



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Diseño computacional y síntesis de un novedoso compuesto
de 1^H-benzimidazolaciclofano.”

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICO

Presenta

Víctor Osvaldo Hernández Lima

Asesor

Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.



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

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Diseño computacional y síntesis de un novedoso compuesto de 11H-benzimidazolciclofano.

Que presenta el pasante: **Victor Osvaldo Hernández Lima**
Con número de cuenta: **417049878** para obtener el título de: **Licenciado en Química**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Junio de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dr. René Miranda Ruvalcaba</u>	
VOCAL	<u>Dr. José Guillermo Penieres Carrillo</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Rodolfo Gómez Balderas</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Q. José Guadalupe García Estrada</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Dra. María Inés Nicolás Vázquez</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

El presente trabajo se realizó en los siguientes laboratorios:

El laboratorio de Química Orgánica L-121 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM
Campo 1. Síntesis Química

El laboratorio 10 UIM (Unidad Interdisciplinaria Médica). Fisicoquímica Analítica Facultas de Estudios
Superiores Cuautitlán-UNAM Campo 4. Espectros de IR

Dedicatorias

A mis padres Angélica María Lima Atta y Roberto Hernández Gómez, gracias por todo el cariño, amor y apoyo que siempre me han brindado en toda mi vida, les dedico este trabajo escrito que es una muestra de lo que puedo lograr después de mi formación académica. Sin la disciplina de mi madre o la perseverancia de mi padre, que sigo desarrollando en mi vida, no podría haber logrado ni la mitad de lo que he hecho ni de lo que soy, gracias por las enseñanzas mis queridos padres, que no las aprendí cuando recién me daban las lecciones, pero es fecha en que recuerdo sus palabras en mi mente y cuanta razón tenían, aún tengo mucho que aprender de ustedes, siempre los llevo en mi mente y corazón a todos lados, ya que son parte de mí y los amo.

A mis abuelitos Rosa y Roberto, que siempre me impulsaban a mejorar en lo que hacía, a disfrutar hasta las cosas pequeñas de la vida, gracias por los consejos que muchas veces me han ayudado a mejorar en mis relaciones humanas y sobre todo gracias por el gran amor, cariño y humor que han sido parte muy característica de ustedes que comparten con todos.

A mis abuelitos Linda y Juan, que me abrieron la puerta de su casa desde la preparatoria, por enseñarme a como amar sin decirlo pero demostrándolo con acciones, por consejos que podría considerar clásicos pero no pasan de moda, a la hora de ser una persona honesta, con valores y con honor. Este trabajo escrito también es en memoria de mi abuelito Juan que en paz descansa.

A mi familia, gracias por compartir todos los momentos amenos conmigo, el darme consejos y apoyo cuando lo necesite, los quiero mucho a todos.

A mis amigos Andrey y Leonardo, por ser los primeros en demostrarme lo que significa tener una verdadera amistad, siempre fiel, leal, y aunque no tan frecuente, siempre presente en las buenas, en las malas y en las peores.

A mis amigos y compañeros de la vocacional 2 que puedo destacar a Aline, Bryan, Edson, Alejandra, Ignacio, Guillermo, Alfredo, Mayki, Alan, Santiago, Octavio, Josué, Johnny y Leslie, gracias por su amistad, les tengo un gran cariño y aprecio por el apoyo que me llegaron a brindar y todos los buenos momentos que llegamos a vivir juntos, que es algo que no cambiaría por nada.

A mis amigos Aarón y Emmanuel que me enseñaron muchas cosas, sobretodo que se puede elegir a la familia, ya que todos estos años de conocernos, se han vuelto parte de ella, que aunque no estemos siempre juntos, sabemos que estaremos para los momentos realmente importantes.

A mis amigos de la universidad que puedo destacar a Dacia, Silvia, Mauricio, Rosa, Diego, Denzel, Dennise, Jaqueline, Octavio, Luis, Olkan, Oscar, Juan, Gisell, Elizabeth, Gigdem, Alejandro, Karina, Ian y Elvira.

A mis compañeros de olimpiada nacional de ambos años y también a mis compañeros de olimpiada internacional que puedo destacar mucho a Isaac, Saúl y Alberto, que aunque seamos muy diferentes, no nos conocimos de tanto tiempo, venimos de distinto estado, fuimos competencia, fuimos compañeros y ahora estamos muy lejos haciendo cosas diferentes, hicimos un gran vínculo entre todos por un gran gusto que tenemos en común que es la química, los aprecio y los quiero compañeros... y mis muy buenos amigos.

Por último, pero muy importante, es destacar a mis profesores de olimpiada de química, aquellos que me mostraron un poco de las maravillas que tiene esta ciencia tan viva. Hago mención de Emmanuel, Luis, Sagrario, Eduardo, Ricardo, José Enrique y en especial a la profesora María Dolores Arce, que además de enseñarme, me dieron la oportunidad y el apoyo de vivir esta grandiosa experiencia a los más altos niveles, quiero decirles que los quiero, los aprecio, los admiro y los respeto...GRACIAS POR TODO.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por ser mi alma mater y mi segundo hogar donde termine de formarme profesionalmente.

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por ser un gran profesor, mentor y a quien puedo llamar amigo, por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio y desarrollar este proyecto, por ser, no solo un gran investigador, además es una persona admirable y muy respetuosa, gracias por permitirme aprender tanto de usted.

Al Dr. Rodolfo Gómez Balderas por apoyarme también en este proyecto en la parte computacional, siempre estar al pendiente de mis dudas y proponer nuevas ideas para llevar a cabo, gracias por la solidaridad que siempre me ha mostrado.

Al Dr. Adrián Ricardo Hipólito Nájera por apoyarme en la parte de los espectros de IR de mis compuestos de este y otros proyectos, gracias por tu amabilidad.

A la Dra. Berenice Gómez Zaleta por ser una gran profesora y amiga que siempre me ha apoyado, desde que nos conocimos conectamos muy rápido y ha sido un gran honor poder aprender de usted tanto de química como de la vida, gracias por ser la profesora que más me inspiro a seguir siendo una buena persona para ser un profesionista admirable.

Al Dr. Zbigniew Antoni Oziewicz Kwass, que en paz descanse, por enseñarme las maravillas de la física y hacerme sentir nuevamente como un niño al aprender algo nuevo y difícil, hacerlo sencillo y poder transmitir ese conocimiento, gracias por transmitirme esa pasión.

Al Dr. Fernando Ortega Jiménez por apoyarme también durante mis últimos semestres de la carrera, conocer sus líneas de investigación, hacer que me nazca el interés de la química organometálica, sobretodo permitirme trabajar algunos pequeños proyectos con usted, gracias por su confianza.

Al M. en C. Pablo Mendoza Sánchez por apoyarme y enseñarme demasiado en lo experimental, con muchos consejos y tips para tener un mejor desempeño en el laboratorio, gracias por ser un gran compañero y amigo.

A todos los profesores de la carrera que en verdad aportaron algo en mi formación profesional y me inspiraron a seguir aprendiendo de esta ciencia tan hermosa.

A mis compañeros del laboratorio L-121 que también pude aprender algo de ellos, que puedo destacar a Ricardo Luna, Alejandro Martínez, Alejandro Gaona, Ángeles, Linda, David, Isabel, Fernanda Baltazar, Itamar, Rosa y Diego.

Índice

Introducción	1
1 Generalidades	2
1.1 Química verde	2
1.1.1 Concepto e importancia	2
1.1.2 Los 12 principios de la química verde	2
1.2 Radiación infrarroja	3
1.2.1 Radiación IR y su fundamento	3
1.2.2 Aplicación en la síntesis orgánica	4
1.3 Ciclofanos	5
1.3.1 Definición y estructura	5
1.3.2 Nomenclatura de ciclofanos	5
1.3.2.1 Conceptos y terminología	5
1.3.2.2 Numeración	6
1.3.2.3 Hidrógenos indicados y heteroátomos	8
1.3.2.4 Nomenclatura sustitutiva de grupos funcionales	8
2 Antecedentes	10
2.1 Sección de química computacional	10
2.1.1 Química computacional	10
2.1.1.1 Ecuación de Schrödinger	10
2.1.1.2 Funciones base	11
2.1.1.3 Teoría de los funcionales de la densidad	12
2.1.2 Usos y aplicaciones de la química computacional	17
2.1.2.1 Geometría molecular	17
2.1.2.2 Frecuencia IR y modos vibracionales	18
2.1.2.3 Cargas y distribución de la densidad electrónica	18
2.2 Sección de química orgánica	20
2.2.1 Sustitución nucleofílica aromática	20
2.2.1.1 Mecanismos de reacción	20
2.2.1.2 Características que afectan la S_NAr	22
2.2.2 Condensación de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina con un diácido	24
2.2.3 Benzimidazoles	25
2.2.3.1 Estructura y propiedades fisicoquímicas	25
2.2.3.2 Síntesis de benzimidazoles	27

2.2.4 Ciclación reductiva.....	30
2.2.5 Alta dilución.....	30
2.2.5.1 Técnica de alta dilución.....	31
2.2.5.2 Usos de la alta dilución.....	31
3 Hipótesis.....	34
4 Justificación.....	35
5 Objetivos.....	36
5.1 Objetivo general.....	36
5.2 Objetivos particulares.....	36
6 Planteamiento de la ruta sintética propuesta.....	37
7 Parte experimental.....	38
7.1 Sección de química computacional.....	38
7.1.1 Diseño de la metodología.....	38
7.2 Sección de química orgánica.....	41
7.2.1 Materiales y reactivos.....	41
7.2.2 Síntesis de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.....	41
7.2.3 Síntesis del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico..	42
7.2.4 Síntesis de la 1 ^H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafan-4-ona.....	43
8 Resultados y discusión.....	46
8.1 Sección de química computacional.....	46
8.1.1 Resultados energéticos.....	46
8.1.2 Parámetros geométricos.....	47
8.1.3 Modos vibracionales.....	56
8.1.4 Reactividad química.....	58
8.2 Sección de química orgánica.....	62
8.3 Comparación y discusión de los espectros IR obtenidos.....	63
9 Conclusiones.....	72
10 Prospectivas.....	73
11 Referencias.....	74

Introducción

En la química, una de sus ramas es la química orgánica y se sabe que a través de investigaciones en ella han sido de relevancia sus avances y sus resultados, generando moléculas de complejidad estructural y sintética que son de utilidad para diversas aplicaciones como materiales, colorantes, catalizadores, conservadores y que tengan una posible actividad biológica, entre otros importantes usos.

La síntesis orgánica es una herramienta que ayuda a planificar la formación de una molécula objetivo a través de reacciones con moléculas orgánicas más sencillas, con el objetivo de sintetizar compuestos para su aprovechamiento en diferentes áreas.

Por otro lado la química orgánica existen dos tipos de cadena para las moléculas, las lineales y cíclicas, en ambas pueden existir ramificaciones y heteroátomos. Para las moléculas cíclicas suelen variar un poco la longitud y los ángulos de enlaces, esto dependiendo de la hibridación de cada átomo, existiendo así diversas moléculas cíclicas tensionadas. Es por eso que una de las características más importantes a considerar, antes de empezar la síntesis experimental, es recomendable determinar que la estructura molecular sea óptima, lo que se refiere a que la tensión angular sea lo mínimo posible. Por lo anterior, con ayuda de la química computacional se puede dar respuesta de una manera más precisa y eficaz por medio del análisis de los cálculos de un nivel de teoría ajustado a la naturaleza de la molécula y características que se desean conocer.

Un campo de investigación y aplicación de la química orgánica es la química heterocíclica, por su amplia gama de aplicaciones que puede tener un compuesto heterocíclico, ya que son estructuras encontradas en muchos metabolitos secundarios con actividad biológica y su aplicación principal es en el área farmacéutica.

Por otro lado, un macrociclo, según la definición de la IUPAC, es “una macromolécula cíclica o una porción cíclica de la macromolécula” con una nota que dice “en la literatura, el término macrociclo a veces es utilizado para moléculas con masa molecular relativamente bajo que no podría ser considerada como macromolécula”, por lo que los químicos orgánicos consideran es cualquier molécula que contenga un anillo de 9 o más átomos. Su síntesis habitual es por el método de alta dilución que consiste en el uso de gran cantidad de disolvente y bajas concentraciones del sustrato que se añaden poco a poco en tiempos relativamente largos, esto con el fin de favorecer la reacción intramolecular y formar el macrociclo, que está en competencia con la reacción intermolecular que forma desde dímeros, oligómeros y hasta polímeros.

En este trabajo experimental se hizo una ruta sintética para formar un novedoso compuesto de benzimidazolaciclofano mediante el empleo de la técnica de alta dilución en una reacción de macrociclización reductiva. Parte de este trabajo, se realizó un análisis de los cálculos computacionales de la molécula objetivo para determinar la estructura óptima del benzimidazolaciclofano. Por último se hace un análisis a través de una comparación de los resultados obtenidos experimentales y teóricos.

1 Generalidades

1.1 Química verde

1.1.1 Concepto e importancia

Dentro de la química, se sabe que muchos de los procesos químicos pueden ser poco ambientalistas y producir sustancias químicas peligrosas, por lo que la química verde es un enfoque ecológico aplicado a procesos químicos y, en el caso de la síntesis orgánica, desde su diseño, hasta la generación mínima o nula de residuos, dando un producto más “verde” en su obtención y con menor o nulo impacto en el medio ambiente, esto a través de los 12 principios que establecen en la Química Verde, los cuales deben ser parte de las metodologías utilizadas, ya sea total o parcialmente.¹

1.1.2 Los 12 principios de la química verde

- I. **Prevención:** Es preferible evitar la formación de residuos que tratar de limpiarlos después de haber sido creados.
- II. **Economía atómica:** Los métodos de síntesis deben ser diseñados de tal manera que se incorporen al producto final todos los reactivos utilizados en el proceso, al máximo.
- III. **Síntesis químicas menos peligrosas:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el ambiente
- IV. **Diseño de productos químicos más seguros:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan al mínimo su toxicidad.
- V. **Sustancias seguras:** El uso de sustancias auxiliares (por ejemplo: disolventes, agentes de separación, etc.) deberían evitarse siempre que sea posible y que sean inocuos cuando se usen.
- VI. **Eficiencia energética:** Los requerimientos energéticos serán catalogados por sus impactos ambientales y económicos, los cuales deben ser reducidos. Los métodos de síntesis deben realizarse preferentemente a temperatura y presión ambiente.
- VII. **Uso de materias primas renovables:** Las materias primas deben ser renovables en lugar de no renovables, siempre que sea técnica y económicamente factible.
- VIII. **Reducir derivados:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos), ya que esas etapas requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.
- IX. **Catálisis:** Se emplearán catalizadores lo más selectivos posibles.
- X. **Diseño de productos degradables:** Los productos químicos deben ser diseñados de manera tal que, al final de su función, éstos se descompongan en productos inocuos.
- XI. **Análisis en tiempo real de los procesos para la prevención de la contaminación:** Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir el monitoreo de procesos en tiempo real, antes de la formación de sustancias peligrosas.
- XII. **Seguridad química para la prevención de accidentes:** Las sustancias utilizadas en un proceso químico deberán ser elegidas para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

1.2 Radiación Infrarroja

1.2.1 Radiación IR y su fundamento

La radiación del infrarrojo (IR) se encuentra en una región del espectro electromagnético con frecuencias menores a las de la región visible y mayores que la de microondas.² El espectro electromagnético se puede observar en la Figura 1.1.

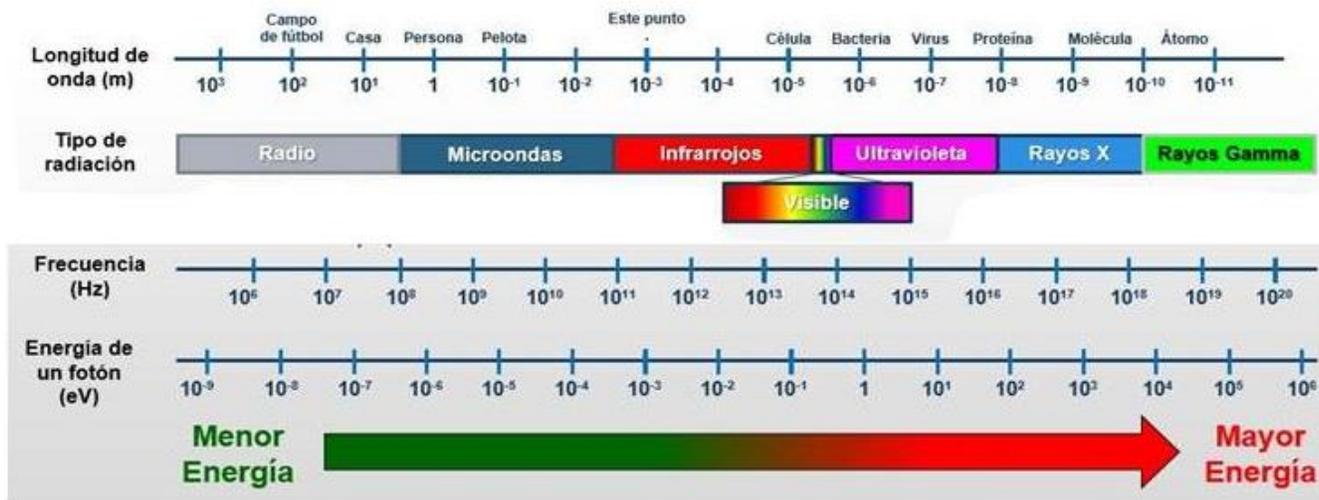


Figura 1.1. Espectro electromagnético.³

Esta radiación provoca, entre varios efectos, vibraciones en los enlaces de las moléculas. Este efecto es utilizado en la técnica de espectrofotometría para identificar y caracterizar moléculas, ya que cada enlace, de diferentes grupos funcionales, absorbe a diferentes frecuencias. Para llevar a cabo reacciones químicas con esta fuente de radiación, se necesita una mayor energía que la de la técnica espectrofotométrica de IR, generando así más vibraciones de los enlaces provocando un aumento de la energía cinética de las moléculas, elevando la temperatura de la reacción y así conseguir la energía de activación para que la reacción se lleve a cabo. Existen diferentes tipos de vibración en los enlaces, pueden ser de tensión (simétrica y asimétrica), de flexión en el mismo plano (balanceo y tijereteo) y de flexión fuera del plano (aleteo y torsión).⁴ Estas vibraciones se muestran en las Figuras 1.2 y 1.3.

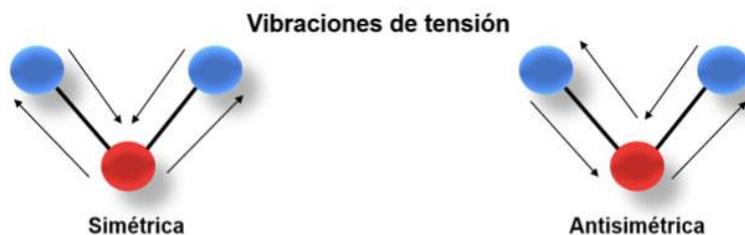


Figura 1.2. Vibraciones de tensión.⁵

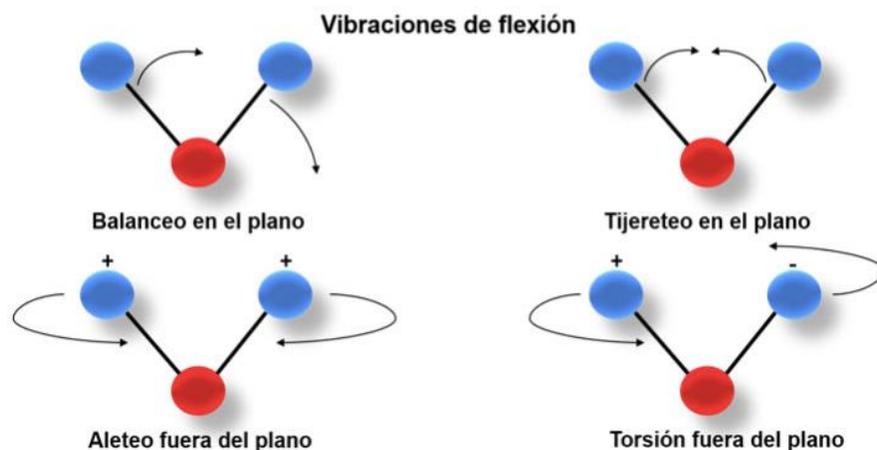
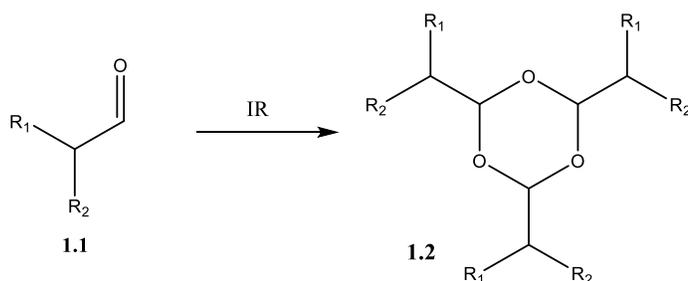


Figura 1.3. Vibraciones de flexión.⁵

1.2.2 Aplicación en la síntesis orgánica

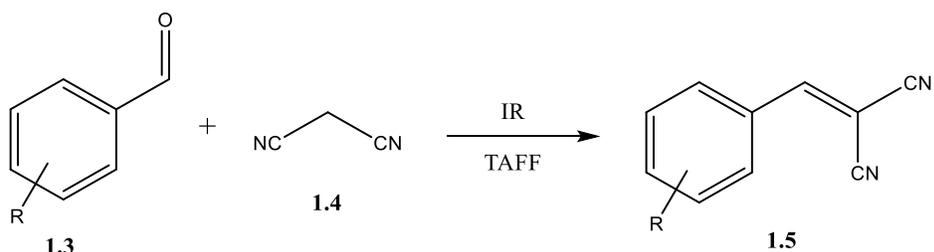
La aplicación de la radiación IR se ha realizado para activar reacciones en la síntesis orgánica. A continuación se mostraran algunos trabajos que implican su uso.

- 1) Síntesis de 1,3,5-trioxanos: A partir de derivados del isobutilaldehído, la reacción se llevó a cabo en 45 minutos.⁶ Esquema 1.1.



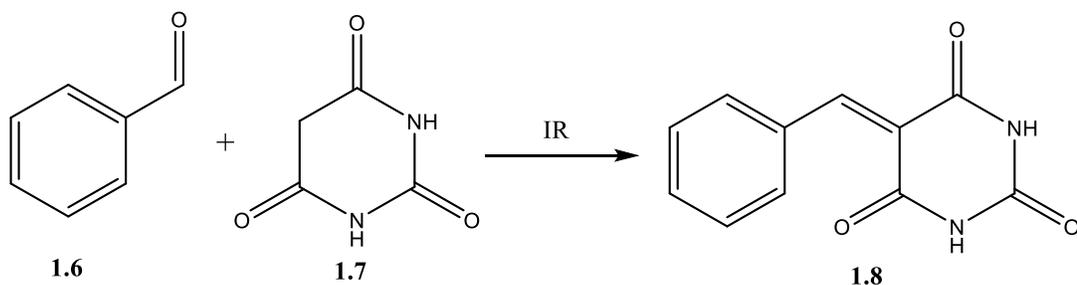
Esquema 1.1. Obtención de 1,3,5-trioxanos mediante radiación IR.

- 2) Síntesis de malononitrilos: A partir de derivados del benzaldehído, dicianometano y Tonsil Actisil FF (TAFF) como catalizador, la reacción se llevó a cabo en 15 minutos.⁷ Esquema 1.2.



Esquema 1.2. Obtención de malononitrilos mediante radiación IR.

- 3) Síntesis de ácidos bencilidenbarbitúricos: A partir de benzaldehído y ácidos barbitúricos, la reacción se llevó a cabo en 45 minutos.⁸ Esquema 1.3.



Esquema 1.3. Obtención de ácidos bencilidenbarbitúricos mediante radiación IR.

1.3 Ciclofanos

1.3.1 Definición y estructura

El término se aplicaba originalmente a los compuestos que tenían dos grupos *p*-fenileno unidos por puentes de metilenos. En la actualidad se designa a compuestos que cumplan con las siguientes características: (i) sistemas de anillos insaturados, o de sistemas de anillos aromáticos, y (ii) átomos y/o cadenas saturadas o insaturadas como componentes alternativos de un anillo grande (macrociclo).⁹ Un ejemplo se muestra en la Figura 1.4.

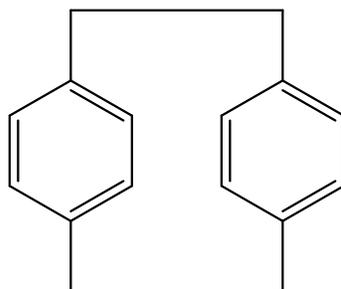


Figura 1.4 Estructura del 1(1,4),4(1,4)-dibencenaciclohexafano.

1.3.2 Nomenclatura de ciclofanos

1.3.2.1 Conceptos y terminología

La nomenclatura de los ciclofanos es un método para asignar el nombre a las estructuras orgánicas, uniendo los componentes que describen la estructura compleja, y haciendo uso de algunos términos y operaciones.

Superátomos: En una estructura de ciclofano, los anillos, dentro de su estructura, se considerarán como un átomo más para su numeración.

Simplificación: En este procedimiento se consideran sus anillos como superátomos, para poder dar un nombre de esqueleto simplificado.

Esqueleto simplificado: Es la estructura del ciclofano, posterior al proceso de simplificación, y se le asigna una nomenclatura con el prefijo “ciclo” seguido del prefijo de cantidad de carbonos y, por último, se agrega el sufijo “fano”.

Amplificación: En este paso se reemplazan los superátomos de un esqueleto simplificado por los anillos que realmente representan dichos superátomos, para poder asignarle una nomenclatura completa a la estructura del ciclofano. Los anillos serán “prefijos de amplificación” que se escribirán de acuerdo a su nombre, pero con la letra “a” como terminación y se adicionarán al nombre del esqueleto simplificado.¹⁰

1.3.2.2 Numeración

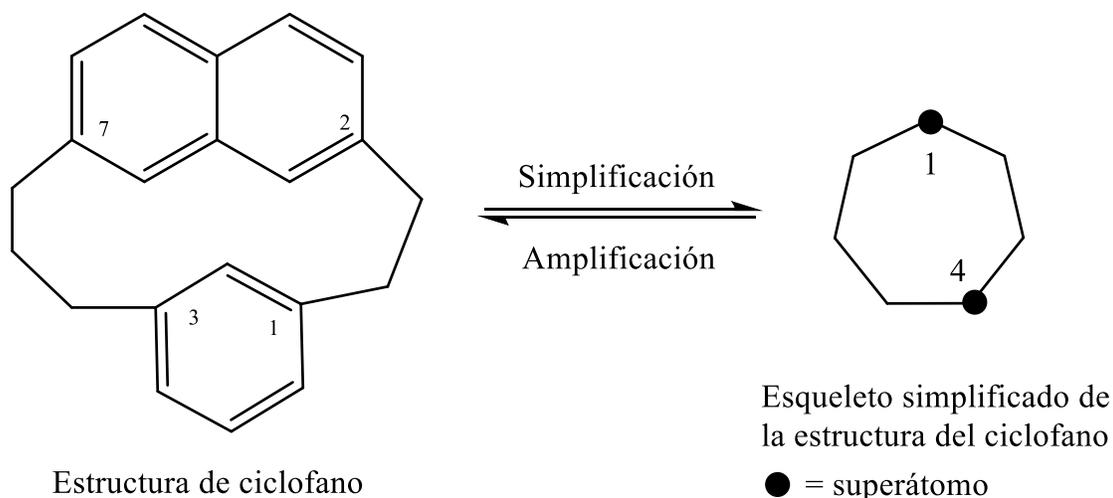
La numeración de los ciclofanos se divide en la numeración del esqueleto simplificado y la numeración de las uniones de los anillos en la estructura del ciclofano.

A la numeración del esqueleto simplificado se le asigna la menor numeración, empezando siempre por un superátomo y además tenga la mayor importancia entre todos los superátomos de acuerdo a los anillos en la estructura del ciclofano. Esta numeración pertenecerá al prefijo de amplificación.

Para la numeración de las uniones de los anillos en la estructura del ciclofano, se le asigna la menor numeración posible a las uniones que tengan los anillos con el resto de la estructura. Esta numeración se coloca posterior a la numeración del esqueleto simplificado, entre paréntesis, asignando primero el número que tenga la unión con la continuación de la numeración de la estructura simplificada.¹⁰

A continuación, se darán algunos ejemplos de nomenclatura, haciendo uso de los procesos, términos y numeración, para compuestos con estructuras de ciclofanos.

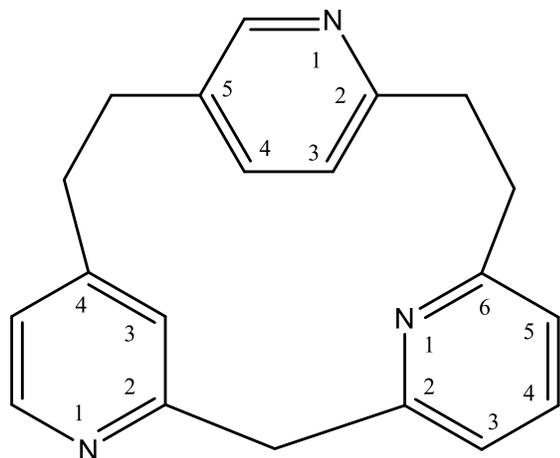
Ejemplo 1.



