



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**REACCIONES DE CETONAS CON DERIVADOS AROMATICOS EN MEDIO ÁCIDO. EL
EFECTO SUSTITUYENTE TRIFLUOROMETIL Y EL MEDIO DE ACIDEZ. ESTUDIO TEÓRICO.**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ULISES JIMÉNEZ CASTILLO



TUTOR: SERGUEI FOMINE
Instituto de Investigaciones en Materiales

diciembre 2013



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.

Jurado asignado

Presidente: Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy

Secretario: Dr. Fernando Colmenares Landín.

Vocal: Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo.

Vocal: Dr. Hugo Alejandro Jiménez Vázquez.

Vocal: Dr. Fernando Cortés Guzmán.

Lugar donde se realizó la tesis:

Departamento de Polímeros, Instituto de Investigaciones en
Materiales, UNAM.

Para mi madre y mi abuela.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por todas las oportunidades que me ha brindado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico proporcionado para el desarrollo y conclusión del presente trabajo. (Becario 273478)

A mi tutor, el doctor Serguei Fomine, por todo su apoyo, sus consejos, por dejarme ser parte de su grupo de trabajo.

A todos los miembros del H. Jurado, por las aportaciones y los valiosos comentarios que han enriquecido éste trabajo.

A mi madre Ofelia Castillo por todo tu amor, por creer en mí y siempre alentarme a seguir adelante, porque a pesar de todos tus problemas me das ánimos y por estar todos estos años conmigo.

A mi abuelita Roberta Jiménez por ser la mujer más valiente, por enseñarme que nunca hay que rendirse y por tus sabios consejos.

A mi novia Paulina Martínez porque este último año impulsaste mis sueños y metas, por acompañarme, por tus palabras, por hacer este camino más sencillo, por tus abrazos que aminoran mis miedos, por tu amor, gracias.

A mis hermanos Nora, Jorge, Paco y Erick Jiménez Castillo por quererme tanto y confiar siempre en mí.

A Miguel Rosales, Alberto Fernández, Luis Lorenzo, Luis A. Franco, Patricia Estañol, Francisco Mendez y Omar Santander por su amistad y por hacer mi estadía más cómoda en esta ciudad.

Al Ingeniero Abel Granados por todo su apoyo directo e indirecto, por ser un gran amigo.

Artículo publicado

Jiménez U, Zolotukin M, Romero D, Fomina L, Olivera L, Fomine S (2012) Reactions of ketones with aromatics in acid media. The effect of trifluoromethyl groups and the acidity media. A theoretical study. J. Mol Model doi:10.1007/s00894-012-1610-1

Presentación de artículo (modalidad cartel)

Jiménez U, Zolotukin M, Romero D, Fomina L, Olivera L, Fomine S (2012) Reactions of ketones with aromatics in acid media. The effect of trifluoromethyl groups and the acidity media. A theoretical study. J. Mol Model, en XI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, en Toluca, México del 8 al 10 de noviembre de 2012.

Jiménez U, Zolotukin M, Romero D, Fomina L, Olivera L, Fomine S (2012) Reactions of ketones with aromatics in acid media. The effect of trifluoromethyl groups and the acidity media. A theoretical study. J. Mol Model en POYMAT-SILQCOM en Huatulco, Oaxaca, Mex del 13 al 17 de octubre de 2013.

Jiménez U, Zolotukin M, Romero D, Fomina L, Olivera L, Fomine S (2012) Reactions of ketones with aromatics in acid media. The effect of trifluoromethyl groups and the acidity media. A theoretical study. J. Mol Model en el QUIMIUNAM 2013 en Ciudad Universitaria, UNAM del 13 al 15 de noviembre de 2013.

INDICE

Capítulo 1	1
Introducción	
Capítulo 2	
Antecedentes	3
2.1 Polihidroalquilación	4
2.2 Reacciones de sustitución electrofílica	6
2.3 Reacciones de Friedel y Crafts, acilación y alquilación	8
2.4 Reacción de Hidroalquilación	10
2.5 Superelectrófilos	11
2.6 Carbocationes	12
2.7 Superácidos	13
2.8 Activación superelectrofílica	1
2.9 Reacciones de polihidroalquilación superelectrofílica	15
2.9.1 Polímeros en base de monómero de trifluoroacetofenona y sus derivados	15
2.9.2 Reacción con cetona y derivados fluorados	17
Capítulo 3	
Objetivos.	
3.1 Objetivos generales	18
3.1.1 Objetivos específicos	18
Capítulo 4	
Fundamentos teóricos	
4.1.1 Métodos y aproximaciones	19
4.1.2 Aspectos generales de la Teoría de Funcionales de la Densidad-DFT	19
4.1.3 Ventajas de DFT	21
4.2 Simulación Molecular	23
4.2.1 Métodos computacionales	23
4.2.2 Modelos químicos	25
4.2.3 Conjuntos de base	25
4.2.4 Superficie de energía potencial	27
4.2.5 Propiedades moleculares	29
4.2.6 Optimización de geometría	30
4.2.7 Determinación de estados de transición	30
4.2.8 Cálculo termoquímico	30
4.2.9 Modelo de la interacción entre la molécula y disolvente	31
Capítulo 5	
Detalles computacionales	33
Capítulo 6	
Resultados y discusiones	
6.1 La reacción de acetona con benceno en MSA	36

6.2 La reacción de acetona con benceno en TFSA	40
6.3 La reacción del 2,2,2-trifluoracetona con benceno en MSA	43
6.4 La reacción de TFA con benceno en TFSA	44
6.5 La reacción de HFA con benceno en MSA	45
6.6 La reacción de HFA con benceno en TFSA	48
6.7 La reacción de HFA con tolueno en TFSA	49
6.8 La reacción de HFA con anisol en TFSA	51
6.9 Entalpía de activación y reacción.	53
Capítulo 7	
Conclusiones	55
Referencias	56
Anexo	60
Artículo	

Capítulo 1

Introducción.

La creciente demanda de tecnología moderna y producción de nuevos materiales, la economía y restricciones ambientales hacen a la investigación en el área de la química de polímeros una parte esencial y necesaria de la vida. El desarrollo de nuevos productos de polímeros sigue siendo un reto prometedor en esta área.

La reacción de cetonas con compuestos aromáticos en medio ácido es conocida como la reacción de hidroalquilación.^[1,2] Dependiendo de la estructura del monómero y las condiciones de reacción, pueden ser obtenidos un alcohol, compuestos diarilos o una mezcla de ambos. Aunque esta reacción está regularmente limitada por la activación; arenos ricos en electrones, cetonas con grupos electroattractores pueden reaccionar con benceno e incluso con arenos desactivados, dando derivados de metano tetrasustituídos en altos rendimientos. Así, Kray y Rosser reportaron que la condensación de 2,2,2-trifluoroacetofenona con sustratos aromáticos catalizada en ácido trifluorometanosulfónico (TFSA) produce derivados diarilos con rendimientos moderados.^[3]

El concepto de activación superelectrofílica propuesto por el ganador del premio Nobel Olah y colaboradores explica, la alta reactividad de especies electrofílicas en medio superácido,^[4] y su aplicación en las reacciones de hidroalquilación resultó ser un éxito notable. Numerosas reacciones de hidroalquilación se han llevado a cabo usando superácidos, en su mayoría TFSA como catalizador o como medio de reacción.^[5-8] Se encontraron cetonas, sustituidas y no sustituidas con trifluorometilo, para reaccionar fácilmente con benceno y arenos sustituidos en TFSA a temperatura ambiente dando compuestos diarilos.^[9] Klump recientemente reportó una inusual quimio-, regio-, y estereoselectividad en reacciones de algunas

trifluorometilcetonas con derivados aromáticos catalizadas por TFSA.^[10] La alta eficiencia de las polihidroalquilaciones catalizadas por superácido que involucran trifluorometilarilcetonas y compuestos aromáticos han permitido la preparación de una variedad de nuevos polímeros con grupos trifluorometilo y con prometedoras propiedades de separación de gases.

Una interesante posibilidad para controlar el grado de ramificación de los polímeros hiperconjugados mediante la acidez del medio de reacción en el curso de la autocondensación de la 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-fenoxifenoxi) fenil]etanona fue demostrada^[11] Una investigación intensiva en el área de las reacciones de trifluorometilcetonas catalizadas en superácidos, han estimulado el desarrollo de nuevos productos y diversas oportunidades de estudios teóricos de estas reacciones.^[12]

Los grupos electroattractores mejoran la electrofília del carbono del carbonilo, decreciendo el LUMO de la parte del carbonilo. Al mismo tiempo la basicidad del oxígeno del carbonilo disminuye y la fuerte acidez es requerida para la protonación del grupo carbonilo.

Capítulo 2

Antecedentes.

2.1 POLIHIDROXIALQUILACIÓN

El alcance de la polihidroalquilación es amplio ya que se puede emplear para el diseño de una nueva arquitectura polimérica que no esté disponible por otros métodos o que requiere varios pasos de síntesis. Así, la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos se presenta como una poderosa herramienta para la preparación de polímeros funcionales de alto rendimiento.

Este tipo de reacción de sustitución de Friedel y Crafts procede selectivamente a temperatura ambiente en medio superácido (TFSA), para dar polímeros lineales e hiperramificados de alto peso molecular.

Las ventajas que destacan en estas reacciones de compuestos de carbonilo con hidrocarburos aromáticos no activados son su facilidad de procesamiento y su pureza, en un solo paso y libres de metales; por estas cualidades se pueden considerar reacciones muy atractivas para el sector industrial. Este tipo de reacciones abren un camino amplio para construir nuevos polímeros.

La diversidad de polímeros y sus aplicaciones en la vida diaria electrolitos en celdas de combustible, como agentes de liberación de medicinas, diodos orgánicos de emisión de luz (OLED), dispositivos fotovoltaicos orgánicos y finalmente los que funcionan en el área de las membranas para efectuar separaciones de gas-líquido, gas-gas, pervaporación, membranas de nanofiltración, membranas de ósmosis inversa, membranas para reducir emisiones contaminantes, los polímeros son elementos clave de la tecnología

innovadora moderna. La gran mayoría de las aplicaciones mencionadas se llevan a cabo por medio de polimerización por etapas (policondensación).

2.2 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

Entre las diferentes reacciones químicas que pueden darse en las reacciones de polimerización por etapas podemos mencionar a las reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA). Su uso dentro de la policondensación puede ser muy prometedor ya que normalmente pueden usarse en las mismas monómeros comerciales y económicamente accesibles. Algunos ejemplos de estas reacciones son la reacción de sustitución de Friedel Crafts, de acilación, alquilación e hidroalquilación.

Las reacciones de sustitución electrofílica aromática, cualquiera que sea el reactivo específico involucrado, se pueden describir por un solo mecanismo. Para el reactivo YZ, esto se observa en la Figura 1.

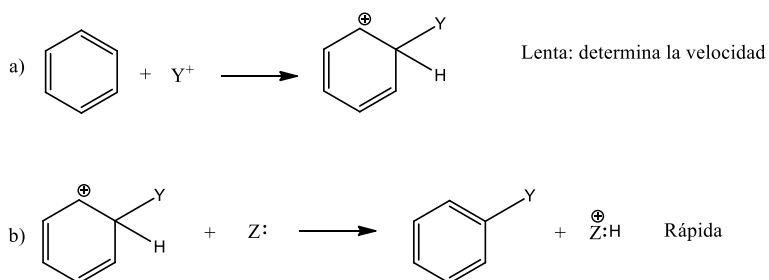


Figura 1. Mecanismo de sustitución electrofílica aromática.

El mecanismo comprende dos pasos esenciales. (a) El ataque de un electrófilo al anillo para formar un carbocatión, y (b) la extracción de un protón del carbocatión por una base. En cada caso hay una reacción ácido-base preliminar que genera al reactivo atacante (electrófilo); sin embargo la sustitución está contenida en esos dos pasos, en donde la etapa lenta determina la velocidad y esta a su vez está determinada por la reactividad y la orientación del anillo aromático. La reactividad relativa se crea por grupos que activen o desactiven al anillo aromático; esto

depende de la tendencia de un grupo sustituyente a ceder o extraer electrones, (grupos activadores y desactivadores). Las reacciones características del benceno son las de sustitución, en las que conserva su sistema anular estabilizado por resonancia, manteniendo núcleos de carbono unidos; los electrones π están poco sujetos y disponibles, por lo que la nube electrónica es una fuente de electrones y actúa como una base. Los compuestos con los que reacciona son electrónicamente deficientes, son electrófilos, como pueden ser alquenos, alquinos, compuestos de doble o triple ligadura, que se activan con ácidos.

En este tipo de reacciones se da el ataque al anillo bencénico por un reactivo electrofílico, el cual acepta un par de electrones del anillo aromático actuando este último como nucleófilo. Algunos tipos de reacciones que se consideran del tipo SEA pueden verse en la Figura 2.

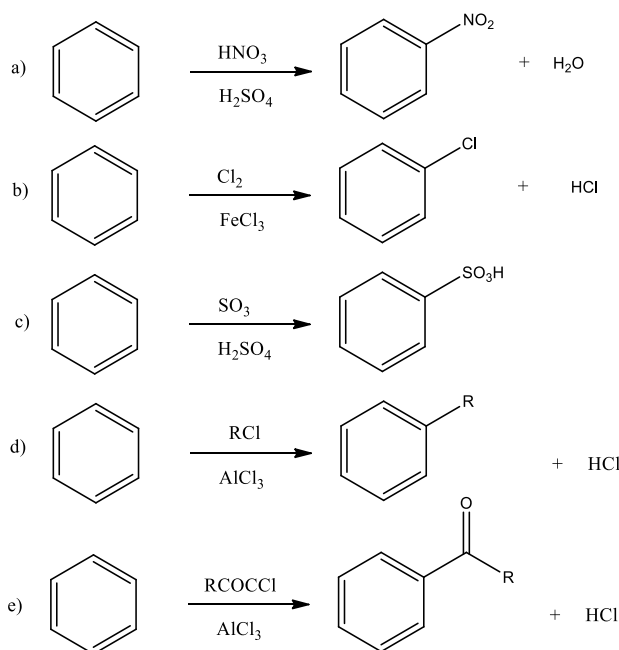


Figura 2. Reacciones de sustitución electrofílica aromática: (a) nitración, (b) halogenación, (c) sulfonación, (d y e) reacciones de Friedel-Crafts (alquilación y acilación).

2.3 REACCIONES DE FRIEDEL Y CRAFTS, ACILACIÓN Y ALQUILACIÓN.

Una de las síntesis que tiene grandes ventajas para la obtención de nuevos polímeros lineales y de alto peso molecular es la reacción de acilación y alquilación de Friedel y Crafts. Figura 2 (e y d). Se puede variar cada uno de los componentes de los incisos (e y d) de la Figura 2: el halogenuro de alquilo puede tener un grupo más complejo que el metilo y otro halógeno distinto al cloro; en algunos casos se utilizan alcoholes o especialmente en la industria, alquenos; también pueden usarse halogenuros de alquilo sustituidos, como cloruro de bencilo. El anillo aromático al que se une la cadena lateral puede ser benceno, o bien, ciertos bencenos sustituidos (principalmente grupos alquilo sustituidos), en donde las especies más importantes son los carbocationes. en lo que al respecto del cloruro de aluminio puede utilizarse otros ácidos de Lewis, principalmente BF_3 , HF y $\text{P}_2\text{O}_5/\text{H}_3\text{PO}_4$.

Las reacciones de alquilación de Friedel y Crafts son la base del método más importante para unir cadenas laterales alquílicas a anillos de aromáticos; esta reacción fue descubierta en 1877, en la universidad de París, por los químicos Charles Friedel y James Crafts.^[13] La reacción procede por simple mezcla de tres componentes, generalmente los únicos problemas que surgen se relacionan con la necesidad de moderar la reacción por refrigeración, fijar el halogenuro de hidrógeno gaseoso y la posibilidad de que haya procesos de transposición. Puesto que la unión de una cadena lateral alquílica hace al anillo más susceptible a un ataque posterior, es preciso adoptar medidas para limitar la sustitución a la monoalquilación. Por ejemplo, esto se consigue empleando un exceso de hidrocarburo, ya que en tales condiciones, el carbocatión en busca de un anillo aromático tiene mayor posibilidad de encontrar uno no sustituido que uno sustituido.

