

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA HIDRODEFLUORACIÓN CATALÍTICA DE COMPUESTOS FLUOROAROMÁTICOS CON TRIETILFOSFINA ELECTROQUÍMICAMENTE REGENERADA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓNPARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JULIO CÉSAR HERNÁNDEZ CAMACHO

DR. LUIS EMILIO ORGAZ BAQUÉ FACULTAD DE QUÍMICA

Ciudad de México, Septiembre, 2021





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 TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA HIDRODEFLUORACIÓN CATALÍTICA DE COMPUESTOS FLUOROAROMÁTICOS CON TRIETILFOSFINA ELECTROQUÍMICAMENTE REGENERADA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JULIO CÉSAR HERNÁNDEZ CAMACHO

DR. LUIS EMILIO ORGAZ BAQUÉ FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, 2021

Agradecimientos

Al CONACyT por la beca para estudios de posgrado otorgada —con el número de CVU: 997488—, al Dr. Luis Emilio Orgaz Baqué por el tiempo y esfuerzo dedicado a la realización de este proyecto y a este trabajo de grado, confeccionado a partir de certeras y gratas anotaciones e indicaciones efectuadas por los sinodales: Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy, Dr. Marcelo Galván Espinosa, Dr. Juventino José García Alejandre, Dr. Julio César Aguilar Cordero y Dr. José Enrique Barquera Lozada, a quienes agradezco íntegramente su intervención en este proceso. De igual modo agradezco al M.Sc. José María Castillo Robles por su apoyo y asesoría técnica en este proyecto, así como a la Q. Gabriela Fundora Galano por su grata disposición; y a nuestros amigos, los que cimentaron esta línea y los que la continuarán.

Introducción

Pese a lo que pudiera dictar el imaginario popular, el flúor es un elemento cuya presencia en el ambiente, así como en la vida cotidiana, es bastante significativa: ocupa el primer lugar dentro de la familia de los halógenos y, al ordenarlos según su abundancia, el puesto número 13 de entre todos los elementos. Además, puede encontrársele en cantidades considerables tanto en organismos marinos como terrestres, mas siempre en su forma iónica (Cooke et al., 1976, p. 9; Preedy, 2015, p. 32).

De hecho, el ser humano puede metabolizar asimismo el fluoruro inorgánico en pequeñas cantidades, ya que tiene una función esencial en la formación de huesos y en el correcto mantenimiento del esmalte dental (Aoba and Fejerskov, 2002, p. 160; Ozsvath, 2009, p. 63). Además, en medicina química, la incorporación regioselectiva de uno o varios átomos de flúor —o fluoración— en fármacos candidatos, optimiza una serie de propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas; entre las que se cuenta, por ejemplo, la tendencia natural de algunas sustancias a acumularse en los entornos lipídicos del organismo (que lleva a tiempos más largos en su metabolización y posterior eliminación) (Shah and Westwell, 2007, p. 527 y 528).

Para esto, se debe resaltar la curiosa escasez de productos naturales fluorados, pues, hasta la fecha, no se ha aislado ni un solo compuesto organofluorado del reino animal o del medio marino (áO'Hagan, 1994, p. 123). Lo anterior conlleva a que los medicamentos que contienen dicho elemento sean procesados como xenobióticos, es decir, aquellos que requieren la generación de metabolitos específicos para ser eliminados del organismo, ya que son compuestos extraños para el mismo (Ismail, 2002, p. 27).

En resumen, se puede decir que el flúor tiene una serie de propiedades particularmente relacionadas con la salud humana, las cuales, durante las últimas tres décadas, han reconstruido su química como una parte integral de la química sintética. El creciente interés en moléculas orgánicas fluoradas vuelve necesario el desarrollo de métodos de fluoración regioselectivos y eficientes, o en su defecto, el desarrollo de métodos que permitan la derivatización de compuestos perfluorados, fácilmente disponibles, mediante la escisión selectiva de enlaces C – F¹. Tal es el caso de una hidrodefluoración (a partir de ahora, HDF), el proceso por el cual un átomo de flúor es remplazado por un átomo de hidrógeno en una molécula orgánica (Facundo, 2017, p. 1 y 2), donde el remplazo acontece por la formación de otro enlace de energética superior (Facundo et al., 2019, p. 6897).

Son pocos los elementos químicos, del bloque p, capaces de enlazarse a F con la afinad que C lo hace (únicamente Si, Al, B y P son equiparables); mejores prospectos solo se encuentran en el bloque d y f, donde la energética del enlace M-F se vuelve muy superior (Kuehnel, Lentz, and Braun, 2013, p. 3330). En la primera reacción de HDF reportada (Aizenberg and Milstein, 1994, p. 359 y 360) se empleó un complejo de sililo – Rh(I) como catalizador, de modo que llevara a cabo la activación cuantitativa de un enlace C-F en perfluorobenceno (C_6F_6) y pentafluorobenceno ($C_6F_5H_0$). Para este último caso, la catálisis exhibió una alta regioselectividad que condujo exclusivamente a la formación de 1,2,4,5-tetrafluorobenceno ($C_6F_5H_2$) [véase figura 1.1].