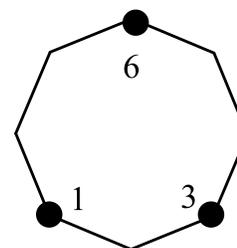
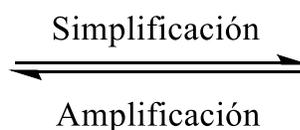
Nombre del esqueleto simplificado: cicloheptafano.

Nombre del ciclofano: 1(2,7)-naftalena-4(1,3)-bencenacicloheptafano.

Ejemplo 2.



Estructura de ciclofano



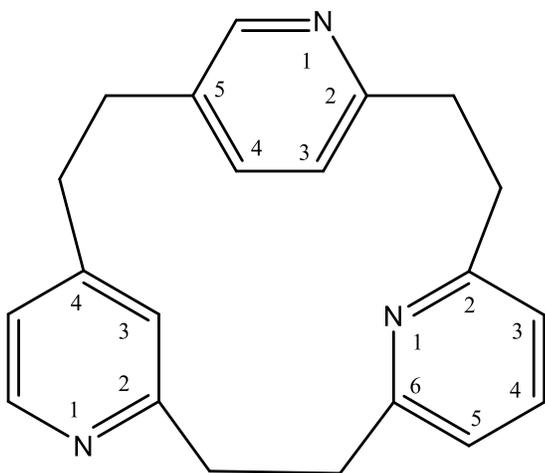
Esqueleto simplificado de la estructura del ciclofano

● = superátomo

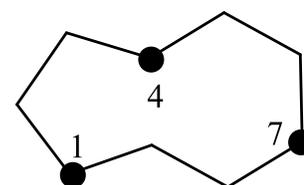
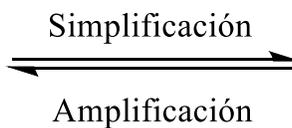
Nombre del esqueleto simplificado: ciclooctafano.

Nombre del ciclofano: 1(2,4),3(2,6),6(2,5)-tripiridinaciclooctafano.

Ejemplo 3.



Estructura de ciclofano



Esqueleto simplificado de la estructura del ciclofano

● = superátomo

Nombre del esqueleto simplificado: ciclounafano.

Nombre del ciclofano: 1(4,2),4(5,2),7(2,6)-tripiridinaciclounafano.

1.3.2.3 Hidrógenos indicados y heteroátomos

Cuando un átomo de hidrógeno indicado se presenta en la estructura del ciclofano, se asigna como superíndice en la numeración en donde está el hidrógeno indicado, dentro del anillo, y en la numeración del superátomo que le corresponde e inmediatamente después se coloca la “H” del hidrógeno indicado.¹¹

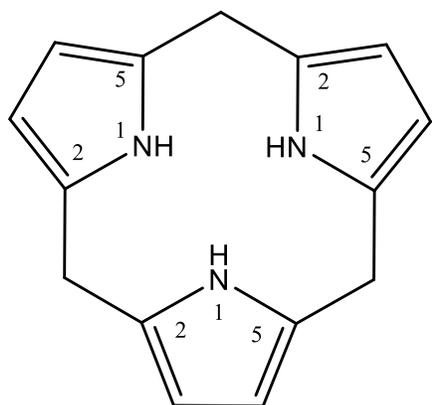
Cuando existe un heteroátomo o heteroátomos en la estructura del ciclofano en lugar de los metilenos que conectan los anillos, se hará uso de la nomenclatura sustitutiva tipo “a” y se les dará prioridad en la numeración en el esqueleto simplificado, después de los superátomos.¹⁰

1.3.2.4 Nomenclatura sustitutiva de grupos funcionales

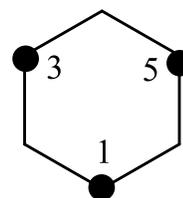
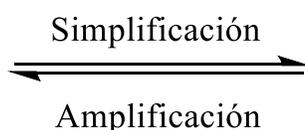
De acuerdo a la estructura de los ciclofanos, después de haber revisado la prioridad de numeración de los superátomos, los hidrógenos indicados, la nomenclatura sustitutiva “a”, los grupos funcionales como sufijos recibirán la posición más baja de numeración, pero se seguirá usando la nomenclatura sustitutiva del grupo funcional e indicando su posición dentro de la estructura.¹¹

A continuación, se darán algunos ejemplos haciendo uso de estas reglas de nomenclatura para estructuras más complejas.

Ejemplo 1.



Estructura de ciclofano



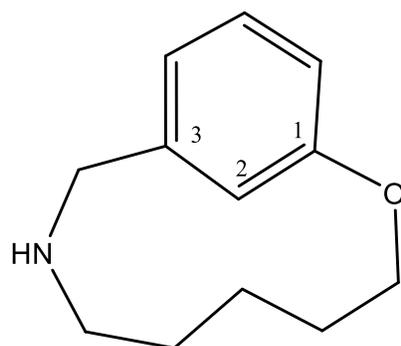
Esqueleto simplificado de la estructura del ciclofano

● = superátomo

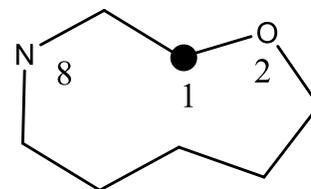
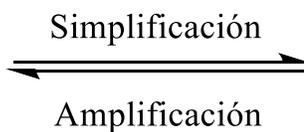
Nombre del esqueleto simplificado: ciclohexafano.

Nombre del ciclofano: $1^1H,3^1H,5^1H$ -1,3,5(2,5)-tripirrolaciclohexafano.

Ejemplo 2.



Estructura de ciclofano



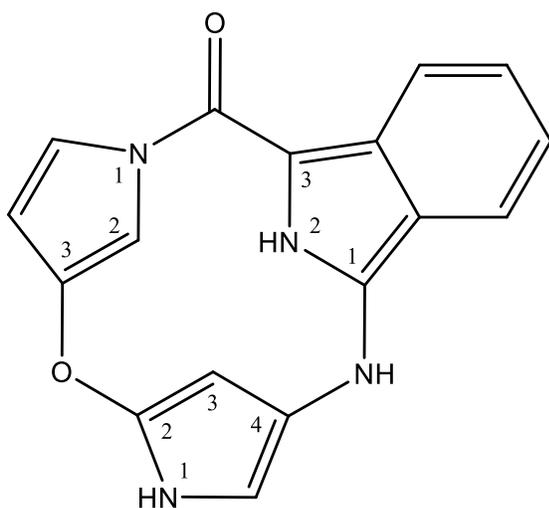
Esqueleto simplificado de la estructura del ciclofano

● = superátomo

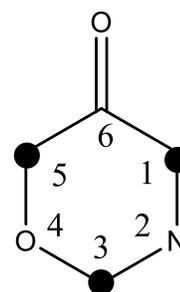
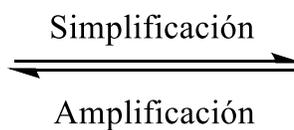
Nombre del esqueleto simplificado: 2-oxa-8-azaciclononafano.

Nombre del ciclofano: 2-oxa-8-aza-1(1,3)-bencenaciclononafano.

Ejemplo 3.



Estructura de ciclofano



Esqueleto simplificado de la estructura del ciclofano

● = superátomo

Nombre del esqueleto simplificado: 4-oxa-2-azaciclohexafan-6-ona.

Nombre del ciclofano:

$1^2H,3^1H,5^1H$ -4-oxa-2aza-1(1,3)-isoindola-3(4,2),5(3,1)-dipirrolaciclohexafan-6-ona.

2 Antecedentes

2.1 Sección química computacional

2.1.1 Química computacional

Se denomina química computacional a la obtención de información de sistemas químicos por medio de cálculos matemáticos basados en leyes fundamentales de la física.¹² Estos cálculos matemáticos se sustentan en fundamentos teóricos físicos. En la actualidad, la única teoría capaz de dar una interpretación a las ecuaciones de movimiento de sistemas del tamaño de las moléculas es la mecánica cuántica, con ayuda de ciertos modelos algorítmicos basados en mecánica clásica.¹³

2.1.1.1 Ecuación de Schrödinger

La mecánica clásica es solo aplicable para partículas macroscópicas, pero para partículas microscópicas es necesaria una nueva forma de mecánica, que se denomina mecánica cuántica.

La mecánica cuántica se basa en un conjunto de postulados que establece los principios a considerar y seguir para contemplar un sistema mecano-cuántico, por lo que se usan estos postulados para deducir consecuencias que puedan comprobarse experimentalmente, como los niveles de energía de los átomos. Para describir el estado de un sistema en mecánica cuántica, se postula la existencia de una función matemática de las coordenadas de las partículas, llamada función de onda (ψ), que contiene toda la información que es posible conocer acerca del sistema. Para determinar el estado futuro de un sistema mecano-cuántico, es necesaria una ecuación que describa como evoluciona la función de onda con el tiempo. Para un sistema unidimensional de una sola partícula se postula la ecuación (2.1).

$$-\frac{\hbar}{2\pi i} \frac{\partial \psi(x, t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \frac{\partial^2 \psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x, t)\psi(x, t) \quad (2.1)$$

La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (2.1), tiene un aspecto complejo matemáticamente, pero, afortunadamente, en aplicaciones de la mecánica cuántica a la química cuántica no es necesario utilizar esta ecuación y se usa una ecuación más sencilla que es la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo que, después de un tratamiento matemático para un sistema unidimensional de una sola partícula, se llega a la ecuación (2.2).

$$-\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \frac{d^2 \psi(x)}{dx^2} + V(x)\psi(x) = E\psi(x) \quad (2.2)$$

Solo para simplificar la ecuación (2.2), el operador que describe la parte de la energía cinética y la energía potencial es el Hamiltoniano (\hat{H}), por lo que la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo se reduce a la ecuación (2.3).

$$\hat{H}\psi(x) = E\psi(x) \quad (2.3)$$

La química cuántica trata de resolver esta ecuación para sistemas de interés químico (átomos y moléculas), el problema surge porque su resolución es muy complicada por lo que se precisan ciertas aproximaciones.¹⁴

2.1.1.2 Funciones base

Un conjunto base permite construir, desde un punto de vista matemático, los orbitales en un sistema molecular. Entre más grandes sean los conjuntos base de este sistema, más exacta será la aproximación que se hace sobre el sistema para restringir la ubicación de los electrones alrededor del núcleo. Los conjuntos base asignan un grupo de funciones a cada orbital atómico en una molécula para aproximar los orbitales moleculares del mismo sistema donde los conjuntos base estándar son empleados para formar cada orbital molecular; en cálculos de estructura electrónica, son comúnmente combinaciones lineales de funciones gaussianas.¹⁵

Existen 2 tipos de funciones bases comúnmente utilizadas en los cálculos de estructura electrónica: orbitales tipo Slater (STO) y orbitales tipo Gaussianos (GTO). Cuando se determina el tipo de función y se tiene especificada una ubicación, debe de ser considerado el número de funciones utilizadas. Entonces, si se utilizan pocas funciones, se considera este caso como un conjunto de base mínimo. Un ejemplo de esto podrían ser los átomos de H y He que utilizan funciones simples que son funciones “s” ya que son los primeros átomos de la tabla periódica. A continuación, se describen algunas funciones base.

STO-nG es un conjunto de funciones de orbitales tipo Slater y consiste en n PGTOs, donde “P” se refiere a funciones primitivas, este es el mínimo conjunto base posible en donde los exponentes de los PGTOs son determinados por la compatibilidad de los STO optimizado por un proceso variacional. Aunque se han derivado conjuntos base con n=2-6, se ha descubierto que el uso de más de 3 PGTO para representar el STO proporciona pocas mejoras y la base de STO-3G es una base mínima ampliamente utilizada.

3-21G es un conjunto de valencia dividida en donde los orbitales internos (core) son una contracción de tres PGTOs y los orbitales de valencia interna son la contracción de dos PGTOs y los orbitales externos son representados por un solo PGTO. La base 3-21G contiene el mismo número de orbitales primitivos GTO que, en contraste con la función STO-3G, sin embargo, ésta es más flexible en comparación de muchas funciones de valencia que pueden ser fáciles de combinar para crear los orbitales moleculares (OM).

6-31G también es un conjunto de valencia dividida en donde los orbitales del core son la contracción de seis orbitales PGTOs, los orbitales internos son una contracción de tres PGTOs y los orbitales externos son representados por la contracción de un solo PGTO. En función del número de contracciones de funciones bases, esta contiene el mismo número de funciones primitivas como la 3-21G en cuanto a la cantidad de PGTOs empleadas y siempre será mejor si son más funciones primitivas involucradas.

6-311G es un conjunto triple de valencia dividida en donde los orbitales del core son la contracción de seis PGTOs y la valencia dividida dentro de las tres funciones es representadas por tres, uno y un PGTOs.

Estos conjuntos base a excepción del STO-3G están denotados por + o ++, en donde el primer + indica un conjunto de funciones difusas “s” y “p” en átomos pesados (como lo son el carbono, oxígeno, nitrógeno, etc.) y el segundo + indica que una función “s” difusa que se agrega al hidrógeno. El argumento para agregar funciones difusas en átomos que no son de hidrógeno, es el mismo que para agregar solo funciones de polarizaciones en no hidrógenos. Las funciones de polarización se indican después de G, con una designación separada para átomos pesados e hidrógeno. El 6-31+G (d) es una valencia dividida con un conjunto de funciones “sp” difusas solo en átomos pesados y una sola función de polarización de tipo “d” en átomos pesados. Un 6-311++G (2df, 2pd) es, de manera similar, una valencia de división triple con funciones “sp” difusas adicionales, dos funciones “d” y una función “f” en átomos pesados y funciones difusas “s”, dos “p” y una “d” en hidrógeno. El conjunto base más grande es 6-311++G (3df,3pd).

Estos tipos de conjuntos de bases se han derivado para hidrógeno y los elementos de la primera fila y algunos de los conjuntos de bases también se han derivado para elementos de la segunda fila y superiores. Si solo se usa un conjunto de funciones de polarización, también se usa ampliamente una notación alternativa en términos de *. La base 6-31G * es idéntica a 6-31G (d), y 6-31G ** es idéntica a 6-31G (d, p). Se debe hacer una nota especial para la base 3-21G *.¹⁶

2.1.1.3 Teoría de los funcionales de la densidad

En lugar de intentar conocer la función de onda de un sistema, y a partir de ella obtener toda la información posible sobre su estructura, ya desde los comienzos de la química cuántica se pensó en utilizar la densidad electrónica, algo que se puede detectar experimentalmente, para con ella obtener esa información estructural de un sistema (molécula), con la ventaja de que la densidad depende únicamente de las tres coordenadas del espacio, mientras que la función de onda depende de las coordenadas de cada una de las N partículas que componen la molécula.

A pesar de ser un planteamiento antiguo, sólo en los últimos 40 años se ha generalizado su uso, fundamentada en el teorema de Hohenberg-Kohn y desarrollada a partir de las ecuaciones de Kohn-Sham.¹⁷

En 1964, Hohenberg y Kohn probaron un teorema que establecía que para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, la función de onda y las demás propiedades electrónicas son determinadas únicamente por la densidad electrónica de ese estado $\rho_0(x,y,z)$, por lo que se puede decir que la energía del estado basal $E_0 = E_0[\rho_0]$.¹⁸

La idea es que se considera que una molécula es un conjunto de N electrones sujeto únicamente a la influencia de su repulsión mutua y a la de un potencial monoeléctrico $v(r)$. El operador Hamiltoniano de este sistema será el siguiente.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v(r_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (2.4)$$

El potencial $v(r)$ se suele denominar potencial externo (externo a los electrones), e incluye el potencial producido por los núcleos de una molécula o cristal. Es evidente que el operador Hamiltoniano (es decir,

el sistema de N electrones) queda unívocamente determinado, especificando el número de electrones N y el operador monoelectrónico $v(r)$.¹⁷

Hohenberg y Kohn demostraron que la probabilidad de densidad electrónica determina el potencial externo como el número de electrones y, por tanto, la función de onda y la energía molecular. De esta manera, se puede decir que la densidad electrónica contiene toda la información necesaria para describir el sistema multielectrónico.

Como se ha mencionado, el hamiltoniano puramente electrónico es la suma de la energía cinética, el potencial debido a la atracción entre el núcleo y los electrones y el potencial debido a la repulsión entre los electrones. Así se puede escribir $E=T+V_{ne}+V_{ee}$ donde E es la energía total del sistema electrónico, T es la energía cinética electrónica, V_{ne} es la energía debida a la atracción del núcleo-electrón y V_{ee} es la energía debida a la repulsión electrón-electrón. Resulta que al introducir el teorema de Hohenberg y Kohn, se encuentra que todos estos términos son funcionales de la densidad, por lo que se llega a la ecuación (2.5).

$$E_o = E_v[\rho_o] = T[\rho_o] + V_{ne}[\rho_o] + V_{ee}[\rho_o] \quad (2.5)$$

Donde E_o es la energía del estado basal y E_v es la energía que depende del potencial externo. Cada una de las cantidades son propiedades promedio obtenidas de la densidad electrónica. El operador de la energía potencial, producto de la interacción núcleo electrón es la suma de las interacciones de todos los electrones con todos los núcleos y, si se aplica el operador V_{ne} a la densidad electrónica, que es continuo, y se tiene la ecuación (2.6).

$$V_{ne} = \int \rho_o(r)v(r)dr \quad (2.6)$$

Si la ecuación (2.6) se introduce a la ecuación (2.5) se obtiene la siguiente expresión matemática.

$$E_o = E_v[\rho_o] = \int \rho_o(r)v(r)dr + T[\rho_o] + V_{ee}[\rho_o] \quad (2.7)$$

De esta ecuación se conoce $V_{ne}[\rho_o]$ pero no las cantidades $T[\rho_o]$ y $V_{ee}[\rho_o]$,¹⁸ considerando que el teorema de Hohenberg y Kohn establece la propuesta de que existe un funcional universal $F[\rho_o]= T[\rho_o] + V_{ee}[\rho_o]$ tal que se obtiene la ecuación (2.8).¹⁹

$$E_o = E_v[\rho_o] = \int \rho_o(r)v(r)dr + F[\rho_o] \quad (2.8)$$

Así mismo, otro teorema de Hohenberg y Kohn establece que se puede encontrar la energía molecular empleando el método variacional mediante la ecuación (2.9).

$$F[\rho_o] + \int \rho_o(r)v(r)dr \geq E_v[\rho_o] \quad (2.9)$$

En principio se puede calcular la energía sin que se requiera el cálculo de la función de onda; sin embargo, el teorema aquí analizado no indica cómo calcular la E_o a partir solamente de la ρ_o cuando se

conoce el funcional $E[\rho]$. Con la finalidad de resolver este problema, Kohn y Sham propusieron un método práctico en 1965 para encontrar la densidad ρ_o y, a partir de ella la E_o , que en principio permite obtener resultados exactos, pero en realidad son resultados aproximados, ya que opera con funcionales que son desconocidos.¹⁸

El método de Kohn y Sham es, sin lugar a dudas, el más utilizado en cálculos prácticos dentro de la teoría del funcional de la densidad. La entidad central del método de Kohn y Sham es considerar un sistema de referencia ficticio, descrito por S , y denominado “un sistema no interactuante de N electrones”, los cuales experimentan el mismo potencial externo, que es una cantidad elegida, de tal manera que la densidad sea igual a la densidad electrónica exacta de la molécula de estudio, estableciendo la ecuación (2.10).²⁰

$$\rho_S = \rho_o \quad (2.10)$$

Ya que el sistema de referencia S está formado de partículas no interactuantes, es posible separar el efecto de cada una, por lo que tendrá un hamiltoniano h_i^{KS} de Kohn-Sham para cada electrón y se obtiene también una función de onda del sistema de referencia en el estado basal ψ_S , que se escribe como un determinante de Slater de espín de orbitales de Kohn-Sham u_i^{KS} , donde la parte espacial $\theta_i^{KS}(r_i)$ de cada espín orbital es función propia del hamiltoniano que depende de un solo electrón. Con esto es posible escribir la ecuación de valores propios que se presenta a continuación.

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (2.11)$$

Donde ε_i^{KS} es la energía del orbital Kohn-Sham.

Considerando el sistema de referencia se pueden definir las diferencias entre este sistema y el sistema real como las siguientes ecuaciones.

$$\Delta T[\rho] = T[\rho] - T_S[\rho] \quad (2.12)$$

Donde ΔT es la diferencia entre la energía cinética electrónica de la molécula real y la del sistema de referencia de electrones no interactuantes.

$$\Delta V_{ee}[\rho] = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 \quad (2.13)$$

De la misma manera ΔV_{ee} es la diferencia entre la energía potencial de repulsión de los electrones de la molécula real y la del sistema de referencia de electrones no interactuantes que es la expresión clásica de repulsión de electrostática de electrones, si se les considera sumergidos en una distribución de carga continua o con densidad electrónica ρ .

Tomando en cuenta las ecuaciones (2.12) y (2.13) se remplazaran los valores en la ecuación (2.7) con lo que se obtiene la ecuación (2.14).

$$E_v[\rho_o] = \int \rho_o(r)v(r)dr + \Delta T[\rho_o] + T_S[\rho_o] + \Delta V_{ee}[\rho_o] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 \quad (2.14)$$

En esta ecuación, ahora los valores que no se conocen son los funcionales ΔT y ΔV_{ee} , por lo que estas cantidades se incluyen en la definición de un nuevo funcional que será conocido como el funcional de intercambio y correlación descrito en la siguiente ecuación.

$$E_{XC}[\rho_o] = \Delta T[\rho_o] + \Delta V_{ee}[\rho_o] \quad (2.15)$$

Ahora introduciendo la ecuación (2.15) en la ecuación (2.14) se obtiene la ecuación (2.16).

$$E_v[\rho_o] = \int \rho_o(r)v(r)dr + T_S[\rho_o] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + E_{XC}[\rho_o] \quad (2.16)$$

En la ecuación (2.16) la $E_v[\rho_o]$ se puede evaluar por medio de 4 términos, los 3 primeros pueden ser evaluados a partir de la densidad electrónica y en ellos contiene las contribuciones más importantes de la energía del estado basal. El cuarto término, que es la energía de intercambio y correlación, no se puede evaluar con la misma facilidad.

Para poder resolver esta ecuación por completo, primero se necesita determinar la densidad electrónica del estado basal. Recordando como se definió en la ecuación (2.10), la densidad electrónica para un sistema de n partículas que se expresa como un determinante de Slater de espín orbitales, se obtiene la siguiente relación.

$$\rho_o = \rho_s = \sum_{i=1}^N |\theta_i^{KS}|^2 \quad (2.17)$$

Para los términos de la ecuación (2.16), se cuenta con una expresión para el primer término, parte del potencial externo V_{ne} , que se puede evaluar fácilmente si se conoce la densidad y también el segundo término T_S que es la energía cinética del sistema de electrones no interactuantes con una función de onda ψ_s , igual a un determinante de Slater de espín orbitales de Kohn-Sham ortonormales, y utilizando la parte espacial de los espín orbitales se tiene la otra expresión, por lo tanto se reescribe la ecuación contemplando estas expresiones de ambos términos, representadas en la ecuación (2.18), quedando de la siguiente forma.

$$E_o = - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1,\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_i \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + E_{XC}[\rho_o] \quad (2.18)$$

Así ya es posible determinar E_o a partir de la densidad, siempre y cuando se conozca el funcional E_{XC} y se puedan encontrar los orbitales de Kohn-Sham θ_i^{KS} . Estos orbitales son los del sistema de referencia ficticio de electrones no interactuantes, su utilidad es la de permitir que la densidad molecular del estado basal pueda ser calculada a partir de la ecuación (2.17).

Los orbitales de Kohn-Sham (KS) se obtienen siguiendo el teorema de Hohenberg y Kohn, que propone que se puede encontrar la energía del estado basal variacionalmente, cambiando la densidad con el fin de minimizar la $E_v[\rho_o]$, lo que es equivalente a variar los orbitales KS para determinar y satisfacer un sistema de ecuaciones. Donde el operador de Kohn-Sham $h_i^{KS}(l)$ para un electrón es similar al de Fock, con la

excepción de que el operador de intercambio es reemplazado por el potencial V_{XC} , que es el potencial de intercambio y correlación, este potencial es la derivada del funcional de la energía de intercambio y correlación E_{XC} que se puede ver en la ecuación (2.19).

$$V_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (2.19)$$

En este punto, el funcional $E_{XC}[\rho_o]$ sigue sin conocerse, por lo que se han desarrollado varios métodos para encontrar aproximaciones a este funcional y de esta manera poder resolver la ecuación (2.19).¹⁸

Se puede tener un funcional de intercambio y correlación completo, y de hecho ya han surgido un gran conjunto de ellos, aunque en general, se han formulado separadamente ambos funcionales, por lo que nos encontramos con grandes grupos de funcionales. A su vez, nos encontramos con distintas aproximaciones y desarrollos para su formulación:

LDA y LSDA: Funcionales que sólo dependen de la densidad (ρ) (Local Density Approximation) o de la densidad de espín (ρ_α, ρ_β) (Local Spin Density Approximation).

GGA: Funcionales que además, hacen uso del gradiente de la densidad ($\nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta$) (Generalized Gradient Approximation).

Meta-GGA: Funcionales que junto a la densidad y el gradiente de la densidad, utilizan términos relacionados con la energía cinética ($\nabla^2\rho$).

Híbridos, Hyper-GGA: Que incluyen una parte del intercambio exacto. Los funcionales híbridos son altamente utilizados, ya que puede mezclar los funcionales de intercambio y correlación corregidos por el gradiente con otro tipo de expresiones. Por ejemplo el famoso B3LYP, utiliza el funcional de intercambio de Becke, usa también el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr y el número 3 se debe a que hay 3 coeficientes que definen el tipo de combinación. Este funcional es híbrido por que se mezclan funcionales que dependen de la densidad con una expresión de Hartree-Fock.²¹

Los funcionales corregidos por el gradiente y los híbridos proporcionan buenos resultados en las geometrías al equilibrio, frecuencias vibracionales y momentos dipolares. Es importante considerar que al realizar un estudio se deba elegir los funcionales adecuados a la propiedad de interés.

Los cálculos se inician con una densidad de partida, que usualmente se encuentra superponiendo las densidades calculadas de los átomos individuales en la geometría molecular, de la ρ inicial se estima el primer valor de $V_{XC}(r)$ la cual por las ecuaciones KS permite obtener los orbitales de KS. Una vez obtenidos los orbitales KS, estos son usados para conseguir una ρ , y se inicia otra vez el proceso cíclico. Las iteraciones, continúan hasta que no existe una diferencia en la ρ y los orbitales KS, cuando el cálculo converge, se puede calcular la energía, ya que se conoce la ρ y el funcional aproximado E_{XC} .¹⁸

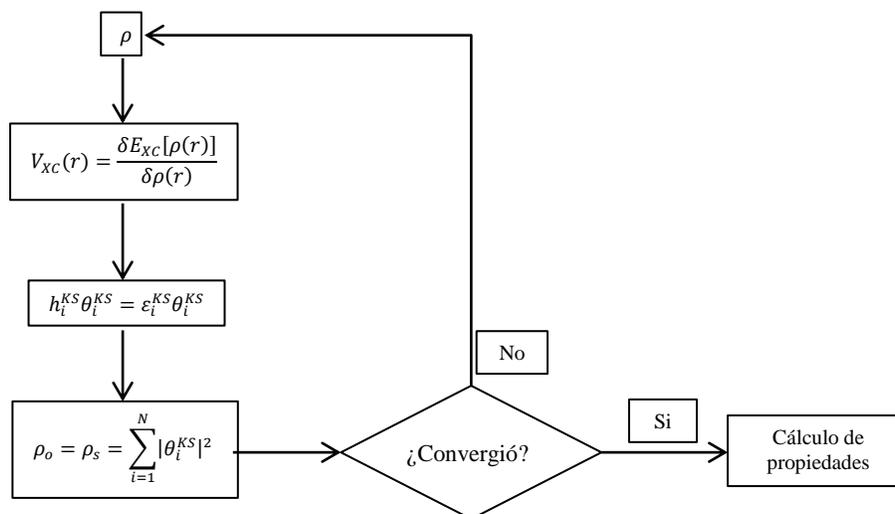


Figura 2.1 Ciclo del cálculo con la teoría de funcionales de la densidad.

2.1.2 Usos y aplicaciones de la química computacional

En la actualidad, varias compañías venden programas de cómputo para realizar cálculos químico-cuánticos moleculares. Estos programas están diseñados para que puedan ser utilizados por cualquier químico. El programa que sale a destacar, ya que es el que se utilizó en el presente trabajo, es Gaussian 09W y GaussView 5.0, pero existen varios programas de cálculo de estructuras moleculares diferentes que se pueden revisar.

