach, *Comput. Theor. Chem.* 968 (1–3) (2011) 18–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2011.04.034>.
- [55] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S.B. Liu, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (9) (1999) 19221924, <http://dx.doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [56] T. Oishi, Y. Isobe, K. Onimura, H. Tsutsumi, Asymmetric Polymerization of N-ortho- or para-Substituted Phenylmaleimide Using Chiral Anionic Initiators, *Polym. J.* 35 (3) (2003) 245–254, <http://dx.doi.org/10.1295/polymj.35.245>.
- [57] T. Soejima, K. Satoh, M. Kamigaito, Main-chain and side-chain sequence-regulated vinyl copolymers by iterative atom transfer radical additions and 1:1 or 2:1. Alternating radical copolymerization, *J. Am. Chem. Soc.* 138 (2016) 944–954, <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.5b11631>.
- [58] T. Soejima, K. Satoh, M. Kamigaito, Monomer sequence regulation in main and side chains of vinyl copolymers: synthesis of vinyl oligomers via sequential atom transfer radical addition and their alternating radical copolymerization, *ACS Macro Lett.* 4 (2015) 745–749, <http://dx.doi.org/10.1021/acsmacrolett.5b00379>.
- [59] X. Xiujuan, L. Guangxuan, L. Wei, J. Liming, S. Weilin, Zhiquan Shen, Optically active copolymers of N-(oxazolonyl)phenylmaleimides with methyl methacrylate: synthesis and chiral recognition ability, *Polymer* 50 (2009) 404–409, <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2008.11.044>.
- [60] R. Moreno-Fuquen, Z. Pardo-Botero, J. Ellena, N-(3-Chlorophenyl)maleimide, *Acta Crystallogr.* 64 (2008) o932, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536808011604>.
- [61] R. Moreno-Fuquen, Z. Pardo-Botero, J. Ellena, N-(4-Chlorophenyl)maleimide, *Acta Crystallogr.* 64 (2008) o1991, <http://dx.doi.org/10.1107/S160053680803016X>.
- [62] A. Schwarzer, E. Weber, Influence of fluorine substitution on the crystal packing of N-Phenylmaleimides and corresponding phthalimides, *Cryst. Growth Des.* 8 (8) (2008) 2862–2874, <http://dx.doi.org/10.1021/cg7011638>.
- [63] M.A. Rodriguez, J.H. Aubert, J.R. McElhanon, M.O. Eatough, N-(4-Hydroxyphenyl)maleimide, *Acta Crystallogr.* 58 (2002) o742–o744, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536802009819>.
- [64] R. Moreno-Fuquen, H. Valencia, R. Abonia, A.R. Kennedy, D. Graham, p-Nitrophenylmaleimide, *Acta Crystallogr.* 59 (2003) o1717–o1718, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536803022426>.
- [65] R. Moreno-Fuquen, H. Valencia, Z.D. Pardo, R. D'Vries, A.R. Kennedy, N-(3-Nitrophenyl)maleimide, *Acta Crystallogr.* 62 (2006) o2734–o2735, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536806020940>.
- [66] A. Matsumoto, K. Toru, O. Takayuki, Radical polymerization of N-(Alkyl-substituted phenyl)maleimides: synthesis of thermally stable polymers soluble in nonpolar solvents, *Macromolecules* 23 (1990) 4508–4513, <http://dx.doi.org/10.1021/ma00223a002>.
- [67] C. Cui, C.S. Joo, K.S. Kim, C. Baehr, J.C. Jung, Rotational conformational energetics of stiff aromatic polyimides: effects of Exchange repulsions, dipole-moiety interactions, and  $\pi$ -conjugations, *J. Chem. Phys.* 107 (23) (1997) 10201–10206, <http://dx.doi.org/10.1063/1.474156>.
- [68] A. Omayu, T. Ueno, A. Matsumoto, The role of intermolecular hydrogen bonding on thermal properties of maleimide–isobutene alternating copolymers with polar groups, *Macromol. Chem. Phys.* 209 (2008) 1503–1514, <http://dx.doi.org/10.1002/macp.200800156>.
- [69] H. Maradiya, P. Vithal, Synthesis and characterization of monomeric and polymers dyes, *Indian J. Chem. Technol.* 8 (2001) 140–148, <http://dx.doi.org/10.1080/00914030008048381>.
- [70] SDDBS: Spectral Database for Organic Compounds. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). Available at: [http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi).
- [71] Book Web 69 NIST Chemistry. National Institute of Standard and Technology. Available: <http://webbook.nist.gov/chemistry/>.
- [72] M.P. Andersson, P. Uvdal, New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the Triple- $\zeta$  Basis Set 6-311+G(d, p), *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 2937–2941, <http://dx.doi.org/10.1021/jp045733a>.
- [73] M. Takeishi, A. Susuma, I. Norikazu, S. Kenechi, S. Rikiya, Polymerization of N-Substituted maleimides initiated by thiophenol, *Polym. J.* 24 (4) (1992) 365–373, <http://dx.doi.org/10.1295/polymj.24.365>.
- [74] A. Omayu, A. Matsumoto, Thermal properties of N-Phenylmaleimide–Isobutene alternating copolymers containing polar groups to form intermolecular and intramolecular hydrogen bonding, *Polym. J.* 40 (8) (2008) 736–742, <http://dx.doi.org/10.1295/polymj.PJ2008073>.
- [75] G.A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, 1997, ISBN 0-19-509549-9.
- [76] G. Paul, P. Kebarle, Electron affinities of cyclic unsaturated dicarbonyls: maleic anhydrides, maleimides, and cyclopentenedione, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (2) (1989) 464–470, <http://dx.doi.org/10.1021/ja00184a009>.
- [77] S.G. Lias, J.E. Bartmess, J.E. Liebman, J.L. Holmes, R.D. Levin, W.G. Mallard, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 17 (Suppl. 1) (1988).

- [78] D.H.A. ter Steege, W.J. Buma, Spectroscopy and dynamics of excited states in maleimide and N-methyl maleimide: ionic projection and ab initio calculations, *J. Chem. Phys.* 118 (24) (2003) 10944–10955, <http://dx.doi.org/10.1063/1.1574803>.
- [79] M.B. Robin, *Higher Excited States of Polyatomic Molecules vol. II*, Academic, New York, 1975, ISBN 978-0-12-589902-4.
- [80] P. Bultinck, R. Carbó-Dorca, W. Langenaeker, Negative Fukui functions: new insights based on electronegativity equalization, *J. Chem. Phys.* 118 (10) (2003) 4349–4356, <http://dx.doi.org/10.1063/1.1542875>.
- [81] F.A. Bulat, E. Chamorro, P. Fuentealba, A. Toro-Labbe, Condensation of frontier molecular orbital fukui functions, *J. Phys. Chem. A* 108 (2) (2004) 342–349, <http://dx.doi.org/10.1021/jp036416r>.
- [82] J. Melin, P.W. Ayers, J.V. Ortiz, Removing electrons can increase the electron density: a computational study of negative fukui functions, *J. Phys. Chem. A* 111 (40) (2007) 10017–10019, <http://dx.doi.org/10.1021/jp075573d>.
- [83] E. Echegaray, C. Cárdenas, S. Rabi, N. Rabi, S. Lee, F.H. Zadeh, A. Toro-Labbe, J.S.M. Anderson, P.W. Ayers, In pursuit of negative Fukui functions: examples where the highest occupied molecular orbital fails to dominate the chemical reactivity, *J. Mol. Model* 19 (2013) 2779–2783, <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-012-1637-3>.