¹ Si bien es cierto que la adición de átomos de flúor puede conferir propiedades deseables a diversos compuestos originalmente no fluorados, en su mayoría los métodos de fluoración requieren condiciones de reacción drásticas; ya sea altas temperaturas o el uso de ácidos nivelados (tal es el caso de la diazoación, diseñada por Balz y Schiemann en 1927). Y en relación con esto, otro inconveniente son las limitadas fuentes de fluoración, que se reducen al método electrofílico (es decir, emplear peligroso gas F₂) o al método nucleofílico; donde la considerable basicidad del anión fluoruro demanda excluir rigurosamente cualquier posible fuente de protones (Facundo et al., 2019, p. 6897).

Figura 1.1 HDF de pentafluorobenceno al emplear un complejo de aril – Rh(I) como precatalizador. En el artículo no se reportan cantidades exactas, pero se informa que la reacción se llevó a cabo empleando proporciones 1:120:450 de precatalizador, silano y areno, respectivamente. El número de ciclos antes de la desactivación del catalizador (TON) fue igual a 38 (Aizenberg and Milstein, 1994, p. 360; Spessard and Miessler, 2009, p. 312).

Fue a partir del estudio de reacciones de adición oxidativa, de compuestos aromáticos fluorados, que la química sintética del flúor comenzó a incursionar en la disponibilidad de sintones adecuados para la síntesis a gran escala de productos químicos con un patrón de fluoración parcial definido (por ejemplo: el medicamento para reducir el colesterol Lipitor® y el antibacteriano Ciprobay®) (Inoue, Sumii & Shibata, 2020, p. 10633); para lo cual se han empleado complejos de metales de transición de Rh, Zr, Nb, Fe, Ru, Ti y Ni como catalizadores, y servido de boranos, silanos, fosfinas e hidruros de aluminio como co-catalizadores o agentes reductores (Wu and Cao, 2011, p. 1582). Todo lo anterior con el objetivo de encontrar reactivos y disolventes que permitieran disminuir los costos económicos, con el fin de lograr una experimentación sustentable.

Al respecto, se reportó recientemente una HDF de polifluoroaromáticos novedosa, en un protocolo libre de metales mediante el uso exclusivo de trietilfosfina (PEt₃) como agente defluorante regio-selectivo, dado que permite la activación de hasta 2 enlaces C – F (cuando n = 5 y R = {F, SH, Br}) [véase figura 1.2] y otorga al correspondiente fluoroderivado enlaces C – H en posiciones *para*. Al servirse del agua residual como fuente de hidrógeno, y bajo condiciones de reacción relativamente suaves, se obtuvieron rendimientos de buenos a excelentes (Facundo et al., 2019, p. 6897, 6899 y 6903).

$$R \xrightarrow{F_{n}} n \text{ PEt}_{3}$$

$$+ H_{2}O \xrightarrow{120 \text{ ° C, 4 h.}} R \xrightarrow{F_{n-x}H_{x}} Et_{3}PF_{2}$$

$$+ Et_{3}P=O$$

$$(n = \{4,5\} \text{ para monociclos}) (x = \{1,2\})$$

Figura 1.2 Reacción generalizada de HDF con PEt₃. La variedad de reacciones se llevó a cabo empleando proporciones ~1:4 de areno y fosfina, respectivamente. Según el artículo, el agua proviene del PEt₃ utilizado: "a pesar de utilizar una caja seca y reactivos fluorados secos sobre tamices moleculares, nos dimos cuenta que el PEt₃ se usaba típicamente tal como se recibía y solo se almacenaba bajo argón" (Facundo et al., 2019, p. 6898).

Esta metodología sin duda exhibe una ventaja excepcional: además de ser profundamente práctica y accesible, en principio, es potencialmente aplicable a la síntesis de fármacos. Ello se debe a que fragmentos de metal residual —por una imprevista afinidad con los grupos funcionales, por ejemplo— pueden cambiar por completo la actividad farmacológica del medicamento (Kim, Ondrusek and Chung, 2018, p. 736). No obstante, si bien este resumen expone provechosamente una serie de notables beneficios; la completa avidez de esta metodología apela a una catálisis. Hoy por hoy, desde el punto de vista medioambiental de la sostenibilidad, el desarrollo de métodos directos que puedan recuperar y reutilizar los productos obtenidos al finalizar una reacción, resultan fundamentales (Hernández, 2019, p. 21, 23 – 25).

Lo anterior plantea una concepción ambiciosa, una HDF de polifluoroaromáticos organocatalizada, que se erige en conferirle a la fosfina (PEt₃) un TON; noción potencialmente factible, en principio, vía reducción electroquímica (Elias and Nocera, 2018, p. 13711), dado que en la figura 1.3 se observa que el agente defluorante, P(III), se oxida parcialmente a su oxoácido de P(V) (Et₃P=O, en su mayoría, cuando n = 5 y R = {F, Br}) (Facundo et al., 2019, p. 6900 y 6904). Esta hipótesis se sustenta en una ruta que ha resultado viable, al menos en los triariloxoácidos de P (V): electrorreducción mediada por

ácidos de Lewis; es decir, la formación de un enlace de energética muy superior es nuevamente la respuesta. Específicamente vía coulombimetría a potencial controlado (coulombimetría potenciostática o bulk electrolysis en inglés), con electrodos de disco de carbón vítreo pulido (o GC WE, glassy carbon working electrode en inglés) y empleando trifenilborato (B(OPh)₃) (Elias and Nocera, 2018, p. 13711 y 13712) como ácido de Lux-Flood (aceptor de aniones oxido, O²⁻) (Drago and Whitten, 1966, p. 677) [véase figura 1.3].