La aplicación de la química computacional es una herramienta para ayudar a resolver los problemas de la química en general y basada en la química cuántica. Puede ser utilizada para calcular propiedades termodinámicas, espectros moleculares, propiedades moleculares (longitud de enlace, ángulo de enlace, barreras de rotación, momento dipolar, etc.), estados de transición de las reacciones químicas, lo pueden llegar a ocupar para estudiar mecanismos de reacción, reactividad química, estimar las estabildades relativas de las moléculas, etc.¹⁴

2.1.2.1 Geometría molecular

La mecánica molecular está basada en modelos simples de la mecánica clásica y trata las moléculas como una matriz de átomos descritos por un grupo de funciones de potencial de mecánica clásica (considerándolos como partículas con masa y carga) unidos por enlaces (considerados como resortes, modelo de Hook). A partir de varios parámetros, el método construye una expresión para la energía potencial que es función de las posiciones atómicas. Por medio de la minimización de esta función, para varios conformeros, este modelo de mecánica molecular es capaz de predecir la geometría molecular, energía relativa, distancias de enlace y ángulos diedros.²²

Por otro lado, la geometría de una molécula es más compleja al aumentar su cantidad de átomos, por lo que tendrá mayor grados de libertad, surgiendo un nuevo concepto que es la superficie de energía potencial (SEP), que representa la variación de la energía potencial de la molécula en términos de los

parámetros geométricos. Ya que las moléculas contienen varios átomos y son demasiados parámetros geométricos, es difícil de calcular y dibujar este tipo de superficies, que por lo general se visualizan como una sábana con crestas y valles. Se puede ver un ejemplo en la Figura 2.2.

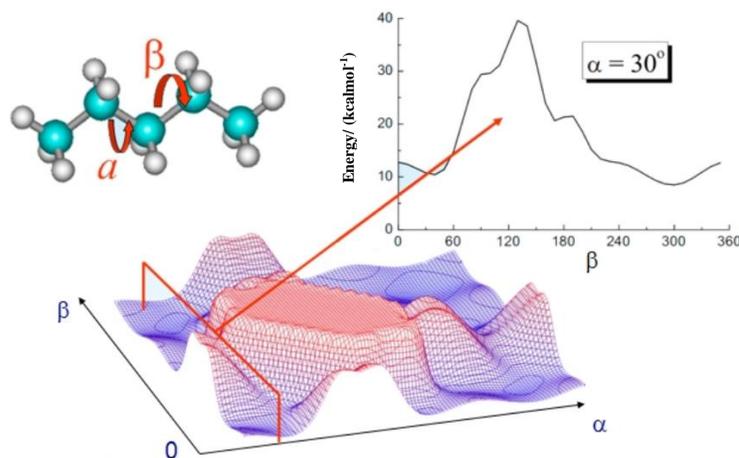


Figura 2.2 Superficie de Energía de Potencial (SEP).²³

El proceso de optimización de la geometría calcula el gradiente de energía, se consiguen mínimos de energía en la SEP y se obtiene una estructura más estable de la molécula. Estos mínimos, como se ve en la Figura 2.2, pueden ser locales o globales, esto de acuerdo a que mínimo esté más cercano en la SEP de la geometría inicial.²⁴

2.1.2.2 Frecuencia IR y modos vibracionales

Como ya se habló antes, la frecuencia de la radiación electromagnética que se aplica a una molécula determina el efecto sobre su estructura, en este caso la región del IR genera movimientos rotacionales y vibracionales.

Así, los usos de la química computacional es calcular de forma aproximada el espectro vibracional de las moléculas, además los modelos normales de vibración, con lo que son correlacionados los espectros de IR y Raman. Ya que las frecuencias moleculares dependen de la segunda derivada de la energía respecto a las coordenadas nucleares, es necesario que la geometría ya esté optimizada.¹⁸

2.1.2.3 Cargas y distribución de la densidad electrónica

Dentro de la obtención de resultados de la química computacional, esta parte es de las que tiene gran significado químico, ya que al saber la carga neta y la distribución de carga de la molécula, permite el estudio químico de la estructura molecular, para poder predecir, cuantitativamente, sus propiedades químicas.

La distribución de la densidad electrónica, mejor conocido como el potencial electrostático molecular (PEM), es una representación gráfica que se utiliza para comprender la distribución electrónica y polaridad relativa de las moléculas. El PEM ayuda a determinar, la forma, el tamaño y el momento

dipolar de la molécula, lo que permite facilitar su estudio químico en cuanto a la reactividad química, indicando regiones de alta y baja densidad electrónica, y así predecir el comportamiento nucleofílico o electrofílico de una molécula.

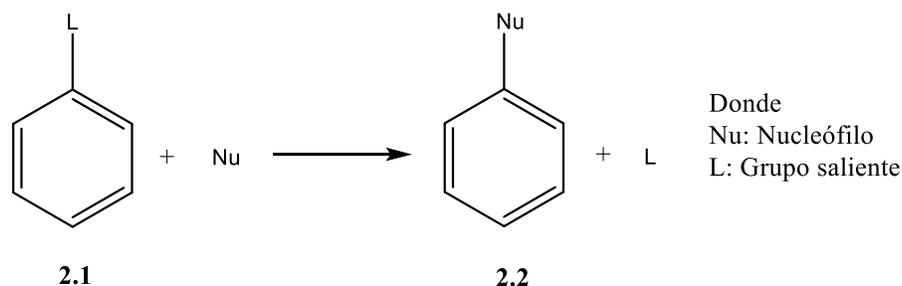
Las cargas netas de los átomos son indicadores de la distribución de electrones en la molécula, existen varios métodos para determinar estas cargas atómicas. De los más usados es el basado en orbitales, que se fundamenta en la probabilidad de encontrar un electrón en el espacio de cierto volumen, independientemente de la posición de los otros electrones, lo que permite obtener la función de densidad reducida para un solo electrón en un sistema de N electrones. Es un análisis de población de electrones y se pueden encontrar varios de ellos como Mulliken y Hirshfeld. El análisis de población de cargas de Hirshfeld es ampliamente usado para cálculos de PEM y para dar cargas netas a los átomos en moléculas donde están involucrados grupos funcionales electrodonadores y electroattractores.²⁵

2.2 Sección química orgánica

2.2.1 Sustitución nucleofílica aromática

Las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática ($S_{N}Ar$) son bastante estudiadas y utilizadas en la química orgánica, por características como tener condiciones libres de metales y economía atómica, han sido de gran importancia en la bioquímica, la medicina y la industria química.

Una reacción de $S_{N}Ar$ se define como una reacción en la que un nucleófilo desplaza a un grupo saliente del anillo aromático. La reacción generalizada se puede ver en el Esquema 2.1.



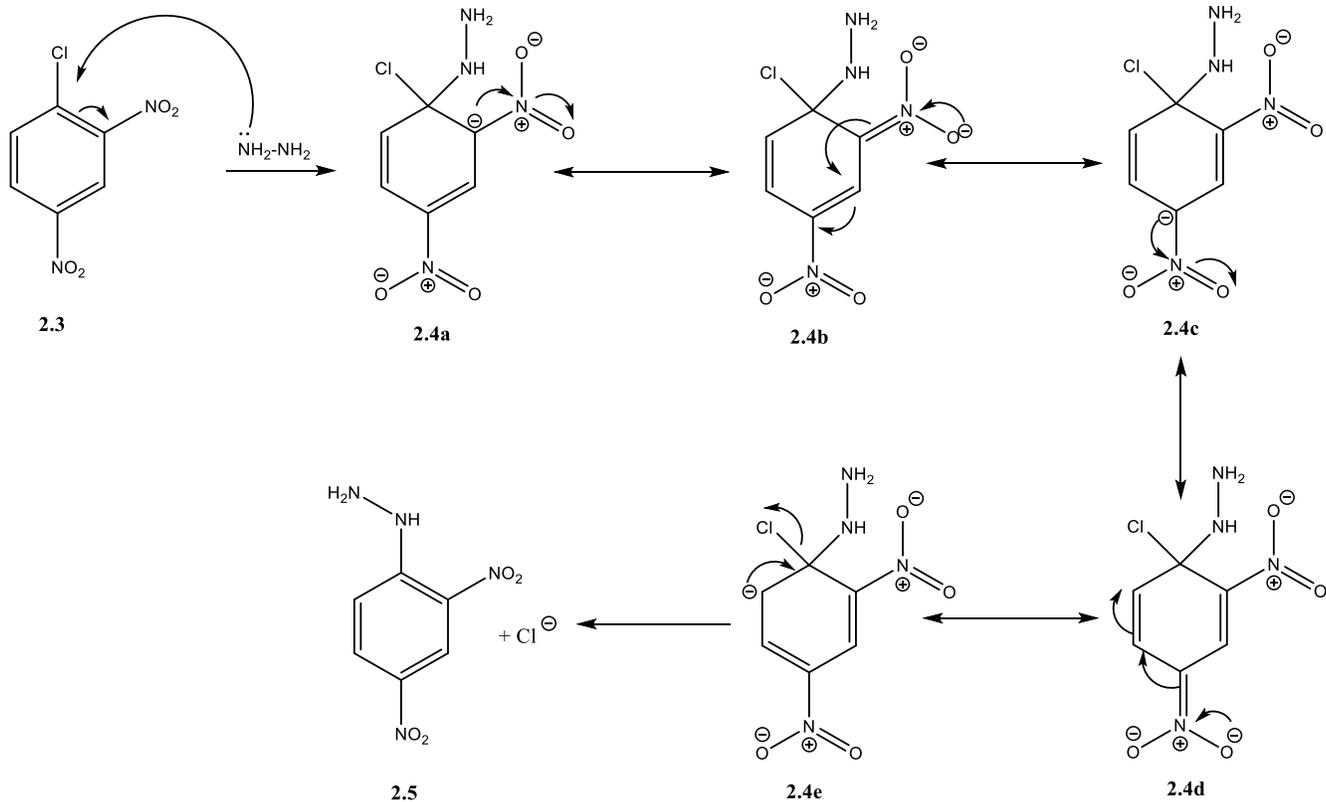
Esquema 2.1. Reacción general de una $S_{N}Ar$.

Estas reacciones de $S_{N}Ar$ proporcionan un método eficiente para generar enlaces $C_{aril}-X$ ($X=S, N, O$). A diferencia de la Sustitución Electrofílica Aromática ($S_{E}Ar$), llevar a cabo la $S_{N}Ar$ es difícil debido al carácter nucleofílico del benceno,²⁶ por lo que hay diferentes condiciones para efectuar esta reacción y proponiendo diferentes mecanismos de reacción.

2.2.1.1 Mecanismos de reacción

Como ya se mencionó, existen diferentes formas de reacción de la $S_{N}Ar$, debido a sus condiciones de reacción, que se describirán a continuación.

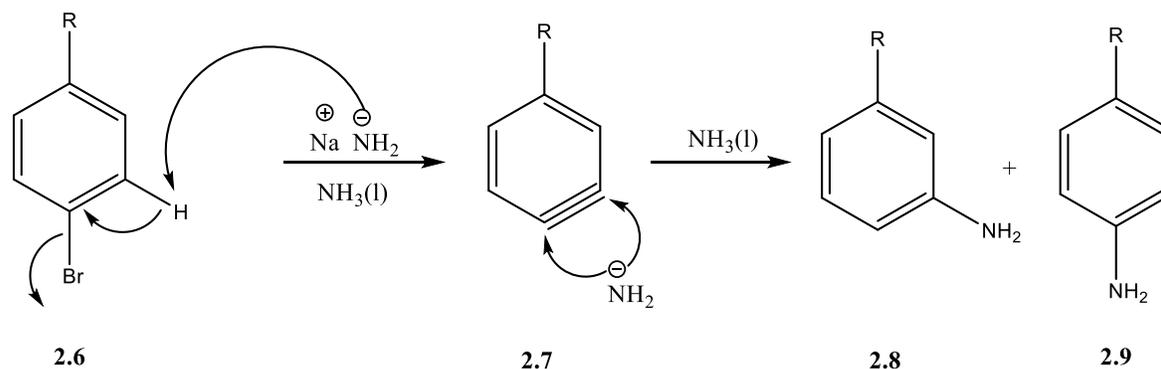
1) Mecanismo de Adición/ Eliminación.



Esquema 2.2. Mecanismo de reacción vía adición/eliminación.

El mecanismo de adición/eliminación de la S_NAr , consiste, como su nombre lo dice, primero la adición del nucleófilo, en este ejemplo la hidrazina (NH_2-NH_2), a la molécula **2.3** en la posición del grupo saliente, en este caso el cloruro ($-Cl$), esto genera los intermediarios **2.4a-e**, cabe destacar que los intermediarios **2.4b** y **2.4d** se conocen como el complejo de Meisenheimer. En el segundo paso, se recupera la aromaticidad rompiendo el enlace con el grupo saliente para dar el producto **2.5**. Esta reacción se facilita si tiene grupos electroattractores, típicamente grupos nitro ($-NO_2$), en las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo saliente.

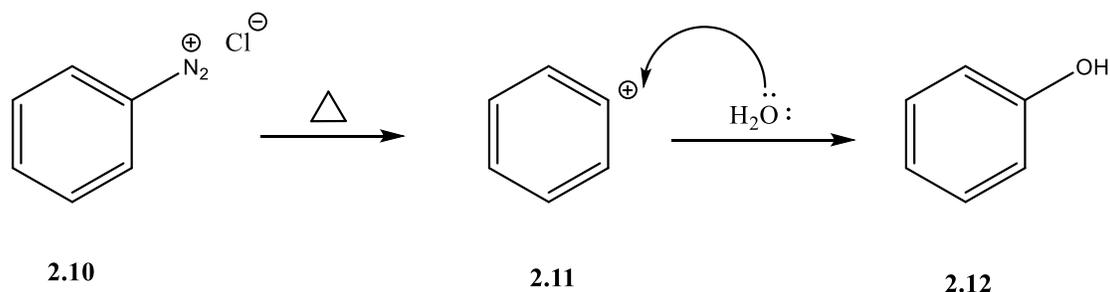
2) Mecanismo de Eliminación/ Adición.



Esquema 2.3. Mecanismo de reacción vía eliminación/adición.

El mecanismo de eliminación/adición de la S_NAr , consiste en un primer paso la eliminación del grupo saliente, en este ejemplo el bromuro (-Br) de la molécula **2.6**, mediante una base fuerte, en este caso el amiduro de sodio ($NaNH_2$), que toma al átomo de hidrógeno del carbono adyacente al grupo saliente, produciendo la eliminación de HBr, generando así el intermediario de bencino **2.7**. En el segundo paso de este mecanismo se lleva a cabo la adición nucleofílica del amiduro, por cualquiera de los lados del enlace triple, produciendo así los productos **2.8** y **2.9**. Esta reacción requiere de una base bastante fuerte y tiende a generar más de un solo producto.

3) Mecanismo vía sales de diazonio.



Esquema 2.4. Mecanismo de reacción vía sales de diazonio.

El mecanismo vía sales de diazonio, tiene al mejor grupo saliente que es el nitrógeno molecular. La sal de diazonio aromática **2.10** es estable a bajas temperaturas ($T < 0^\circ C$) y al aumentar la temperatura se libera nitrógeno, dejando el intermediario **2.11**, que reacciona inmediatamente con cualquier nucleófilo, en este caso agua (H_2O), para dar el producto de sustitución **2.12**.²⁷

2.2.1.2 Características que afectan la S_NAr

Como se ha descrito anteriormente, las condiciones de las reacciones son importantes para que se lleven a cabo de la mejor manera, en esta sección solo se revisarán las características que afectan la S_NAr del mecanismo de adición/eliminación, ya que es la reacción de interés para el presente trabajo.

1) Grupos electroattractores en las posiciones *orto* y/o *para* respecto al grupo saliente.

Como se mencionaba en el mecanismo de la reacción al tener grupos electroattractores, se facilita, pues se considera que estos grupos disminuyen la densidad electrónica del anillo aromático, dicho de otra forma, activan al anillo, lo que favorece el ataque nucleofílico para dar lugar a una S_NAr .

Los grupos nitro son excelentes grupos electroattractores tanto por efecto inductivo y por efecto de resonancia y se manifiesta su efecto sobre el anillo aromático en las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo saliente, Esquema 2.5.

“efecto del elemento” basado en la facilidad en la que los átomos del grupo de los halógenos son desplazados de un anillo aromático, encontrando el orden siguiente: $F \gg Cl \approx Br \gg I$.²⁹

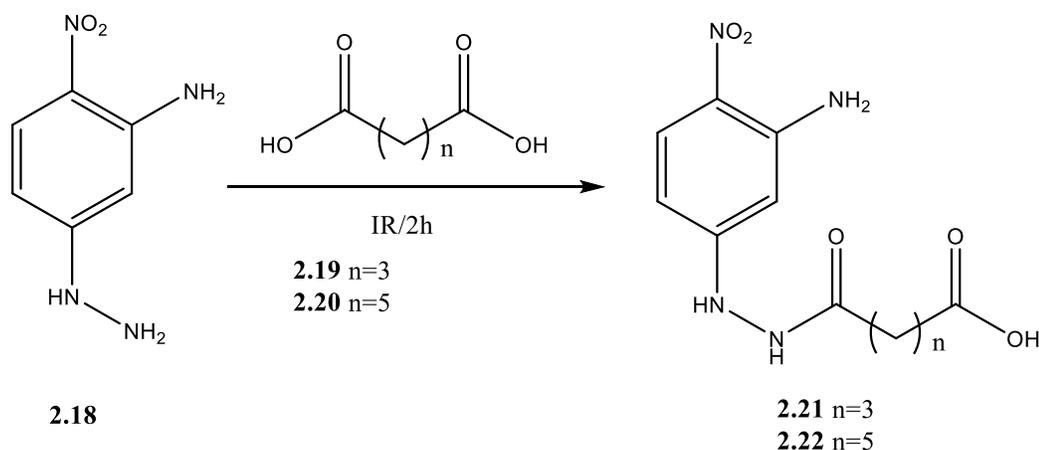
A diferencia de las reacciones de sustitución alifáticas, donde el orden de mejor grupo saliente es $I > Br > Cl \gg F$; ya que se basa por la energía del enlace carbono halógeno y la estabilidad del grupo saliente, las reacciones de sustitución aromáticas se basa en otro efecto, que es el efecto inductivo, ya que el flúor es el elemento más electronegativo, estabiliza el intermediario aniónico del anillo aromático y acelera el primer paso del mecanismo que es el de adición del nucleófilo.²⁷

3) Efecto del disolvente.

El uso de disolventes polares apróticos como sulfóxido de dimetilo (DMSO) o dimetilformamida (DMF), pueden solvatar iones sin formar puentes de hidrógeno con aniones o bases de Lewis, es decir, que el nucleófilo es más susceptible para reaccionar y se vean favorecidas las reacciones de S_NAr por lo que serán más rápidas, que en comparación de realizar la reacción en un disolvente polar prótico.³⁰

2.2.2 Condensación de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina con un diácido

La 3-amino-4-nitrofenilhidrazina se ha hecho reaccionar con diversos compuesto dicarbonílicos, pero la reacción de interés, es la condensación con los diácidos, que se representa en el Esquema 2.7.



Esquema 2.7. Condensación de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina con diácidos.

Al observar los productos obtenidos y analizando la estructura, se determinó que la resonancia entre los grupos amino en las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo nitro, explica por qué solo reacciona el grupo amino de la hidrazina, ya que es el más nucleofílico, por no estar comprometido su par electrónico en la resonancia,³¹ Esquema 2.8.

La numeración sistemática es como se indica en la Figura 2.4.

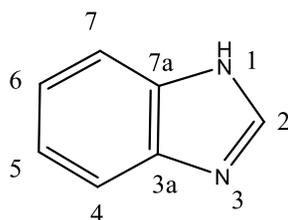
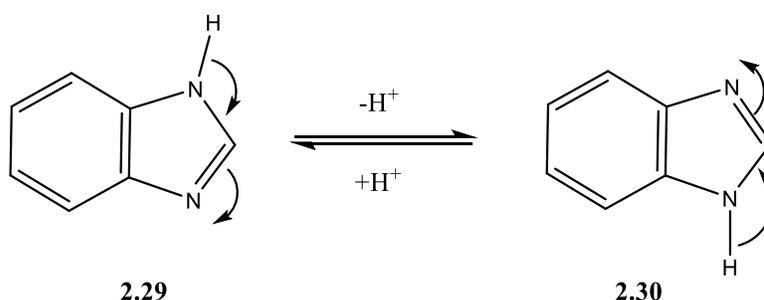


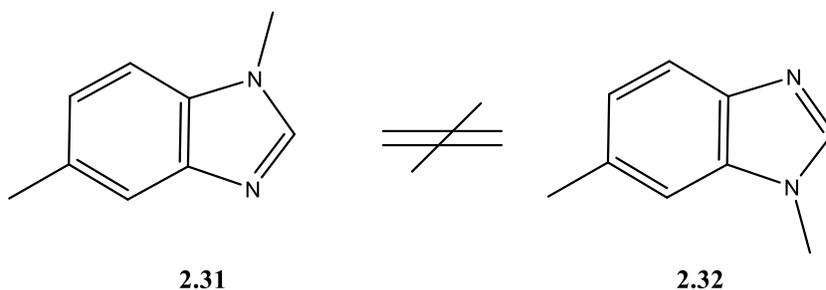
Figura 2.4. Numeración del 1*H*-benzimidazol.

Los benzimidazoles tienen un equilibrio tautomérico, que se da con el hidrógeno con los dos nitrógenos del anillo en las posiciones 1 y 3, como se observa en el Esquema 2.10.



Esquema 2.9. Equilibrio tautomérico en el núcleo de benzimidazol.

Sin embargo, cuando el grupo unido al nitrógeno es diferente a hidrógeno, tal tautomería no se realiza y genera estructuras isoméricas. Por ejemplo, el 1,5-dimetilbenzimidazol **2.31** y el 1,6-dimetilbenzimidazol **2.32** son compuestos diferentes,³³ con propiedades físicas diferentes, Esquema 2.10.



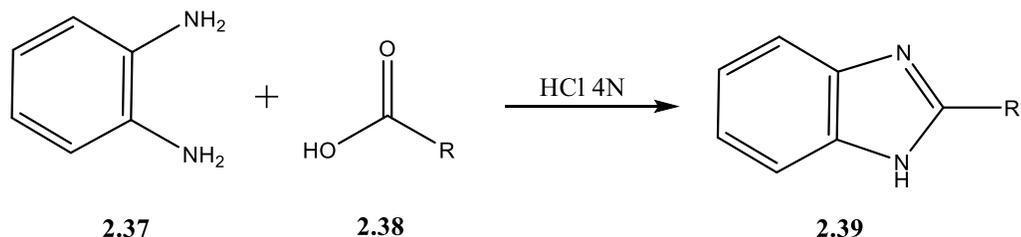
Esquema 2.10. Comparación de estructuras isoméricas del 1,5-dimetilbenzimidazol y 1,6-dimetilbenzimidazol.

En cuanto a sus propiedades fisicoquímicas, se describen en las siguientes:

1) Punto de fusión: La introducción de grupos en la posición 1 disminuye drásticamente los puntos de fusión, sin embargo, la adición de grupos en otras posiciones, especialmente aromáticos, aumenta el punto de fusión.

2. Síntesis por el método de Phillips.

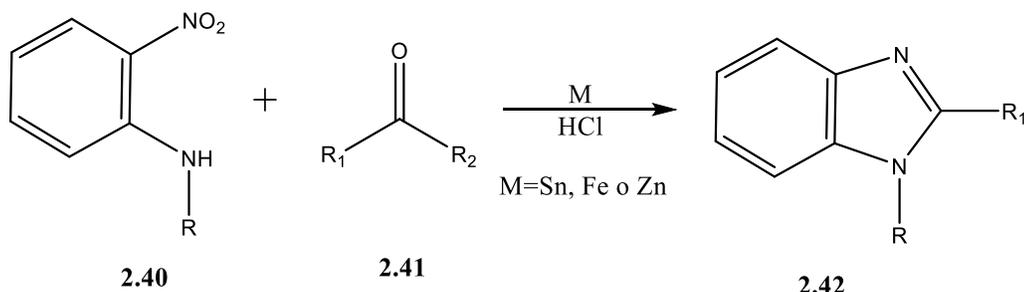
La síntesis de benzimidazoles por el método de Phillips se reportó en 1928 y consiste en una mezcla de la *o*-fenilendiamina **2.37** y un ácido carboxílico **2.38** con calentamiento en presencia de ácido clorhídrico 4 N,³⁷ Esquema 2.13.



Esquema 2.13. Síntesis de benzimidazoles por el método de Phillips.

3. A partir de *o*-nitroanilinas y *o*-dinitroarenos.

La síntesis de benzimidazoles también puede llevarse a cabo a partir de *o*-nitroanilinas y sus derivados **2.40** como *N*-acilo, *N*-alquilo, etc. que reaccionan con compuestos carbonílicos **2.41**, con el uso de catálisis ácida y metales como agente reductor (estaño, hierro y zinc),³³ Esquema 2.14.



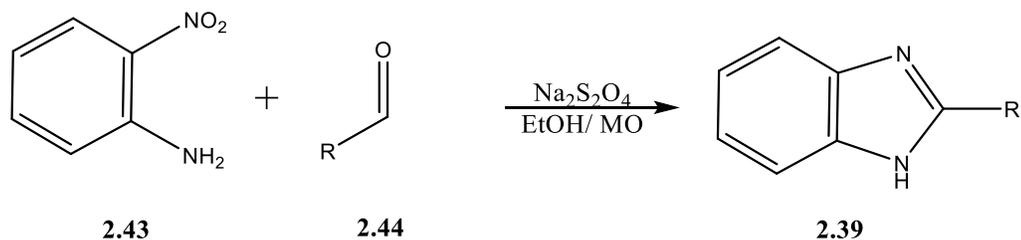
R= H, alquilo, arilo, acilo, etc.

R₁= H, alquilo, arilo, etc.

R₂= OH, H, Cl, alcóxilo, etc.

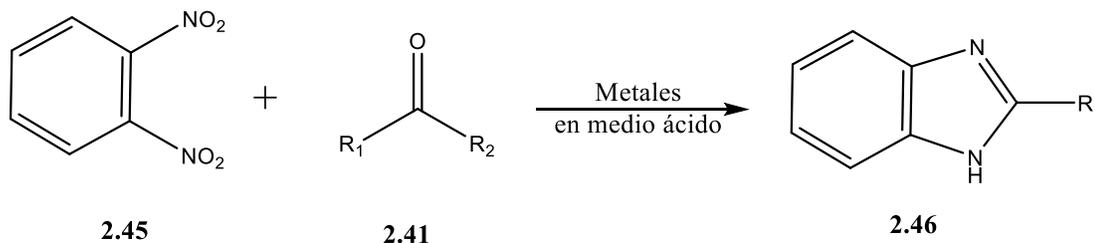
Esquema 2.14. Síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-nitroanilinas con metales en medio ácido.

Más recientemente, a partir de *o*-nitroanilinas **2.43** se han usado sales como reductores como ditionito de sodio (Na₂S₂O₄),³⁸ que se puede ver en el Esquema 2.15.



Esquema 2.15. Síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-nitroanilinas con Na₂S₂O₄.

Para dinitroarenos **2.45** se han usados otros metales en medio ácido con el mismo fin, pero partiendo de otras especies químicas para ciclar el anillo del benzimidazol,³⁴ Esquema 2.16.



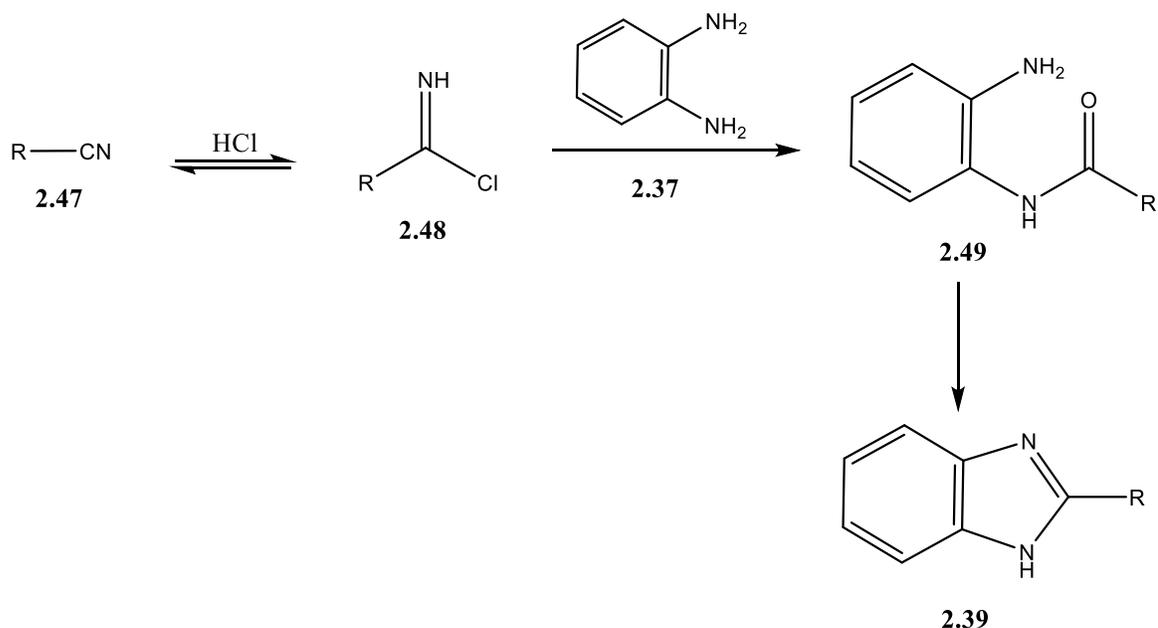
R₁= H, alquilo, arilo, etc.

R₂= OH, H, Cl, alcóxilo, etc.

Esquema 2.16. Síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-dinitroarenos.