El mecanismo de Friedel y Crafts, consiste en 3 pasos. El (1er) paso: El halogenuro alquilo reacciona con el ácido de Lewis para formar un carbono más

electrofílico (carbocatión C^+). (2º) paso: los electrones π del anillo aromático, actúan atacando al electrófilo (carbocatión C^+). Este paso destruye la aromaticidad dando un catión intermediario, ciclohexadienilo. (3º) paso: se remueve el protón sp^3 dando el grupo *alquilo* forma a $C=C$ y su aromaticidad al sistema, generando cloruro de hidrogeno y regenerando el catalizador.

Por otro lado otra reacción de Friedel y Crafts de suma importancia es la Acilación, en la cual, se utiliza, cloruros de ácido en vez de los halogenuros de alquilo. Un grupo acilo ($RCO-$) se une al anillo aromático para formar una cetona. Como es usual en la reacción de Friedel y Crafts, al anillo aromático que sufre la sustitución debe ser, por lo menos, tan reactivo como el de un halobenceno; además de que requiere la catálisis con cloruro de aluminio u otro ácido de Lewis,^[14] en la Figura 3. Se puede observar el mecanismo de reacción de la acilación de Friedel y Crafts.

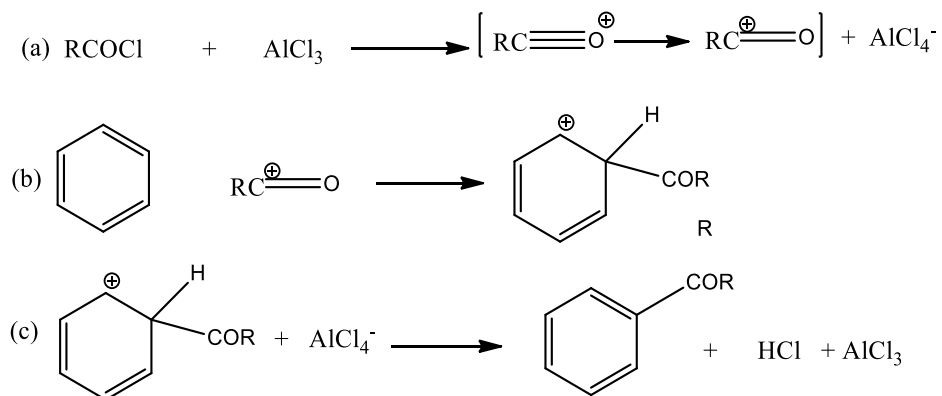


Figura 3. Reacción de acilación de Friedel y Crafts

Este tipo de reacciones se caracterizan por tener un buen rendimiento ya que no se presentan trasposiciones; el catalizador utilizado para la formación del ion acilio es preferentemente el tricloruro de aluminio, aunque también pueden emplearse otros ácidos de Lewis como: el cloruro de hierro (III), cloruro de estaño (IV), cloruro de zinc, fluoruro de boro, ácido fluorhídrico anhidro, ácido sulfúrico concentrado o ácido fosfórico.

La gran variedad de aplicaciones de polímeros, que se pueden obtener a partir de monómeros que están disponibles comercialmente y a un bajo costo en el mercado, han incentivado en los últimos años a que varios grupos de investigación tengan gran interés en el estudio de esta área. En el pasado la reacción de Friedel y Crafts fue considerada no regioselectiva. Esta reacción puede presentar algunos inconvenientes debido a que se puede generar una mezcla de isómeros, requiere grandes cantidades de catalizador, induciendo la contaminación de polímeros y dificultando la eliminación del catalizador, principalmente en las reacciones en las cuales se emplea tricloruro de aluminio, por lo que en mucho tiempo las reacciones de Friedel y Crafts no fueron consideradas por los bajos rendimientos y los oligómeros obtenidos como productos. Sin embargo durante la última década han sido reportados polímeros lineales de alto peso molecular preparados por medio de las reacciones de Friedel y Crafts e incluso han desarrollado tecnologías comerciales para algunos de ellos como el “Silo” (un alquileo polihidroxiarileno), y “Decla”, “Stila” y “Ultrapek” (poliacetonas aromáticas).^[14] Esto confirma el gran potencial de la síntesis de Friedel y Crafts en la química de polímeros, en general estos son de alto costo; es por ello que es necesario el diseño de nuevos polímeros por Friedel y Crafts.

2.4 REACCION DE HIDROXIALQUILACIÓN.

La hidroxialquilación es una reacción de sustitución electrofílica aromática, del tipo Friedel y Crafts, como se ilustra en la figura 4. En donde la reacción procede a través de intermediarios electrofílicos (carbocationes) siendo catalizada por un ácido de Lewis o ácidos proticos (como el H_2SO_4).^[13]

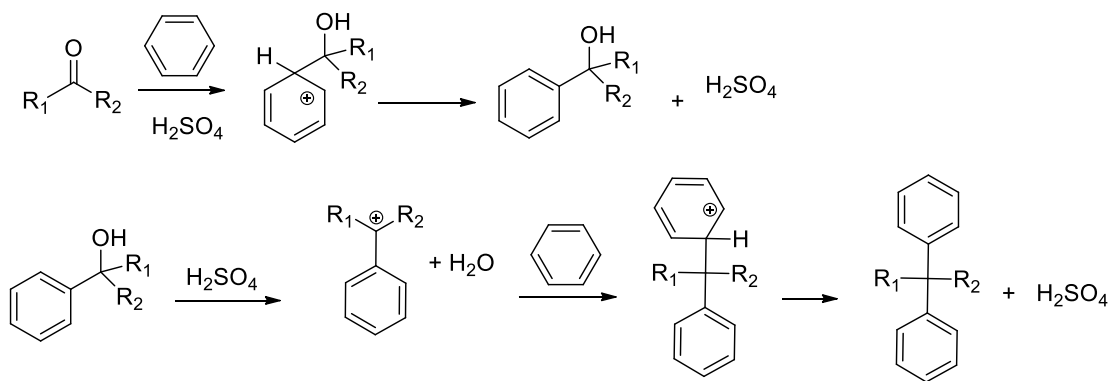


Figura 4. Mecanismo de la de reacción de Hidroxialquilación.

Así, podemos definir la hidroxialquilación como la adición de cetonas a un anillo bencénico para formar alcoholes bencilicos, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador. En esta área se observado un notable progreso en los últimos años (sobre todo en lo que respecta a la química de los carbocationes), de acuerdo a la intensa investigación desarrollada por G. A. Olah y su formulación del concepto de superelectrofilia. El desarrollo de este concepto lo hizo acreedor al premio Nobel en 1994, por su explicación de la gran reactividad de estos intermediarios en las reacciones de sustitución electrofílica, vía formación de superelectrófilos, como los dicaciones.^[15] La reacción de hidroxialquilación de aldehídos y cetonas catalizadas por ácido no ha sido estudiada a detalle a diferencia de las correspondientes que involucran alcoholes, halogenuros de alquilo y arilo (acilación de Friedel y Crafts). La razón principal para lo anterior es que las reacciones que involucran compuestos carbonílicos no pueden ser generadas por otro medio. Un ejemplo de esto, es la síntesis comercial del bisfenol A, un monómero importante en la síntesis de polímeros y en especial en la síntesis de los policarbonatos; la reacción consiste en transformar el fenol con acetona en catálisis ácida como se muestra en la figura 5.

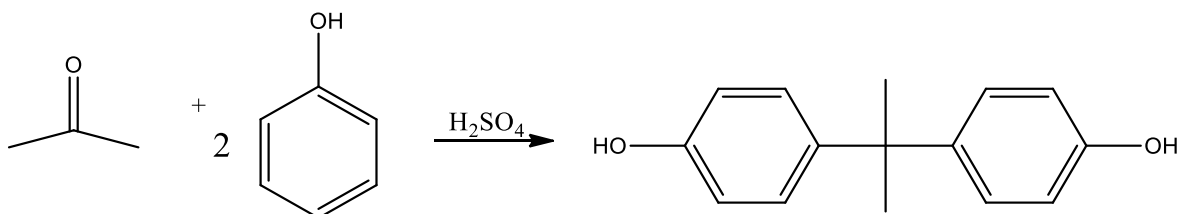


Figura 5. Síntesis del Bisfenol A.

Otro ejemplo importante es la reacción entre formaldehído y fenol, en la producción de baquelita, siendo el primer polímero sintético en comercializarse. Es importante notar que en las reacciones antes mencionadas se utilizan compuestos muy reactivos como el fenol o la anilina. A pesar de lo importante que es esta reacción, *“no se han encontrado reportes en donde se sinteticen polímeros lineales de alto peso molecular, obtenidos vía reacciones de condensación de compuestos carbonílicos con anillos aromáticos desactivados”*^[13]. Debido a esto se cree que el desarrollo de un método de preparación simple, confiable y en un solo paso para la preparación de polímeros usando compuestos carbonílicos y anillos aromáticos es de gran importancia en la química de los polímeros y ciencia de materiales.

Sin embargo las reacciones de aldehídos y cetonas con hidrocarburos aromáticos pueden ser candidatos importantes para el desarrollo de estas síntesis para la formación de polímeros.

2.5 SUPERELECTRÓFILOS.

Debido a la gran importancia de los intermediarios, un electrófilo se puede definir como una especie deficiente de electrones; estas especies son de fundamental importancia en la química. A través del tiempo se han generado diferentes definiciones de estas especies. El concepto de nucleófilo (donador de electrones) y electrófilo (aceptor de electrones) fue sugerido por Ingold; la siguiente definición

fue planteada por Lapworth describiendo como reactivos al anión y al catión. Los conceptos de Robinson y la teoría de Lewis como base (donador de electrones) y ácido (aceptor de electrones). Para profundizar en los intermediarios electrófilos y superelectrófilos utilizamos la teoría desarrollada por Olah, en la cual describe que la gran diferencia de un electrófilo y un superelectrófilo es el incremento de reactividad. En esta teoría se especifica la clasificación de los superelectrófilos en 2 grupos, de acuerdo a la distancia entre un centro cationico y otro; “*gitonico*” (cercanos) y “*distonico*” (distantes). En los superelectrófilos distantes, tienen los centros de las cargas positivas separadas por 2 o más átomos de carbono o heteroátomos, mientras que los superelectrófilos cercanos, se caracterizan por su doble carga positiva adyacente o separada por un átomo con respecto a la otra.

Una protonación parcial de una interacción débil donador-aceptor con ácido de Lewis, es una solvatación electrofílica, la cual puede activar un electrófilo para producir un superelectrófilo. En las investigaciones sobre superelectrófilos se tienen como evidencia estudios cinéticos que sugieren el grado de protonación en estados de transición involucrando superelectrófilos.^[13] Para muchos superelectrófilos no ha sido posible la observación directa de las especies aun con los métodos espectroscópicos más sofisticados. Se ha propuesto en muchos estudios que los superelectrófilos son formados en bajas concentraciones.

Los resultados experimentales y teóricos sustanciales que se han acumulado en años recientes ayudan a la comprensión de la química de superelectrófilos, enfocándolos a las distintas áreas de aplicación como son; la industria farmacéutica, petroquímica y muy recientemente en la química de polímeros.^[16]

2.6 CARBOCATIONES.

Los primeros datos que se tienen de la química de los carbocationes fueron en el año 1902, con los reportes de ionización de trifenilmetanol en ácido sulfúrico concentrado y cloruro de trifenilmetilo con aluminio y cloruro de estaño. Varios estudios posteriores fueron realizados por químicos como Meerwin, Ingold,

Hughes, Whitmore, Roberts, Winstein, Schleyer y otros, usando cinética, estereoquímica y varios métodos experimentales; los carbocationes ayudaron a reconocer los intermediarios en las reacciones. El gran trabajo desarrollado por Olah fue el crear nuevos métodos para preparar y estudiar como alargar la vida de los carbocationes; sin embargo, se han realizado estudios cinéticos con el fin de describir la reacción que incluye superelectrófilos. Algunas reacciones que comprenden electrófilos son: Adición de Michael, amino-alquilación, catalización-paladio y acilación, alquilación de Friedel y Crafts, entre otras.^[17]

2.7 SUPERÁCIDOS

Se ha estudiado la química de los superácidos para analizar las especies electrofílicas y superelectrofílicas; estos estudios han permitido la preparación y análisis de prolongación de vida de los electrófilos catiónicos como: carbocationes, iones acilio, cationes carboxonio y la variedad de iones oxónio, sulfonio, halonio, nitronio y iones azonio, estas especies electrofílicas reaccionan fácilmente con disolventes donadores de electrones.

Por otra parte, Gillespie proporciono la definición de un superácido definiéndolo como un ácido más fuerte que el ácido sulfúrico al 100 %, ($H_0 \leq -12$) y la acidez de un superácido se puede medir con la acidez de Hammet. (H_0) ($H_0 \leq -12$). El ácido trifluorometanosulfónico (CF_3SO_3H , TFSA), es un ácido estable no oxidante con propiedades: mp : -40 °C; bp : $161-162$ °C. Con acidez de Hammet igual a -14 (2 órdenes de magnitud más que el ácido sulfúrico al 100 %). El ácido trifluorometanosulfónico (CF_3SO_3H , TFSA) y el ácido fluorosulfúrico (FSO_3H) son considerados los ácidos más fuertes entre los monoácidos orgánicos que se conocen.^[13] Debido a sus propiedades el TFSA es el más efectivo y el más ampliamente usado como catalizador y como agente activador en superelectrófilos. La acidez del TFSA higroscópico significativamente decrece con el agua, es importante destilarlo antes de usarlo. Los superácidos pueden reaccionar con bases débiles como electrones de carbonilos y otros grupos como

los electrones π , de los grupos insaturados como (alquenos, alquinos y arenos) y también con electrones σ , de alcanos. Aunque los electrófilos de carbonos monocatiónicos han sido involucrados en reacciones químicas por muchos años, los electrófilos de cargas múltiples en reacciones orgánicas como dicaciones, tricationes han sido poco estudiados.^[13]

2.8 ACTIVACIÓN SUPERELECTRÓFICA

El término de activación superelectrofilica propuesta por Olah en los años 70,^[18] se denominó debido a la reactividad de los electrófilos “gítonico” y “distónico”, y posteriormente en 1973, Brouwer y Kiffen reportaron resultados de reacciones catalizadas por superácidos entre la reactividad de aldehídos y cetonas con alquenos. La activación superelectrofilica ésta soportada por medio de cálculos termodinámicos.^[13]

Podemos entender como *activación superelectrofilica* a la generación de un electrófilo, mediante el ataque de un par de electrones libres que atacan al hidrógeno del superácido. Existen dos caminos para incrementar la fuerza electrofilica. (1) Cuando el grupo carbonilo ya es catión y se forma un dicatión. (2) Cuando un grupo es muy electronegativo tiene alta capacidad para donar electrones, catalizado por un superácido genera un ataque y forma un superelectrófilo y dependerá de la basicidad para la generación de un polímero.

La formación de un superelectrófilo es por las interacciones a largo alcance de un catión convencional con ácido de Lewis o Brønsted (protosolvatación). Un ejemplo es el catión carboxonio como se puede ver en la Figura 6

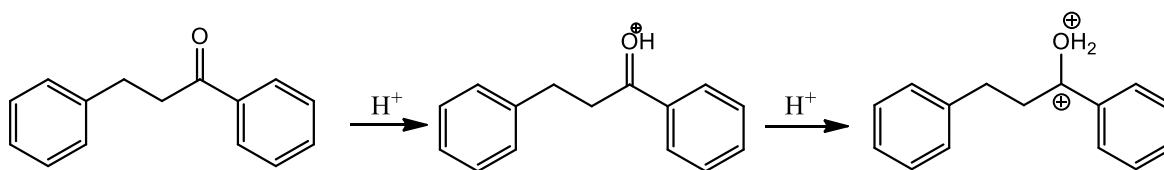


Figura 6. Formación de superelectrófilo vía (1)

Otra forma de generar un superelectrófilo es por los sustituyentes electronegativos cerca del centro reactivo, lo que resulta una activación superelectrofílica Figura 7. [10]

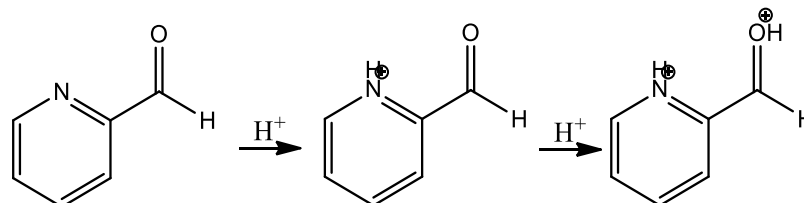


Figura 7. Formación de superelectrófilo vía (2).