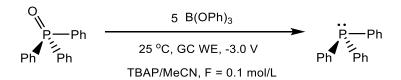


Figura 1.3 Reacción de electrorreducción directa de óxido de trifenilfosfonio a trifenilfosfina. Donde la voltamperometría cíclica viene a ser el método de detección crucial que revela, como vía principal, la reducción directa de dos electrones a −3.0 V vs Fc/Fc⁺ [véase esquema 1]; con un contraelectrodo de malla de platino, un electrodo de trabajo de carbón vítreo pulido y un electrodo de cuasi-referencia Ag/Ag⁺ (con ferroceno, Fc, como estándar interno) (Elias and Nocera, 2018, p. 13712 y 13716). Sistemas redox de referencia interna como estos (IRRS), son con frecuencia utilizados para proporcionar potenciales de referencia fiables en disolventes no acuosos (Gagne, Koval & Lisensky, 1980, p. 2855; Torriero, 2019, p. 1).

Tal como señalamos arriba, la voltamperometría cíclica es una técnica electroquímica poderosa, popular y comúnmente empleada para investigar los procesos redox de especies moleculares; donde su electrólisis parcial o reversible se lleva a cabo vía la imposición de un barrido analógico triangular de potencial periódico en el tiempo, en intervalos de potencial que se escogen teniendo en cuenta los valores en los que se producen la oxidación o la reducción controladas por difusión de uno o varios analitos, y la respuesta medible es la intensidad de corriente que circula por la celda electroquímica, que al graficarla en función del potencial aplicado produce curvas I = f(E) denominadas curvas voltamperométricas [véase figura 1.4] (Elgrishi et al., 2018, p. 198).

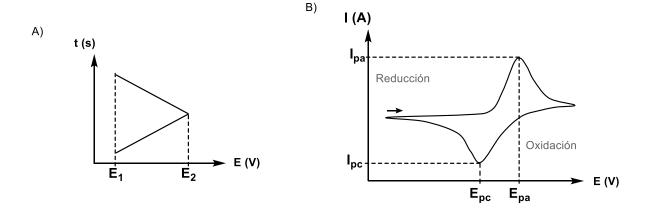


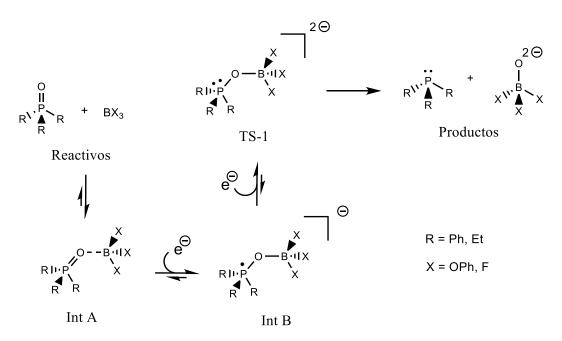
Figura 1.4 Voltamperometría de barrido triangular de un sistema redox reversible teórico A) barrido o rampa de potencial triangular (perturbación) B) típica curva I-E resultante (voltamperograma, la flecha indica su dirección), donde los parámetros importantes a medir son: los potenciales de pico anódico (E_{pa}) y catódico (E_{pc}), junto con sus correspondientes intensidades de corriente (i_{pa} e i_{pc}) (Holler and Nieman, 2008, p. 738).

Como se ilustra en la figura 1.4, a medida que el potencial incrementa, la intensidad de corriente observada lo hace también, pero exponencialmente en valor absoluto —acorde con la ecuación de Butler-Volmer— (Bard y Faulkner, 2001, p. 236), a partir de un valor de potencial de electrólisis incipiente (E₁). Mientras el barrido continúe, la concentración del analito en la superficie del electrodo comenzará a disminuir, provocando que el gradiente de concentración en la interfase electrodo-disolución incremente con el tiempo, de manera que la velocidad de difusión de la especie electroactiva aumenta, así como la intensidad de corriente. Para este punto, la intensidad de corriente debida a la difusión del analito es la intensidad de corriente medida, por lo que alcanza un valor máximo cuando el gradiente de concentración en la interfase llega a su límite, y después inicia un decaimiento como una función del inverso multiplicativo de la raíz cuadrada del tiempo del experimento —que se describe por la ecuación de Cottrell—; por ello el patrón de respuesta de la curva se vuelve asintótico (Cazes, 2004, p. 533). Es llegado a este punto (E₂) que se revierte la dirección del barrido de potencial, donde el producto electrorreducido en la superficie del electrodo de trabajo (ET o WE, working electrode en inglés), nuevamente es electrolizado hasta llegar al límite de su electrooxidación (al potencial inicial, E₁) (Elgrishi et al., 2018, p. 199). Por esta razón el proceso completo es un barrido triangular, que cuando se repite múltiples veces se denomina voltamperometría cíclica (Gonzáles, 2007, p. 15 y 16).