4. A partir de nitrilos.

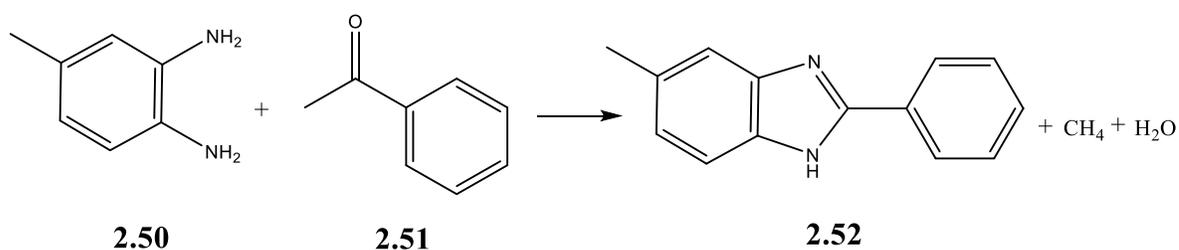
La síntesis de benzimidazoles también puede llevarse a cabo a partir de nitrilos **2.47** que cuando son calentados con la *o*-fenilendiamina **2.37** en medio ácido, se obtienen benzimidazoles 2-sustituidos **2.39**. Esta reacción tiene lugar en condiciones ácidas e implica la catálisis de protones.³³ En el Esquema 2.17 se presenta su reacción e intermediarios.



Esquema 2.17. Síntesis de benzimidazoles a partir de nitrilos.

5. A partir de cetonas.

Ladenburg y Rügheimer obtuvieron la 2-fenil-5-metilbenzimidazol **2.52** por calentamiento del 3,4-diaminotolueno **2.50** con acetofenona **2.51**,³³ Esquema 2.18.

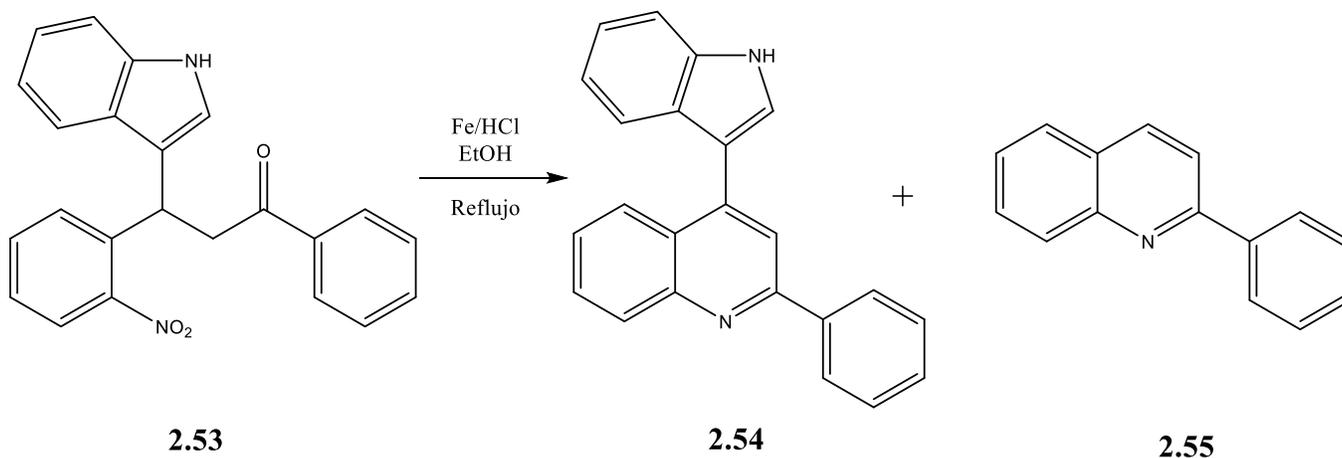


Esquema 2.18. Síntesis de benzimidazoles a partir de cetonas.

2.2.4 Ciclización reductiva

La ciclización reductiva es una manera de formar heterociclos nitrogenados por la reducción del grupo nitro, que al reducirse a un grupo amino, funciona como un agente nucleofílico al condensarse con grupos carbonílicos de la misma molécula, formando el respectivo heterociclo. El método que se describe a continuación es la síntesis de derivados de la 4-indolilquinolina por ciclización reductiva de derivados de indolilnitrochalconas por el uso de metales (Fe y Zn) en medio ácido.

La optimización del método de la ciclización reductiva, fue estudiado con la 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona **2.53** que formó la 2-fenil-4-(1*H*-indol-3-il)-quinolina **2.54** y la 2-fenilquinolina **2.55**, siendo el hierro (Fe) con ácido clorhídrico (HCl) en etanol (EtOH) las mejores condiciones.³⁹ El esquema de la reacción se puede ver en Esquema 2.19.



Esquema 2.19. Ciclización reductiva de la 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona con las condiciones óptimas.

2.2.5 Alta dilución

Existe un gran interés en desarrollar metodologías para la construcción eficiente de estructuras macrocíclicas, ya que estas estructuras representan un área potencial para el descubrimiento de novedosos compuestos con aplicación biológica.⁴⁰ Las macrociclizaciones se llevan a cabo, típicamente, por alta dilución (\approx [1mM]) con el fin de disminuir la probabilidad de que existan reacciones intermoleculares que

formen oligómeros, por lo que la técnica de alta dilución se utiliza comúnmente para la síntesis de macrociclos.⁴¹

2.2.5.1 Técnica de alta dilución

La técnica de alta dilución consiste en mezclar pequeñas cantidades de los reactivos usando un volumen de disolvente en exceso, en relación a la cantidad de reactivos, y añadiendo uno de los reactivos gota a gota, muy despacio y con agitación vigorosa, para que la cantidad de reactivo sin reaccionar en el matraz sea lo más baja posible, evitando así concentraciones locales altas, favoreciendo la reacción intramolecular y la formación del compuesto macrocíclico en comparación de la oligomerización. Esta metodología se ve favorecida cuando se emplean reactivos con cierta predisposición a reaccionar selectivamente en las posiciones que se desea formar el macrociclo, donde dependerá de su reactividad y factores estéricos.⁴²

El diseño experimental de la alta dilución se divide en dos formas de llevarlo a cabo:

1. **Alta dilución:** Cuando la o las moléculas reaccionan sin catalizador, deben de ser añadidas de manera separada, al mismo tiempo y a la misma rapidez, en un gran volumen de disolvente, en el matraz de reacción.
2. **Pseudo alta dilución:** Cuando la reacción requiere de un catalizador, la o las moléculas serán añadidas, de la misma forma que la alta dilución, en un gran volumen de disolvente, en el matraz de reacción que ya contendrá el catalizador, que debe de cumplir con que los productos de reacción sean estables en las condiciones de la reacción y que la rapidez de la reacción sea óptima para que la concentración del sustrato no aumente demasiado durante la reacción.⁴³

Para un mejor desempeño para esta técnica y obtener una macrociclización óptima es necesario tener en cuenta los siguientes factores:

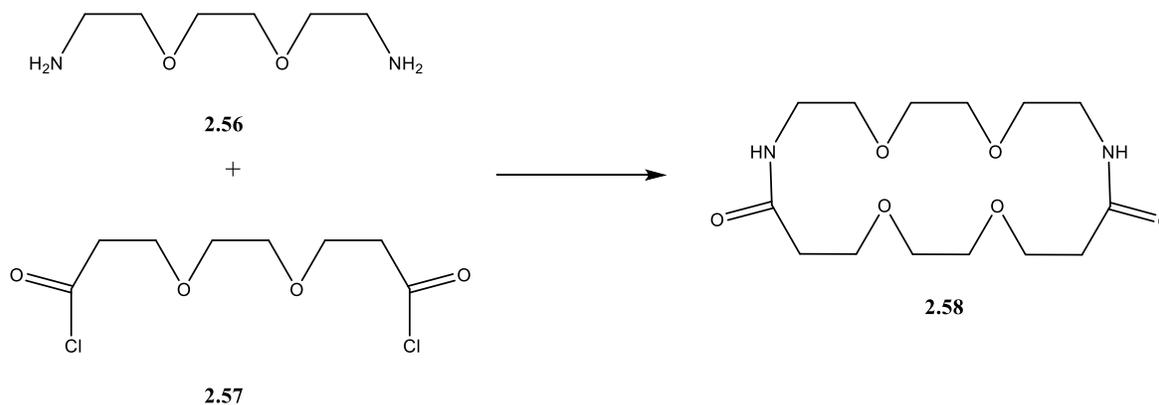
- La concentración máxima de los reactivos en el matraz de reacción no debe de superar los [10mM], para una mayor eficiencia en la reacción.
- Conocer el sitio de conexión para la formación del macrociclo y sea lábil a reaccionar para la ciclización.
- La presencia de elementos estructurales, configuracionales, con la capacidad de inducir un acercamiento favorable entre los reactivos para la macrociclización (Reglas de Baldwin).
- El uso de la química computacional para predecir la estabilidad y la probabilidad de formar el macrociclo.⁴³

En general, esta técnica es poco utilizada debido a que en ocasiones es ineficiente y poco práctica, por tiempos de reacción largos, tiempos de adición, el uso de gran cantidad de disolventes y generando bajos rendimientos.⁴⁵

2.2.5.2 Usos de la alta dilución

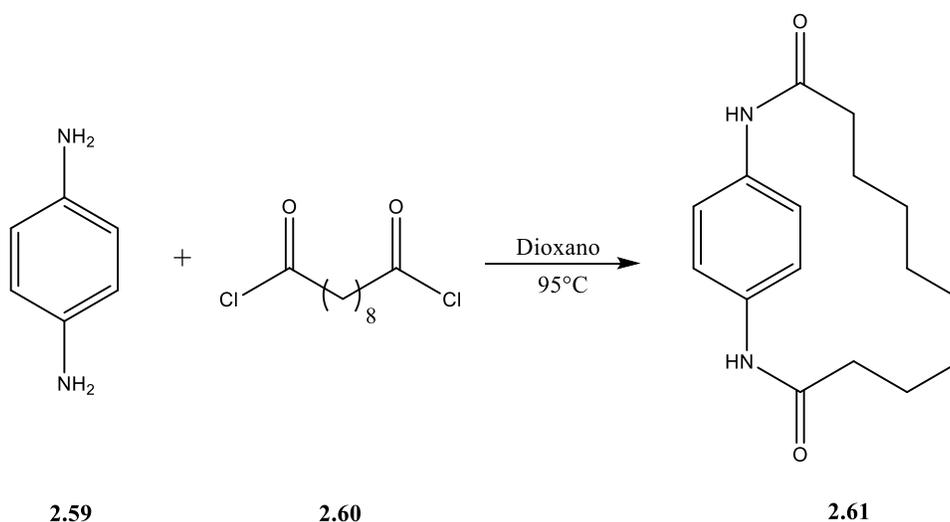
A continuación se darán algunos ejemplos de los usos de la alta dilución en la síntesis de diversos macrociclos.

La síntesis de anillos alifáticos empleando éteres corona que contienen nitrógeno en su estructura Esquema 2.20.⁴⁶



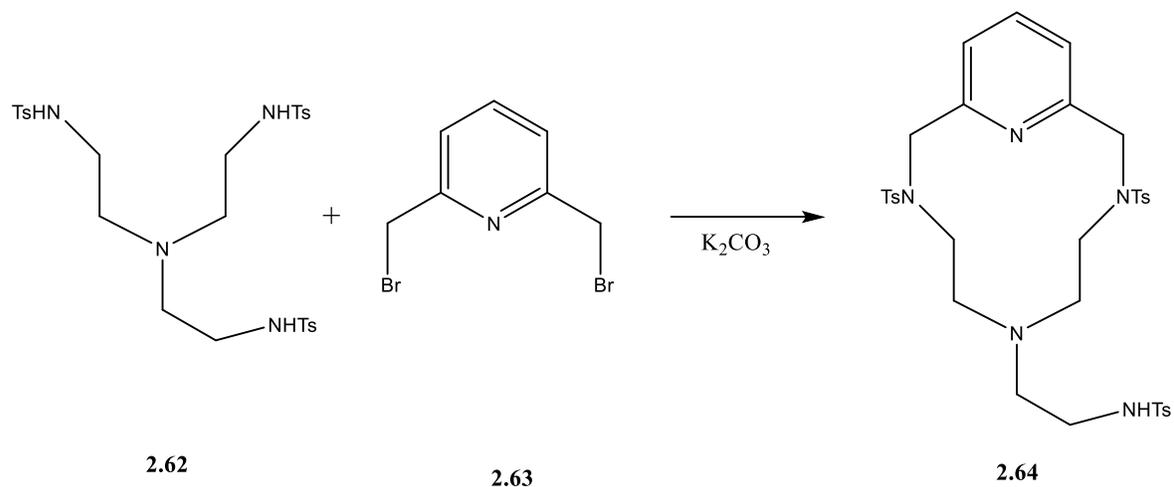
Esquema 2.20. Síntesis de amida éter corona.

Se han sintetizado sistemas de azaciclofanos por alta dilución, un ejemplo es el Esquema 2.21 que emplea la *p*-fenilendiamina **2.59**, con el dicloruro del ácido sebácico **2.60** en dioxano.⁴⁷



Esquema 2.21. Síntesis de un sistema azaciclofano partiendo de *p*-fenilendiamina.

Se han sintetizado sistemas de poliazamacrociclos por alta dilución, dando como resultado un compuesto de una familia de moléculas denominados escorpiandos, se trata de piridinaciclofanos con una cadena lateral que contiene átomos nucleofílicos adicionales. En el Esquema 2.22, se emplea la poliamina tosilada **2.62**, con la 2,6-bis(bromometil)piridina **2.63** para formar el respectivo escorpiando **2.64**.⁴⁸



Esquema 2.22. Síntesis de un escorpiando.

3 Hipótesis

Hipótesis 1.

Si las determinaciones teóricas son adecuadas para una serie de posibles macrociclos, evaluando sus características energéticas y geométricas, se podrá considerar la química computacional como una herramienta de diseño previo a la síntesis de estos compuestos.

Hipótesis 2.

Si se utiliza la técnica de alta dilución en condiciones ácidas, empleando el metal como agente reductor, hierro (Fe) o zinc (Zn), para llevar a cabo una reacción de ciclización reductiva, se espera obtener la macrociclización del benzimidazol y así tener una síntesis óptima, al tener varios procesos sintéticos en un solo paso, de un novedoso compuesto de 1^H-benzimidazolaciclofano.

4 Justificación

En la actualidad, la química busca generar compuestos macrocíclicos por el interés estructural químico que pueden alcanzar y la reactividad tanto química como biológica que podrían tener. Una de las características más importantes a considerar, antes de empezar la síntesis experimental, es predecir cuál es la estructura molecular óptima, mediante un previo diseño computacional, que sirva como una herramienta adicional indicando si la molécula es lo suficientemente estable para ser producida experimentalmente.

Con base a los resultados obtenidos, se propone una estrategia de síntesis del novedoso compuesto de 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafan-4-ona, mediante una reacción de macrociclización reductiva por el método de alta dilución. Por último, se correlacionará los resultados experimentales con los resultados teóricos de espectros IR.

5 Objetivos

5.1 Objetivo general

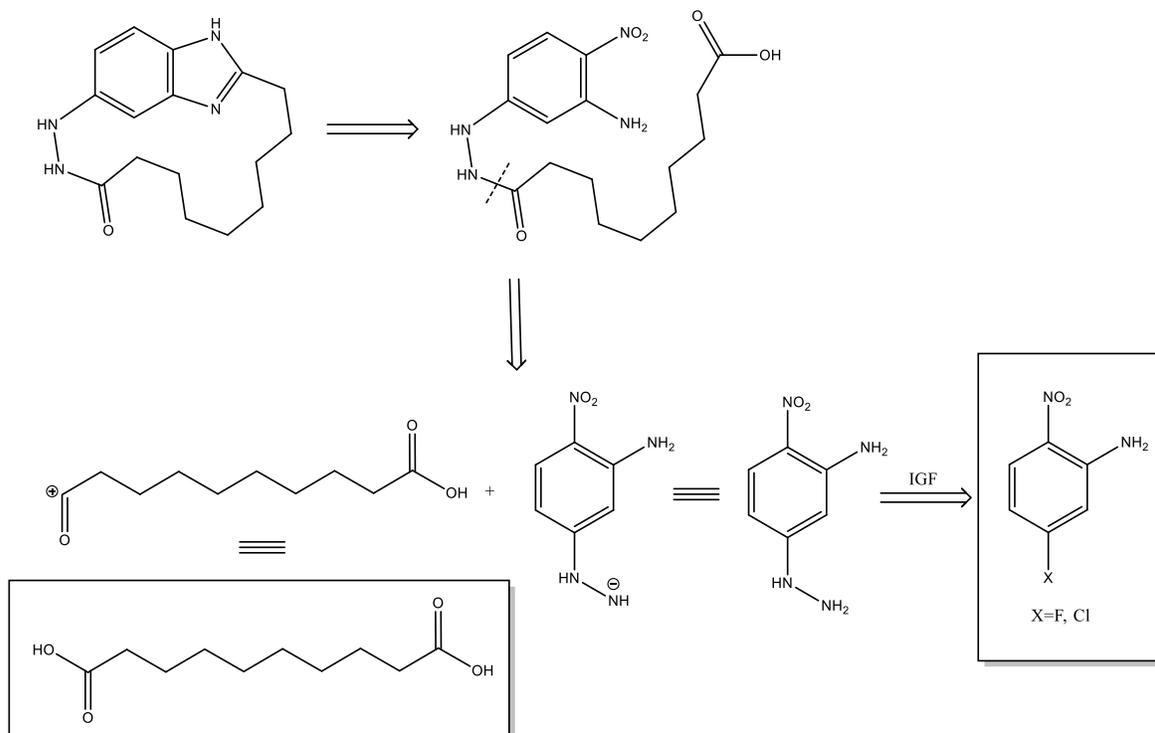
Llevar a cabo la síntesis experimental del compuesto 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafano-4-ona.

5.2 Objetivos particulares

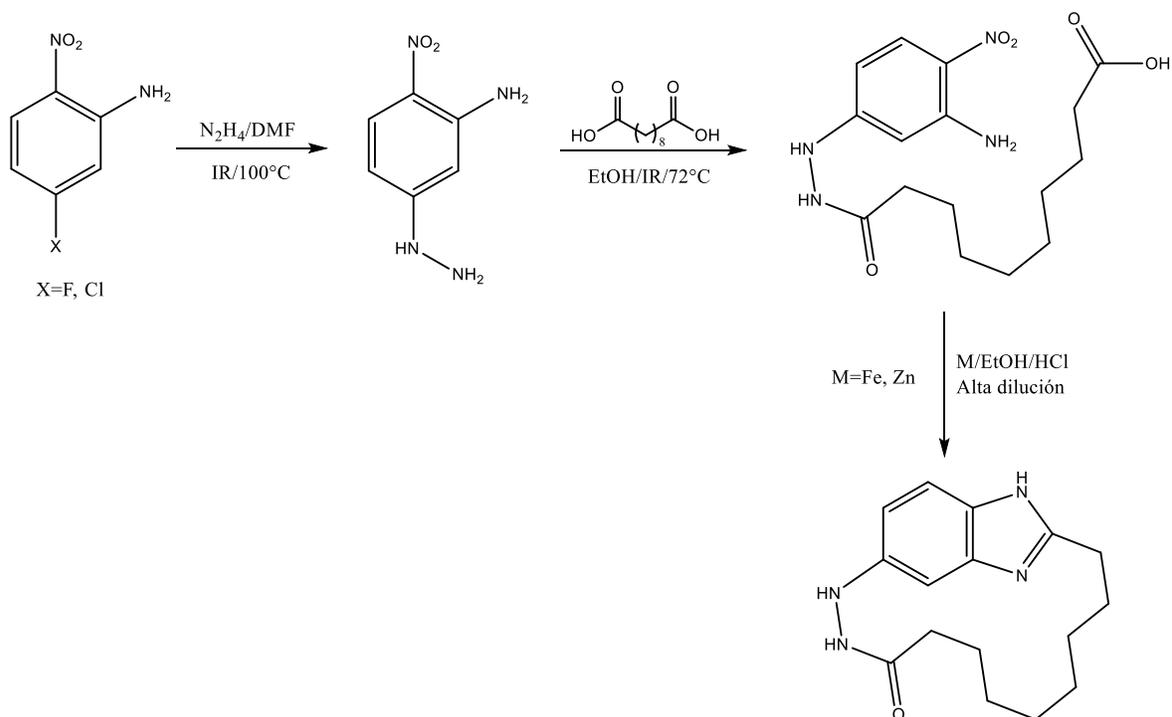
1. Efectuar las determinaciones teóricas necesarias considerando parámetros geométricos de una serie de macrociclos, para establecer un criterio que oriente adecuadamente la síntesis experimental.
2. A partir de las determinaciones teóricas, hacer una correlación de las frecuencias vibracionales con el espectro experimental y obtener un factor de corrección para las vibraciones teóricas.
3. Evaluar y confirmar la reactividad química de los intermediarios sintéticos a través de las cargas atómicas y el PEM.
4. Efectuar una reacción de S_NAr para la síntesis de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina a partir de la 5-halógeno-2-nitroanilina, utilizando energía de infrarrojo como fuente de activación de la reacción.
5. Llevar a cabo la condensación de la 3-amino-4-fenilhidrazina con el ácido sebácico, utilizando IR como fuente de activación.
6. Sintetizar el compuesto 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafano-4-ona, mediante una reacción de macrociclización reductiva, con la técnica de alta dilución, utilizando energía de infrarrojo como fuente de activación de la reacción.
7. Realizar la purificación de los compuestos mediante técnicas cromatográficas como columna cromatográfica y placas preparativas.
8. Caracterizar los compuestos obtenidos, mediante espectrofotometría IR.
9. Para evaluar la eficiencia de la química computacional como una herramienta adicional para confirmar la identidad de los compuestos obtenidos de la síntesis, se correlacionará los espectros IR simulados computacionalmente y los obtenidos de manera experimental.

6 Planteamiento de la ruta sintética propuesta

Retrosíntesis



Síntesis



7 Parte experimental

7.1 Sección de química computacional

En esta sección se harán cálculos basados en la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) de las siguientes moléculas mostradas en la Figura 7.1.

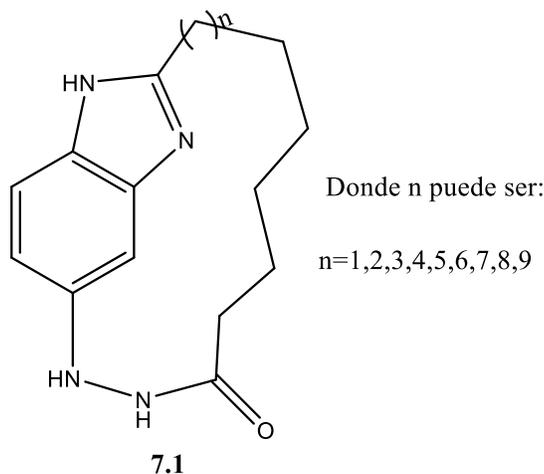


Figura 7.1. Moléculas de interés a evaluar.

7.1.1 Diseño de la metodología

1. En la parte computacional se utilizó el programa de GaussView 5.0 (GV5) para construir el archivo de entrada para las estructuras de la Figura 7.1 desde n=1 hasta n=9, el derivado del 5-hidrazinobenzimidazol y los intermediarios sintéticos, empleando la ruta # B3LYP 6-31G(d) opt freq pop=hirshfeld,^{49,50} Figura 7.2.

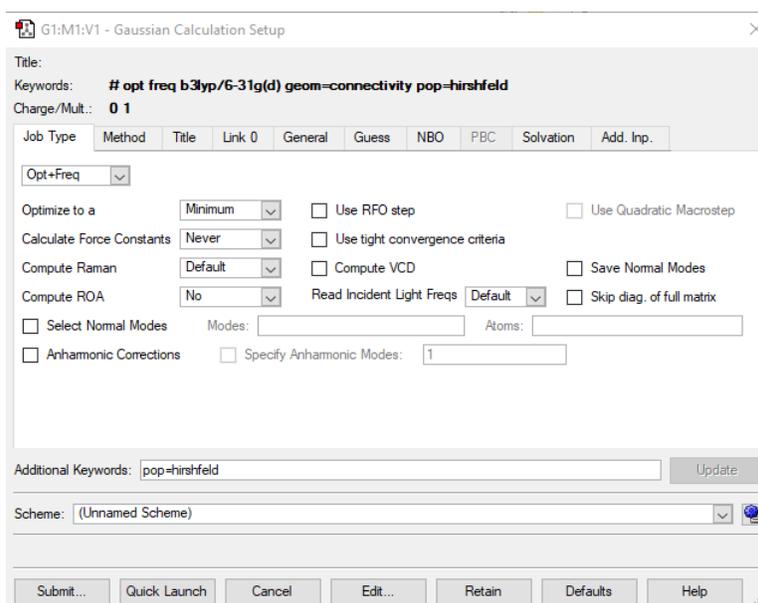


Figura 7.2. Construcción del archivo de entrada.

2. Correr los cálculos de entrada en Gaussian09W (G09W).
3. Revisar que todos los archivos de salida presenten la variable NImag = 0 Figura 7.3.

$[X(C7H8N4)] \backslash NImag=0 \backslash 0.66657637, -0.02412$
 $130461, 0.18576497, -0.29345062, 0.03107529$

Figura 7.3. Presentación de NImag.

4. Para determinar la energía total de la molécula se abre el archivo nombre.fch correspondiente a cada molécula. Colocarse en la ventana y con el botón derecho desplegar el menú seleccionando “Results”, posteriormente ir a “Summary” Figura 7.4 y de la ventana que sale obtener el dato que dice “Total Energy” Figura 7.5.

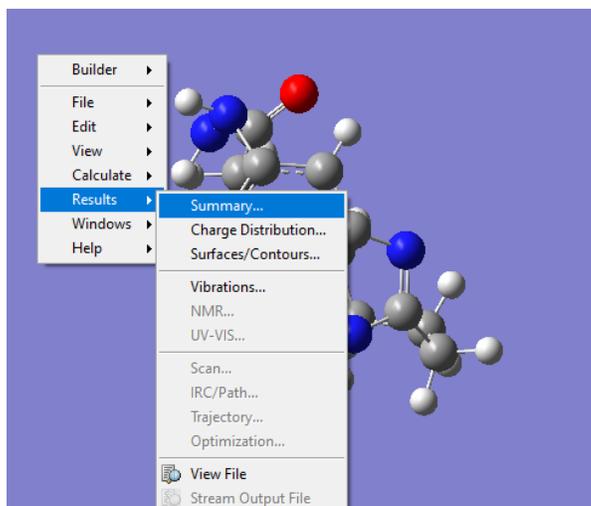


Figura 7.4. Obtención de la energía total de la molécula.

C8MCB		
File Name	C8MCB	
File Type	.fch	
Calculation Type	FREQ	
Calculation Method	RB3LYP	
Basis Set	6-31G(D)	
Charge	0	
Spin	Singlet	
Total Energy	-838.52946908	a.u. ←
RMS Gradient Norm	0.00000793	a.u.
Imaginary Freq		
Dipole Moment	7.3965	Debye
Point Group		
<input type="button" value="Ok"/> <input type="button" value="View File"/> <input type="button" value="Save Data"/>		

Figura 7.5. Ventana de resumen de resultados.

5. A través de las energías de las moléculas hacer una comparación entre estas en kJ/mol de todas las moléculas.
6. Definir parámetros geométricos de las moléculas:
 - 6.1 Para la tensión angular se evaluará a través de ángulos diedros que sean planos sobre el benzimidazol Figura 7.6, que su hibridación sea de sp^2 y también comparando con los ángulos del 5-hidrazinobenzimidazol.

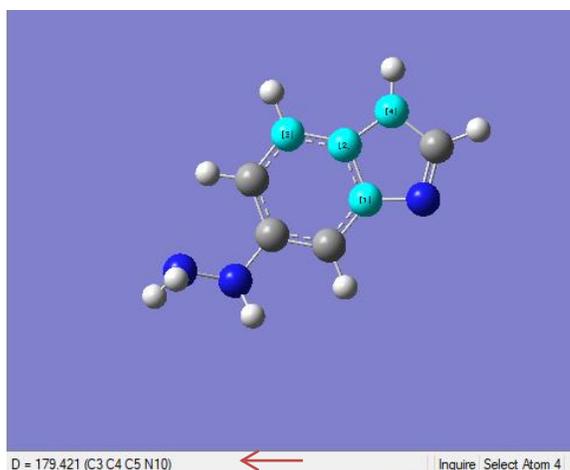


Figura 7.6. Ejemplo de un ángulo diedro plano del 5-hidrazinobenzimidazol.

- 6.2 Otro factor para evaluar la tensión de la molécula será a través de la comparación de la distancia promedio de enlaces entre los metilenos con el valor de la distancia promedio experimental entre enlace C-C covalente.
7. Determinar el espectro de IR del 5-hidrazinobenzimidazol y compararlo con el IR experimental del benzimidazol, para proponer un factor de corrección de las bandas de absorción y así aplicarlo a las bandas de absorción y espectros de las otras moléculas, para ver cómo afecta las vibraciones la macrociclación del benzimidazol en sus bandas de absorción del espectro de IR.
8. Construir el mapeo del PEM y visualizar las cargas de cada molécula para evaluar su reactividad química.