Podemos decir que la activación superelectrofílica es la formación de un superelectrófilo a través de la reacción de equilibrio ácido-base. El proceso de activación superelectrofílica se da cuando existen especies con doble deficiencia electrónica, de un ácido de Lewis/Brønsted, o superácidos.

La activación superelectrofílica se ha aplicado a reacciones orgánicas, inorgánicas y bioquímicas,^[19] debido a la inusual reactividad de los superelectrófilos se ha podido explotar en reacciones sintéticas y estudios mecanísticos.

Los superelectrófilos han sido materia de numerosas investigaciones teóricas y algunas se han observado directamente con métodos físicos (espectroscopia, métodos en fase gas, etc.). Los resultados cinéticos de los superelectrófilos son el soporte de la activación superelectrofílica; debido a esto se ha aplicado esta teoría de catálisis superácida a la química macromolecular. Sin embargo la hidroxialquilación de aldehídos y cetonas con compuestos aromáticos activados ha sido el mejor logro.

2.9 REACCIONES DE POLIHIDROXIALQUILACIÓN SUPERELECTRÓFILA.

Los electrófilos han sido satisfactoriamente usados para la síntesis de compuestos macromoleculares. Apoyándose de cálculos de mecánica cuántica de reacciones de policondensación de diferentes cetonas activadas con anillos aromáticos en presencia de ácido trifluorometanosulfónico (TFSA) como catalizador.^[20]

2.9.1 POLÍMEROS EN BASE DE MONOMERO DE TRIFLUOROACETOFENONA Y SUS DERIVADOS.

Las reacciones de aldehídos y cetonas con arenos han sido ampliamente usadas en síntesis orgánica. Sin embargo, el primer ejemplo en que se introdujo con éxito el monómero de difenilo en la policondensación de Friedel y Crafts ha sido reportado recientemente en la reacción equimolar de 2,2,2-trifluoroacetofenona y bifenilo en presencia del superácido TFSA a temperatura ambiente; obteniéndose polímeros lineales de alto peso molecular, con una viscosidad $\eta_{inh} = 0.32 \text{ dLg}^{-1}$ y una temperatura de transición vítrea, $T_g = 326 \text{ }^\circ\text{C}$, con un rendimiento del 97%, (ver Figura 8.)

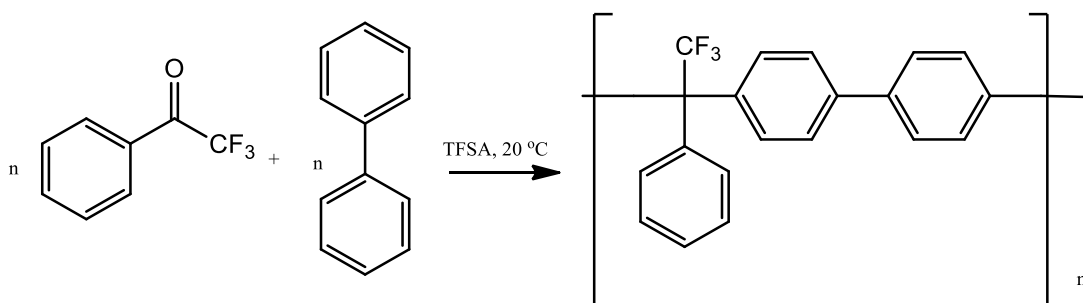


Figura 8. Reacción de 2,2,2-trifluoroacetofenona y bifenilo en TFSA.

Este material tiene la característica de tener una permeabilidad dieléctrica muy baja; esto es debido a que contiene fragmentos de naturaleza hidrofóbica y a que no contiene grupos polares.

Se ha comprobado teórica y experimentalmente^[13] que los compuestos carbonílicos que contengan sustituyentes electroattractores pueden generar intermediarios reactivos en medio superácido (TFSA), facilitando el camino de reacción en la polihidroxialquilación superelectrofílica. Asimismo se comprobó que la trifenilacetofenona no reacciona con benceno ni con tolueno, en medio superácido (TFSA), el fracaso de esta síntesis puede ser explicado debido a la alta estabilidad y a la baja reactividad de los cationes formados, (ver figura 9).

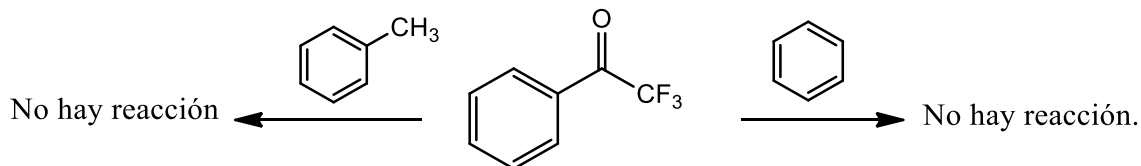


Figura 9. Trifluoroacetofenona con benceno y tolueno

Sin embargo se encontró que la agitación equimolar de 2,2,2-trifluoroacetofenona con 4,4-difenoxibenzofenona en medio superácido (TFSA), a temperatura ambiente por 10h da un polímero lineal de alto peso molecular (figura (a)), con una viscosidad $\eta_{inh}=0.28 \text{ dL g}^{-1}$ y una temperatura de transición vítrea, $T_g=175 \text{ }^\circ\text{C}$, con un rendimiento del 100%. Estos polímeros pueden ser procesados en disolventes orgánicos comunes y formar películas flexibles. De igual manera el producto de la reacción de 2,2,2-Trifluoroacetofenona con 4,4- difenoxibenzofenona en medio superácido (TFSA), también participó en las reacciones de sulfonación y fosforilación para obtener sustituyentes protogénicos.^[21]

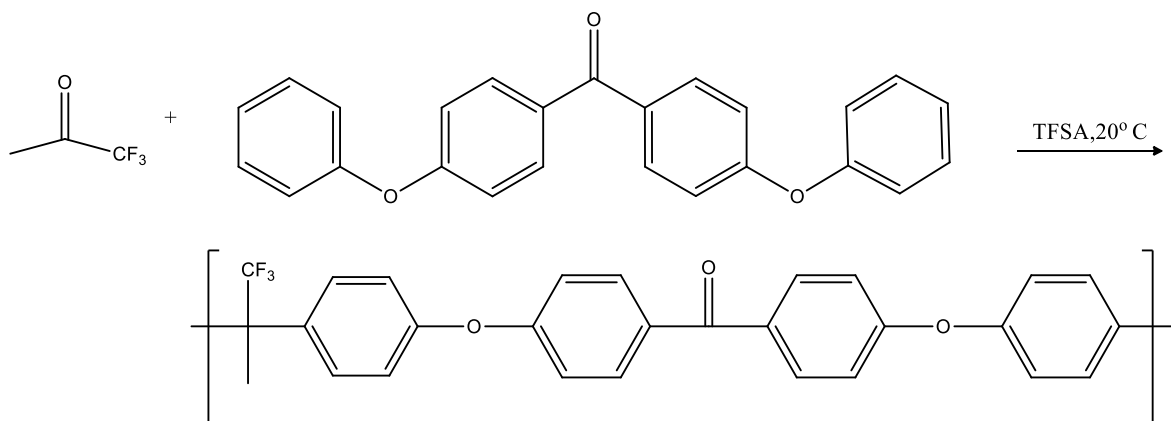


Figura (a) Formación de polímero a partir de 2,2,2-trifluoroacetofenona y 4,4'-difenoxibenzofenona en medio superácido (TFSA) .

2.9.2 REACCIÓN DE POLIHIDROXIALQUILACIÓN DE ACETONA Y SUS DERIVADOS FLUORADOS.

La 2,2,2-trifluoroacetofenona reacciona en bajas cantidades en $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (ácido triflico, TFSA) con bifenilo dando un polímero de alto peso molecular; sin embargo la reacción no procede en ácido metanosulfónico (MSA). Situación similar posee la 2,2,2-trifluorometilcetona (TFA) . Así, los cálculos han mostrado que las energías libres de Gibbs para la protonación de la 2,2,2-trifluoroacetofenona y acetofenona en TFSA son de 7.8 y -6.8 kcal/mol, respectivamente. La hexafluoroacetona (HFA), sin embargo, no reacciona con todo el bifenilo incluso en TFSA. Este efecto puede ser explicado por la energía libre de Gibbs de protonación muy positiva del HFA (32.4 kcal/mol) impidiendo la formación de una especie protonada activa. Las recientes pruebas experimentales de la reactividad del HFA.^[22] sin embargo, sugieren que una simple imagen de una cetona protonada como una especie reactiva no es del toda correcta. Para clarificar este punto nosotros decidimos llevar a cabo un estudio computacional detallado de los perfiles de energía de reacción para la reacciones de la acetona, TFA y HFA con benceno y derivados de este para revelar el efecto de grupo trifluorometil, la acidez del medio, derivados de benceno en la reactividad de las cetonas en la reacción de hidroxialquilación usando un modelo de solvatación con moléculas de solvente explícitas para la esfera interna de solvatación de la molécula de la cetona.

Capítulo 3

Objetivos.

3.1 OBJETIVOS GENERALES

El objetivo de este proyecto es estudiar teóricamente la reacción de hidroxialquilación de tres diferentes cetonas con derivados aromáticos en medio superácido. Para poder explicar la formación de polímeros en presencia de dos superácidos, así como la reactividad de las especies derivadas del benceno.

3.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las energías libre de Gibbs de activación y reacción para cada intermediario de reacción de benceno con acetona, 2,2,2-trifluorometilacetona y hexafluoroacetona en medio superácido utilizando dos diferentes superácidos: MSA y TFSA.
- Estudiar el efecto de un grupo electrodonador de electrones en el benceno en la reacción con hexafluoroacetona, obteniendo las energías libre de Gibbs de reacción y activación para dicha reacción.

Capítulo 4

Fundamentos teóricos.

Existen varias maneras de buscar soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger. Una de ellas es la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en ingles). Herramienta utilizada en este trabajo.

4.1.4 MÉTODOS Y APROXIMACIONES.

Para evaluar la energía de una molécula se pueden usar diferentes caminos. Cada uno de ellos tiene suposiciones inherentes, limitaciones y diferentes grados de sofisticación. Pero en términos generales, pueden considerarse como metodologías empíricas (mecánica molecular), semiempíricos y ab initio (primeros principios), basados en la mecánica cuántica para estructura electrónica, para los sistemas estudiados en este trabajo se decidió utilizar Teoría de funcionales de la Densidad (DFT).

4.1.5 ASPECTOS GENERALES DE LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD-DFT.

El verdadero corazón de DFT es encontrar un mejor funcional de intercambio y correlación $-E_{XC}$. Como la mecánica cuántica está limitada por sus ecuaciones, nace esta teoría DFT, la cual está basada en la densidad electronica y no en la función de onda ψ , lo cual es computacionalmente más eficiente. La teoría de funcionales de la densidad tiene un inconveniente, que no se conoce el funcional exacto de intercambio y correlación E_{XC} . Debido a este problema se hacen aproximaciones matemáticas con diferentes funcionales para acercarse a la real, que se resuelven iterativamente por el método de SCF, de Hartree-Fock HF. El

uso de la teoría de funcionales de la densidad (DFT) es para la descripción del comportamiento de los electrones en la química y la física de materia condensada.

Operador: operación matemática de una función que nos da otra. Función: variable a un número. Funcional: función que toma un vector como argumento y produce un escalar, bajo ciertas condiciones se puede definir un funcional como *función de una función*.

En la teoría de DFT, la energía es un funcional de la densidad, mientras que en la mecánica cuántica, la energía es una función de la función de onda ψ . Para resolver esta función de onda es muy compleja, por ejemplo, para la descripción de una partícula se utilizan una función de onda ψ , es función de tres variables(x , y , z) y sin el cambio para la densidad se describe como: una función de 3 variables, independientemente del número de partículas, esta es la razón del porque es tan utilizado la DFT.

En 1964, Hohenberg y Kohn probaron un sistema 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 es un funcional de la densidad electrónica $E_0 = E_0[\rho_0]$.

Hohenberg y Kohn demostraron que la probabilidad de densidad electrónica determina tanto el potencial externo como el número de electrones y por lo 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. Sin embargo, en este teorema no se indica como calcular E_0 a partir de $[\rho_0]$, cuando se conoce el funcional E_0 . Con la finalidad de resolver este problema, Kohn y Sham propusieron un método práctico para encontrar la densidad ρ_0 y a partir de ella, la energía E_0 (1965). Este método en principio permite obtener resultado exactos, pero en realidad solo arroja resultados aproximados, ya que opera con funcionales que son desconocidas.

El teorema de Kohn y Sham es el principio variacional aplicado a la teoría de funcionales de la densidad. Este principio establece que una función de onda aproximada tendrá una energía mayor que la energía del estado basal, y solo la función de onda exacta producirá la energía del estado basal.

En el contexto de la teoría de funcionales de la densidad, el usar una densidad electrónica de prueba producirá una energía mayor a la energía del estado basal. Del primer teorema se sabe que $\rho'(r)$ determina el potencia $V'(r)$, hamiltoniano H' y función de onda ψ' , que puede ser tomada como función de prueba y sujeta al potencial externo $V'(r)$.

Kohn y Sham desarrollaron un procedimiento para encontrar $[\rho_0]$ y E_0 , a partir de una densidad de prueba. Debido a que el funcional de intercambio y correlación $E_{xc}[\rho_0]$ no se conoce, se han desarrollado varios métodos para encontrar aproximaciones a este funcional y de esta manera poder resolver sus ecuaciones.

Entre estas aproximaciones tenemos: aproximación Local de la Densidad (LDA), aproximación Local de la densidad de Spin (LSDA) y aproximación del gradiente generalizado (GGA). Las aproximaciones LDA y LSDA, están basadas en los modelos del gas uniforme de electrones que es apropiado para sistemas donde ρ varía lentamente con la posición. La aproximación GGA, mejora los resultados al corregir el funcional de intercambio y correlación.

4.1.6 VENTAJAS DE DFT.

Las principales ventajas de los métodos modernos de funcionales de la densidad con respecto a los métodos tradicionales (HF) y a las aproximaciones correlacionadas (post-HF) son:

- Las energías calculadas y los parámetros espectroscópicos no son muy sensibles a la selección de base.
- Las energías moleculares de enlace en LDA se sobreestiman en un 20-30%; estos son errores alrededor de un orden de magnitud mayores que los aceptables en aplicaciones químicas. Sin embargo, debido a recientes

implementaciones en las aproximaciones LDA, como las correlaciones por gradientes y otras, se ha reducido este error por un factor alrededor de dos dentro de la precisión química necesaria.

- Se obtienen resultados confiables para sistemas que contienen metales de transición. Estos son difíciles de tratar con métodos de HF y post HF.
- Las geometrías optimizadas son bien reproducidas usando aproximaciones locales a la densidad, y con la posibilidad de usar los modernos funcionales de intercambio y correlación que incluyen corrección por gradientes, las energías de enlace son muy cercanas a los valores experimentales. Como en el caso de MP2, los modelos que emplean funcionales DFT puros tienden a predecir distancias de enlace que son mayores a las observadas experimentalmente. Los modelos que usan funcionales híbridos producen errores cuyo signo es menos predecible pero generalmente son más pequeños en magnitud que aquellos de los funcionales puros; sus valores son comparables o más precisos que los de predicciones MP2 para todas las distancias de enlace que se han calculado que no incluyan al flúor.
- Las frecuencias de vibración de un cálculo LDA simple, son razonablemente precisas (típicamente $\sim 10\%$ de error)*. El reciente desarrollo de métodos analíticos para estimar la primera y segunda derivadas de la energía en DFT ha facilitado el hecho de que para moléculas orgánicas, DFT proporcione frecuencias de vibración que son consistentemente mejores que las de Hartree-Fock y de precisión comparable a las de MP2.

Entre las principales limitaciones del DFT son:

- DFT, con las primeras aproximaciones para el intercambio y la correlación (especialmente en las aplicaciones LDA) es una teoría de modesta precisión y, la falta de procedimiento sistemático para mejorar E_{ic} es uno de los principales inconvenientes de esta teoría.
- Para cúmulos, la mayor deficiencia es el error en la aproximación LSD para proporcionar un límite adecuado para átomos separados.

- LSD falla al cancelar efectos de auto interacción. Una consecuencia de esto es que LSD no puede generar iones negativos estables.