Por último, al valor de potencial a la mitad de ambos picos observados se le denomina potencial de media onda $(E_{1/2})$ y está relacionado con el potencial normal condicional redox de la especie electroactiva (E^0) (Bard y Faulkner, 2001 p. 226); donde el promedio de los potenciales E_{pa} y E_{pc} corresponderá a E^0 solo en sistemas que obedezcan la ecuación de Nernst (aquellos de electroquímica rápida y reversible) (Gonzáles, 2007, p. 17). Es importante mencionar que el voltamperograma aquí mostrado se encuentra ilustrado bajo la convención de EE. UU. Existen solo dos convenciones, esta y la IUPAC; visualmente, la conversión entre ambas corresponde a una rotación de 180°, en dirección a las manecillas de un reloj, del voltamperograma de la figura 1.3 —por lo que iniciaría de derecha a izquierda, comenzando con la electrorreducción— (Elgrishi et al., 2018, p. 198).

Objetivo

El presente informe indica el estudio teórico de la regeneración electroquímica de trietilfosfina (PEt₃), sirviéndose de cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT) de los perfiles energéticos de: sustratos, productos, intermediarios reactivos y estados de transición; fundamentados en la detección voltamperométrica realizada por el grupo de Nocera (Elias and Nocera, 2018, p. 13713) [véase esquema 1].



Esquema 1 Representación mecanicista generalizada de la electrorreducción de P(V) a P(III) a estudiar. Donde la propuesta de emplear BF₃ surge por la teoría de ácidos y bases duros y blandos (Pearson, 1963, p. 3533), es decir; ácidos de Lewis más deficientes de densidad electrónica —o más duros que los triarilboratos—, en principio, deben permitir y promover la directa electrorreducción de óxidos de trialquilfosfinas —pues son bases más duras que los óxidos de triarilfosfonio—.

Con apoyo de la literatura, así como de los cálculos computacionales, se hizo una nueva suposición donde se postula la plausible electrorreducción de óxido de trietilfosfonio (Et₃P=O) a trietilfosfina (a partir de ahora, PEt₃) con trifluoroborano (a partir de ahora, BF₃) a condiciones de referencia estándar² en disolución de 1,4-dioxano; proveyendo así, una noción favorable en la optimización de una HDF regioselectiva de compuestos polifluoroaromáticos por organocatálisis libre de metales.

Resultados y discusión

Como se ilustra en el esquema 1, se realizaron cálculos de DFT tanto en el caso de óxido de trietilfosfonio (a partir de ahora, Et₃P=O) como en el de óxido de trifenilfosfonio (a partir

² 298.15 K y 1 atm, acorde con la definición establecida por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) (US EPA, 1997, p. 38696).

de ahora, Ph₃P=O); en las figuras 1.5 y 1.6 se representa el perfil para la activación de ambos sustratos con BF₃, en 1,4-dioxano utilizando el modelo de disolvente SMD, para el funcional MO6-2X y la base aug-cc-pVTZ implementados en el programa Gaussian 09.

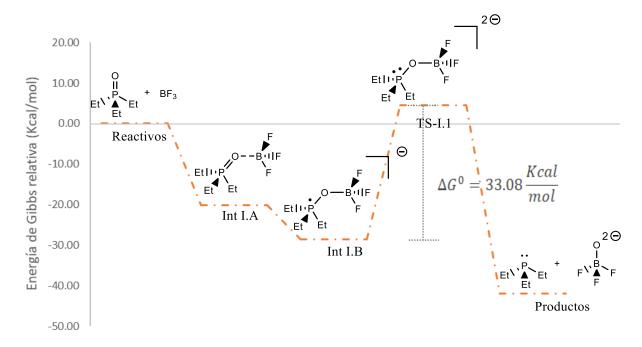


Figura 1.5 Diagrama de energía de Gibbs relativa (Kcal/mol) a lo largo del mecanismo de reacción para la electrorreducción de Et₃P=O a PEt₃ empleando BF₃ (perfil energético I).

	∆G (Kcal/mol)
Reactivos	0.00
Int I. A	-20.18
Int I. B	-28.56
TS-I.1	4.52
Productos	-41.93

Tabla 1. Cambios de energía de Gibbs a lo largo del perfil energético I a condiciones de referencia estándar.

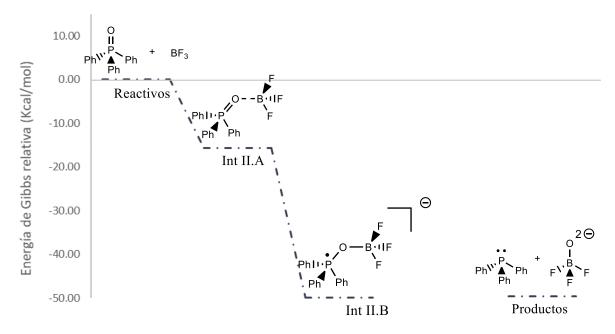


Figura 1.6 Diagrama de energía de Gibbs relativa (Kcal/mol) a lo largo del mecanismo de reacción para la electrorreducción de Ph₃P=O a PPh₃ empleando BF₃ (perfil energético II). La evidente ausencia del estado de transición (TS-II.1) indica que: bajo las condiciones estudiadas su formación no es plausible, pues el intermediario previo (Int II.B) se encuentra en un estado energético por debajo al de productos y por ende, más estabilizado [véase tabla 2].