7.2 Sección de química orgánica

7.2.1 Materiales y reactivos

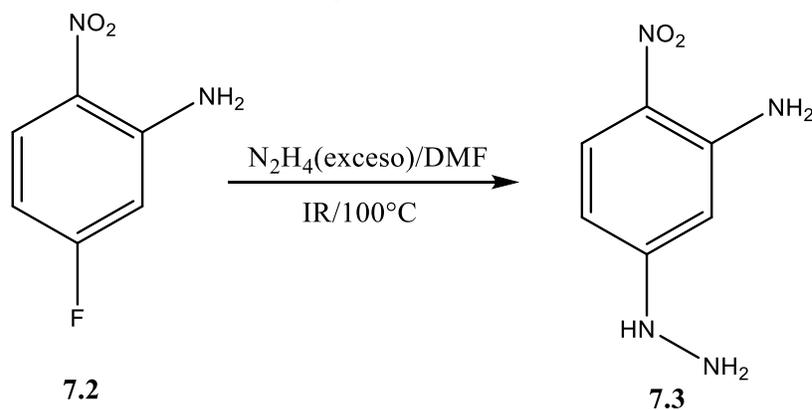
Los materiales, reactivos y equipo que se utilizó en la parte experimental se puede ver en la Tabla 7.1.

Tabla 7.1. Materiales, reactivos y equipo.

Material	Reactivos	Equipo
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	Hidróxido de sodio	Balanza analítica
Matraz bola de 50 mL	Ácido clorhídrico	Parrilla con agitación magnética y calentamiento
Matraz bola de 3 bocas de 500 mL	Sílica gel	Recirculador
Vasos de precipitados de 100 mL	Agua	Lámpara de IR
Espátula	Etanol	Bomba de infusión
Pipeta Pasteur	Ácido sebácico	Rotavapor
Embudo Buchner	Zinc	Espectrofotómetro IR
Matraz Kitazato de 250 mL	5-Fluor-2-nitroanilina	
Cromatofolios	Hidrazina	
Capilares	Dimetilformamida	
Probeta de 100 mL	Acetato de etilo	
Probeta de 5 mL	Hexano	
Papel filtro	Hierro	
Placas de vidrio de 20x20cm	Sulfato de sodio	
Embudo de adición		
Agitador magnético		
Frasco ampula 50 mL		
Columna cromatográfica		

7.2.2 Síntesis de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina

La reacción que se realizó se describe en el Esquema 7.1.



Esquema 7.1. Reacción de síntesis de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó 3.162 mmol de la 5-fluor-2-nitroanilina (0.4936 g) y 6.324 mmol de la hidrazina (0.5 mL), y de disolvente se adiciona 10 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Se monta el sistema Figura 7.6 con la lámpara de IR, el sistema de reflujo y la parrilla de agitación magnética. Se activó la agitación magnética y se irradió el sistema hasta alcanzar una temperatura de 100°C para que inicie el tiempo de la reacción.

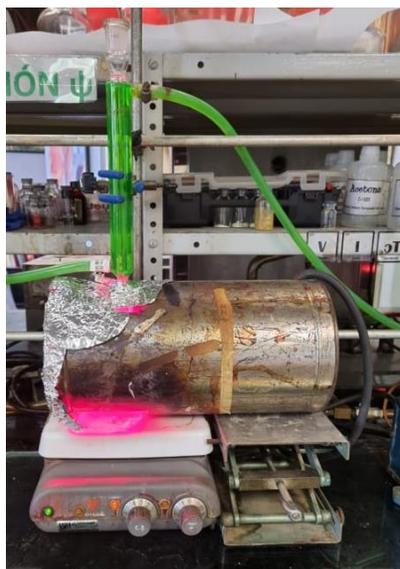
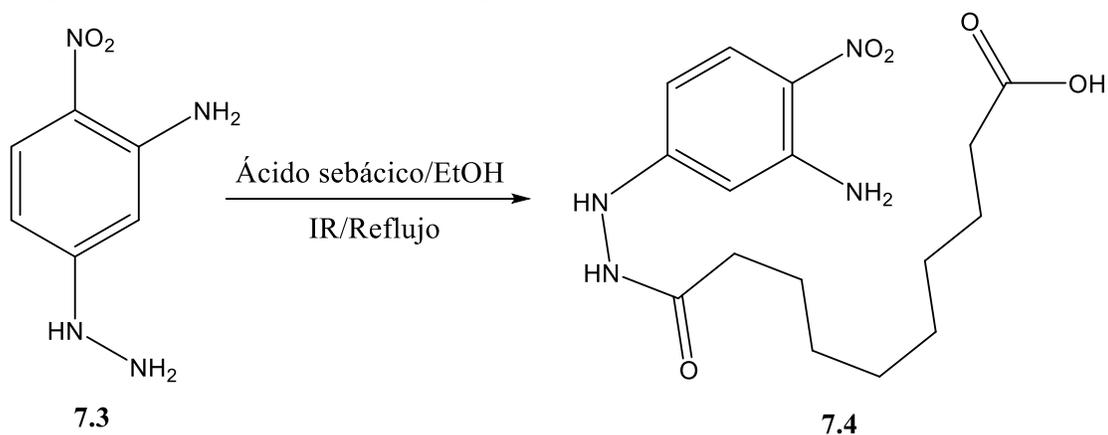


Figura 7.6. Montaje experimental para la síntesis de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

El avance de la reacción se siguió mediante el uso de cromatografía en capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo (4:6) en intervalos de 1 hora. Una vez concluida la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se adiciona agua fría y se filtra a vacío. Por último se purificó en una placa preparativa hexano: acetato de etilo (4:6).

7.2.3 Síntesis del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico

La reacción que se realizó se describe en el Esquema 7.2.



Esquema 7.2. Reacción de síntesis del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó 1.6375 mmol de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina (0.2753 g), 1.64 mmol de ácido sebácico (0.3317 g) y de disolvente se adiciona 20 mL de etanol (EtOH). Se monta el sistema Figura 7.7 con la lámpara de IR, el sistema de reflujo y la parrilla de agitación magnética. Se activó la agitación magnética y se irradió el sistema hasta el reflujo para que inicie el tiempo de la reacción.

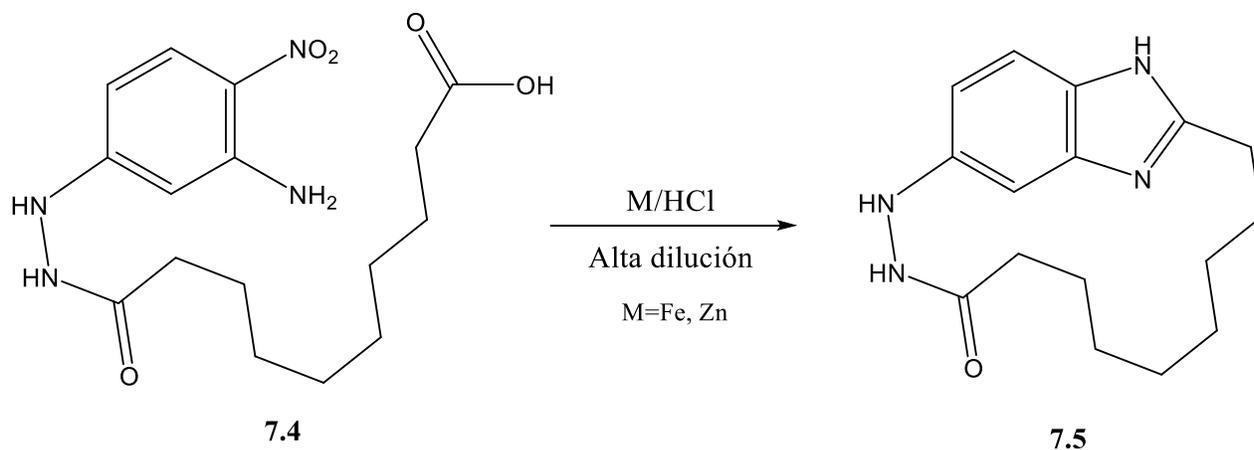


Figura 7.7. Montaje experimental para la síntesis del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

El avance de la reacción se siguió mediante el uso de cromatografía en capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo (6:4) en intervalos de 30 minutos. Una vez concluida la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se reduce a sequedad en el rotavapor. Por último se purificó en una columna cromatográfica empezando por hexano, después se hizo un gradiente de polaridad con la mezcla hexano: acetato de etilo hasta llegar a un sistema (6:4), con la que se terminó de purificar el producto.

7.2.4 Síntesis de la 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafan-4-ona

La reacción que se realizó se describe en el Esquema 7.3.



Esquema 7.3. Reacción de síntesis de la 1^H-2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecaphan-4-ona.

En un frasco ampula de 50 mL se agregó 1.00 mmol del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico (0.3524 g), 6 mmol del ácido clorhídrico (0.5 mL) y se completaron los 50 mL con etanol (EtOH) como disolvente. Al matraz de 3 bocas se le adiciona 100 mL de EtOH y 8 mmol del metal. Posteriormente se monta el sistema Figura 7.8 con la lámpara de IR, el sistema de reflujo en la boca de en medio, la parrilla de agitación magnética, el embudo de adición en la boca más alejada del foco de la lámpara de IR, la tercer boca del matraz se tapa y el frasco de ampula se coloca arriba de la bomba de infusión y esta a su vez se conecta con el embudo de adición. Se activó la agitación magnética y se irradió el sistema hasta el reflujo para que pueda iniciar la adición del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico. La rapidez de adición fue de 5 mL/h, por lo que el tiempo de adición fue de 10 horas en total. Posterior a la adición del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico, se le adiciona 10 mL de ácido clorhídrico (HCl) para tener un sistema de reacción concentrado [$\approx 1N$] y se deja el sistema a reflujo por 24 horas. Por último, se quita el reflujo, se deja en agitación a temperatura ambiente otras 24 horas.

Cálculos realizados para la técnica de alta dilución.

$$X(M) \text{ reactivo} = \frac{1 \text{ mmol reactivo}}{50 \text{ mL disolvente}} = 0.02M \text{ Concentración de reactivo en el frasco.}$$

$$X(\text{min}) \text{ tiempo de adición} = 1 \text{ mL de adición} \left(\frac{1 \text{ h}}{5 \text{ mL}} \right) \left(\frac{60 \text{ min}}{1 \text{ h}} \right) = 12 \text{ min} \text{ Para que se adicione el primer mililitro.}$$

$$X(M) \text{ reactivo} = \frac{1 \text{ mL adición}(0.02M)}{101 \text{ mL total}} = 1.98 \times 10^{-4} M = 0.198 \text{ mM} \text{ Concentración de reactivo al primer mililitro de adición.}$$

$$X(M) \text{ reactivo} = \frac{50 \text{ mL adición}(0.02M)}{150 \text{ mL total}} = 6.67 \times 10^{-3} M = 6.67 \text{ mM} \text{ Concentración de reactivo máxima posible en la reacción.}$$



Figura 7.8. Montaje experimental para la síntesis de la 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafan-4-ona.

Una vez concluida la reacción, se neutraliza con una solución saturada de hidróxido de sodio (NaOH) y se reduce a sequedad en el rotavapor. Se hace una extracción con acetato de etilo (AcOEt), la parte orgánica se le añade sulfato de sodio anhidro, se filtra a gravedad y se evapora en el rotavapor. Por último se purificó en una placa preparativa usando como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo (9:1) para la reacción que se llevó a cabo con el zinc y se purificó en una placa preparativa usando como eluyente la mezcla hexano: acetato de etilo (3:7) para la reacción que se llevó a cabo con el hierro.

8 Resultados y discusión

8.1 Sección de química computacional

8.1.1 Resultados energéticos

Considerando que el número imaginario (NImag) de todas las moléculas es igual a 0, en la Tabla 8.1 se muestra las energías resultantes de los cálculos en G09W de las moléculas de interés de la Figura 7.1 y del 5-hidrazinobenzimidazol, y después transformadas a kJ/mol.

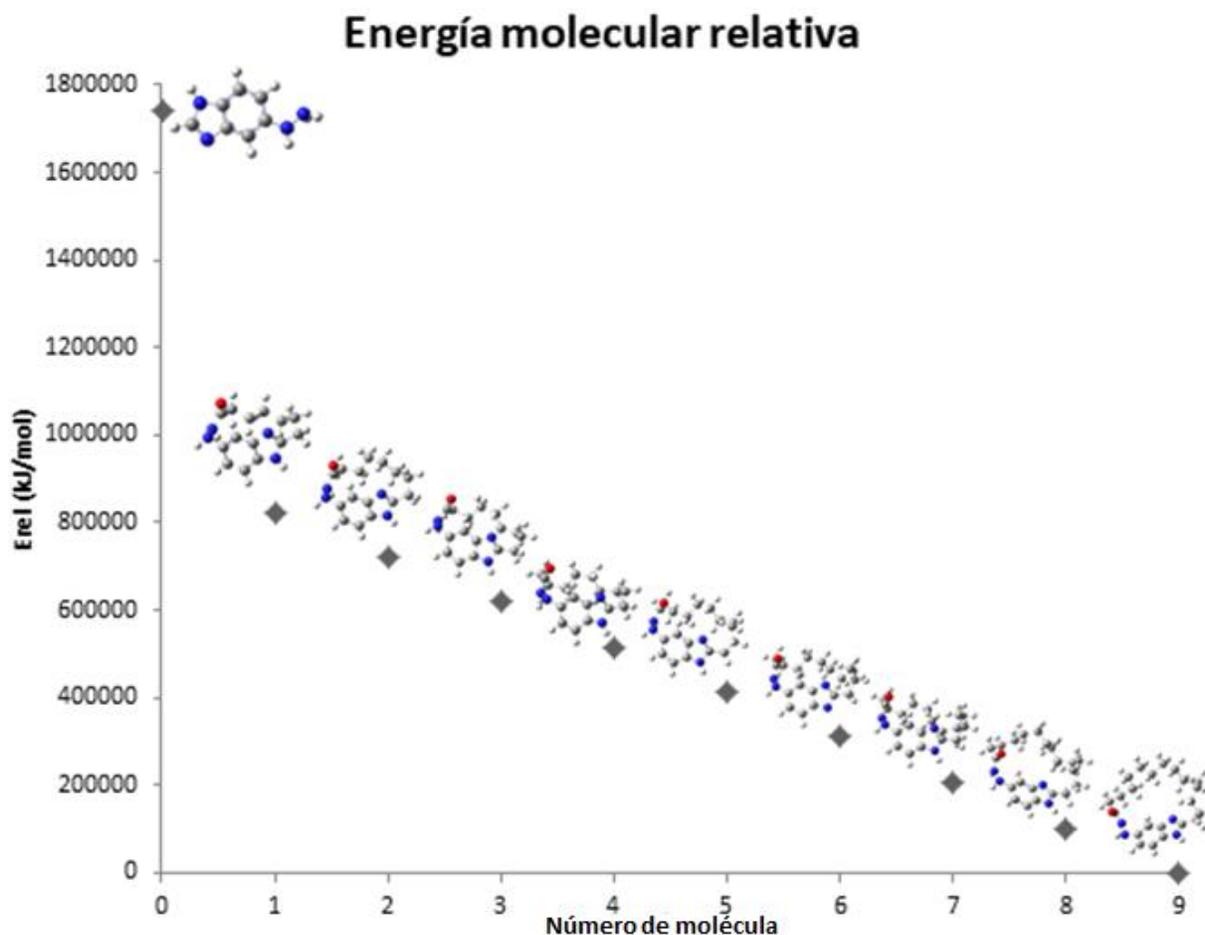
Tabla 8.1. Energías de las moléculas

Moléculas	Energía total (Hartree)	Energía Total (kJ/mol)
5-Hidrazinobenzimidazol	-490.5288079	-1287883.385
n=1	-838.5294691	-2201559.121
n=2	-877.8460617	-2304784.835
n=3	-917.169566	-2408028.696
n=4	-956.4893861	-2511262.883
n=5	-995.799895	-2614472.624
n=6	-1035.113212	-2717689.739
n=7	-1074.422786	-2820897.026
n=8	-1113.745763	-2924139.502
n=9	-1153.068631	-3027381.691

Para evaluar la parte energética se consideran las energías relativas en kJ/mol, mostradas en la Tabla 8.2 y tomando los resultados de la Tabla 8.1 se grafica en función del crecimiento de la cadena.

Tabla 8.2. Energías relativas de las moléculas

Moléculas	Energía relativa (kJ/mol)
5-Hidrazinobenzimidazol	1739498.306
n=1	825822.57
n=2	722596.856
n=3	619352.995
n=4	516118.808
n=5	412909.067
n=6	309691.952
n=7	206484.665
n=8	103242.189
n=9	0



Gráfica 8.1. Energía relativa en función de la molécula.

Como se puede observar en la Gráfica 8.1 la energía relativa de las moléculas va decreciendo con respecto al aumento de la cadena de metilenos.

8.1.2 Parámetros geométricos

En la parte de los parámetros geométricos se tomaron de acuerdo a las siguientes figuras.

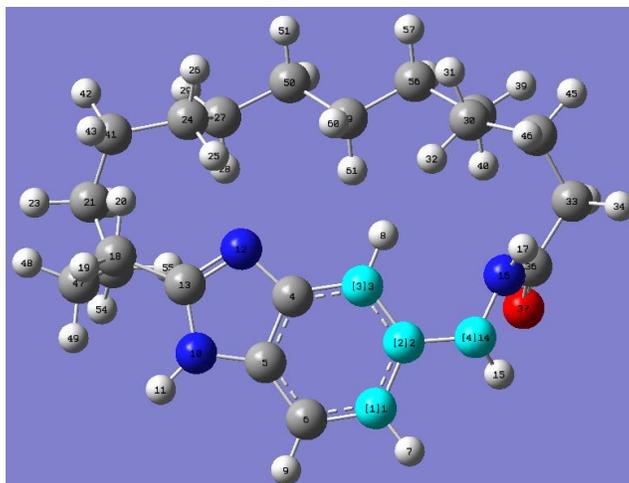


Figura 8.1. Primer ángulo diedro a evaluar $C_1-C_2-C_3-N_{14}$.

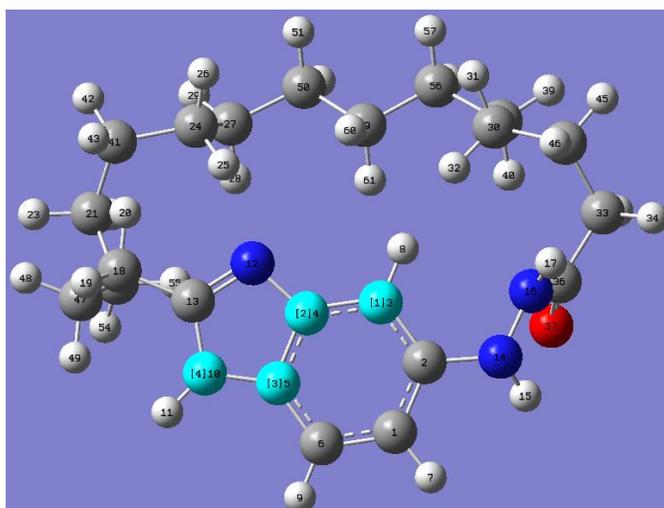


Figura 8.2. Segundo ángulo diedro a evaluar $C_3-C_4-C_5-N_{10}$.

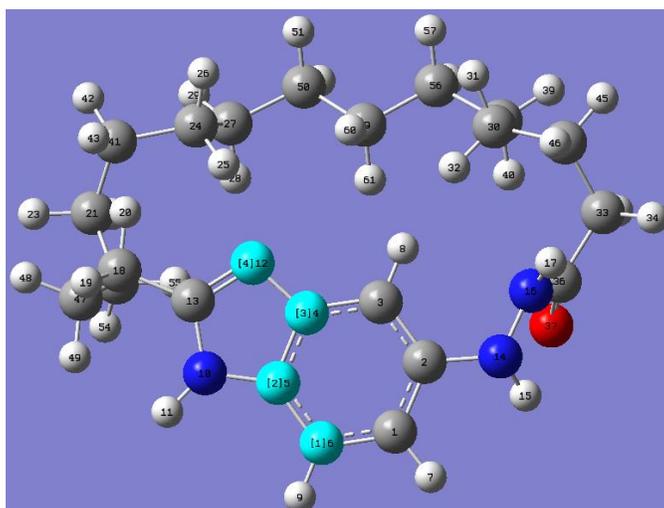


Figura 8.3. Tercer ángulo diedro a evaluar $C_6-C_5-C_4-N_{12}$.

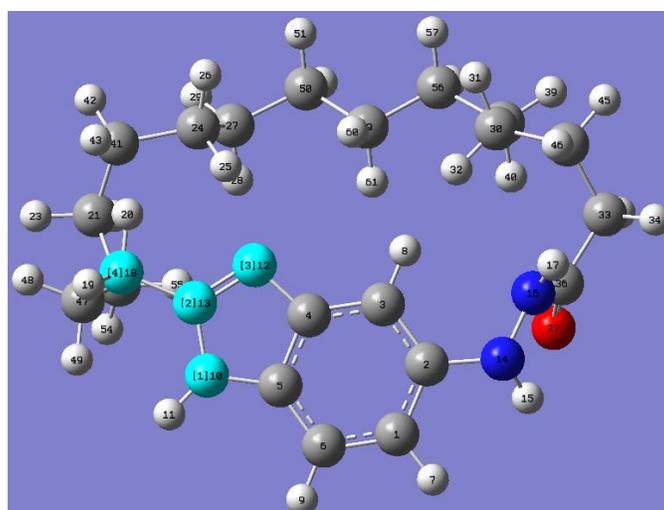


Figura 8.4. Cuarto ángulo diedro a evaluar $N_{10}-C_{13}-N_{12}-C_{18}$.

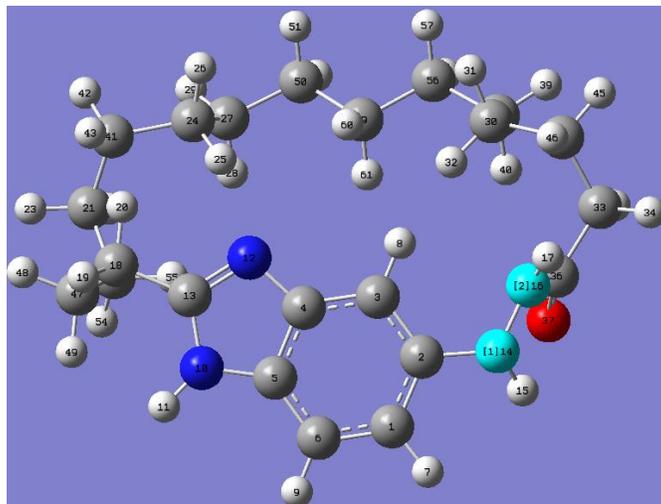


Figura 8.5. Distancia de enlace $N_{14}-N_{16}$ de la hidrazina a evaluar.

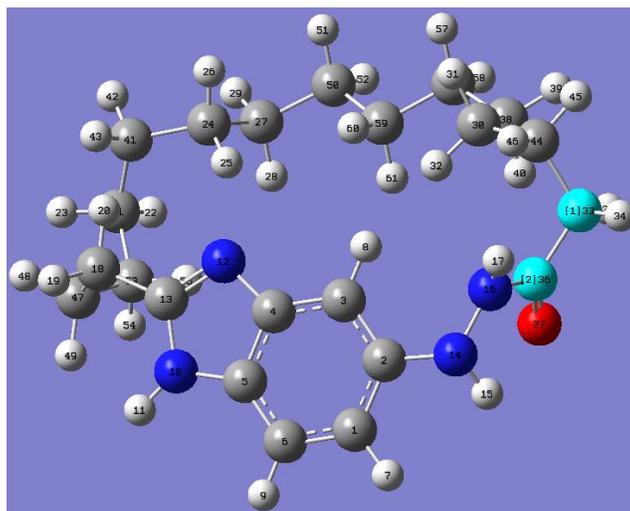


Figura 8.6. Distancia de enlace $C_{36}sp^2-C_{37}$ del carbonilo y el metileno a evaluar.

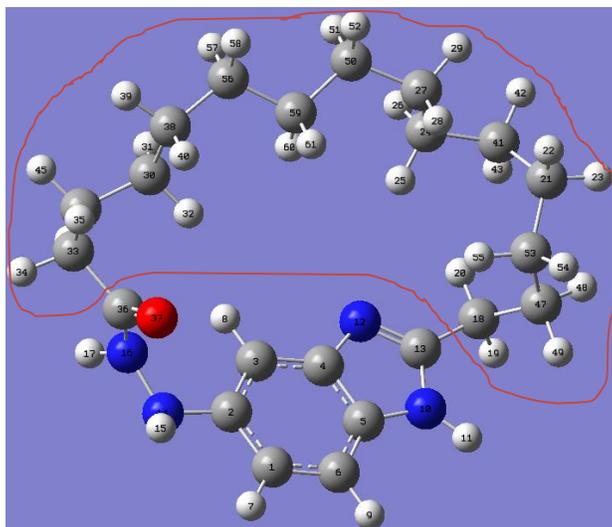


Figura 8.7. Metilenos a evaluar su distancia de enlace.

Tabla 8.3. Parámetros geométricos

Moléculas	Primer ángulo diedro	Segundo ángulo diedro	Tercer ángulo diedro	Cuarto ángulo diedro	Enlace N-N(Å)	Enlace carbonilo-metileno Csp ² -C(Å)	Promedio distancia de enlace de metilenos(Å)
5-Hidrazinobenzimidazol	176.905°	179.507°	179.361°	179.977°	1.41636	-	-
n=1	165.054°	165.41°	170.785°	164.209°	1.43178	1.53215	1.55159
n=2	167.632°	167.864°	173.749°	169.905°	1.4292	1.52926	1.550115
n=3	170.383°	172.251°	176.125°	177.05°	1.42611	1.52761	1.54568
n=4	174.371°	174.643°	176.835°	178.335°	1.41982	1.53509	1.542239
n=5	175.617°	175.555°	176.911°	173.29°	1.41658	1.5336	1.542844
n=6	179.278°	177.447°	178.724°	176.359°	1.40898	1.53463	1.542738
n=7	179.589°	177.762°	178.627°	175.067°	1.40591	1.53592	1.542929
n=8	177.369°	178.568°	179.845°	176.371°	1.37928	1.5271	1.54249
n=9	176.697°	179.776°	178.889°	179.309°	1.39862	1.52576	1.539718

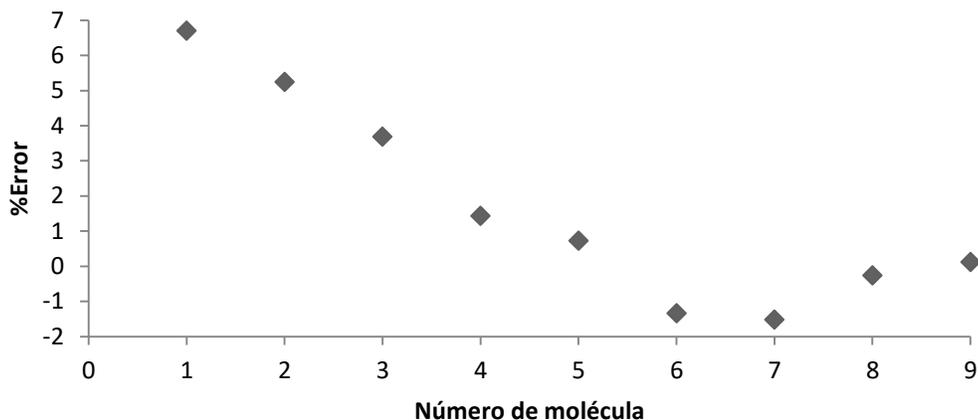
En la Tabla 8.4 se marcan las diferencias porcentuales de las moléculas de n=1 hasta n=9 respecto al 5-hidrazinobenzimidazol basándose en los resultados de la Tabla 8.3.

Tabla 8.4. Diferencias porcentuales de los ángulos diedros

Moléculas	Primer ángulo diedro	Segundo ángulo diedro	Tercer ángulo diedro	Cuarto ángulo diedro
5-Hidrazinobenzimidazol	176.905°	179.507°	179.361°	179.977°
n=1	6.699076	7.853176	4.781418	8.761119
n=2	5.241796	6.486098	3.128885	5.596271
n=3	3.686725	4.042182	1.804183	1.626319
n=4	1.432407	2.709644	1.408333	0.912339
n=5	0.728074	2.201585	1.36596	3.715475
n=6	-1.3414	1.147588	0.35515	2.010257
n=7	-1.5172	0.972107	0.409231	2.728126
n=8	-0.26229	0.523099	-0.26985	2.003589
n=9	0.117577	-0.14985	0.263156	0.371159

Estos datos se grafican y se analiza el porcentaje de diferencia de los ángulos diedros de las moléculas de n=1 hasta n=9 respecto al 5-hidrazinobenzimidazol para evaluar su tensión angular de las moléculas.

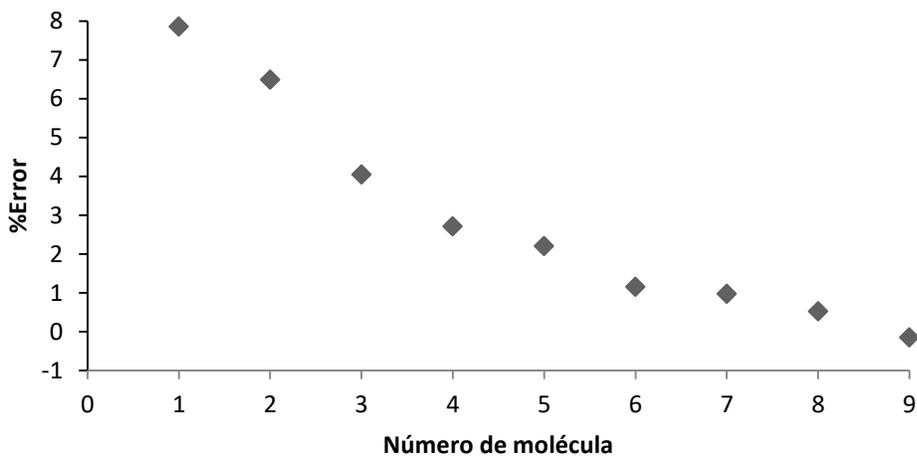
Primer ángulo diedro



Gráfica 8.2. Diferencias porcentuales en el primer ángulo diedro.