Por último, cabe mencionar el hecho de que hace unos veinte años un distinguido Químico Teórico, Robert Parr, ha desarrollado las potencialidades de DFT en la química, no solo como herramienta de cómputo sino también en la educación y racionalización de conceptos químicos. Muchos de los conceptos cualitativos de la química estructural como la electronegatividad de Mulliken, la dureza y blandura de Pearson y los índices de reactividad de Fukui aparecen naturalmente en DFT.^[23]

4. 2 Simulación molecular.

4.2.1 MÉTODOS COMPUTACIONALES.

La química teórica es el subcampeón de la química donde los métodos matemáticos son combinados con las leyes fundamentales de la física para estudiar los procesos químicos. Existen dos tipos de tratamiento mecánico cuántico que son necesarios en la química:

Primero: un tratamiento lo bastante exacto que provea de soluciones definitivas a problemas químicos, en particular la predicción de reacciones y mecanismo de reacción, sin referencia al experimento en cuestión. Hasta ahora, tratamientos con este grado de exactitud están restringidos a unos cuantos átomos y moléculas.

Segundo: un tratamiento de métodos de aproximación, pero tiene la ventaja que se pueden utilizar en sistemas grandes, que los químicos pueden usar como apoyo en su investigación, tal como se usa la espectroscopia. En este punto, se encuentra la química computacional que utiliza herramientas computacionales para describir y predecir estructuras y estabilidad de sistemas moleculares, que contribuyen al conocimiento de las reacciones y procesos químicos.

El comportamiento químico está determinado principalmente por la estructura y la energía de las moléculas. En principio estas características podrían ser definidas si se resuelven las ecuaciones pertinentes de la mecánica cuántica, permitiendo así, que los problemas químicos sean resueltos a priori, sin referencia alguna al experimento. Esto solo puede ser llevado a cabo en algunos casos simples y aunque usualmente las ecuaciones no pueden ser útiles complementos y auxiliares en experimentos y estudios de estructura molecular, así como los mecanismos de reacción.

El Dr. Cristopher Cramer, menciona en su libro de química cuántica computacional, que cualquier propiedad que se pudiera medir se podría predecir.
[24]

Para una molécula con una serie de núcleos y electrones conocidos, la química computacional puede tratar de calcular los siguientes parámetros^[24].

- Estructura
- Energías de superficie de potencial.
- Propiedades químicas (3 clases)
 1. Molécula única: NMR, EPR, constantes de acoplamiento hiperfinas, IR, UV, AE, PI.
 2. Propiedades termodinámicas de una reacción: constantes de equilibrio, constantes de velocidad, reacciones termoquímicas, calor de formación, calor de combustión, efectos isotópicos cinéticos, acidez y basicidad (pKa), efectos de solvatación, fases de transición.
 3. Los que no corresponden a los observables físicos: orden de enlace, reacción concertada, reacción isoelectrónico, comportamiento estérico y global, carga parcial atómica, reactividad molecular.

4.2.2 MODELOS QUÍMICOS

Un modelo químico es la representación de un espacio muy específico; representa una aproximación a la ecuación de Schrödinger y está caracterizado por la combinación de un conjunto de bases y un procedimiento teórico (método).

Un conjunto de bases es una representación matemática de los orbitales moleculares dentro de una molécula. Esto es interpretado como la restricción de cada electrón a una región particular del espacio, lo que significa que bases más grandes imponen menores limitaciones y dan una aproximación más exacta de los orbitales ^[25]. Los diferentes procesamientos corresponden a diferentes métodos de aproximación. Los modelos se designan usando la siguiente convención:

Energía método / energía-base // geometría método/ geometría-base

Donde, el modelo de la izquierda de la doble diagonal calcula la energía y el de la derecha optimiza la geometría de la molécula.

4.2.3 CONJUNTO DE BASES

Un conjunto de bases es una descripción matemática de los orbitales en un sistema molecular; los conjuntos de bases más grandes constituyen una aproximación más exacta de los orbitales por imponer menos restricciones sobre la localización de los electrones en el espacio. En realidad, la mecánica cuántica dice que un electrón tiene una probabilidad finita de existir en alguna parte del espacio; este límite corresponde a una expansión infinita del conjunto de bases. Los conjunto base estándar para cálculos de estructura electrónica son combinaciones lineales de funciones gaussianas para formar cada orbital de allí el nombre del paquete computacional Gaussian.

Gaussian ofrece un amplio espectro predefinido de conjuntos de bases, los cuales pueden clasificarse por el número y tipo de funciones base que contienen. Los

conjuntos de bases asignan un grupo de funciones base a cada átomo en una molécula para aproximar sus orbitales. Estas funciones de bases son una combinación lineal de funciones gaussianas, a cuyas funciones bases se les refiere como funciones contraídas, y las funciones gaussianas componentes son referidas como primitivas. Un conjunto de bases que consiste en una simple función gaussiana es llamada no-contraída.

Los tipos de funciones de bases son:

- Bases mínima. Comprende un número mínimo de funciones de bases necesaria para cada átomo; este conjunto sólo incluye los orbitales internos y de valencia, por ejemplo para el átomo de carbono, sólo se toman en cuenta los conjunto base de los orbitales: 1s, 2s y 2p (x, y, z). El conjunto de bases llamado STO-nG corresponde a una base mínima que tiene orbitales tipo Slater representado cada uno por n-gaussianas, donde n es usualmente 3 o 6.
- Bases de valencia. Este conjunto sólo describe cada átomo utilizando bases para los orbitales de valencia; por ejemplo, para el átomo de carbono, tendríamos que describir los orbitales 2s y 2p (x, y, z).
- Bases extendidas. toma en cuenta los orbitales internos, los orbitales de valencia y además un conjunto de orbitales no ocupados llamados orbitales virtuales, por ejemplo, para el átomo de carbono tendríamos los orbitales 1s, 2s, 2p (x, y, z), 3s, 3p (x, y, z).

Entre los conjuntos de bases de tipo extendido tenemos:

- Conjuntos de bases *Split valence*. Aumenta el tamaño de la base creando orbitales similares a los que se utilizan normalmente pero con tamaño diferente, por ejemplo, para el átomo de carbono tenemos 1s, 2s, 2p (x, y, z) y orbitales de igual simetría pero tamaño diferente: 2s, 2p(x, y, z)
- Funciones de polarización son orbitales con un momento angular mayor que el requerido para la descripción de cada átomo; por ejemplo una base

polarizada añade una función d a un carbono o una función f a un metal de transición, y en algunos casos, añade una función p al átomo de hidrógeno.

- Funciones difusas. Hace que la función orbital decaiga mucho más suave, para esto se agregan contribuciones espaciales al orbital. Las funciones difusas son muy importantes para sistemas donde los electrones están relativamente lejos del núcleo como moléculas cargadas, sistemas en estado excitado, sistemas con bajos potenciales de ionización, descripción de acidez absoluta, etc.^[26]

En este trabajo utilizamos el conjunto base 6-311+G(p,d) el cual añade funciones de valencia extra (3 tamaños de funciones s y p, si ponemos un + extra podemos añadir funciones difusas al átomo de hidrogeno).

El funcional híbrido M06-2X corresponde a 54% de intercambio HF exacto, este funcional híbrido proporciona buenos resultados para grupos principales, cinética y termoquímica.^[27]

4.2.4 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL

Cuando un sistema molecular sufre cambios estructurales se producen diferencias en su energía y estos se describen por medio de su superficie de energía potencial, la cual es un gráfico de la coordenada de reacción contra la energía o simplemente, o simplemente una especificación de la energía potencial en función de la estructura molecular.

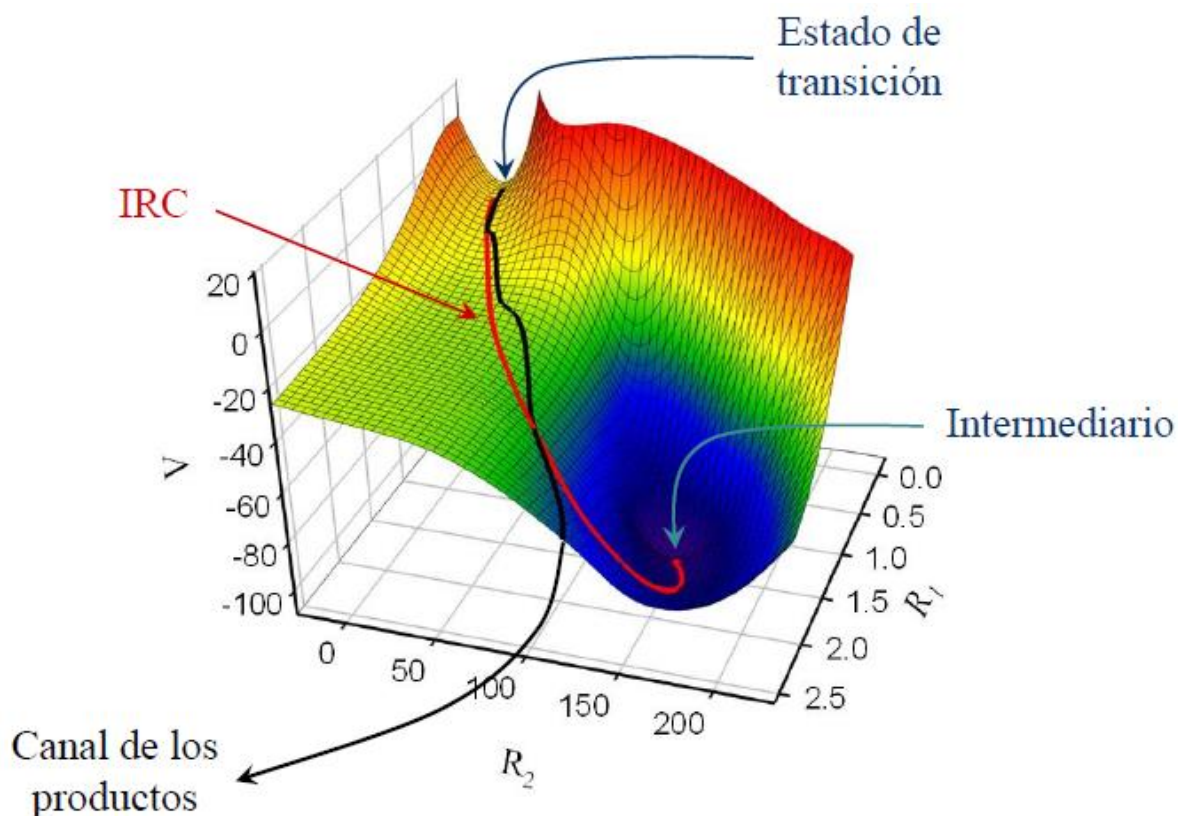


Figura 11 Superficie de energía potencial

Muchas de las propiedades de interés en un estudio de simulación molecular como lo son: geometrías, conformaciones de los estados de transición y de equilibrio, calores de reacción y energías de activación, entre otras, se obtienen directamente de la construcción de una superficie de energía potencial. Los puntos de más alta energía y más baja energía son puntos estacionarios en la superficie de energía potencial. Los puntos de energía mínima se conocen como mínimos locales y corresponden a moléculas estables, tales como, reactivos, productos e intermediarios; específicamente a diferentes conformaciones o estructuras moleculares. El mínimo local de más baja energía se denomina mínimo global. Las posiciones de los diferentes mínimos locales a lo largo de la coordenada de reacción corresponden a geometrías en equilibrio y sus energías están directamente relacionadas con su estabilidad.

Los puntos de energía máxima se denominan máximos locales y corresponden a estados de transición y su posición en la coordenada de reacción se relaciona con la geometría del estado de transición. Finalmente la curvatura de la superficie en la vecindad de un mínimo local se relaciona con la energía vibracional de la molécula (espectros de infrarrojo) ^[28].

Las optimizaciones de geometrías de sistemas moleculares usualmente intentan localizar los mínimos locales en la superficie de energía potencial y predecir sus estructuras en equilibrio. Las optimizaciones también pueden localizar estructuras de transición. Para localizar el mínimo local, se calcula la primera derivada de la energía, como un gradiente. El gradiente es la sumatoria de las fuerzas, que en este punto son cero, un punto en la superficie de energía potencial donde las fuerzas son cero es llamado un punto estacionario. Todas las optimizaciones exitosas localizan un punto estacionario aunque no siempre el que fue deseado o buscado.

4.2.5 PROPIEDADES MOLECULARES

Dos de las propiedades moleculares que se obtienen directamente de un cálculo son la energía y la geometría. El primer cálculo a realizar debe ser la optimización de la geometría de la molécula, y no de un estado de transición y para ello es necesario hacer un cálculo de frecuencias de vibración, en el caso de este trabajo el objetivo es identificar intermediarios de un mecanismo de reacción, es necesario encontrar estados de transición, la energía y geometría de los mismos se determinan mediante un cálculo denominado QST (quadratic synchronous transfer, por sus siglas en ingles).^[29] Finalmente, para estudiar el efecto del disolvente en la energía de y estabilidad de las moléculas es necesario calcular la energía de solvatación de todas las especies estudiadas, para hacer esto se hace uso del método llamado Poisson-Boltzmann.

4.2.6 OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍA.

La optimización de las geometrías se llevó a cabo utilizando la teoría de los funcionales de la densidad **DFT** utilizando el funcional híbrido **M06-2X** y el conjunto de bases 6-311+G(d,p).

4.2.7 DETERMINACIÓN DE ESTADOS DE TRANSICIÓN.

Se calcularon con precisión las constantes de fuerza (elementos de matriz hessiana) en los puntos de la geometría inicial en lugar de usar el procedimiento de estimarlos por defecto (como se hace en la minimización de la energía). También se calcularon las frecuencias vibracionales y una vez que se encuentra una frecuencia imaginaria se demuestra que es estructura es un estado de transición. Para determinar si el estado de transición es el único en la superficie de energía potencial se visualiza esta vibración de modo imaginario y se comprueba que esta genere a partir de los enlaces involucrados en la transformación.

El método que se utilizó para calcular los estados de transición fue: tránsito cuadrático sincrónico QST el cual maximiza la energía a lo largo del eigenvector de menor frecuencia del hessiano y la maximiza a lo largo de todas las demás coordenadas. Este proceso está bien definido cuando el hessiano tiene una frecuencia negativa, (indicando que la estructura está cerca del punto de silla; este eigenvalor negativo algunas veces se le conoce como coordenada de reacción, o vector de transición. La trayectoria de reacción se describe mediante una parábola o curva cuadrática que conecta reactivos y productos. El máximo en esta trayectoria es relativamente fácil de determinar.

4.2.8 CÁLCULO TERMOQUÍMICO

El cálculo de frecuencias lleva implícito el modelar a la molécula como un gas ideal, en el que las vibraciones de los núcleos son conformados como un oscilador armónico y las rotaciones como un rotor rígido, asumiendo que los movimientos

rotacionales, vibracionales y electrónicos son independientes. Estos modelos se utilizan para calcular las contribuciones a la energía vibracional y traslacional y con ellas contribuir a las funciones de partición rotacional y traslacional. Además, se debe incluir una corrección a la energía electrónica que toma en cuenta los efectos de las vibraciones de la molécula que persisten aun a 0 K. Estas vibraciones se deben a que la energía en el modelo del oscilador armónico es $h\nu(n+1/2)$, cuando $n=0$, la ecuación describe la energía del estado fundamental y esta es $1/2 h\nu$, es decir, existe una energía en el punto cero.

Una vez que se construyen las funciones de partición vibracional, rotacional y electrónica es posible hacer una estimación de los valores de la entropía, así como de los potenciales termodinámicos de las moléculas estudiadas.

4.2.9 MODELO DE INTERACCIÓN ENTRE LA MOLÉCULA Y EL DISOLVENTE.

Los cálculos de mecánica molecular y de orbitales moleculares tratan a las moléculas solas en el vacío, ello significa que no hay moléculas vecinas ni disolvente; estos cálculos se conocen como en “fase gas”. Mientras que las predicciones en la fase gas son apropiadas para ciertos propósitos, resultan inadecuadas para describir las características de las moléculas en solución; por ejemplo, los efectos electrostáticos son frecuentemente más importantes para especies en un disolvente con una alta constante dieléctrica que en la fase gas, donde no hay interacción con moléculas de disolventes.