	△G (Kcal/mol)
Reactivos	0.00
Int II. A	-15.63
Int II. B	-49.90
TS-II.1	-
Productos	-49.57

Tabla 2. Cambios de energía de Gibbs a lo largo del perfil energético II a condiciones de referencia estándar.

Los resultados son claros y contundentes, de acuerdo con lo mencionado en la figura 1.6 e ilustrado en la figura 1.5, el estado de transición corresponde debidamente a la formación del intermedio dianiónico de asociación con BF₃. No obstante, cuando el donador de Lux-Flood es Ph₃P=O, el correspondiente éter aniónico (Int II.B) logra

estabilizarse —finalizando la reacción—; lo que puede interpretarse como un indicio en que deben usarse ácidos más blandos —como triarilboratos— para este caso.

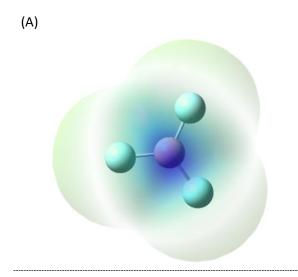
Lo anterior puede ser descrito de otro modo, es decir, el perfil energético II pone en manifiesto la sagaz decisión del equipo de Nocera por utilizar ácidos blandos para electrorreducir bases blandas; dicha presunción, aunque solo se encuentra avalada aquí por este perfil, resulta acorde con la teoría de ácidos y bases duros y blandos. Además la contra parte, el perfil energético I, en todo momento ilustra el resultado óptimo y esperado de utilizar ácidos duros para electrorreducir bases duras, la barrera involucrada muestra una altura razonable (33.08 Kcal/mol) y por ende, permite concebir la escisión selectiva del enlace fosforilo en óxido de trietilfosfonio vía coulombimetría a potencial controlado, empleando BF₃ como ácido de Lux-Flood y bajo condiciones de reacción suaves en 1,4-dioxano.

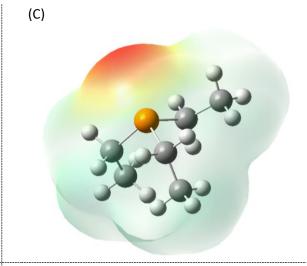
Siguiendo con esta idea, hasta el momento decir que los ácidos duros permiten electrorreducir bases duras y que los ácidos blandos permiten electrorreducir bases blandas, verdaderamente ha resultado en un forma sencilla de enunciar la esencia del fenómeno que ambos perfiles obtenidos describen. Específicamente, el ácido de Lux-Flood (cuantitativo receptor de densidad electrónica) debe encontrarse en condiciones de polaridad considerablemente opuestas a las de la base (donador eficaz de densidad electrónica), de otro modo la sinforia³ que permite la migración del anión oxido entre ambos sistemas no acontece. Es esta interacción efectiva, solo entre duros y blandos, la que resulta completamente acorde con la teoría de Pearson.

_

³ Reunidos sustratos y reactivos a reaccionar, la disposición que provea su interacción en armonía con sus alrededores y por ende, logra meta estabilizar temporalmente todo el arreglo molecular partícipe en un solo sistema, será el factor —la sinforia— que determine la reacción (Morrison and Boyd, 1998, p. 719 y 720).

Por su parte, en la figura 1.7 se presentan las estructuras optimizadas de los reactivos libres BF₃ y Et₃P=O, así como del producto libre PEt₃, que además muestran sus correspondientes superficies de potencial electrostático; al igual que en la figura 1.8, pero esta muestra la estructura optimizada del estado de transición 1 (TS-I.1), respaldado por la presencia de un modo normal vibracional imaginario asociado al enlace fosforilo en – 129.60 cm⁻¹.





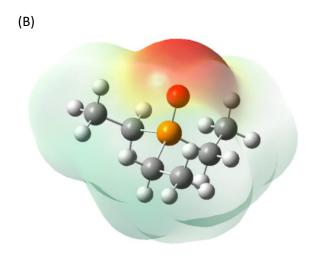


Figura 1.7 Geometrías optimizadas para (A) el ácido de Lux-Flood, BF₃, (B) el donador de Lux-Flood, Et₃P=O, y (C) el producto de interés, PEt3. Las distancias de enlace promedio P - C y P = O en PEt_3 y $Et_3P=O$ obtenidas fueron 1.857 y 1.487 Å, respectivamente; mientras que la mediana experimental reportada, vía medidas de difracción de los cristales orgánicos, corresponden a 1.857 y 1.486 Å, (Lide, 2008, p. 1309 y 1311). Por su parte, la distancia de enlace promedio B - F en BF3 obtenida es 1.3069 Å, mientras que el valor experimental determinado por difracción de electrones en fase gas corresponde a (1.3133 ± 0.0010) Å (Kuchitsu and Konaka, 1966, p. 4342).