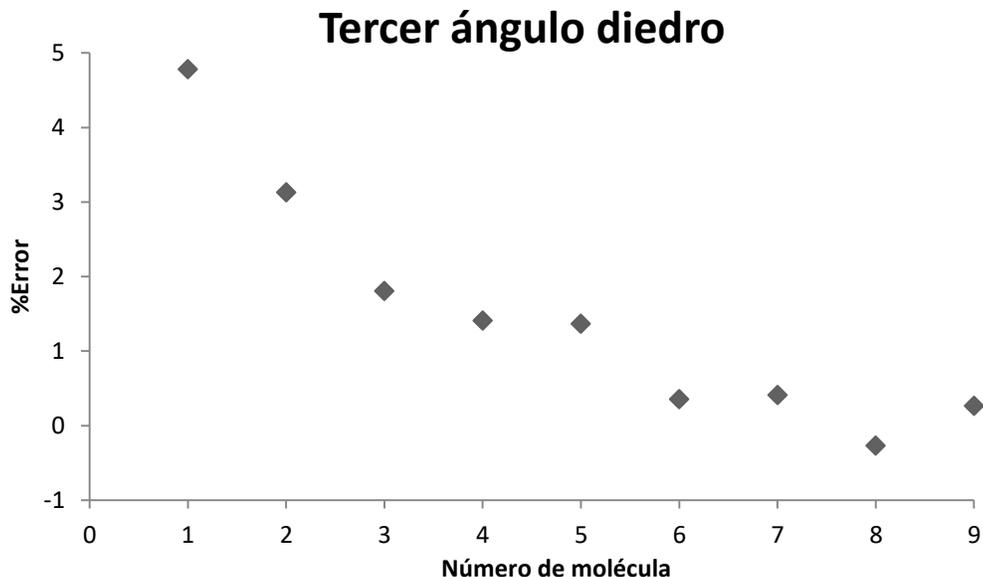
En la Gráfica 8.2 se pueden observar las diferencias porcentuales del primer ángulo diedro correspondiente a la Figura 8.1 de las moléculas $n=1$ hasta $n=9$, donde se puede analizar que la diferencia es menor entre más crece la cadena siendo $n=9$ la mínima diferencia porcentual, aunque de las moléculas $n=6$ y $n=7$ presentaron una mayor diferencia porcentual que $n=5$ que tiene un menor número de metilenos en su cadena.

Segundo ángulo diedro



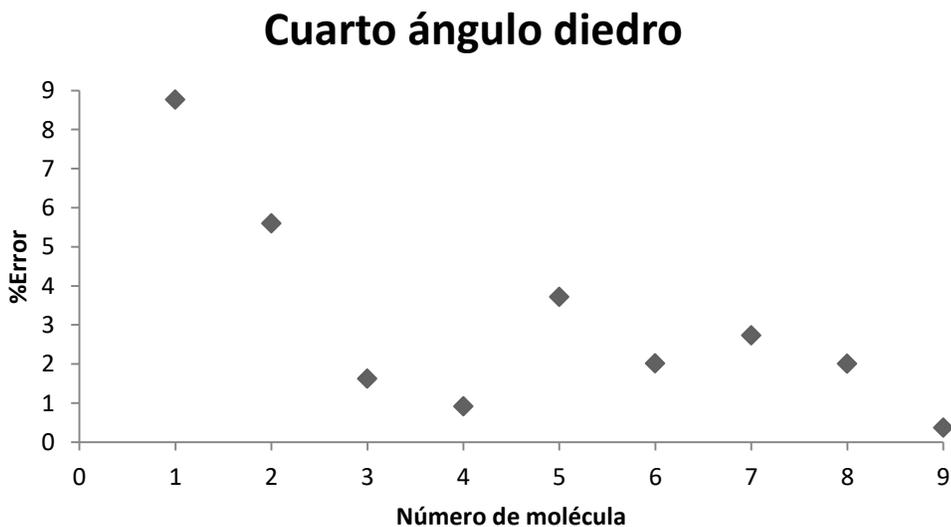
Gráfica 8.3. Diferencias porcentuales en el segundo ángulo diedro.

En la Gráfica 8.3 se pueden observar las diferencias porcentuales del segundo ángulo diedro, correspondiente a la Figura 8.2 de las moléculas $n=1$ hasta $n=9$, donde se puede analizar que las diferencias son menores entre más crece la cadena, también se puede ver que en $n=3$ baja su diferencia porcentual más drásticamente respecto a los otros, siendo $n=9$ la mínima diferencia porcentual.



Gráfica 8.4. Diferencias porcentuales en el tercer ángulo diedro.

En la Gráfica 8.4 se pueden observar las diferencias porcentuales del tercer ángulo diedro, correspondiente a la Figura 8.3 de las moléculas n=1 hasta n=9, donde se puede analizar que la diferencia porcentual es menor entre más crece la cadena, notando que a partir de n=3 se mantiene una tendencia en la diferencia, siendo n=9 la de menor diferencia porcentual.



Gráfica 8.5. Diferencias porcentuales en el cuarto ángulo diedro.

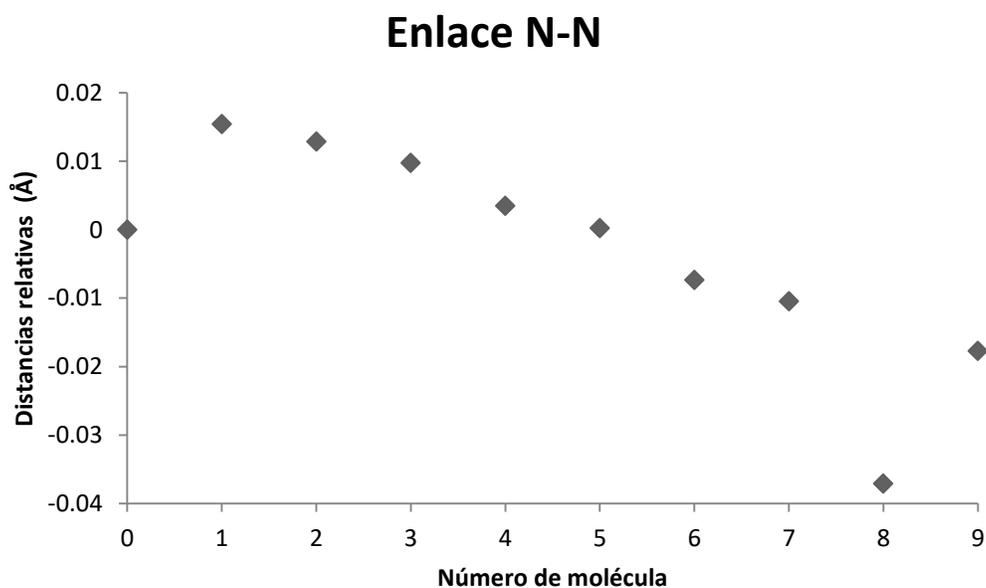
En la Gráfica 8.5 se pueden observar las diferencias porcentuales del cuarto ángulo diedro, correspondiente a la Figura 8.4 de las moléculas n=1 hasta n=9, donde se puede analizar que la diferencia porcentual es menor entre más crece la cadena siendo n=9 la menor diferencia porcentual, aunque de las moléculas n=5, n=6, n=7 y n=8 presentaron una mayor diferencia porcentual que n=3 y n=4 que tienen un menor número de metilenos en su cadena.

Ahora se analizarán otros parámetros geométricos, que son las distancias de enlace.

En la Tabla 8.5 se compara el enlace N-N de la hidrazina sacando sus longitudes de enlace relativas, de las moléculas n=1 hasta n=9 con respecto al 5-hidrazinobenzimidazol basándose en los resultados de la Tabla 8.3.

Tabla 8.5. Distancias de enlace N-N relativas

Moléculas	Enlace N-N (Å)	Distancia N-N relativa (Å)
5-Hidrazinobenzimidazol	1.41636	0
n=1	1.43178	0.01542
n=2	1.4292	0.01284
n=3	1.42611	0.00975
n=4	1.41982	0.00346
n=5	1.41658	0.00022
n=6	1.40898	-0.00738
n=7	1.40591	-0.01045
n=8	1.37928	-0.03708
n=9	1.39862	-0.01774



Gráfica 8.6. Distancias de enlace relativas de N-N de las moléculas.

En la Gráfica 8.6 se puede observar las distancias de enlace relativas N-N correspondientes a la Figura 8.5, de la molécula base que es el 5-hidrazinobenzimidazol y de las moléculas n=1 hasta n=9. Se puede analizar que ese enlace en las moléculas están unidos a un grupo carbonilo y que el enlace debe ser menor al del 5-hidrazinobenzimidazol, por lo que las moléculas de n=1 hasta n=5 están tensionadas, ya que tienen una mayor distancia incluso que la del 5-hidrazinobenzimidazol, de las moléculas de n=6 hasta n=9 estarían menos tensionadas, el n=8 tiene la menor distancia de enlace de todos, no se puede decir con

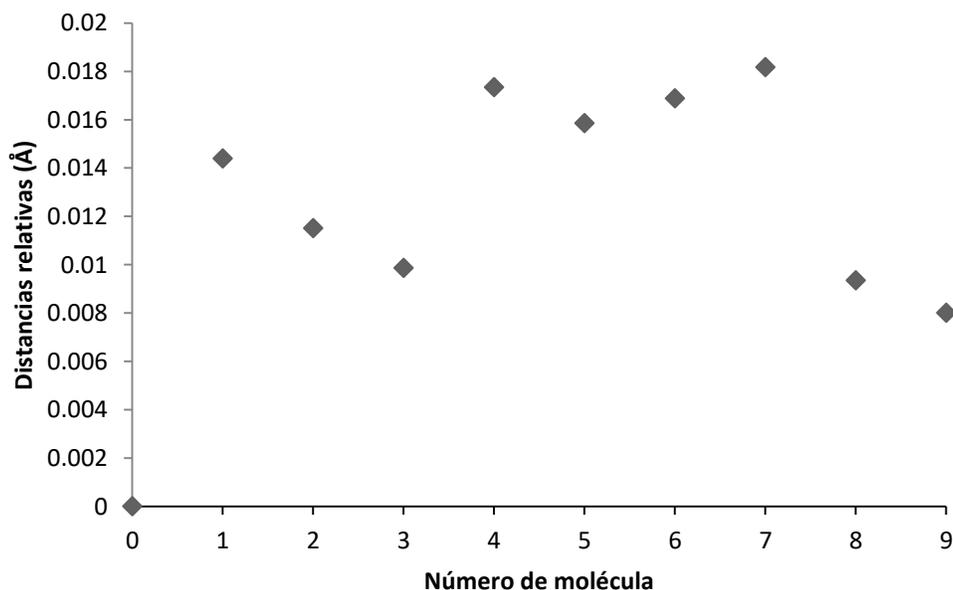
exactitud de entre n=6 hasta n=9 sería la distancia óptima, pero si se puede comentar que las moléculas menos tensionadas son de n=6 hasta n=9.

En la Tabla 8.6 se compara el enlace carbonilo-metileno $C_{sp^2}-C$ sacando sus longitudes de enlace relativas, de las moléculas n=1 hasta n=9 con respecto a la acetamida basándose en los resultados de la Tabla 8.3.

Tabla 8.6. Distancias de enlace $C_{sp^2}-C$ relativas

Moléculas	Enlace $C_{sp^2}-C$ (Å)	Distancia $C_{sp^2}-C$ relativa (Å)
Acetamida	1.51775	0
n=1	1.53215	0.0144
n=2	1.52926	0.01151
n=3	1.52761	0.00986
n=4	1.53509	0.01734
n=5	1.5336	0.01585
n=6	1.53463	0.01688
n=7	1.53592	0.01817
n=8	1.5271	0.00935
n=9	1.52576	0.00801

Enlace carbonilo-metileno $C_{sp^2}-C$



Gráfica 8.7. Distancias de enlace relativas de carbonilo-metileno $C_{sp^2}-C$ de las moléculas.

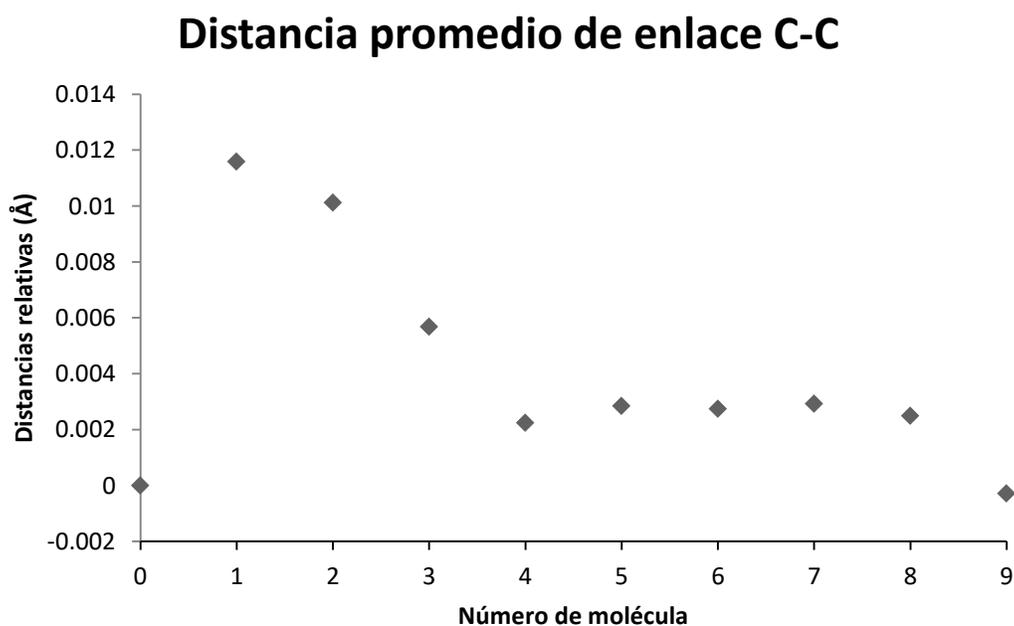
En la Gráfica 8.7 se observa que las distancias de enlace relativas $C_{sp^2}-C$ correspondientes a la Figura 8.6, de las moléculas n=1 hasta n=9 respecto a la acetamida, por lo que se puede analizar que ese enlace en las moléculas están unidos a un grupo hidrazino, que a diferencia de la acetamida tiene un grupo amino, que

por efecto inductivo I⁺ del grupo hidrazino tendrá una distancia de enlace mayor que la acetamida, por lo cual las moléculas de n=1 hasta n=9 tienen mayor distancia. Por la tendencia que marca la gráfica, exceptuando las moléculas de n=4 a n=7, es de disminución de la distancia de enlace, por lo que las moléculas menos tensionadas por este tipo de enlace serían las moléculas n=3, n=8 y n=9.

En la Tabla 8.7 se compara el promedio de distancia de enlace C-C de la cadena que macrocicla al 5-hidrazinobenzimidazol con la distancia promedio de enlace covalente C-C, de las moléculas n=1 hasta n=9 con respecto a la acetamida, basándose en los resultados de la Tabla 8.3.

Tabla 8.7. Distancias de enlace C-C relativas

Moléculas	Promedio de enlace C-C (Å)	Distancia C-C relativa (Å)
Enlace C-C	1.54	0
n=1	1.55159	0.01159
n=2	1.550115	0.010115
n=3	1.54568	0.00568
n=4	1.542239	0.002239
n=5	1.542844	0.002844
n=6	1.542738	0.002738
n=7	1.542929	0.002929
n=8	1.54249	0.00249
n=9	1.539718	-0.00028



Gráfica 8.8. Distancias de enlace promedio relativas C-C de las moléculas.

En la Gráfica 8.8 se puede observar las distancias de enlace promedio C-C correspondientes a la Figura 8.7, de las moléculas n=1 hasta n=9 respecto a la distancia C-C de un enlace covalente y se puede analizar

que el promedio va bajando conforme aumenta los metilenos dentro del macrociclo, siendo n=1 y n=2 los más altos, n=3 baja considerablemente, pero queda arriba respecto a los siguientes n=4 a n=8, que tienen valores muy similares, y por último n=9 tiene el valor más cercano al valor del enlace C-C, siendo éste el menos tensionado.

Por último, para generar un criterio, se pondrá en una tabla las diferencias porcentuales de todos los parámetros geométricos, esto con el fin de obtener tanto el promedio y como la desviación estándar de las diferencias porcentuales.

Tabla 8.7. Diferencias porcentuales de los parámetros geométricos

Moléculas	Primer ángulo diedro	Segundo ángulo diedro	Tercer ángulo diedro	Cuarto ángulo diedro	Enlace N-N(Å)	Enlace carbonilo-metileno Csp ² -C(Å)	Promedio longitud de enlace de metilenos(Å)	Promedio porcentajes de error	Desviación estándar
n=1	6.699076	7.853176	4.781418	8.761119	1.088706	0.948773	0.752597	4.412124	3.219431
n=2	5.241796	6.486098	3.128885	5.596271	0.906549	0.758359	0.656818	3.25354	2.341665
n=3	3.686725	4.042182	1.804183	1.626319	0.688384	0.649646	0.368831	1.838039	1.373963
n=4	1.432407	2.709644	1.408333	0.912339	0.244288	1.142481	0.14539	1.142126	0.798627
n=5	0.728074	2.201585	1.36596	3.715475	0.015533	1.044309	0.184675	1.32223	1.191311
n=6	-1.3414	1.147588	0.35515	2.010257	-0.52105	1.112173	0.177792	0.420072	1.04118
n=7	-1.5172	0.972107	0.409231	2.728126	-0.73781	1.197167	0.190195	0.463117	1.274443
n=8	-0.26229	0.523099	-0.26985	2.003589	-2.61798	0.616043	0.161688	0.022043	1.292046
n=9	0.117577	-0.14985	0.263156	0.371159	-1.25251	0.527755	-0.01831	-0.02015	0.546166

Como se observa en la Tabla 8.7, se puede destacar que en el promedio y la desviación estándar, que de n=3 a n=9 son los datos con menor valor, esto sumado a los análisis de cada parámetro geométrico, se genera el criterio que a partir de la molécula de n=3 es considerable hacer la síntesis experimental del macrociclo.

8.1.3 Modos vibracionales

Para la parte de los modos vibracionales de las moléculas, primero se comparará el espectro IR experimental de benzimidazol Figura 8.8 con el espectro IR simulado del 5-hidrazinobenzimidazol Figura 8.9, esto con el fin de obtener un factor de corrección que se pueda emplear a los espectros IR simulados y pueda compararse posteriormente con los espectros IR experimentales. A continuación se presentan los siguientes espectros IR y sus tablas de frecuencias.

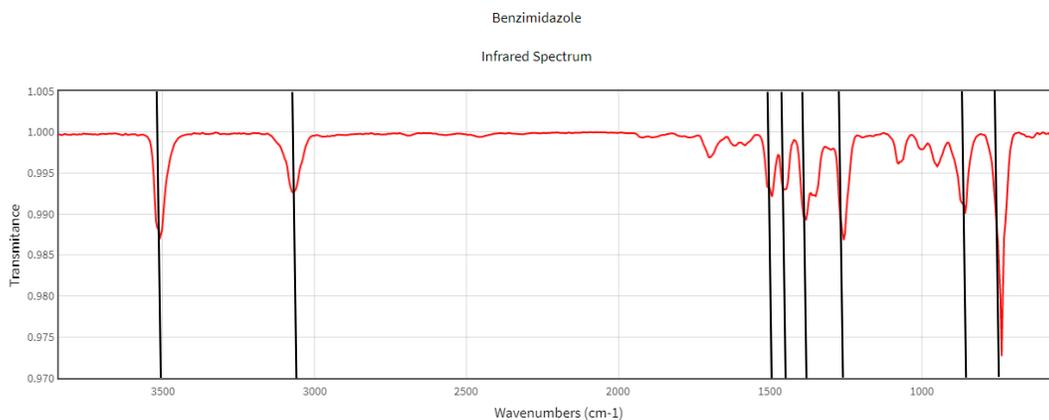


Figura 8.8. Espectro IR experimental del benzimidazol.⁵¹

(Las líneas de color negro, son tomadas como las frecuencias experimentales).

Tabla 8.8. Frecuencias vibracionales del benzimidazol

Frecuencias	Experimental (cm ⁻¹)	Modo vibracional
v1	740	Flexión fuera del plano N-H
v2	855	Aleteo Csp ² -H
v3	1255	Balanceo N-H;Csp ² -H
v4	1380	Tijereteo N-H;Csp ² -H
v5	1450	Balanceo N-H
v6	1495	Balanceo Csp ² -H
v7	3070	Estiramiento Csp ² -H
v8	3510	Estiramiento N-H

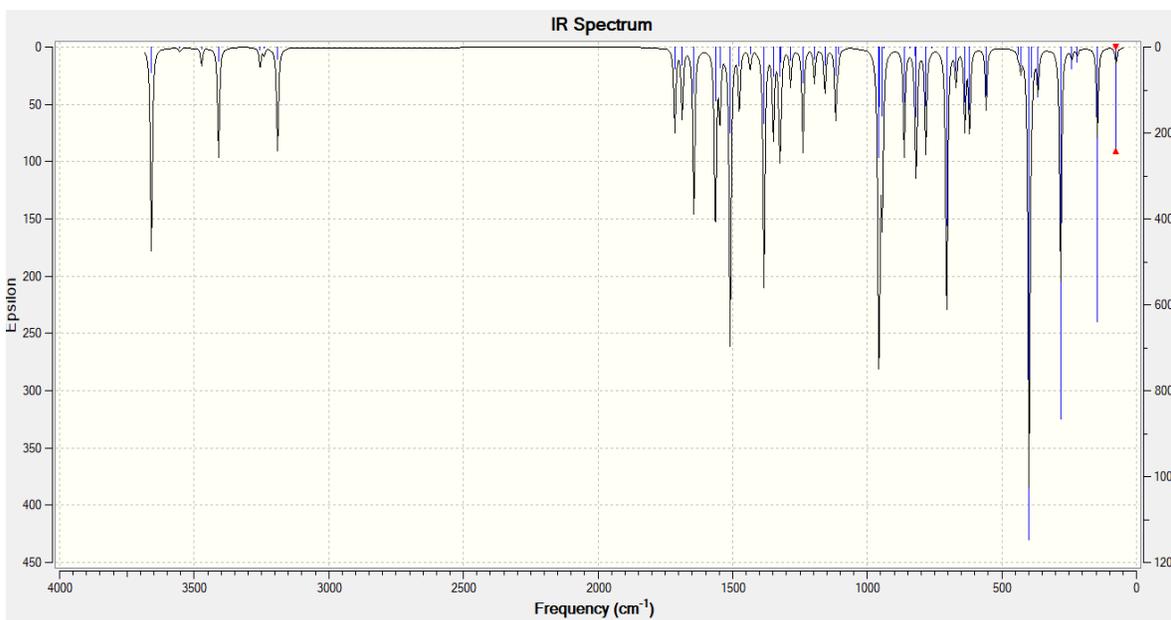


Figura 8.9. Espectro IR teórico del 5-hidrazinobenzimidazol.

Tabla 8.9. Frecuencias vibracionales del 5-hidrazinobenzimidazol

Frecuencias	Teórico (cm ⁻¹)	Modo vibracional
v1	398	Flexión fuera del plano N-H benzimidazol
v2	704	Flexión fuera del plano N-H hidrazina
v3	957	Aleteo N-H hidrazina
v4	1383	Tijereteo N-H;Csp ² -H
v5	1508	Balanceo N-H;Csp ² -H
v6	3189	Estiramiento asimétrico Csp ² -H
v7	3409	Estiramiento simétrico N-H hidrazina
v8	3658	Estiramiento N-H benzimidazol

Se comparan las frecuencias de los modos vibracionales de las moléculas antes mencionadas, que están en la Tabla 8.8 y la Tabla 8.9, con ayuda de los espectros IR experimental del benzimidazol, Figura 8.8, y el teórico del 5-hidrazinobenzimidazol, Figura 8.9, para sacar un factor de corrección para aplicar a las demás moléculas.

Tabla 8.10. Comparación de las frecuencias vibracionales

Modo vibracional	Experimental (cm ⁻¹)	Teórico (cm ⁻¹)	Proporción
Tijereteo N-H;Csp ² -H	1318	1383	0.953
Balanceo N-H; Csp ² -H	1472	1508	0.976
Estiramiento Csp ² -H	3070	3189	0.963
Estiramiento N-H	3510	3658	0.960

Como se puede observar en la Tabla 8.10, la proporción entre las frecuencias experimentales y las teóricas son muy parecidas, por lo que haciendo un promedio, se podría sacar un factor de corrección el cual sería de 0.963 que se aplicará posteriormente a las frecuencias de los modos vibracionales de las moléculas de los intermediarios sintéticos y la molécula 1¹H-benzimidazolaciclofano.

8.1.4 Reactividad química

Para esta sección se analizan las cargas de Hirshfeld y su distribución de carga con el PEM de los sustratos e intermediarios sintéticos, previos a la obtención de la molécula 1¹H-benzimidazolaciclofano, para evaluar y confirmar sus características de reactividad química.

Primero se presentará el PEM de la 5-fluor-2-nitroanilina en la Figura 8.10 y posteriormente sus cargas de Hirshfeld, de los átomos de interés, en la Tabla 8.11.

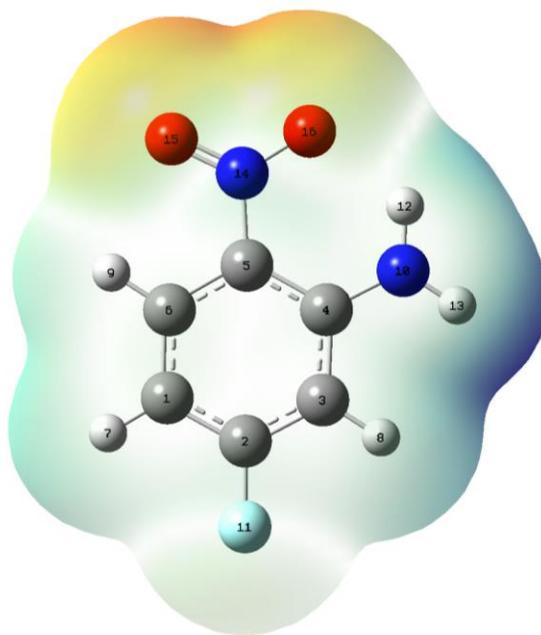


Figura 8.10. PEM y numeración de la 5-fluor-2-nitroanilina.

Tabla 8.11. Cargas de interés de la 5-fluor-2-nitroanilina.

Átomo	Carga
C1	-0.059901
C2	0.102462
C3	-0.061797
C4	0.069657
C5	0.018302
C6	0.024843
F11	-0.078099

Como se puede apreciar en el PEM, la molécula no tiene tanta densidad electrónica sobre el anillo aromático, debido al grupo nitro que retira dicha densidad electrónica, dejando varios sitios con poca densidad de electrones.

Se toman en cuenta solo las cargas de los átomos de carbono, ya que aquí se analiza la posición más lábil para una reacción de S_NAr , las posiciones con mayor carga positiva son el C2, C4, C5 y el C6, esto debido a que están en posiciones *orto* (C4 y C6) y *para* (C2) respecto al grupo nitro, y el C5 por estar unido directamente al grupo nitro, pero, al ver que el átomo de C2 es el que tiene la carga positiva mayor respecto a las otras posiciones, se debe a que, aparte de estar en la posición *para* respecto al grupo nitro, también está enlazado al flúor (F11), un átomo con mucha electronegatividad, que le quita densidad electrónica, por lo que se entiende que es el átomo más reactivo para una reacción de S_NAr .

Se presenta el PEM de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina en la Figura 8.11 y posteriormente sus cargas de Hirshfeld, de los átomos de interés, en la Tabla 8.12.