Hay una serie de modelos para estudiar en solución (no acuosos) citados como “*Métodos de campo de reacción auto-consistente*” o SCRF por sus siglas en inglés “Self Consistent Reaction Field”. Estos métodos consideran al disolvente como un medio continuo y uniforme con una constante dieléctrica, ϵ , conocido como; campo de reacción. En este campo, el soluto se coloca dentro de una cavidad en una esfera de disolvente. Cada método SCRF difiere en la forma en que definen la cavidad y el campo de reacción. La elección del método de

solvatación en este trabajo fue con el método de Poisson-Boltzman, este método es un modelo en el que la cavidad se modela a partir de la densidad electrónica calculada con el método auto-consistente (SCRF).

Capítulo 5

Detalles computacionales.

Un modelo flexible de solvatación de clúster continuo ha sido utilizado para el modelado del disolvente, donde la esfera interna de solvatación contiene moléculas de disolvente explícitas mientras que fuera de la esfera fue modelado usando una modificación del modelo SMD de polarización continua.^[12] Este modelo complejo ha mostrado ser superior a cualquier modelo continuo.^[23] Para todos los cálculos fue utilizado Gaussian 09 y su conjunto de programas.^[24] En lugar del originalmente funcional usado, funcional PBE0, ha sido usado el funcional M06-2X con el conjunto base 6-311+G(d,p). Esto ha mostrado, que el funcional M06-2X reproduce mucho mejor la termodinámica y en especial las altas barreras comparado al funcional PBE0 ^[25].

Para la esfera interna de solvatación el número de moléculas explícitas fue igual al número de pares de electrones libres del átomo de oxígeno, 2 para cetonas y tres para los carbinoles. Para la esfera externa de solvatación el modelo continuo SMD fue usado tal como se aplica en Gaussian 09, se utilizaron los valores de constante dieléctrica de 77.4 y radio del solvente de 2.60 Å para TFSA, mientras que para el MSA los valores utilizados son constante dieléctrica de 70.0 y el radio del disolvente de 2.34 Å. Todas las geometrías fueron completamente optimizadas sin imposición de alguna restricción y los cálculos de frecuencias encontrados se corrieron para asegurar un estado de equilibrio (0 frecuencias imaginarias) o un estado de transición (1 frecuencia imaginaria). Los datos de frecuencias calculados fueron usados para cálculos termoquímicos de la reacción.

La validación del modelo de cálculo se ha realizado en tres pasos. En primer lugar está la capacidad para reproducir los valores de pKa de los ácidos comparando con los datos experimentales. Esta validación permite probar el método en sí, así como la capacidad del método para calcular la energía libre de Gibbs de

moléculas solvatadas que es todo un reto para los modelos de solvatación continuos. Así, el cálculo del pKa acuoso del ácido acético a 298,15 K utilizando el funcional M06-2X (4.16) se encuentra en muy cercano con el dato experimental (4,76).^[32] En el segundo paso estimamos la afinidad del protón en fase gas para la acetona y TFSA comparándolos con los datos experimentales disponibles.^[33] Las afinidades protónicas calculadas y determinadas experimentales fueron encontradas y son 193.6 y 194.2 kcal/mol para TFA, respectivamente, para la acetona 170.0 y 173.0 kcal/mol para TFA, respectivamente. El tercer paso es la prueba de la capacidad del modelo para reproducir las diferencias de energía libre de Gibbs de las moléculas orgánicas solvatadas. Así, la diferencia experimental de energía libre de Gibbs entre la forma de la especie neutra y el ion zwitterion de glicina en agua 7.3-7.7 kcal / mol,^[34] Nuestro modelo da 5,4 kcal / mol, que es una aproximación razonable. Por otra parte, varias deficiencias inherentes al modelo de solvatación continuo son superadas en este modelo, ya que la esfera de solvatación interna utiliza el modelo de solvatación explícita. Esto es especialmente cierto para los cálculos de entropías de solvatación

Capítulo 6

Resultados y discusiones.

La representación esquemática del mecanismo de reacción para la hidroxialquilación entre derivados de benceno y cetonas en medio ácido se muestra en la Figura 12. La cetona solvatada **1** forma un intermediario tetraédrico solvatado **3**, pasando a través de un estado de transición **2**. Este paso es considerado el paso limitante de la sustitución electrofílica aromática ^[35]. El intermediario tetraédrico es aromatizado entonces produciendo el carbinol solvatado **4** (solvatado con dos moléculas de ácido) y **5** (tres moléculas de ácido).

El siguiente paso es la escisión del enlace C-O para dar el carbocatión **7**. El carbocatión **7** reacciona con otra molécula de derivado de benceno para generar el intermediario tetraédrico **9** a través del estado de transición **8** dando el producto final **10** después de la aromatización. Las energías libre de Gibbs de activación y reacción de cada paso elemental han sido determinadas para obtener una visión más profunda de la reactividad de cetonas seleccionadas.

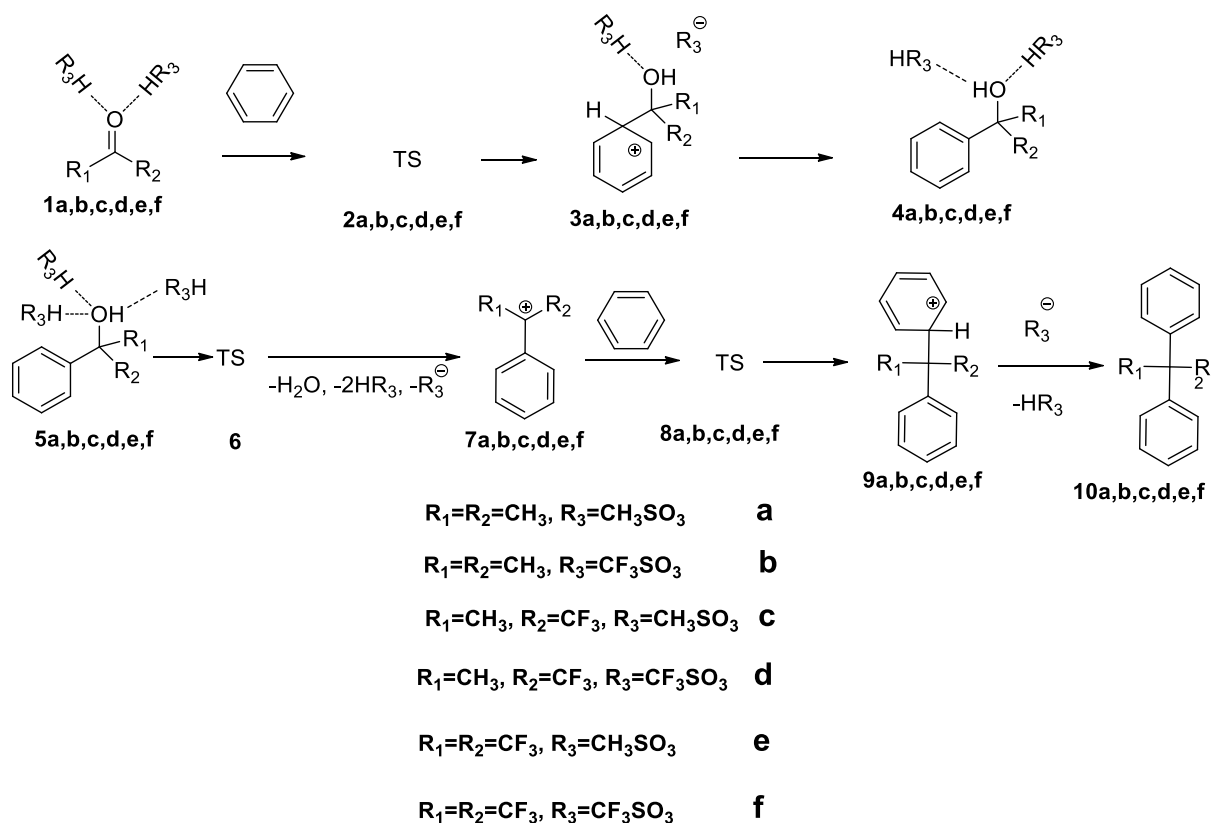


Figura 12. Pasos elementales del mecanismo de reacción de la hidroxialquilación estudiada. Parte 1.

6.1 LA REACCIÓN DE ACETONA CON BENCENO EN MSA.

Las Figuras 14 y 15 muestran las geometrías optimizadas de los intermediarios solvatados explícitamente **1a-5a**. En el caso de la cetona solvatada **1a** la distancia entre el oxígeno del grupo carbonilo y los protones del MSA (1.625 Å) son iguales, sugiriendo un fuerte puente hidrogeno, no una protonación, esto según la Figura b. De acuerdo a los cálculos la transferencia completa del protón ocurre en el estado de transición **2a** donde un protón es transferido al oxígeno del carbonilo mientras otro forma un puente de hidrógeno fuerte con distancia O-H de 1.54 Å. La Figura 13 muestra el perfil de la energía libre de Gibbs para la reacción de solvatación de la acetona **1a** con benceno en MSA. Como vemos, en este caso en particular la

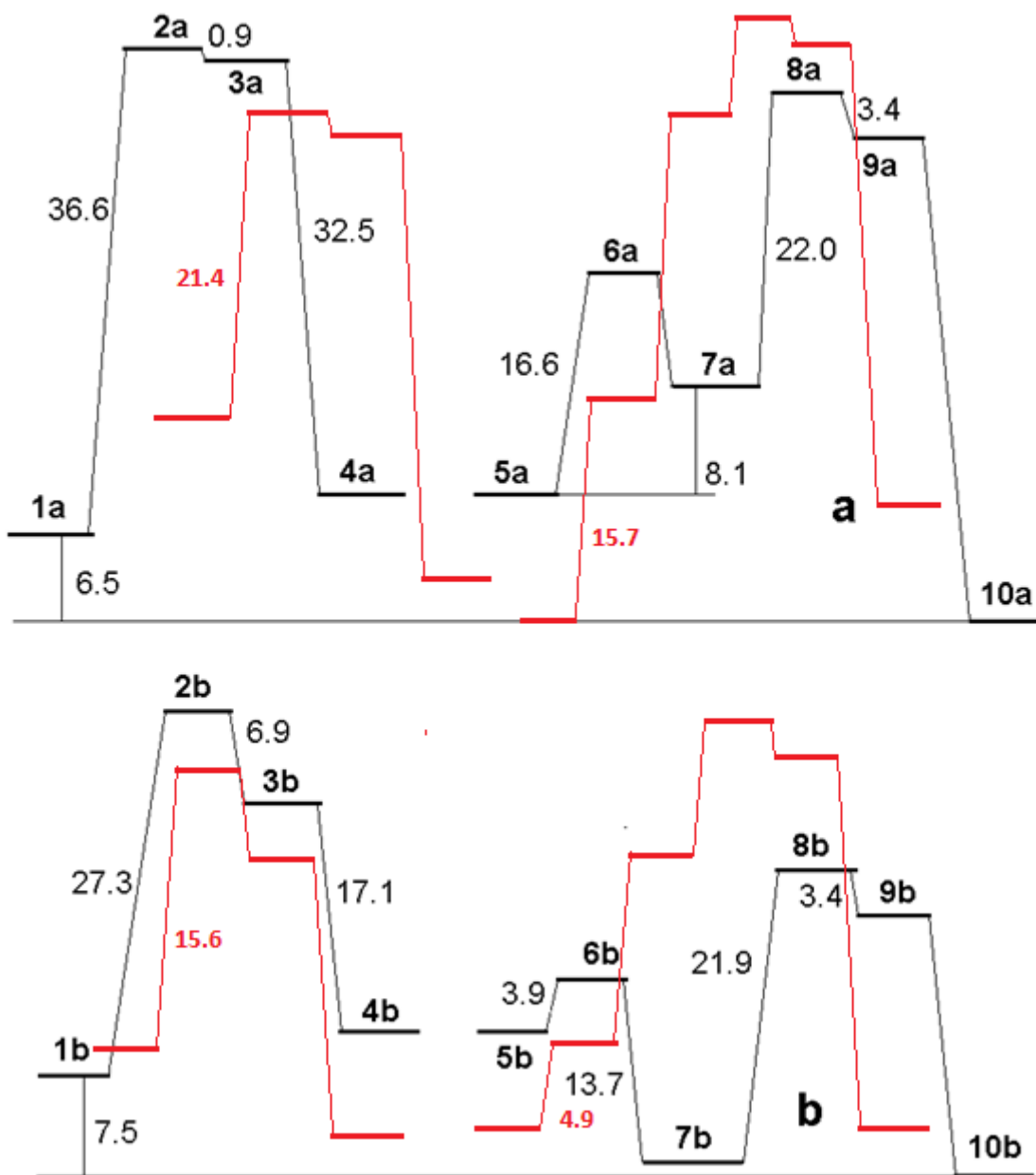


Figura 13. Perfil de energía libre de Gibbs (negro) y entalpías (rojo) para la reacción de acetona con benceno en MSA(a) y TFSA (b) (kcal/mol).

formación del primer intermediario tetraédrico **3a** es el paso limitante de la velocidad de reacción con energía libre de Gibbs de activación de 36.6 kcal/mol.

El oxígeno del carbonilo en el intermediario tetraédrico **3a** se vuelve diprotonado incluso en MSA debido al incremento de la basicidad de éste. Así, la distancia O-H

entre protones del ácido y el oxígeno del intermediario tetraédrico son de 0.99 Å y 1.41 Å, respectivamente. La aromatización del **3a** produce un carbinol, representado por dos modelos **4a** y **5a**, donde el átomo de oxígeno es protonado explícitamente por dos o tres moléculas de MSA, respectivamente. La diferencia entre estos dos modelos consiste esencialmente en un enlace C-O ligeramente más largo y una distancia O-H significativamente mas corta entre los protones del ácido y el oxígeno del carbinol en el caso de **5a**. Por lo tanto, la solvatación explícita de todos los pares de electrones no enlazantes disponibles es de importancia. La escisión heterolitica del enlace C-O en **5a** debido a la acumulación de densidad electrónica en el oxígeno, da como resultado una fuerte protosolvatación del oxígeno del carbinol en el estado de transición **6a** (Figura 13). La energía libre de activación para la formación del carbocatión **7a** es menos que la mitad de esa para la formación de **3a**. La segunda sustitución requiere 22.0 kcal/mol para la formación del intermediario tetraédrico **9a**. Después de la aromatización el producto final **10a** es formado, obtuvimos la energía libre de Gibbs total de la reacción de -6.5 kcal/mol.

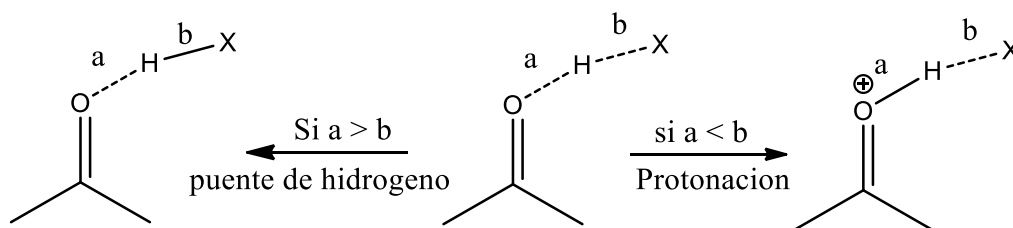


Figura b. Puente de hidrogeno y protonación de un grupo carbonilo.