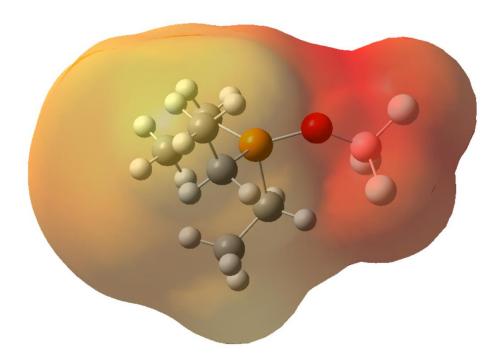


Figura 1.8 Estructura optimizada para TS-I.1, en la cual se observa un estado de transición tetraédrico en el átomo de boro, donde la exitosa recepción del anión oxido permite obtener el producto deseado. Para este caso, la distancia de enlace promedio P-C es 1.878 Å; elongación que en todo momento se atribuye a la presencia del par electrónico en el átomo de P (III), cuyo efecto estérico se confirma por la gran variación entre los ángulos de enlace C-P-O, obtenidos en 122.304° , 125.778° y 94.826° .

Este primer sondeo computacional ha permitido observar, explicar y por tanto, describir razonablemente el objetivo aquí planteado; proceso que además ha sido logrado con el debido empleo de algunas interesantes y particulares teorías de la química inorgánica. Pero, aun cuando las geometrías optimizadas muestran gratas semejanzas experimentales, es en este punto que resulta imperante corroborar con mayor veracidad el método computacional empleado; es decir, con respecto a la referencia, que viene siendo la regeneración electroquímica reportada por el grupo de Nocera. Esto se abordó evaluando el rendimiento de 4 conjuntos de bases de uso común, que van desde calidad simple hasta triple-ζ: Pople 6-311++G** y los conjuntos de Dunning cc-pVDZ, cc-pVTZ y aug-cc-pVTZ.

Es importante señalar que la clara necesidad de funciones difusas constituye un esfuerzo adicional para mejorar la teoría, corresponden a funciones de base gaussiana que representan, con mayor precisión, los orbitales atómicos más distantes de los núcleos atómicos; debido a ello, posibilitan una precisa descripción de la repulsión electrostática, principalmente en aniones, o di-aniones (para pormenorizar tales expansiones adicionales de la nube de electrones)⁴, donde la carga se encuentra casi por completo localizada en un solo átomo (Jensen, 2017, p. 203; Treitel et al., 2004, p. 1113) —que justo viene siendo el caso—. Sin embargo, aunque los conjuntos de bases consistentes de correlación Dunning debieran ser los más eficaces y eficientes para abordar la regeneración electroquímica reportada por el grupo de Nocera —puesto que incluyen funciones de polarización por definición⁵—, la realidad fue que ninguna de las evaluaciones logró siquiera converger.

Mientras que el uso de conjuntos de bases grandes o más complejas generalmente produce resultados más precisos, es bien sabido que va acompañado de un aumento significativo en el esfuerzo y el tiempo computacional. Esto es particularmente evidente para moléculas grandes, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (a partir de ahora, PAH), compuestos que como mínimo implican una funcionalización de tres anillos bencénicos. Un cálculo con funciones difusas para PAH es difícil y, a menudo, poco práctico, ya que los tiempos de cálculo pueden incrementarse hasta en un orden de magnitud completo. Este ejemplo es uno de los escenarios donde las fallas en la convergencia resultan comunes (Treitel et al., 2004, p. 1114).

_

⁴ Las funciones difusas son normalmente funciones radiales (s y p) de nivel energético superior al conjunto de orbitales de valencia del átomo en cuestión. Se ha demostrado que la ausencia de funciones difusas, en la descripción computacional de especies cargadas negativamente, conlleva a energías orbitales positivas asociadas a los orbitales ocupados más superficiales para estas especies (Treitel et al., 2004, p. 1113).

⁵ Las funciones de polarización son funciones orbitales de momento angular superior al conjunto de orbitales de valencia del átomo (por ejemplo, funciones 3d para C, N y funciones 2p para H); esto proporciona la flexibilidad angular necesaria para simular el fuljo de densidad electrónica entre átomos enlazados (Facundo, 2017, p. 21; Jensen, 2017, p. 205).

Dado que todos los reactivos de Nocera se encuentran abundantemente funcionalizados con sistemas aromáticos monocíclicos, el razonamiento expuesto arriba resulta en una extrapolable explicación a la ausente descripción por parte de las evaluaciones, donde los perfiles energéticos de los intermediarios involucrados fueron los de convergencia nunca alcanzada. Vale la pena mencionar que esto se intentó compensar estudiando la activación del enlace fosforilo en Et₃P=O con trifenilborato (B(OPh)₃)⁶ pero, nuevamente los 4 conjuntos de bases resultaron insuficientes, en este caso, para describir al correspondiente intermediario aniónico, y por ende, al subsecuente estado transicional; hecho que dinamita la concepción de los triarilboratos como los sistemas moleculares de mayor demanda y esfuerzo computacional, algo que bien puede deberse a la considerable cantidad de grados de libertad que poseen los enlaces O – Ar en los sistemas aquí estudiados. Ahora bien, dado que el desarrollo de esta configuración discursiva no es exhaustiva ni agota el fenómeno, se busca precisar que solo puede fungir como un plano orientativo que aproxima una percepción a los significantes aquí develados.

Para terminar, aunque se reconoce a nivel general que las energías y geometrías convergen bastante a nivel DFT cuando se usan los conjuntos de bases Ahlrichs-Karlsruhe (p. ej. def2-TZVP), que además son también ampliamente recomendados para el estudio de aniones de carga localizada (p. ej. ma-def2-TZVP), son métodos no familiares para nuestro equipo de investigación, al igual que los conjuntos de bases de funcional hibrido aug-pcseg-1 y aug-pc-1, métodos modernos de renombre en estudios que implican moléculas grandes o una gran cantidad de moléculas diana (Zapata and McKemmish, 2020, p. 7546).