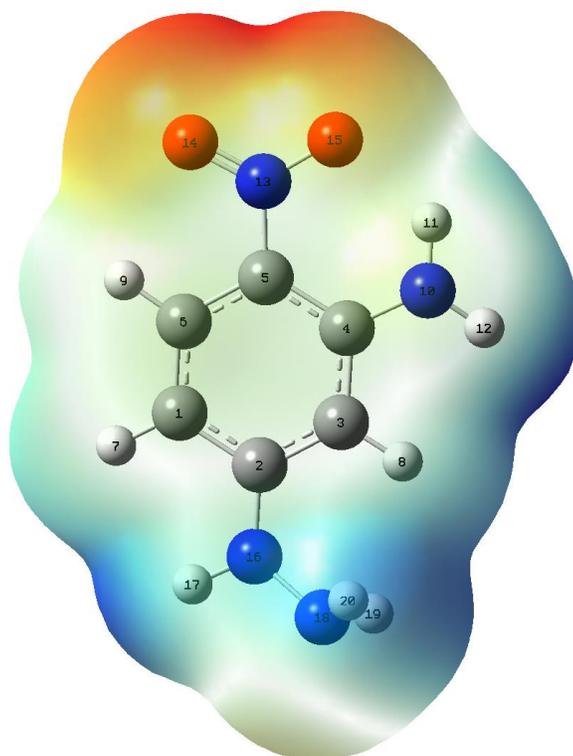


Figura 8.11. PEM y numeración de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

Tabla 8.12. Cargas de interés de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

Átomo	Carga
C2	0.066198
C4	0.067582
H11	0.092468
H12	0.124109
N10	-0.039020
N16	-0.153654
N18	-0.212372

Como se puede apreciar en el PEM, la molécula tiene varias locaciones con baja densidad electrónica, esto debido a los hidrógenos unidos a los nitrógenos, pero se toman en cuenta solo las cargas de los átomos de C2 y C4, ya que son los que están unidos a los posibles nucleófilos, y tienen carga positiva, por lo que, por su electronegatividad, afecta a los nitrógenos unidos a estos átomos. Para los átomos H11 y H12 se aprecia una diferencia entre sus cargas, esto puede ser a que un H11 está teniendo una interacción con el oxígeno del grupo nitro, por lo que su carga es menor. Por último, se tiene la carga de los átomos N10, N16 y N18, siendo éstos los posibles nucleófilos. Como se aprecia, el N18 tiene la mayor carga negativa, así que se considera como el nitrógeno más nucleofílico, por lo que es sobre este átomo en donde preferentemente se lleve a cabo una condensación con un grupo carboxílico del ácido sebácico, ya que los otros nitrógenos (N10 y N16) tienen menor carga negativa, además de que su par electrónico está comprometido por la resonancia con el anillo aromático.

A continuación se presentará el PEM del ácido 10-(2-(3-amino-4- nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico en la Figura 8.12 y posteriormente sus cargas de Hirshfeld, de los átomos de interés, en la Tabla 8.13.

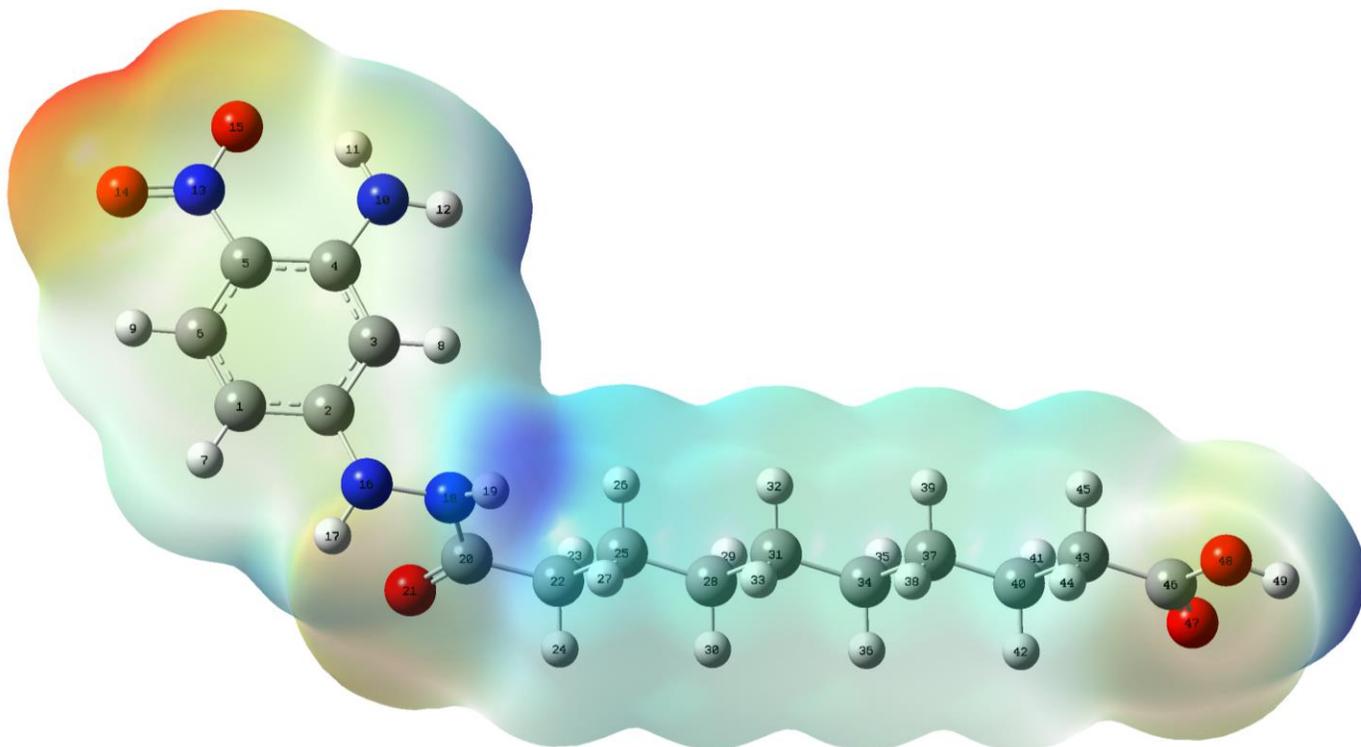


Figura 8.12. PEM y numeración del ácido 10-(2-(3-amino-4- nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

Tabla 8.13. Cargas de interés del ácido 10-(2-(3-amino-4- nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

Átomo	Carga
N10	-0.034700
N16	-0.015305
N18	-0.001406
C20	0.202887
C46	0.231019

Como se puede apreciar en el PEM, la molécula tiene una densidad electrónica uniformemente distribuida en la parte alifática, con varias locaciones con baja densidad electrónica debido a los grupos funcionales que contiene.

Para los átomos de N10, N16 y N18, se puede apreciar que no varía mucho su carga respecto a la estructura anterior, a excepción del N18 que disminuyó por estar unido a un grupo carbonilo, por lo que, a menos que se reduzca el grupo nitro, los nitrógenos no pueden actuar como buenos nucleófilos. Los átomos C20 y C46, que son los carbonos carbonílicos de la estructura, el C20 tiene efecto de resonancia con el N18, por lo tanto tiene una menor carga positiva, entonces el C46, al tener la mayor carga positiva, es el carbono más electrofílico.

8.2 Sección de química orgánica

En la Tabla 8.14 se recopilan todos los datos de los productos obtenidos de los pasos sintéticos de la ruta sintética planteada.

Tabla 8.14. Resultados de los productos obtenidos.

Reacción	Estructura del producto	Cantidad de productos	Aspecto	Rendimiento	Punto de fusión	Tiempo de reacción
S _N Ar	<p>7.3</p>	1	Sólido amarillo opaco	51.78%	108-110°C	6 horas
Condensación de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina con el ácido sebácico	<p>7.4</p>	1	Sólido amarillo claro	59.31%	118-119°C	2 horas
Macro ciclización reductiva utilizando Zn	<p>7.5</p>	4	Aceites verdes-amarillos	1. 5.39% 2. 8.32% 3. 4.45% 4. 2.54% Total= 20.7%	-	58 horas
Macro ciclización reductiva utilizando Fe	<p>7.5</p>	3	Aceites morados-rojos (fluorescentes)	1. 7.33% 2. 1.57% 3. 1.40% Total= 10.3%	-	58 horas

Para la reacción de S_NAr se obtuvo un único producto con una buena eficiencia para el tipo de reacción que es la S_NAr.

Para la reacción de condensación también se obtuvo un solo producto dando un buen rendimiento en poco tiempo de reacción.

Por último, la reacción de macrociclización reductiva tiene los rendimientos más bajos, esto se esperaba por el método de alta dilución, pero también se notaron diferencias al cambiar el metal como agente reductor, lo que se notó en la parte experimental, donde a diferencia del Zn, el Fe es un polvo magnético, por lo que al tener un agitador magnético, el polvo de Fe no se distribuía homogéneamente, ya que se quedaba, la mayoría, unido al agitador magnético, por lo que la superficie de reducción del Fe se disminuye, provocando así una baja en el rendimiento. Otras diferencias que se notaron fueron en los productos de reacción, en donde la reacción con Zn se obtuvieron 4 productos, mientras que la reacción con Fe dio 3 productos, además de que las características físicas de los productos difieren entre sí, dando colores verdes-amarillos con Zn y morados-rojos (fluorescentes) con Fe, siendo posible que ambos casos se haya generado un complejo del macrociclo con el metal correspondiente.

8.3 Comparación y discusión de los espectros IR obtenidos

Se comparan los espectros IR experimentales y los espectros IR teóricos de los productos de cada reacción realizada, haciendo uso del factor de corrección que se obtuvo en la sección de modos vibracionales, se comparan las frecuencias para ver qué tan similares son y si se puede confirmar que se trata del producto esperado de acuerdo a este método espectrofotométrico para su caracterización.

Así, en la Figura 8.13 se tiene el espectro IR experimental de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

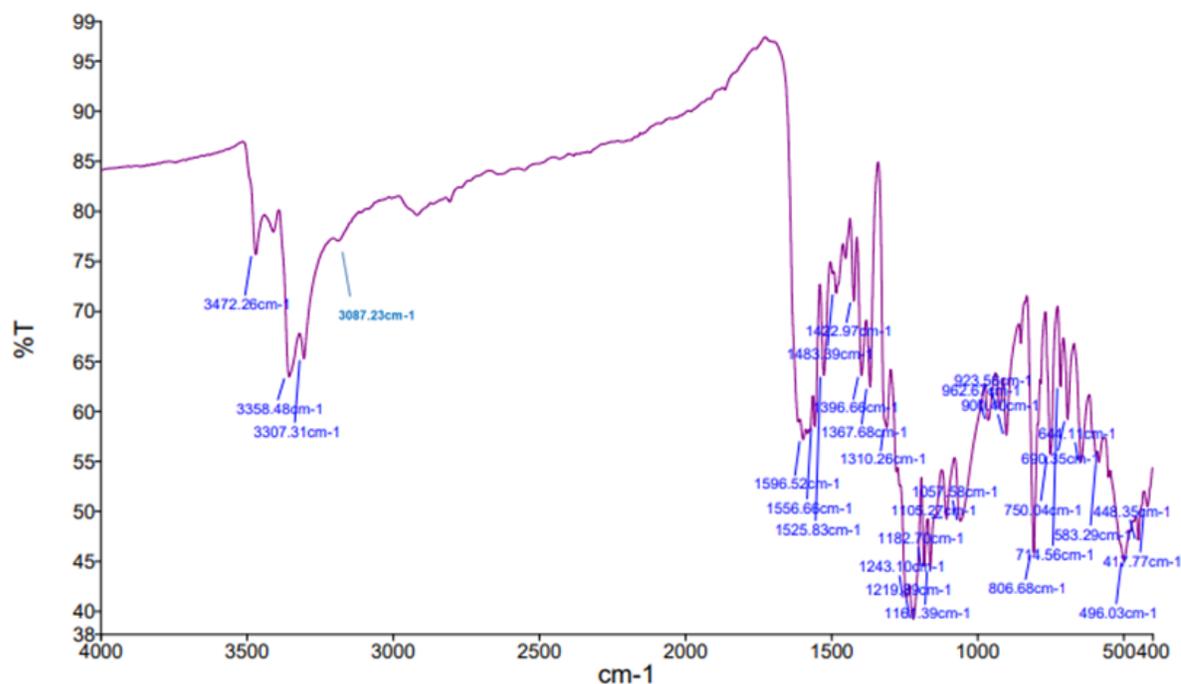


Figura 8.13. Espectro IR experimental de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

3-Amino-4-nitrofenilhidrazina.-IR-ATR vcm^{-1} (Asig): 3472.26 (N-H), 3358.48 (N-H), 3087.23 (C_{sp}²-H), 1556.66 (C=C), 1243.10 (C_{sp}²-N), 900.40 (N-H).

En la Figura 8.14 se tiene el espectro IR teórico de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina y en la Tabla 8.15 se encuentran sus frecuencias vibracionales características, las corregidas y las del espectro IR experimental para que así se puedan comparar.

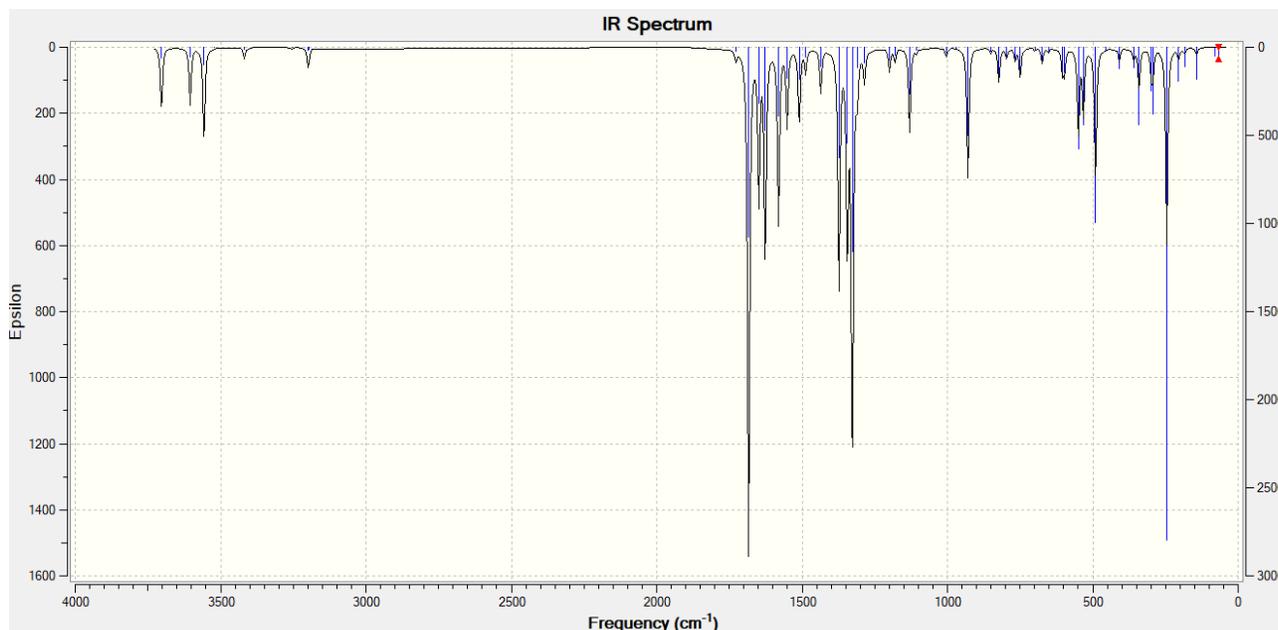


Figura 8.14. Espectro IR teórico de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

Tabla 8.15. Frecuencias vibracionales de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

Teórico (cm ⁻¹)	Corregido (cm ⁻¹)	Experimental (cm ⁻¹)	Modo vibracional
3604.6	3471.23	3472.26	Tensión N-H hidrazina
3556.83	3425.23	3358.48	Tensión N-H amino
3199.04	3080.68	3087.23	Tensión Csp ² -H
1626.72	1566.53	1556.66	Tensión C=C
1327.08	1277.98	1243.10	Tensión Csp ² -N
929.63	895.23	900.4	Aleteo N-H hidrazina

Al comparar ambos espectros, se aprecia una gran diferencia en la forma de las bandas de absorción, pero al comparar banda por banda, de las frecuencias características de los grupos funcionales (con ayuda del programa se puede visualizar el modo vibracional), con el factor de corrección aplicado a las frecuencias del IR teórico, son bastante similares, por lo que se puede pensar que efectivamente se trata de la misma molécula.

En la Figura 8.15 se tiene el espectro IR experimental del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

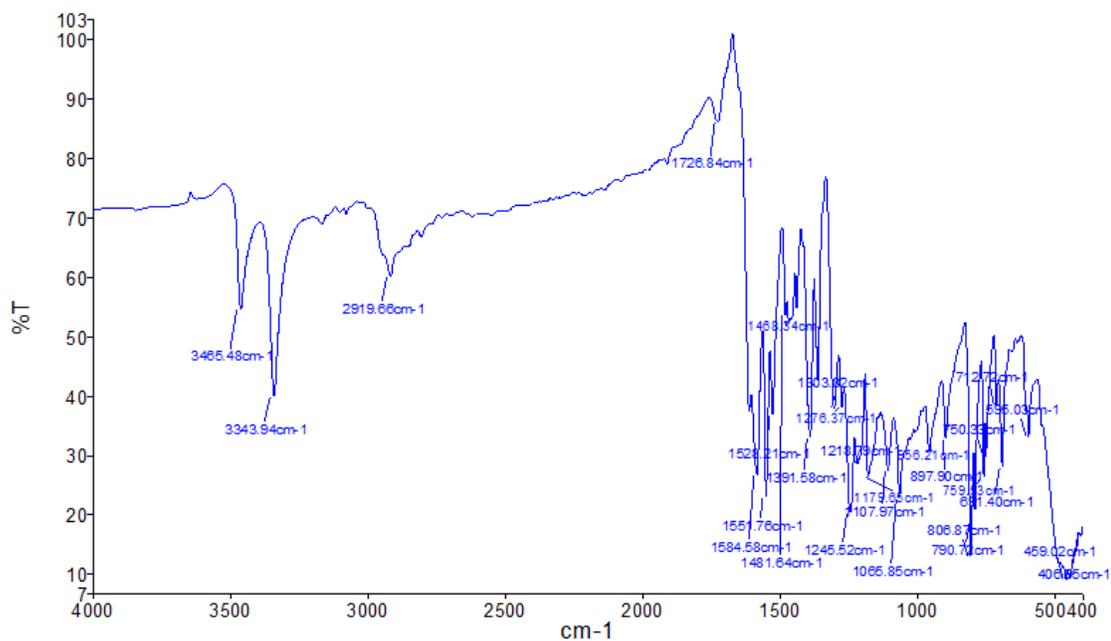


Figura 8.15. Espectro IR experimental del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

Ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.-IR-ATR vcm^{-1} (Asig): 3465.48 (N-H), 3343.94 (N-H), 3085.28 (C_{sp^2} -H), 2919.66 (C-H), 1726.84 (C=O), 1584.58 (C=C), 1245.52 (C_{sp^2} -N).

En la Figura 8.16 se tiene el espectro IR teórico del ácido 10-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico y en la Tabla 8.16 se encuentran sus frecuencias vibracionales características, las corregidas y las del espectro IR experimental para que así se puedan comparar.

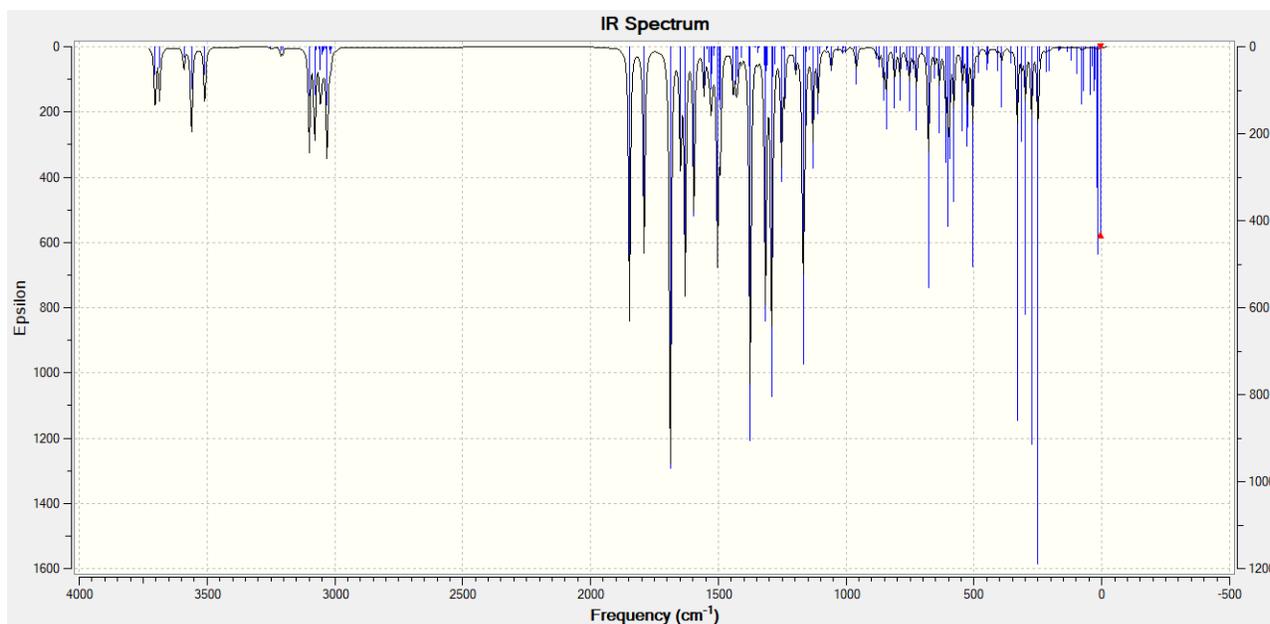


Figura 8.16. Espectro IR teórico del ácido 10-(2-(3-amino-4- nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

Tabla 8.16. Frecuencias del ácido 10-(2-(3-amino-4- nitrofenil)hidrazinil)-10-oxodecanoico.

Teórico (cm ⁻¹)	Corregido (cm ⁻¹)	Experimental (cm ⁻¹)	Modo vibracional
3590.24	3457.4	3465.48	Tensión N-H hidrazina
3508.7	3378.88	3343.94	Tensión N-H amino
3211.56	3092.73	3085.28	Tensión Csp ² -H
3030.7	2918.56	2919.66	Tensión C-H
1790.04	1723.81	1726.84	Tensión C=O
1629.76	1569.46	1584.58	Tensión C=C
1291.89	1244.09	1245.52	Tensión Csp ² -N

Al comparar ambos espectros, se aprecia una gran diferencia en la forma de las bandas de absorción, pero al comparar banda por banda, de las frecuencias características de los grupos funcionales (con ayuda del programa se puede visualizar el modo vibracional), con el factor de corrección aplicado a las frecuencias del IR teórico, son bastante similares. Si analizamos la frecuencia de 1726.84, la que corresponde a la tensión de C=O, por el intervalo en el que se encuentra, se trata del grupo carbonilo unido a la amina (se confirmó con la visualización en el programa). Las bandas de absorción correspondientes a las tensiones de O-H y C=O del carbonilo si se encuentran en el espectro IR teórico pero con muy baja intensidad, por lo que puede explicar el por qué en el espectro IR experimental no se aprecian las bandas.

En las Figuras 8.17-8.20 se tienen los espectros IR experimentales de los productos obtenidos de la macrociclización reductiva usando Zn como agente reductor, por lo que tendrán una nomenclatura de MCB-Zn-N (N=1, 2, 3 o 4).

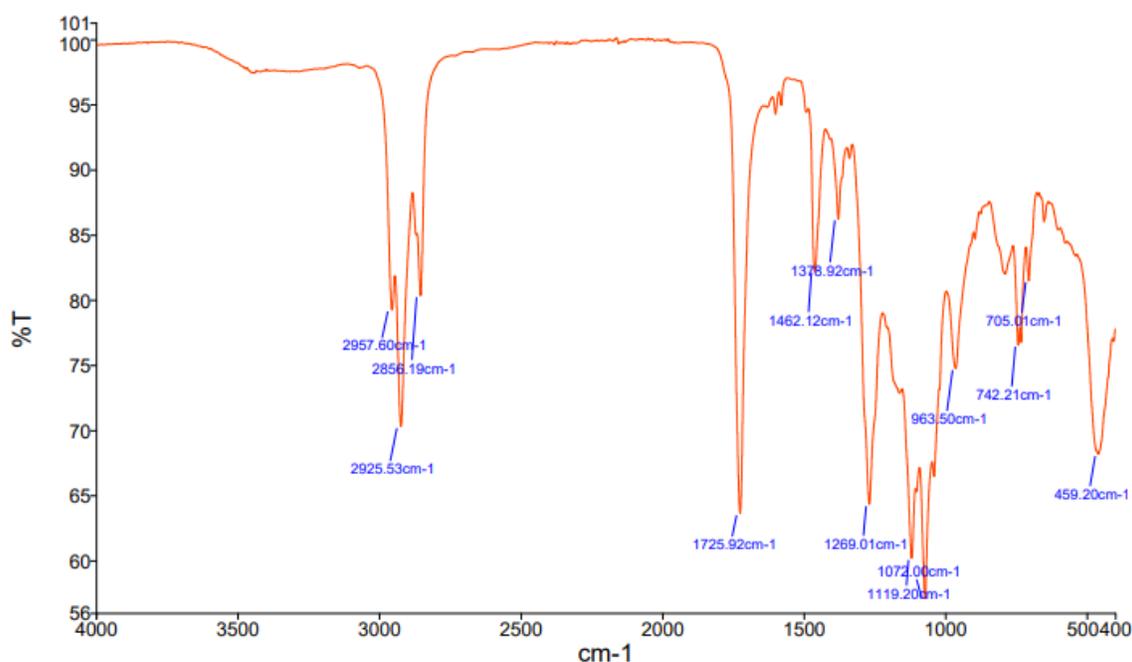


Figura 8.17. Espectro IR experimental de la MCB-Zn-1.

MCB-Zn-1.-IR-ATR vcm⁻¹(Asig): 2925.53 (C-H), 1725.92 (C=O), 1462.12 (C-H).

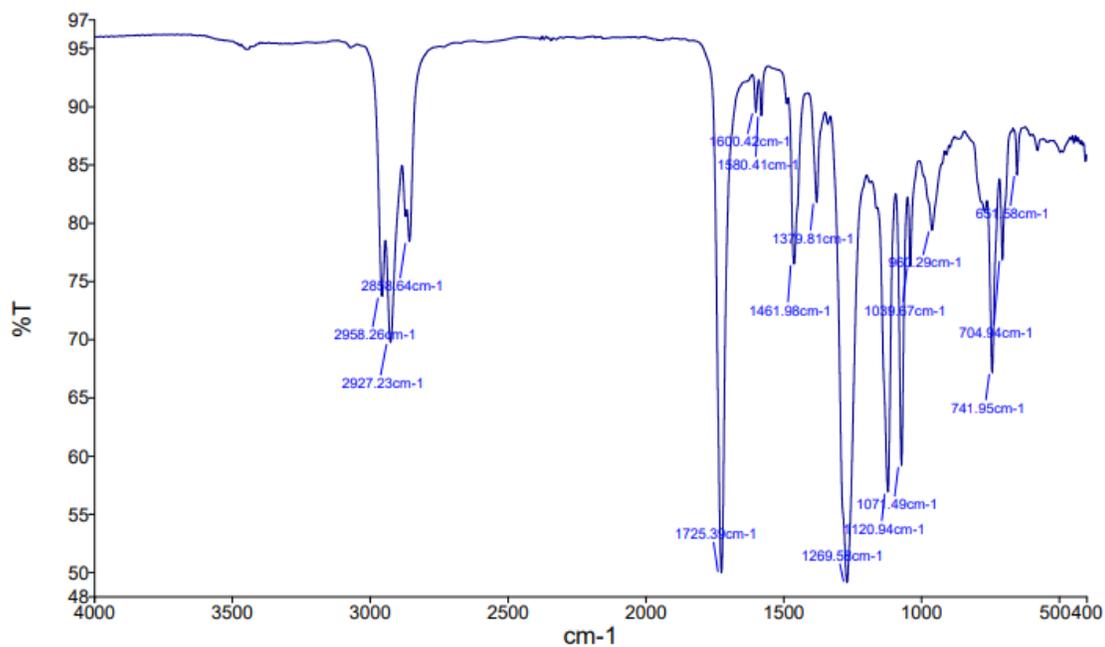


Figura 8.18. Espectro IR experimental de la MCB-Zn-2.

MCB-Zn-2.-IR-ATR vcm^{-1} (Asig): 2927.23 (C-H), 1725.39 (C=O), 1461.98 (C-H).

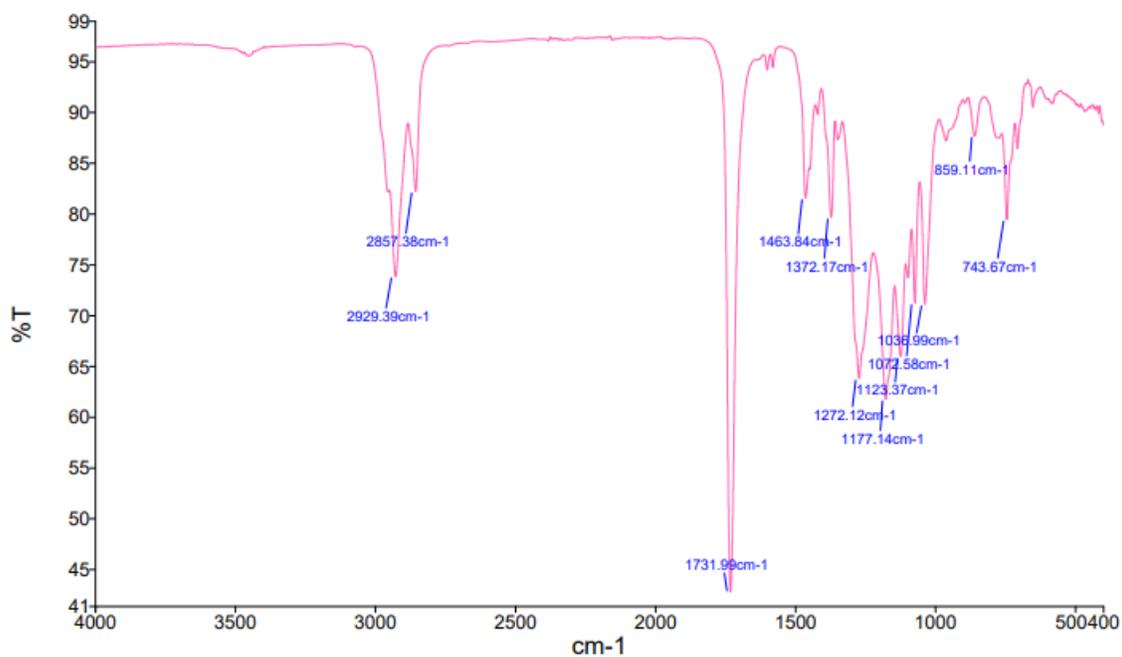


Figura 8.19. Espectro IR experimental de la MCB-Zn-3.