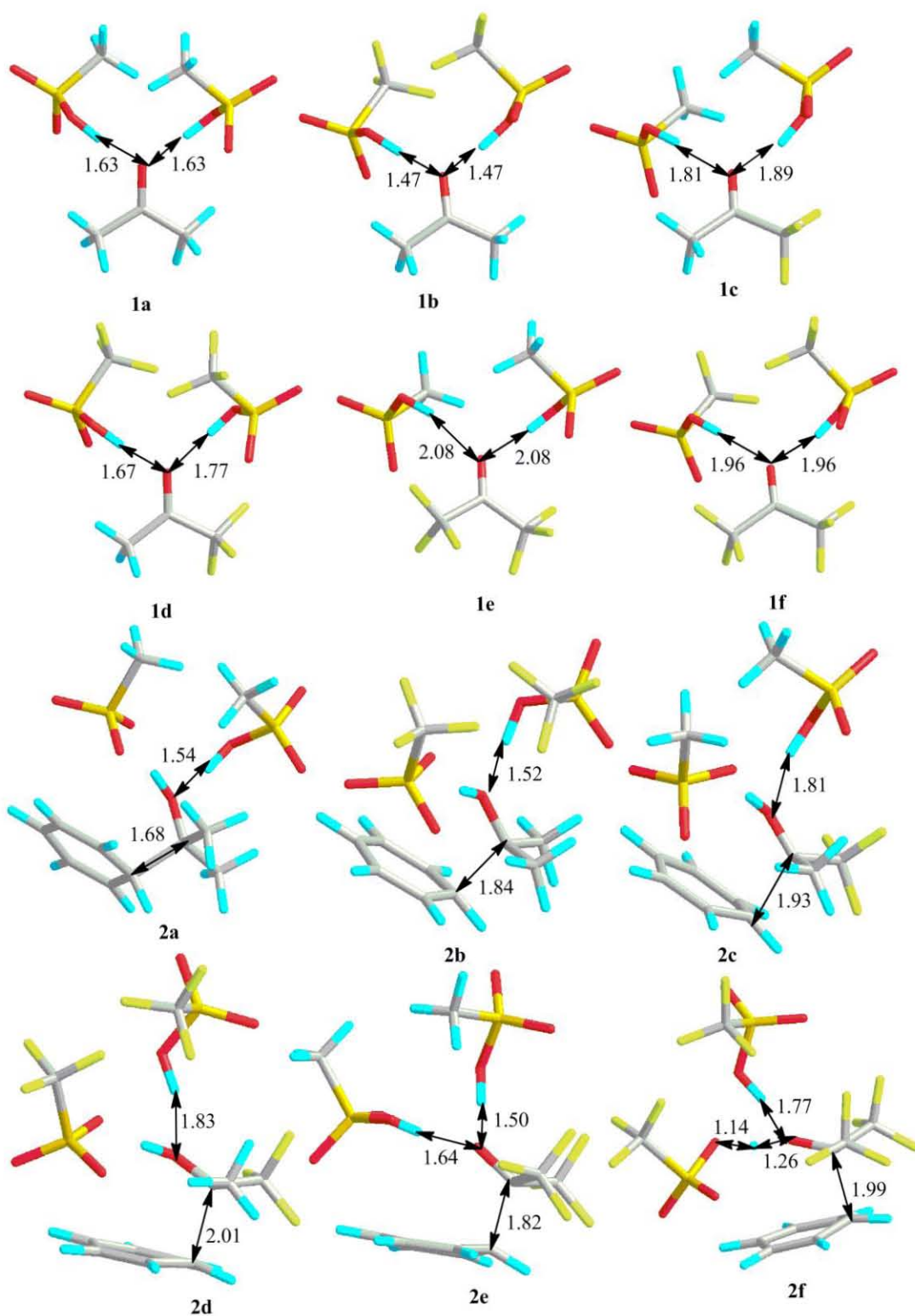


Figura 14 .Geometrías optimizadas de los intermediarios de reacción 1 y 2 obtenidas al nivel M06-2X/6-311+G(d,p).

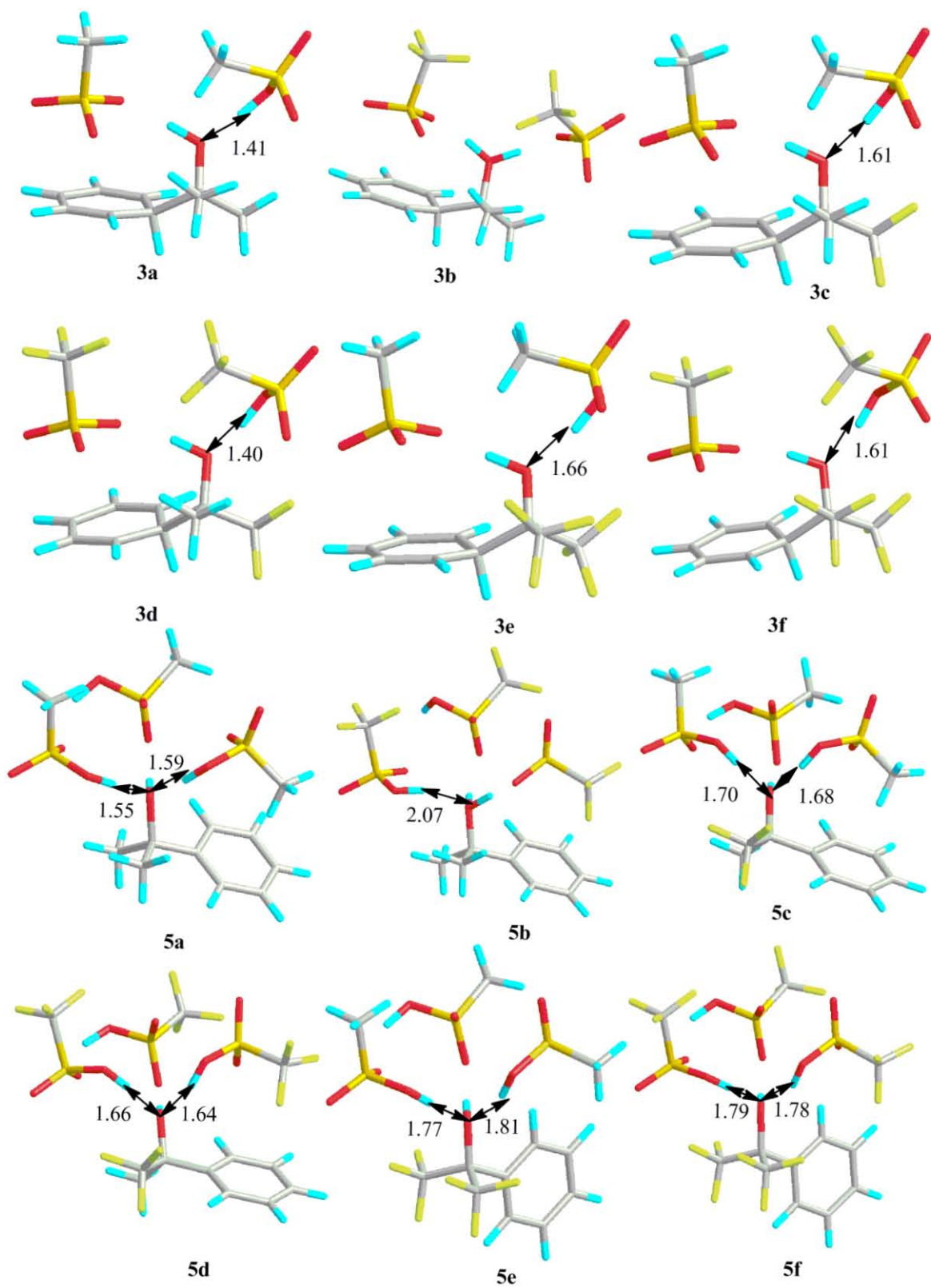


Figura15 Geometrías optimizadas de los intermediarios de reacción 3 y 5 obtenidas al nivel M06-2X/6-311+G(d,p)

6.2 LA REACCIÓN DE ACETONA CON BENCENO EN TSFA

El uso de TFSA como solvente causa cambios evidentes en el perfil de la energía de la reacción comparado con MSA, reduciendo significativamente la energía libre de Gibbs de activación de todos los pasos de la reacción donde se involucra la solvatación del oxígeno del carbonilo. Por otro lado, la energía libre de Gibbs de activación del segundo paso permanece casi sin cambio (Figura 15). Comparando la geometría de la molécula de acetona solvatada con TSFA (**1b**) con la solvatada con MSA (**1a**) (Figura 14) se puede notar que la distancia entre el oxígeno del carbonilo y los protones del TFSA es más corta que 1.47 Å, que se puede considerar como un puente de hidrógeno fuerte, no una diprotonación. Una diferencia similar es notada para el estado de transición **2b** donde el oxígeno del carbonilo es protonado y el segundo protón forma un fuerte puente de hidrogeno con una distancia de 1.52 Å, 0.02 más corta que en el del **2a**, revelando una mejor protosolvatación de **2b** comparado con **2a**. Diferente a **3a**, el intermediario tetraédrico **3b** es claramente diprotonado en TSFA con distancias O-H de 1.02 Å para los dos protones ácidos. La aromatización de **3a** produce un carbinol, representado por dos modelos **4b** y **5b**, donde el oxígeno es protonado explícitamente por dos o tres moléculas de TFSA, respectivamente. Cuando comparamos **5a** y **5b** se aprecia una diferencia notable debido a la mejor protosolvatación de **5b** (Figura 15). El enlace C-O del carbinol es elongado de 1.47 Å para **5a** a 1.51 Å para **5b**. Esto resulta en una menor energía libre de Gibbs de activación para la formación del carbocatión **7b** (3.9 vs 16.6 kcal/mol, Figura 13). La diferencia refleja mejor protosolvatación del oxígeno del carbinol en el estado de transición **6b**, donde el tercer protón forma un puente de hidrógeno muy fuerte (la distancia O-H es 1.45 Å contra 1.54 Å para **6a**, Figura 16). El total de energía libre de Gibbs de reacción no es afectada significativamente por la acidez del medio, siendo solamente ligeramente más negativa para TFSA, -7.5 kcal/mol. Sin embargo, la acidez del medio afecta en su mayoría el proceso cinético y no la termodinámica de la reacción. La diferencia más significativa ente el efecto del MSA y TFSA en la reacción de la acetona con benceno, es un drástico decremento de la energía libre de Gibbs de activación en la formación del

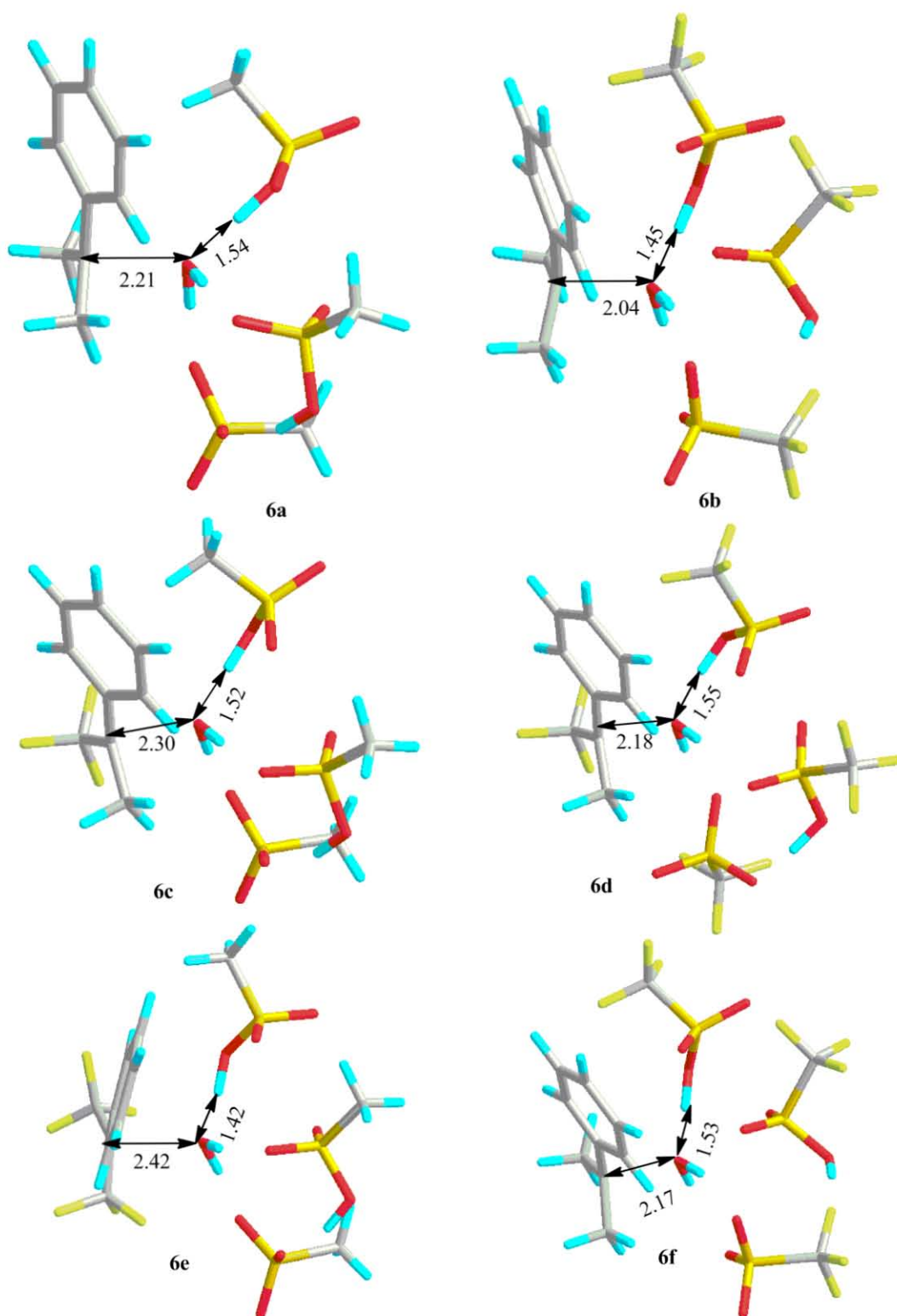


Figura 16. Geometrías optimizadas de los estados de transición 6 obtenidas al nivel M06-2X/6-311+G(d,p).

6.3 LA REACCIÓN DE LA 2,2,2-TRIFLUOROACETONA CON BENCENO EN MSA.

Como se ha demostrado anteriormente la introducción de un grupo electroattractor de electrones reduce la energía de activación de la formación de intermediarios tetraédricos. Este efecto puede ser notado comparando las Figuras 13 y 17. La energía libre de Gibbs de formación y activación de **3c** decrece por 7.8 Kcal/mol comparada a **3a**. Al mismo tiempo la energía libre de Gibbs de reacción decrece desde -6.5 kcal/mol para acetona a -22.8 kcal/mol. Este cambio está relacionado con la protosolvatación más pobre del carbonilo de la 2,2,2-trifluoroacetona (TFA) comparado con la de la acetona. Cuando comparamos las geometrías de la acetona y TFA solvatada en MSA (**1a** y **1c**, respectivamente) (Figura 14), puede ser visto que las distancias entre el oxígeno del carbonilo y los protones del MSA son alrededor 0.2 Å más largas en **1c**. En efecto, en todos los casos las distancias correspondientes son más largas para TFA debido al efecto electroattractor del grupo CF₃. La diferencia más importante, no obstante, es un fuerte incremento de la energía libre de Gibbs de reacción y activación en la formación del carbocatión **7c**, desde 6.6 a 28.0 kcal/mol para la activación, y de 8.1 a 18.7 kcal/mol para la energía de la reacción. Efectivamente, la energía libre de Gibbs de activación en la formación de **7c** es casi idéntico a la de la formación del intermediario tetraédrico **3c**. Este efecto es debido al grupo CF₃ que desestabiliza el carbocatión, elevando la energía de reacción y activación. La diferencia en la energía de solvatación del oxígeno del carbinol parece no ser tan importante, las distancia C-O en el estado de transición de **6a** y **6c** (2.20 y 2.30 Å, Figura 16) son largas, disminuyendo de este modo el efecto inductivo del grupo CF₃. Esto se sigue desde la distancia muy cercana entre el oxígeno del carbinol y los protones ácidos (Figura 16). Esto puede ser sugerido analizando el perfil de energía de reacción (Figura 17) que la reactividad baja de TFA en MSA esta relaciona no solo a la alta energía de activación de formación del intermediario tetraédrico **3c** sino también a las altas energías de activación y reacción de la formación del carbocatión **7c**.

6.4 LA REACCIÓN DE TFA CON BENCENO EN TFSA

A diferencia de MSA, la reacción de TFA con compuestos aromáticos en TFSA da polímeros con alto peso molecular.^[12] Comparando los perfiles de energía de reacción obtenidos para MSA y TFSA (Figura 17) se puede notar que la diferencia más importante entre ellos es el fuerte decremento de la energía libre de Gibbs de reacción y activación de formación para el carbocatión **7**, confirmando la hipótesis de que este paso es el importante para la reactividad del TFA en las reacciones de formación de polímeros. Similar a la acetona, en todos los casos las distancias del protón ácido y el oxígeno del carbonilo son más cortas para TFSA (Figuras 14, 15 y 16).

La alta energía de activación y reacción estimada para la formación del carbocatión **7** en cetonas sustituidas con CF_3 explica el hallazgo experimental demostrado por primera vez por Klumpp^[10] que cetonas sustituidas con CF_3 presentan alta quimioselectividad en la formación de carbinoles monosustituidos que son relativamente estables en medio superácido.