5

⁶ Acorde con las condiciones anteriormente enunciadas (p. 12), el modelado teórico de la electrorreducción de una base dura con un ácido blando debe ser —al igual que el perfil energético II— inviable.

Conclusiones

Se puede decir que el trabajo hasta aquí realizado vislumbra un panorama favorable en la realización experimental de la electrorreducción directa de dos electrones de Et₃P=O con BF₃. La energía de Gibbs de activación (ΔG^0) obtenida para perfil 1 (33.08 Kcal/mol)⁷ y la expresión matemática de este potencial termodinámico, para un proceso electroquímico reversible a temperatura y presión constantes: $\Delta G^0 = -n \cdot F \cdot E^{0/8}$, en conjunto describen un potencial normal condicional redox asociado a la especie electroactiva, a condiciones de referencia estándar y en disolución de 1,4-dioxano, en $E^{\circ}_{Et_3P=O/PEt_3} = -0.72 \text{ V vs E.N.H}^9$.

La noesis que franquea el estatuto de este enfoque a cada momento resulta más certera y fructífera vía la comparación que ofrece la conversión de este potencial al sistema ferroceno/ferricinio (Fc⁺/Fc; referencia del grupo de Nocera), que se obtiene a través de la magnitud negativa de la suma de: el potencial normal estándar del par redox de referencia (E°_{Fc+/Fc}=0.63 V vs E.N.H a 25 °C) (Manfredi et al., 2020, p. 3938) y el potencial normal condicional determinado (E[°] Et₃P=O/PEt); ambos parámetros pormenorizan un potencial normal condicional redox asociado a la especie electroactiva, a condiciones de referencia estándar y en disolución de 1,4-dioxano, en $E^{\circ}_{Et_3P=O/PEt_3} = -1.35 \text{ V vs Fc}^{+}/Fc^{10}$, mientras que el obtenido por el grupo de Nocera corresponde a $E^{\circ}_{Ph_3P=O/PPh_3} = -3.0 \text{ V vs Fc}^{+}/Fc$.

Hay que señalar que se sienta así un precedente en la posible optimización de una HDF regioselectiva de compuestos polifluoroaromáticos por organocatálisis libre de

⁷ El mesurando se determina a partir de la diferencia de energía de Gibbs relativa entre el estado transicional (TS-I.1) y el intermediario previo (Int I.B).

⁸ Donde n corresponde al número de electrones para llevar a cabo la electrorreducción, F a la constante de Faraday (96485.34 C/mol = 23.05 Kcal/V·mol).

⁹ Electrodo normal de hidrógeno (N.H.E., por sus siglas en inglés o S.H.E) (Biegler, 1973, p. 604).

 $^{^{10}}$ La conversión de -0.72 V vs E.N.H. al sistema Fc $^+$ /Fc se realiza de este modo debido a que este potencial (-0.72 V) se encuentra por debajo de la referencia (E°_{Fc+/Fc}); de otro modo se realizaría a través de la resta de ambos parámetros (Rodríguez & Montes-Rojas, p. 13 y 14).

metales, bajo el postulado de que es plausible acoplar un equipo coulombimétrico a potencial controlado a dicho sistema experimental para realizar la reacción electroquímica. Por tanto, la combinación de experimentos y teorías puede dar como resultado un instrumento potente y eficiente que permita avalar el estudio aquí expuesto.

Finalmente, ratifico que la química teórica es una herramienta importante, corresponde a la descripción matemática de la naturaleza cuántica de la materia, sus interacciones y transformaciones; por ende, tiene una posición crítica como compañera de resultados experimentales, desempeñando un papel crucial en el avance, el desarrollo y la resignificación de la química actual a diversos niveles. Por su parte, pese a que no se probó un amplio conjunto de bases, es aquí donde se resalta y recomienda el uso de la base aug-cc-pVTZ, particularmente para casos como estos, y de manera generalizada los conjuntos de bases consistentes de correlación Dunning, puesto que en todo momento se reconoce la eficacia y eficiencia de estos conjuntos de bases aumentados para el análisis —bajo un primer acercamiento— de reacciones químicas iniciadas por transferencia de electrones.