MCB-Zn-3.-IR-ATR vcm^{-1} (Asig): 2929.39 (C-H), 1731.99 (C=O), 1463.84 (C-H).

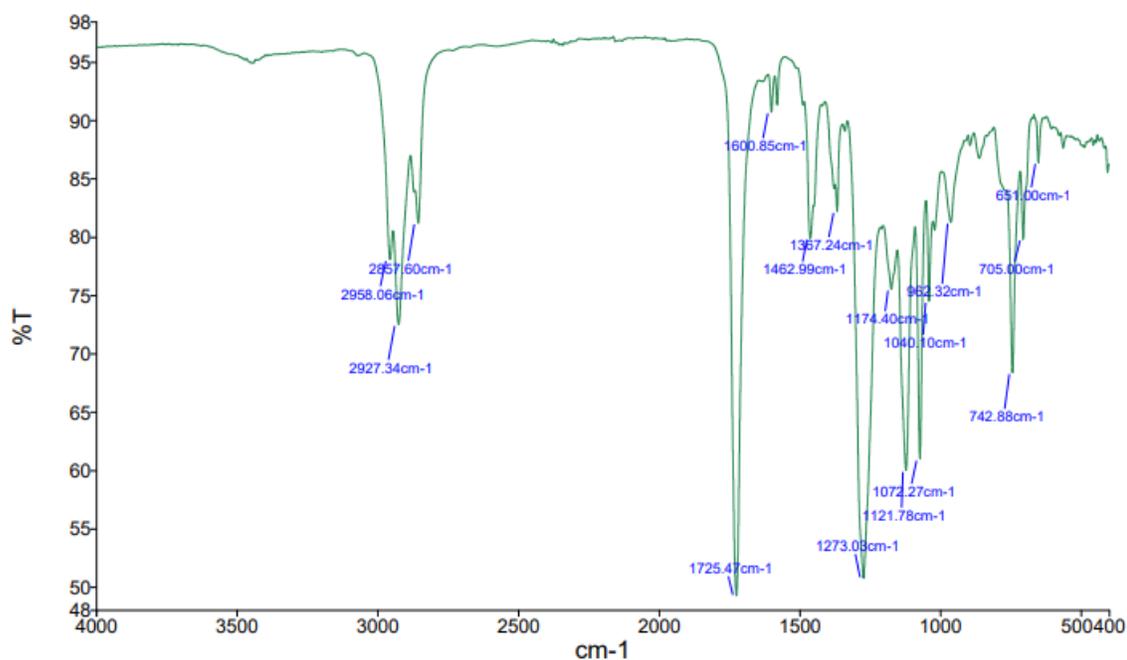


Figura 8.20. Espectro IR experimental de la MCB-Zn-4.

MCB-Zn-4.-IR-ATR vcm⁻¹(Asig): 2927.34 (C-H), 1725.47 (C=O), 1462.99 (C-H).

En la Figura 8.21 se tiene el espectro IR teórico de la ¹H-2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecapan-4-ona y en la Tabla 8.17 se encuentran sus frecuencias vibracionales características, las corregidas y las frecuencias de los espectros IR experimentales MCB-Zn-N, para que así se puedan comparar.

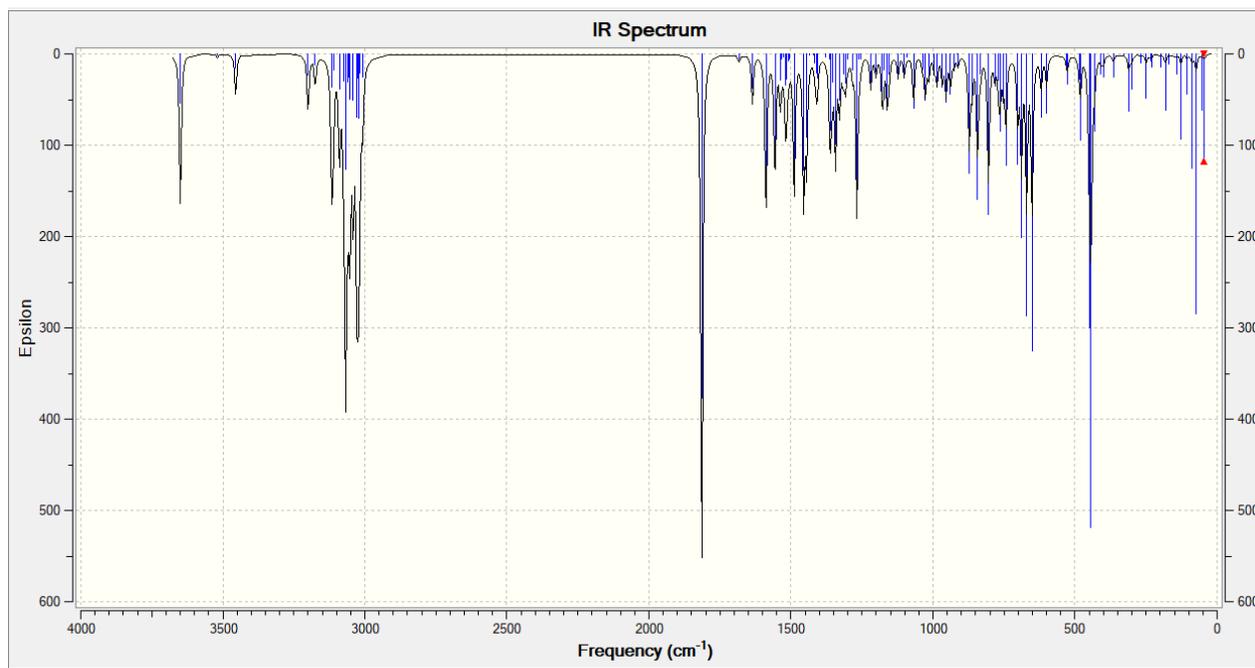


Figura 8.21. Espectro IR teórico de la ¹H-2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecapan-4-ona.

Tabla 8.17. Frecuencias vibracionales de MCB-Zn-N comparado con las frecuencias teóricas.

Teórico (cm ⁻¹)	Corregido (cm ⁻¹)	MCB-Zn-1 (cm ⁻¹)	MCB-Zn-2 (cm ⁻¹)	MCB-Zn-3 (cm ⁻¹)	MCB-Zn-4 (cm ⁻¹)	Modo vibracional
3040.87	2928.36	2925.53	2927.23	2929.39	2927.34	Tensión C-H
1813.79	1746.68	1725.92	1725.39	1731.99	1725.47	Tensión C=O
1519.64	1463.41	1462.12	1461.98	1463.84	1462.99	Tijereteo C-H

Al comparar los espectros IR experimentales con el espectro IR teórico, se aprecia una gran similitud entre ellos, incluso al comparar banda por banda, de las frecuencias características de los grupos funcionales (con ayuda del programa se puede visualizar el modo vibracional), con el factor de corrección aplicado a las frecuencias del IR teórico, son bastante similares. Las bandas de absorción correspondientes a las tensiones de N-H y C_{sp}²-H se encuentran en el espectro IR teórico, pero con muy baja intensidad en los espectros IR experimentales, esto puede ser, como ya se había mencionado antes, que el Zn formó un complejo con el macrociclo coordinándose con los nitrógenos (como normalmente se coordina el Zn), por lo que explicaría la baja intensidad de las bandas de absorción de las frecuencias de N-H.

En las Figuras 8.22-8.24 se tienen los espectros IR experimentales de los productos obtenidos de la macrociclización reductiva usando Fe como agente reductor, por lo que tendrán una nomenclatura de MCB-Fe-N (N=1, 2 o 3).

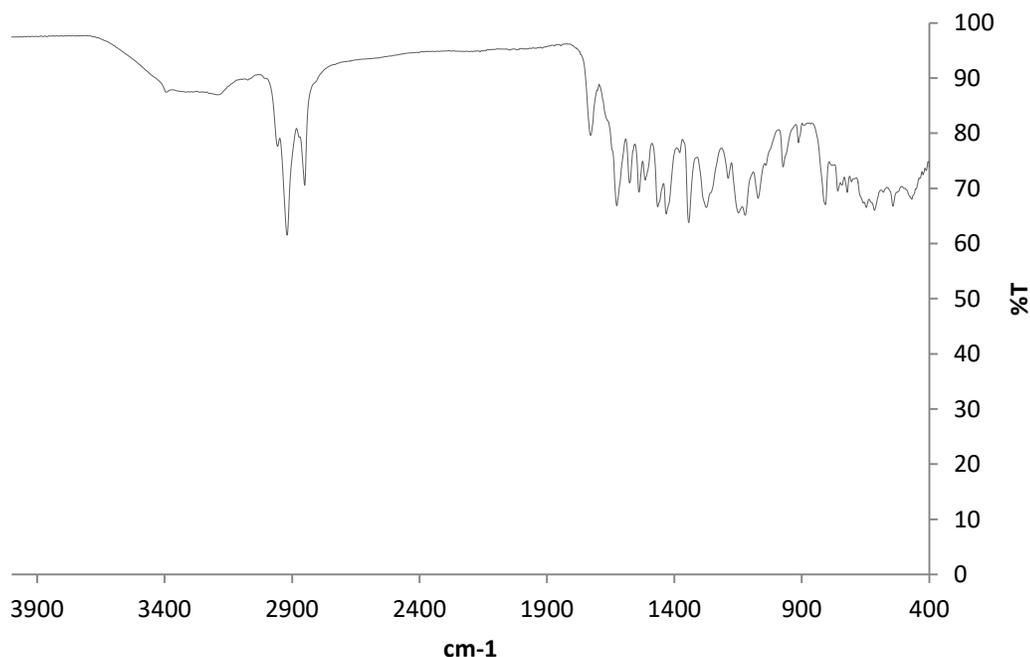


Figura 8.22. Espectro IR experimental de la MCB-Fe-1.

MCB-Fe-1.-IR-ATR vcm⁻¹(Asig): 3394 (N-H), 3074 (C_{sp}²-H), 2957 (C-H), 1728 (C=O), 1465 (C-H).

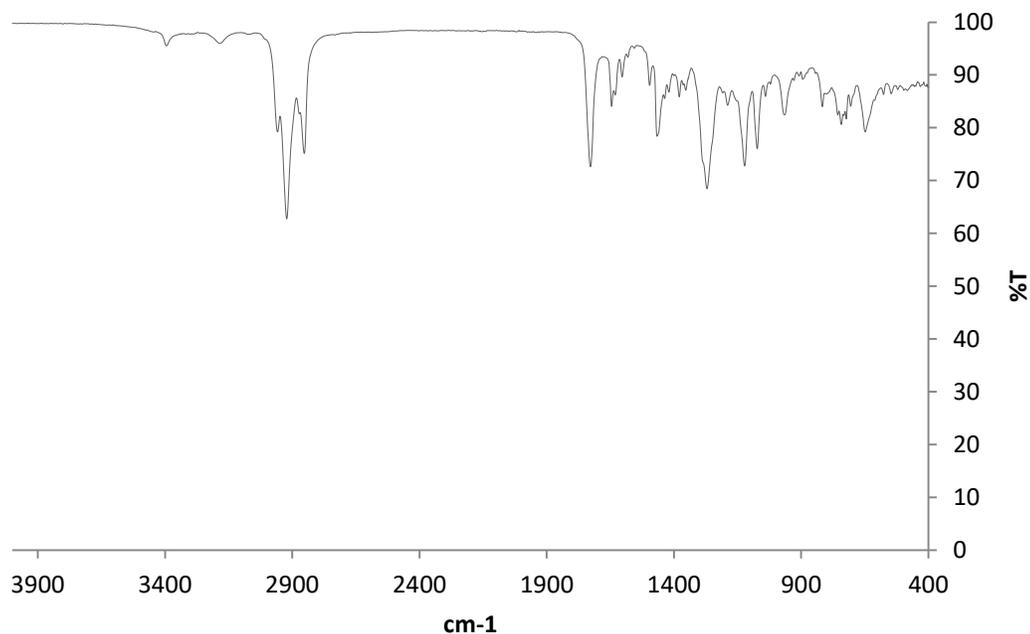


Figura 8.23. Espectro IR experimental de la MCB-Fe-2.

MCB-Fe-2.-IR-ATR νcm^{-1} (Asig): 3394 (N-H), 3072 (C_{sp^2} -H), 2958 (C-H), 1728 (C=O), 1466 (C-H).

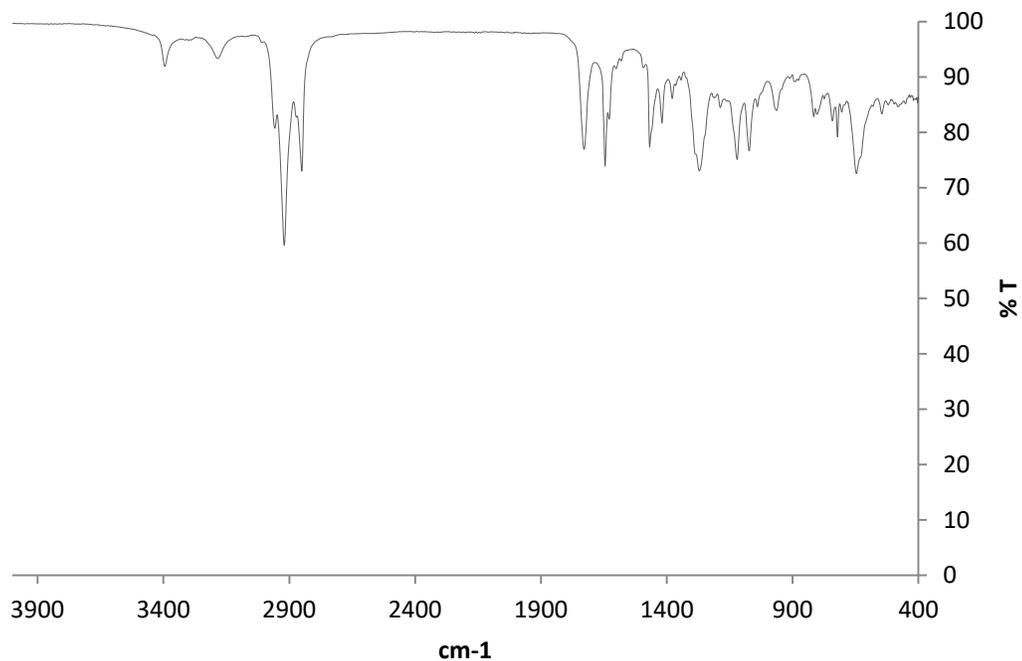


Figura 8.24. Espectro IR experimental de la MCB-Fe-3.

MCB-Fe-3.-IR-ATR νcm^{-1} (Asig): 3395 (N-H), 3075 (C_{sp^2} -H), 2957 (C-H), 1729 (C=O), 1468 (C-H).

En la Figura 8.21 se tiene el espectro IR teórico de la 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafan-4-ona y en la Tabla 8.18 se encuentran sus frecuencias vibracionales características, las corregidas y las frecuencias de los espectros IR experimentales MCB-Fe-N, para que así se puedan comparar.

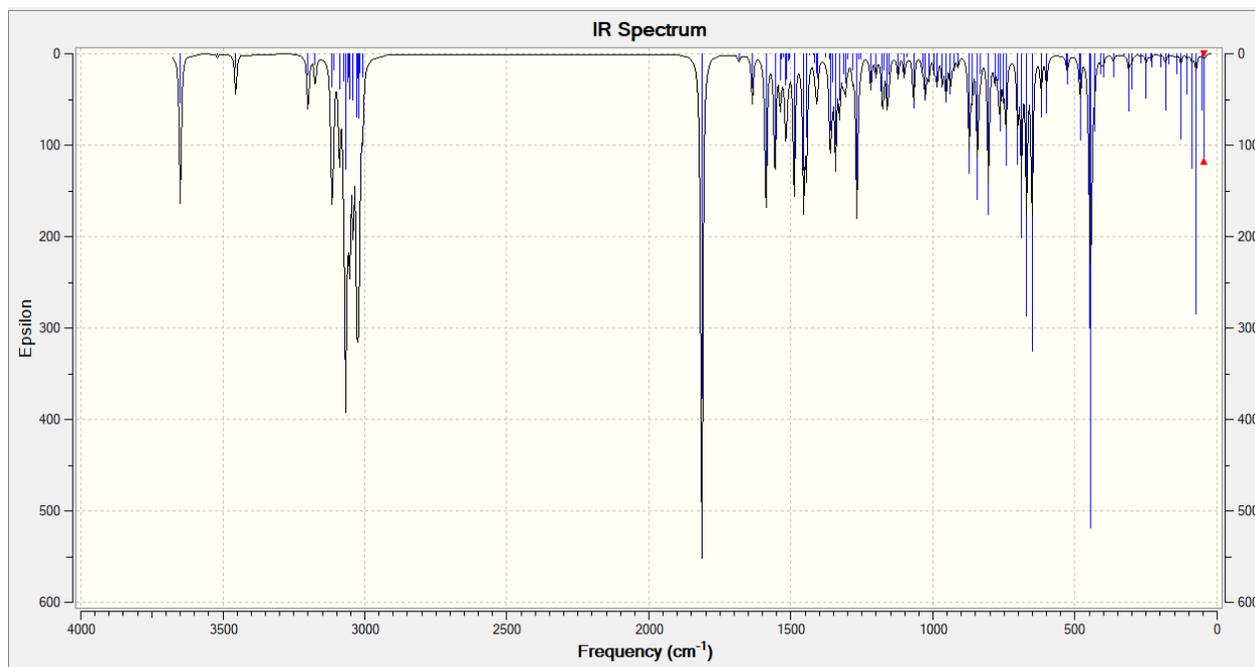


Figura 8.21. Espectro IR teórico de la 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclododecafan-4-ona.

Tabla 8.18. Frecuencias vibracionales de MCB-Fe-N comparado con las frecuencias teóricas.

Teórico (cm ⁻¹)	Corregido (cm ⁻¹)	MCB-Fe-1 (cm ⁻¹)	MCB-Fe-2 (cm ⁻¹)	MCB-Fe-3 (cm ⁻¹)	Modo vibracional
3518.6	3388.41	3394	3394	3395	Tensión N-H
3200.13	3081.6	3074	3072	3075	Tensión Csp ² -H
3067.57	2954.07	2957	2958	2957	Tensión C-H
1813.79	1746.68	1728	1728	1729	Tensión C=O
1519.64	1463.41	1465	1466	1468	Tijereteo C-H

Al comparar los espectros IR experimentales con el espectro IR teórico, se aprecia una gran similitud entre ellos. Incluso al comparar banda por banda, de las frecuencias características de los grupos funcionales (con ayuda del programa se puede visualizar el modo vibracional), con el factor de corrección aplicado a las frecuencias del IR teórico, son bastante similares. Las banda de absorción correspondientes a las tensiones de C=O si se encuentran en el espectro IR teórico, pero con muy baja intensidad en los espectros IR experimentales, esto puede ser, como ya se había mencionado antes, que el Fe formó un complejo con el macrociclo coordinándose con el oxígeno (como normalmente se coordina el Fe), por lo que explicaría la baja intensidad de la banda de absorción de la frecuencia del carbonilo.

9 Conclusiones

Se concluye que a partir de la molécula macrocíclica etiquetada con $n=3$ en adelante es bastante considerable realizar la síntesis de compuestos de 1^1H -2,3-diaza-1(5,2)-benzimidazolaciclofan-4-onas, considerando las determinaciones teóricas de los macrociclos, tomando en cuenta sus parámetros geométricos.

Se correlacionó las frecuencias vibracionales del espectro IR teórico del 5-hidrazinbenzimidazol con las frecuencias vibracionales de un espectro experimental del benzimidazol, con lo que se obtuvo el factor de corrección igual a 0.963, que fue utilizado para hacer una comparación de los espectros IR teóricos y experimentales de los productos de las reacciones realizadas.

Se evaluó y confirmó la reactividad química de todos los sustratos de cada reacción, mediante el análisis del PEM y las cargas atómicas de Hirshfeld, explicando características, para establecer, previamente, una ruta sintética.

Se realizaron todas las reacciones de la ruta sintética, obteniendo buenos resultados en las primeras 2 reacciones, utilizando IR como fuente de activación, para su posterior purificación e identificación.

La reacción de macrociclización reductiva, mediante la técnica de alta dilución, se realizó utilizando dos agentes reductores, obteniendo diferentes resultados, en cuanto a la cantidad de productos, sus características y sus rendimientos. Como se esperaba, se obtuvo un bajo rendimiento de la reacción, debido a la técnica de alta dilución.

Se correlacionaron los espectros IR teóricos y los obtenidos experimentalmente de los intermediarios sintéticos, haciendo uso del factor de corrección, dando como resultado una gran similitud entre las frecuencias de las bandas de absorción. También se analizaron, tanto las similitudes, como las diferencias que se encontraban en los espectros, obteniendo mayor información, químicamente, útil acerca de los productos obtenidos.

Se concluye que la química computacional es útil como herramienta para obtener mayor información química de las especies que intervienen en las reacciones químicas y de los productos obtenidos, pero aun así es insuficiente para confirmar su identidad.

10 Prospectivas

Realizar las reacciones sintéticas con fuentes alternas de energía para mejorar rendimiento y tiempos de reacción.

Para cuando se utilice el Fe como agente reductor, por sus propiedades magnéticas, se propone mejorar y optimizar la técnica, cambiando el método de agitación.

Proponer otra ruta sintética variando los métodos de reducción y de macrociclización.

Son necesarios otros métodos espectroscópicos para la identificación y caracterización de los productos obtenidos.

11 Referencias

- [1] Orozco, B. C.; Perez S. A. “Contaminación ambiental, una visión desde la química.” Editorial: Thomson, 2004, 4-30.
- [2] Butcher, G., “Tour of the Electromagnetic Spectrum.” NASA. Estados Unidos. 2010
- [3] UNAM (2020). “El espectro electromagnético.” [Figura]. Recuperado de: <https://cursoparalaunam.com/el-espectro-electromagnetico> fecha de consulta 12/09/2022.
- [4] Hesse, M.; Meier, H., “Métodos espectroscópicos en química orgánica.”, 2nd ed. Síntesis. 1997.
- [5] Dominguez, B., (2020). “La interacción de la luz con las moléculas.” [Figura]. Recuperado de: https://www.revista.unam.mx/2020v21n5/la_interaccion_de_la_luz_con_moleculas/ fecha de consulta 12/09/2022.
- [6] Camarena, R.; Cano, A.; Delgado, F.; Zúñiga N.; Álvarez, C., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6857-6858.
- [7] Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F., Synth. Commun., 1998, 28, 4649-4663.
- [8] Alcérreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F., Synth. Commun., 2000, 30, 1295-1301.
- [9] International Union of Pure and Applied Chemistry. Organic Chemistry Division. Commission on Nomenclature of Organic Chemistry. “Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure.”, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1995, Vol. 67, 1307-1375.
- [10] International Union of Pure and Applied Chemistry. Organic Chemistry Division. Commission on Nomenclature of Organic Chemistry. “Phane nomenclature part 1: phane parent names.”, W. H. Powell, 1998, Vol. 70 1513-1545.
- [11] International Union of Pure and Applied Chemistry. Organic Chemistry Division. Commission on Nomenclature of Organic Chemistry. “Phane nomenclature part 2: modification of the degree of hydrogenation and substitution derivatives of phane parent hydrides.”, W. H. Powell, 2002, Vol. 74 809-834.
- [12] Young, D., “Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems” Wiley-Interscience, New York, 2001.
- [13] Szabo, A.; Ostlund, N. S., “Modern Quantum Chemistry” Dover, New York, 1996.
- [14] Levine, Ira N. “Química Cuántica” 5ª Edición, Madrid, España. Pearson. 2001.

- [15] Feller, D., *J. Comp. Chem.*, 1996, 17, 1571-1586.
- [16] Jensen, F., "Introduction to Computational Chemistry." 2nd Ed., John Wiley & Sons, 2007.
- [17] Koch, W.; Holthausen, M., "A Chemist's Guide to Density Functional Theory" Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [18] Cuevas, G.; Cortés, F., "Introducción a la química computacional" FCE, México, 2003.
- [19] Hohenberg, P.; Kohn, W., *Phys. Rev. B*, 1964, 136, 864.
- [20] Kohn, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev. A*, 1965, 140, 1133.
- [21] Tsuneda, T., "Density Functional Theory in Quantum Chemistry", Springer, 2014.
- [22] Cramer, C. J., "Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models", John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England, 2002.
- [23] Long, J., (2010). "Use of potential energy surfaces in spectroscopy and reaction dynamics." [Figura]. Recuperado de: <https://notendur.hi.is/agust/kennsla/ee10/ees10/Seminars/ees-LongTHESIS-10.pdf> fecha de consulta 12/09/2022.
- [24] Lewars, E. G., "Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics". 2nd Ed. Berlín, Alemania, Springer, 2011.
- [25] Politzaer P.; Truhlar D.G., "Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials." Plenum Press, New York, 1981.
- [26] Terrier, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2013.
- [27] Clayden, N.; Greeves, S.; Warren, P.; Wothers, "Organic Chemistry", 1st ed. Oxford University Press. 2001.
- [28] Terrier, F., VCH Publishers, New York, 1991.
- [29] Terrier, F., *Chem Rev*, 1982, 82, 77-152.
- [30] Foster, R.; Fyfe, C.A., *Rev. Pure. Appl. Chem.*, 1966, 16, 61-64.
- [31] Luna, R., "Síntesis de derivados de 5(6)-aminobenzimidazoles y derivados de 1,2,6-triazaciclonoatrieno, 1,2,6-triazaciclodecatrieno y 1,2,6-triazacicloundecatrieno, dentro del contexto de la química verde y evaluación de su actividad antimicrobiana" Tesis Doctoral, FES-Cuautitlán, UNAM. 2018, 96-98.
- [32] Yu, J.; Xia, Y.; Lu, M., *App. Organomet. Chem.*, 2014, 28, 764-767.
- [33] Wright, J.B., *Chem. Rev.*, 1951, 48, 397-541.

- [34] Katritzky. A.R., "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 3rd Edition, Elsevier Ltd, Amsterdam, 2010, 593.
- [35] Joules, J.A.; Mills, K., "Heterocyclic Chemistry", 5th Edition, John Wiley & Sons Publications, West Sussex, 2010, 505.
- [36] Hobrecker, F., GCS, 1872, 5, 920-924.
- [37] Preston, P. N., Chem. Rev., 1974, 74, 279-314.
- [38] Desai, J. V.; Chavan, S.; Chaudari, N.; Sunila, T., Int. J. Pharm. Technol., 2013, 5, 2477-2494.
- [39] Wen-Chang, C.; Chan-Chieh, L.; Veerababurao, K.; Chun-Wei, K.; Chia-Yu, H.; Ching-Fa Y., Molecules, 2015, 20, 22499-22519.
- [40] Tao, Z. F.; Le.Wang, L.; Stewart, K. D.; Chen, Z.; Gu, W.; Bui, M. H.; Mertha, P.; Zhang, H.; Kover, P.; Johnson, E.; Park, C.; Judge, R.; Rosenberg, S.; Sowin, T.; Lin, N. H., Chem. Soc. Rev., 2007, 50, 1514-1527.
- [41] Anastas, P.; Eghbali, N., Chem. Soc. Rev., 2010, 39, 301-302.
- [42] Goswami, S.; Kumar, A.; Mukherjee, R.; Janit, M. K., Asian J. Chem., 1999, 11, 687-693.
- [43] Fan, Q.; Dai, J.; Wang, T.; Kuttner, J.; Hill, G.; Gottfried, J. M.; Zhu, J., ACS Nano, 2016, 10, 3747-3754.
- [44] Korbach, S.; Lohr, W.; Vogtle, F. I., Chem Res., 1981, 314.
- [45] Peter, K.; Norbert Sendhoff, H. B.; Mekelburger, F. V., Chapter Macrocycles Of the series Topics in Current Chemistry, 2005, 161, 1-36.
- [46] Evan, P.; Shing, P.; Chou, J., Org. Chem., 1981, 46, 860-863.
- [47] Stetter, H.; Marx-Moll, L., Chem. Ber., 1958, 91, 677-680.
- [48] Inclán, M. "Nuevos ligandos poliamínicos de tipo escorpiando para aplicaciones biomédicas" Tesis Doctoral, Universitat de València. 2016, 120-121.
- [49] Chaudhuri, P.; Ganguly, B.; Bhattacharya, S., JOC, 2006.
- [50] Brown, T. N.; Mora-Diez, N., J. Phys. Chem. B, 2006, 110, 9270-9279.
- [51] National Institute of Standards and Technology. (2016). Libro del Web de Química del NIST. Febrero 8, 2016. Sitio web: <http://webbook.nist.gov/> fecha de consulta 12/09/2022.