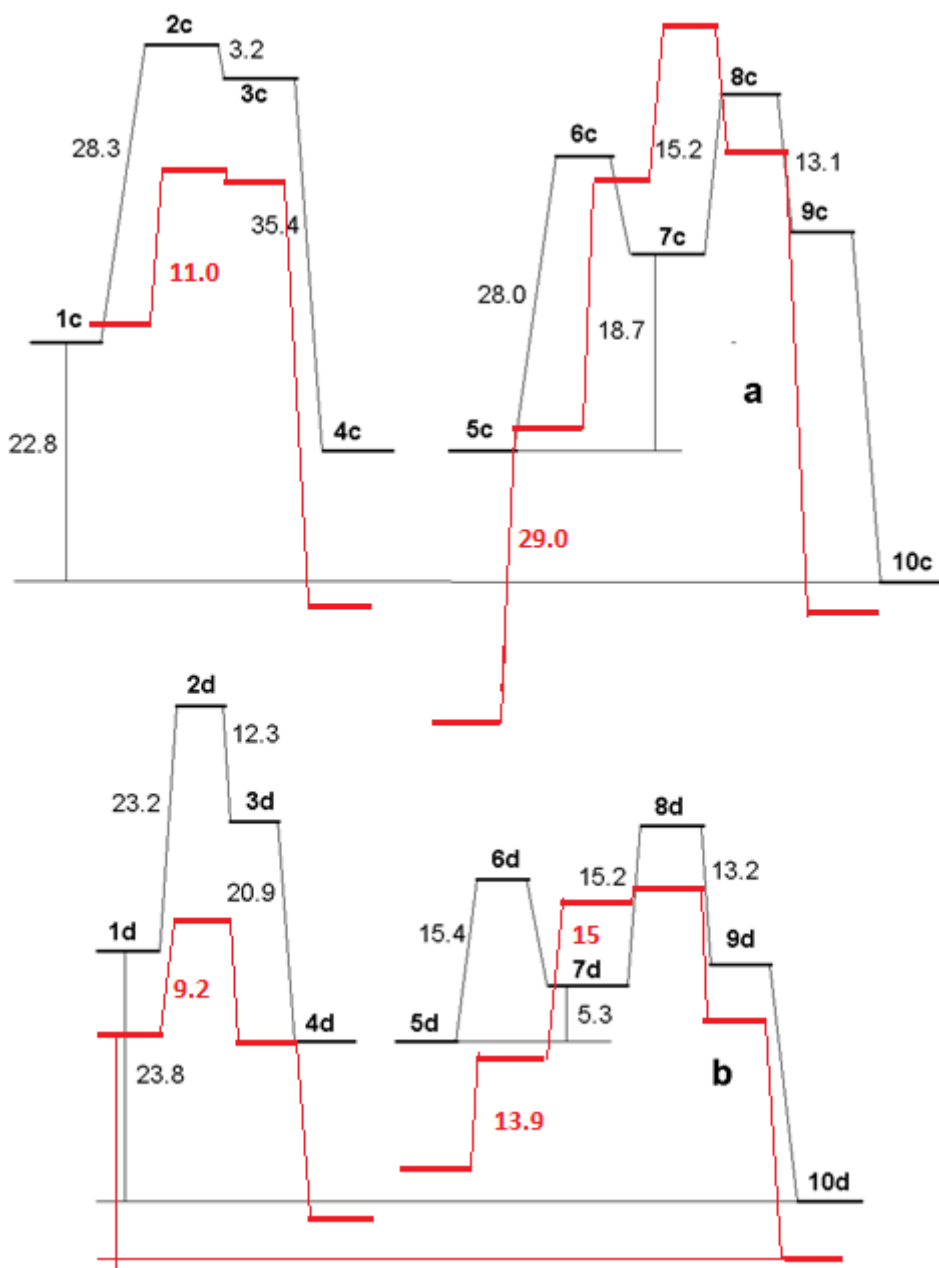


Figura 17. Perfil de energía libre de Gibbs (negro) y entalpías (rojo) para la reacción de TFA con benceno en MSA (a) y en TFSA (b) (kcal/mol).

6.5 LA REACCIÓN DE HFA CON BENCENO EN MSA.

La hexafluoroacetona (HFA) no da polímeros con compuestos aromáticos no activados como bifenilo o algún otro en MSA o en TFSA. Se ha sugerido

originalmente que la baja reactividad de HFA está relacionada con la reducción de la basicidad del oxígeno del carbonilo debido a las muy positivas energías de protonación.^[16] Sin embargo, el modelo de solvatación explícita muestra que las energías de protonación no pueden ser usadas como una medida de la reactividad del grupo carbonilo, ya que incluso en cada caso las cetonas solvatadas en TFSA (**1b**) (la combinación del carbonilo más básico y el ácido más fuerte, (Figura 14) la transferencia completa del protón al grupo carbonilo no toma lugar. Cuando revisamos el perfil de energía de reacción (Figura 18) la baja reactividad de HFA puede entenderse. A diferencia de la instrucción comúnmente aceptada de que el paso determinante de la reacción de sustitución electrofílica aromática es la formación del intermediario tetraédrico, esto no es cierto para la reacción de HFA con benceno en MSA donde el paso determinante de la reacción es la formación del carbocatión **7** requiriendo 45.6 kcal/mol (Figura 18).

Efectivamente, las energías de activación para la formación de **3c** y **3d** son muy similares (24.3 y 23.4 kcal/mol, respectivamente) aunque la TFA es más reactiva que la HFA, demostrándose que el factor más importante para la formación del intermediario **3** no es la protonación sino el efecto de los grupos electroattractores la estabiliza. La basicidad del carbonilo de la HFA es muy baja, lo que puede ser apreciada por la distancia larga (2.08 Å) entre el oxígeno del carbonilo y los protones del MSA (Figura 14) y por la mayor energía libre de Gibbs de reacción negativa (-37.3 kcal/mol), reflejando la muy débil protosolvatación del carbonilo de HFA por el MSA. Sin embargo, un fuerte efecto de atracción de electrones de dos grupos CF₃ del HFA desestabiliza enormemente al carbocatión **7e**, resultando en altas energías de activación y reacción para este paso de reacción. Las elevadas energías de activación y reacción inhiben por completo el segundo paso de la sustitución, a pesar de una barrera de activación muy baja (12.2 Kcal/mol) (Figura 13) haciendo así, imposible la formación del polímero.

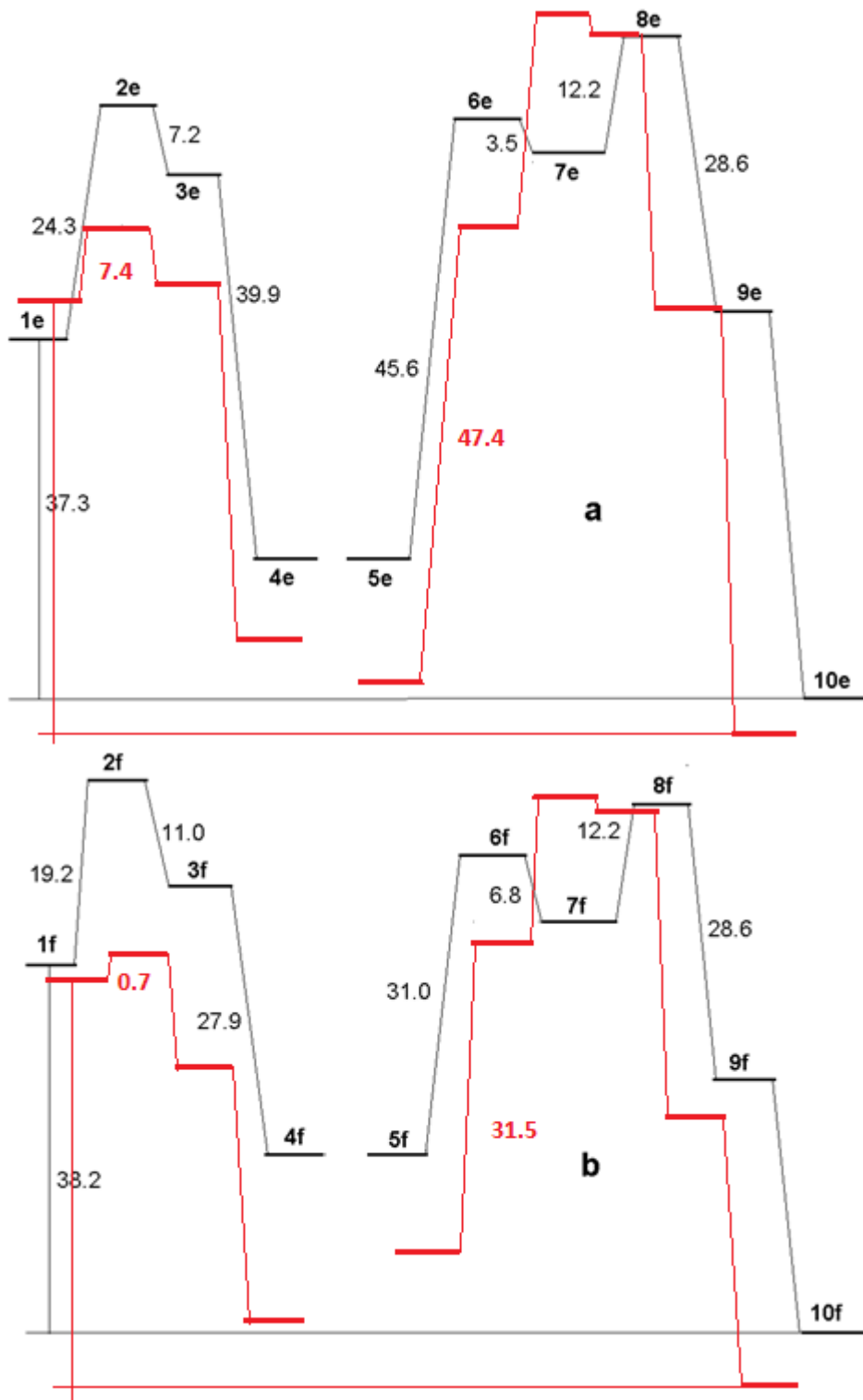


Figura 18. Perfil de energía libre de Gibbs (negro) y entalpías (rojo) para la reacción de HFA con benceno en MSA (a) y en TFSA (b) (kcal/mol).

6.6 LA REACCIÓN DE HFA CON BENCENO EN TFSA.

Similar a otros casos el TFSA reduce la energía de reacción y activación de los pasos de la reacción que involucran la solvatación de los átomos de oxígeno (Figura 18). Así, la energía de activación de la formación del intermediario tetraédrico **3** se reduce a 19.2 kcal/mol comparado a 24.3 kcal/mol y la de **7** baja de 45.6 a 31.0 kcal/mol. Al mismo tiempo, la energía de reacción del paso **5** → **7** se reduce de 43.1 a 24.2 kcal/mol. Las mejores propiedades de protosolvatación del TFSA comparado con el MSA pueden ser apreciadas en las distancias cortas O-H entre el carbonilo del HFA y los protones del TFSA en los intermediarios **1f**, **3f** y **5f** (Figuras 16 y 13).

Similar a la reacción en medio de MSA, la escisión del enlace C-O en el carbinol **5** es el paso limitante de la velocidad de toda la reacción. Incluso en cada caso de la sustitución electrofílica aromática en medio de TFSA, las energías de reacción y activación del paso **5f** → **7f** son demasiado positivas para permitir la formación del polímero. La energía libre de Gibbs de activación de la sustitución de la segunda molécula de benceno (paso **7f** → **9f**) es la misma como en el caso de la solvatación de MSA, 12.2 kcal/mol. Revisando el perfil de energía de la reacción (Figura 18) lo que se puede ver que la baja reactividad del HFA en la reacción de polihidroalquilación está relacionada a las altas energías de reacción y activación en la formación del carbocatión **7** y no a la alta energía de protonación del carbonilo del HFA. El uso de un compuesto rico en electrones puede ser la solución para la baja reactividad del HFA. Después de la primera sustitución, el fragmento aromático donador de electrones podría estabilizar el carbocatión **7**, así facilitar la escisión del enlace C-O en el carbinol **5**. Esta hipótesis es sustentada satisfactoriamente por la síntesis de difenoles y tetrafenoles fluorados a partir de HFA y polifenoles.^[36]

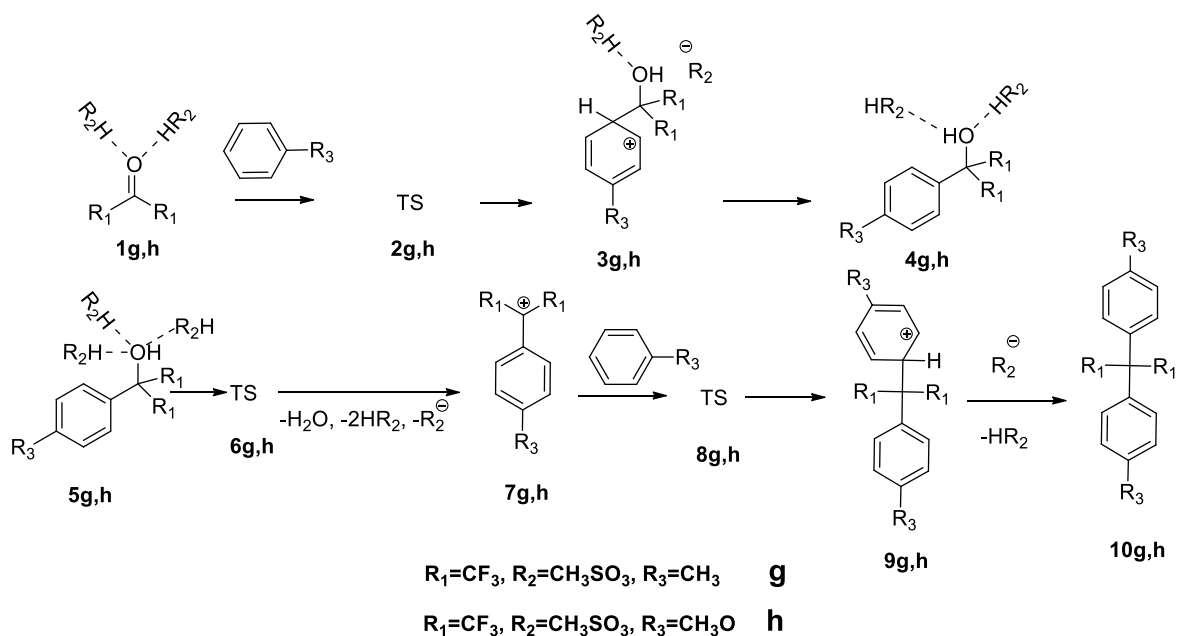


Figura 12. Pasos elementales del mecanismo de reacción de la hidroalquilación estudiada. Parte 2.

6.7 LA REACCIÓN DE HFA CON TOLUENO EN TFSA.

La HFA no da polímeros con derivados aromáticos, para aumentar la reactividad de la HFA, como vemos en el perfil de reacción Figura 18, es necesario disminuir la energía libre de Gibbs de activación en la formación de **7g** y así tratar de que se produzca la reacción de polimerización, la energía libre de Gibbs de activación de **7f** es de 31.0 Kcal/mol, cuando introducimos un grupo electrodonador este estabiliza al carbocatión **7f**. Si este grupo electrodonador es un metilo la energía libre de Gibbs disminuye 4.4 kcal/mol para la formación del intermediario **7g**; además, podemos apreciar que no solo disminuye la energía de este paso si no también el cambio de **1g** \rightarrow **2g**, siendo este valor el menor de todos los perfiles mostrados, esto claramente como resultado de la estabilización de los dos carbocationes, al tener un grupo que dona densidad electrónica, además del efecto resonante que puede presentar. Como se muestra en la Figura 19 el paso determinante de la reacción sigue siendo la formación del carbocatión **7g**, esto

como ya se ha mencionado, los grupos trifluorometil desestabilizan la formación de 7. En el aspecto termodinámico la energía libre de Gibbs para la reacción total presenta el valor más bajo aunque como hemos visto esta reacción está determinada por la cinética la cual sigue haciendo difícil la formación del polímero pero con mayor probabilidad que la reacción de HFA con benceno.