Referencias

- Aizenberg, M., & Milstein, D. (1994). Catalytic activation of carbon-fluorine bonds by a soluble transition metal complex. *Science*, 265(5170), 359-361.
- Aoba, T., & Fejerskov, O. (2002). Dental fluorosis: chemistry and biology. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(2), 155-170.
- Bard, A. y Faulkner, L. (2001). *Electrochemical methods. Fundamentals and applications* (2nd edition). San Francisco, EEUU: John Wiley & Sons.
- Biegler, T., & Woods, R. (1973). The standard hydrogen electrode. A misrepresented concept. *Journal of Chemical Education*, 50(9), 604.
- Cazes, J. (ed.). (2004). Analytical instrumentation handbook. Northwest, EEUU: CRC Press.
- Cooke, J. A., Johnson, M. S., Davidson, A. W., & Bradshaw, A. D. (1976). Fluoride in plants colonising fluorspar mine waste in the Peak District and Weardale. *Environmental Pollution* (1970), 11(1), 9-23.
- Drago, R. S., & Whitten, K. W. (1966). The Synthesis of Oxyhalides Utilizing Fused Salt Media. *Inorganic Chemistry*, 5(4), 677-682.
- Elgrishi, N., Rountree, K. J., McCarthy, B. D., Rountree, E. S., Eisenhart, T. T., & Dempsey, J. L. (2018). A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *Journal of chemical education*, 95(2), 197-206.
- Elias, J. S., Costentin, C., & Nocera, D. G. (2018). Direct Electrochemical P (V) to P (III) Reduction of Phosphine Oxide Facilitated by Triaryl Borates. *Journal of the American Chemical Society*, 140(42), 13711-13718.
- Facundo, A. (2017). Estudio teórico del mecanismo de la reacción de hidrodefluoración de perfluoroarenos con trietilfosfina. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México/Facultad de Química.
- Facundo, A. A., Arévalo, A., Fundora-Galano, G., Flores-Álamo, M., Orgaz, E., & García, J. J. (2019). Hydrodefluorination of functionalized fluoroaromatics with triethylphosphine: a theoretical and experimental study. *New Journal of Chemistry*, 43(18), 6897-6908.

- Gagne, R. R., Koval, C. A., & Lisensky, G. C. (1980). Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. *Inorganic Chemistry*, 19(9), 2854-2855.
- Gonzáles, X. (2007). Estudio de la glutation reductasa por voltamperometría de barrido triangular de potencial con formación de enlaces RS-Hg en sistemas microelectroanaliticos (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México/Facultad de Química, Ciudad de México, México.
- Hernández, J. (2019). Diseño y construcción de sistemas microelectroanalíticos con materiales de bajo costo de adquisición local para microtitulaciones coulombimétricas yodométricas. (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, UNAM.
- Inoue, M., Sumii, Y., & Shibata, N. (2020). Contribution of organofluorine compounds to pharmaceuticals. *Acs Omega*, 5(19), 10633-10640.
- Ismail, F. M. (2002). Important fluorinated drugs in experimental and clinical use. *Journal of Fluorine Chemistry*, 118(1-2), 27-33.
- Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John wiley & sons.
- Kim, C., Ondrusek, B. A., & Chung, H. (2018). Removable Water-Soluble Olefin Metathesis Catalyst via Host–Guest Interaction. *Organic letters*, 20(3), 736-739.
- Kuchitsu, K., & Konaka, S. (1966). B–F bond distance of boron trifluoride determined by gas electron diffraction. *The Journal of Chemical Physics*, 45(11), 4342-4347.
- Kuehnel, M. F., Lentz, D., & Braun, T. (2013). Synthesis of Fluorinated Building Blocks by Transition-Metal-Mediated Hydrodefluorination Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(12), 3328-3348.
- Lide, D. R. (2008). CRC handbook of chemistry and physics (Vol. 89). CRC press.
- Manfredi, N., Decavoli, C., Boldrini, C. L., Coluccini, C., & Abbotto, A. (2020). Ferrocene Derivatives Functionalized with Donor/Acceptor (Hetero) Aromatic Substituents: Tuning of Redox Properties. *Energies*, 13(15), 3937.
- Morrison, R. T., & Boyd, R. N. (1998). Química orgánica. Pearson educación.
- Ozsvath, D. L. (2009). Fluoride and environmental health: a review. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 8(1), 59-79.

- Pearson, R. G. (1963). Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical society*, 85(22), 3533-3539.
- Preedy, V. R. (Ed.). (2015). Fluorine: Chemistry, analysis, function and effects. Royal Society of Chemistry.
- Rodríguez, L. M. T., & Montes-Rojas, A. Conversión de potenciales entre distintos electrodos de referencia: Una analogía para facilitar su comprensión.
- Shah, P., & Westwell, A. D. (2007). The role of fluorine in medicinal chemistry. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 22(5), 527-540.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Nieman, T. A. (2008). *Principios de análisis instrumental*. México, CDMX: Cengage Learning Editores.
- Spessard, G. O., & Miessler, G. L. (2 ed.). (2009). *Organometallic chemistry*. Oxford University Press.
- Torriero, AAJ. (2019). On Choosing Ferrocene as an Internal Reference Redox Scale for Voltammetric Measurements: A Cautionary Tale. *Med & Analy Chem Int J*, 3(4): 000151.
- Treitel, N., Shenhar, R., Aprahamian, I., Sheradsky, T., & Rabinovitz, M. (2004). Calculations of PAH anions: When are diffuse functions necessary? *Physical Chemistry Chemical Physics*, 6(6), 1113-1121.
- US EPA (US Environmental Protection Agency). (1997). 40 CFR Part 50. National Ambient Air Quality Standards for particulate matter. Final rule. *Fed Reg* 62, 38652-38460.
- Wu, J., & Cao, S. (2011). Nickel-Catalyzed Hydrodefluorination of Fluoroarenes and Trifluorotoluenes with Superhydride (Lithium Triethylborohydride). *ChemCatChem*, 3(10), 1582-1586.
- Zapata, J. C., & McKemmish, L. K. (2020). Computation of Dipole Moments: A Recommendation on the Choice of the Basis Set and the Level of Theory. *The Journal of Physical Chemistry A*, 124(37), 7538-7548.