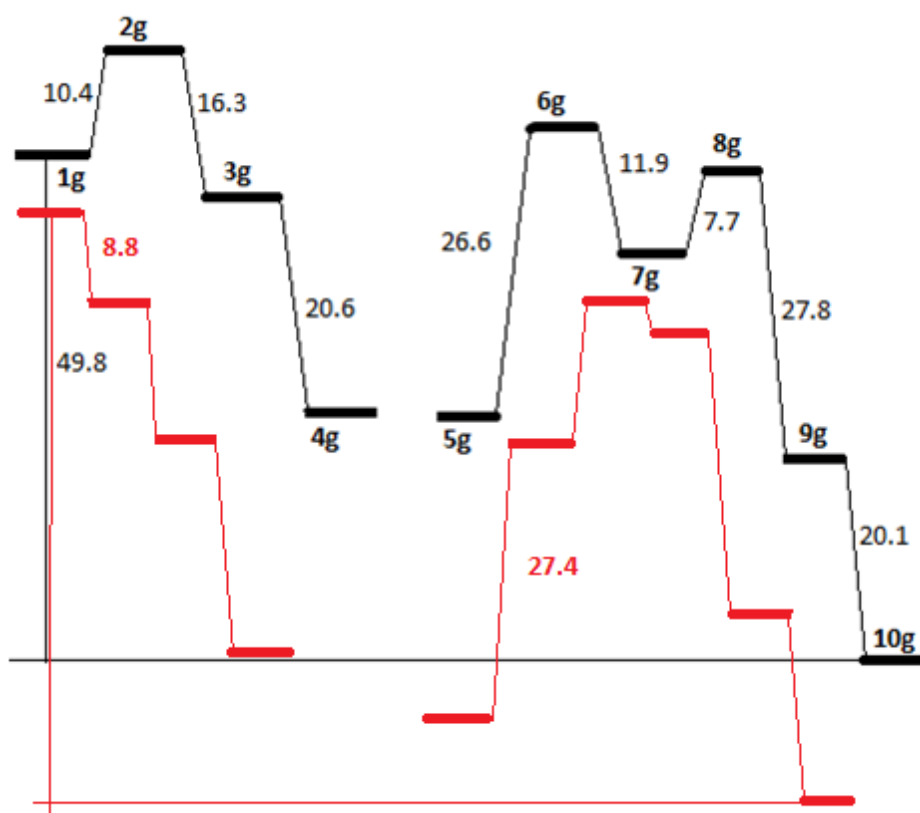


Figura 19. Perfil de energía libre de Gibbs (negro) y entalpías (rojo) para la reacción de HFA con tolueno en TFSA (kcal/mol).

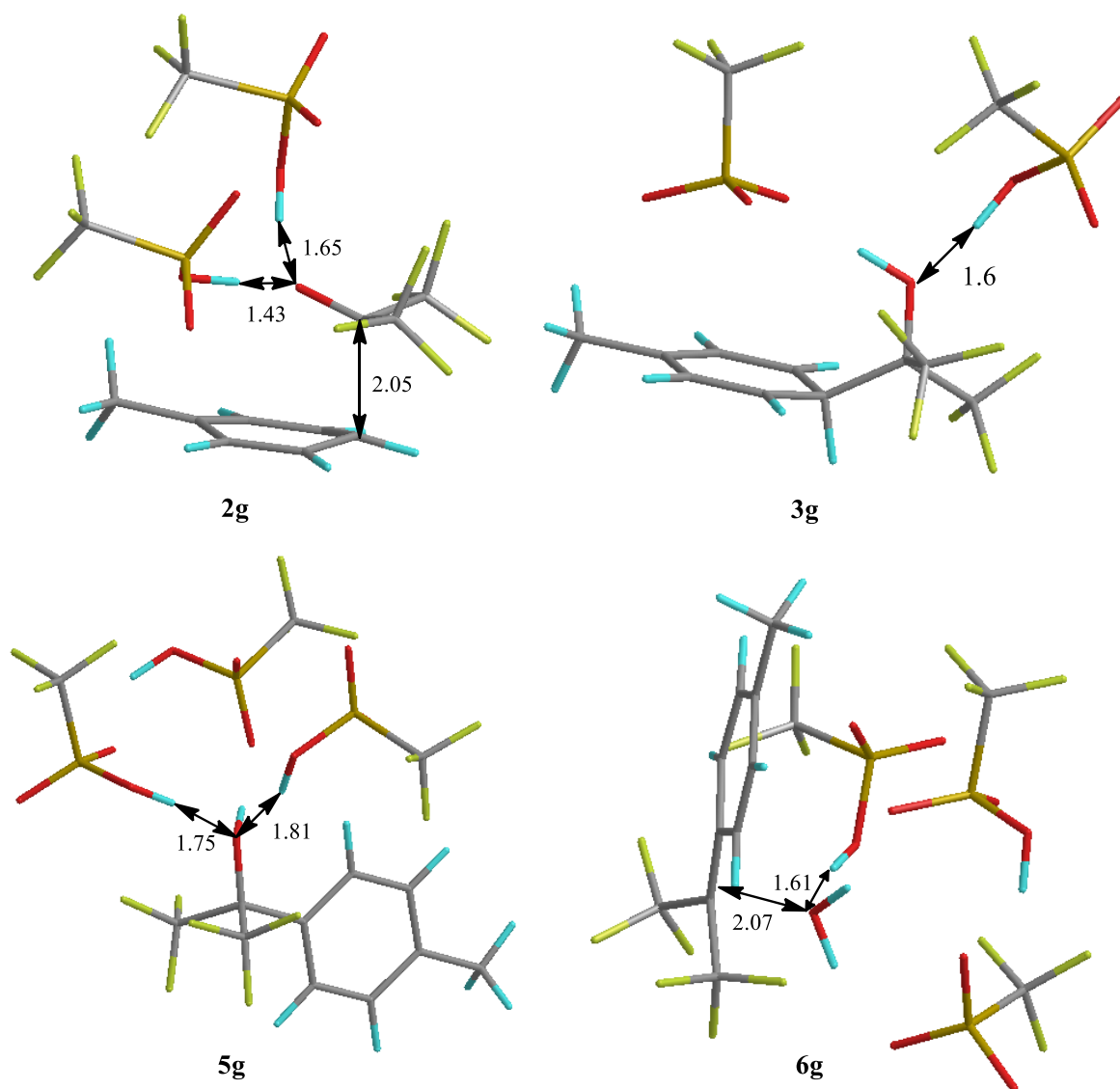


Figura 20. Geometrías optimizadas y energías relativas de los intermediarios 2g, 3g, 5g y 6g obtenidos al nivel de M06-2X/6-311+G(d,p).

6.8 LA REACCIÓN DE HFA CON ANISOL EN TFSA.

A diferencia de la reacción de HFA con tolueno, cuando la HFA se hace reaccionar con anisol en TFSA como medio, Figura 21, la energía libre de Gibbs de activación del paso de **1h** → **2h**, disminuye ligeramente esto como resultado de la presencia del grupo metoxilo ya que al contener un átomo de oxígeno con pares libres estos también son solvatados por la presencia de TFSA disminuyendo su efecto sobre la estabilización de carbocatión **3**. Sin embargo, podemos notar que

el valor de la energía libre de Gibbs para el paso de la formación del carbocatión **7h**, es muy cercana al valor del paso **1h** → **2h**, aunque sigue siendo menor este último, pero nos permite visualizar que esta condición nos puede llevar a la formación de polímeros en estas condiciones. Si comparamos con la reacción de TFA con benceno en TFSA, la cual da polímeros, las energías libre de Gibbs de activación de **2d** y **6d** son casi iguales, solo que el primer valor es mayor siendo el paso determinante de la reacción; en el caso de HFA y anisol la energía libre de Gibbs de activación de **6h** es 5 kcal/mol mayor que la energía de libre de Gibbs de activación de **2h**.

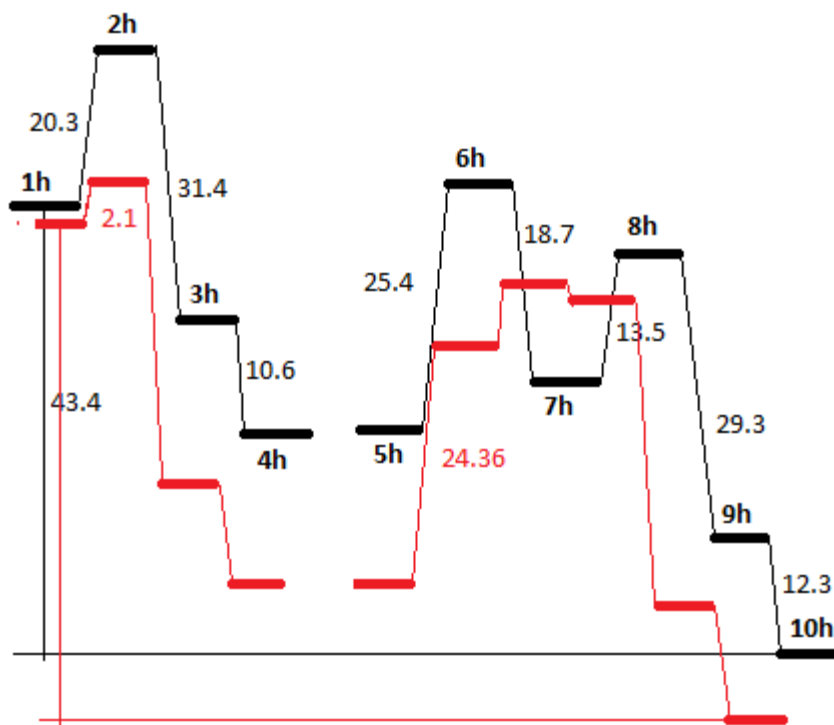


Figura 21. Perfil de energía libre de Gibbs (negro) y entalpías (rojo) para la reacción de HTA con anisol en TFSA (kcal/mol).

6.9 ENTALPÍAS DE ACTIVACIÓN Y REACCIÓN.

Como se aprecia en las Figuras 13,17-19 y 21 se representaron el perfil de energía libre de Gibbs acoplado con el perfil de entalpías de cada reacción

estudiada. Esto para darle una base más firme a nuestros resultados, ya que el cálculo de energía libre de Gibbs conlleva errores asociados a la entropía del sistema., aunque estos se han tratado de minimizar, sin embargo la entalpia de cada paso es precisa y confiable totalmente. En la Figura 13 se representan los perfiles de reacción para la reacción de acetona con benceno en MSA y TFSA, podemos notar que la energía de activación del primer paso es la mayor energía y es la que determina el paso lento de la reacción, la diferencia con la energía libre de Gibbs solo se aprecia para el primer paso ya que en este el disolvente juega un papel muy importante porque las dos especies solvatadas forman una sola especie, mientras que en el segundo paso importante el valor de entalpia y energía libre de Gibbs son casi iguales consecuencia de la pequeña contribución entrópica. Así, mismo cuando se utiliza TFSA los valores de entalpia disminuyen a comparación de cuando se utiliza MSA, en acuerdo con nuestra hipótesis, el TFSA tiene mejor propiedad de prosolvatación que el MSA. Para la reacción de TFA con benceno en MSA y TFSA tenemos que el comportamiento de la entalpia es paralelo a la energía libre de Gibbs, cuando el medio es MSA tenemos que la formación del complejo 6, es el paso determinante a diferencia de lo que muestra la energía libre de Gibbs, aunque la barrera es alta 29 kcal/mol para que se dé la reacción como lo indican los datos experimentales. Por otro lado, cuando el medio es TFSA cambia totalmente el paso lento ya que no es ni la formación del complejo 2 ni el complejo 6, si no la formación del catión 7 esto nos hace pensar que estos pasos mencionados tienen menos impacto en esta reacción a diferencia de las demás, por lo cual la reacción si da polímeros tal cual lo muestran los datos experimentales.

En la reacción de HFA con benceno en MSA y TFSA, el paso determinante es la formación de 6 con unas barreras elevadas lo que concuerda con el comportamiento del HFA de no producir polímeros con arenos en medios ácidos y superácidos. Para la reacción de HFA con tolueno y anisol en TFSA estas barreras disminuyen notablemente, e incluso la entalpia para la formación de 2 es menor a 3 kcal/mol, sin embargo la entalpia de la formación de 6 aun es elevada para permitir la reacción de polimerización.

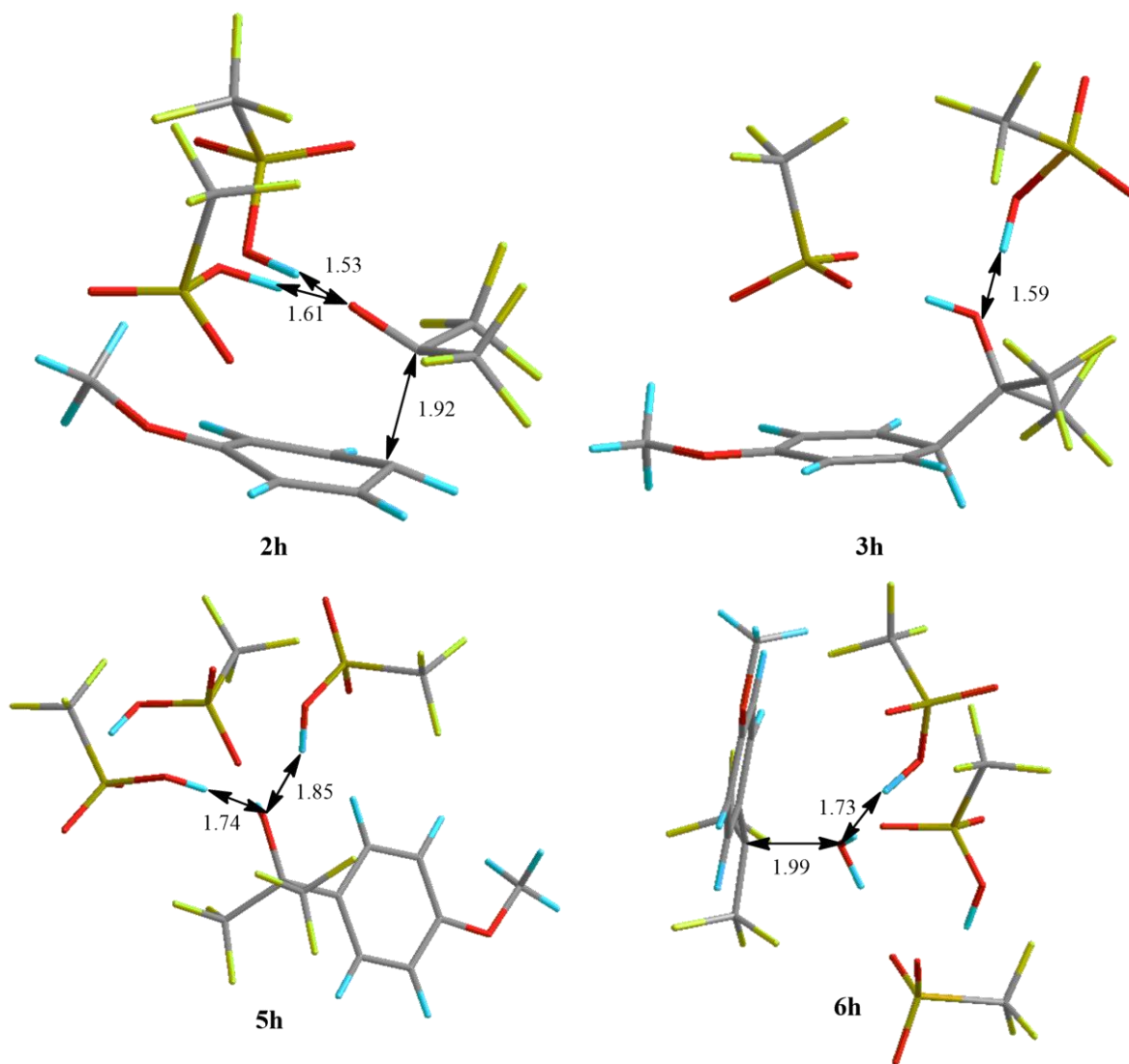


Figura 22 Geometrías optimizadas de los intermediarios 2h,3h,5h y 6h obtenidos al nivel de M06-2X/6-311+G(d,p).

Capítulo 7

Conclusiones.

El uso del modelo de solvatación de clúster-continuo revela que la energía de protonación del carbonilo de la cetona no ha tenido un impacto directo en su reactividad en la reacción de hidroalquilación, ya que incluso en el caso del par más favorable TFSA-acetona, no hay una transferencia completa al grupo carbonilo; la transferencia completa del protón ocurre sólo en el estado de transición. Sin embargo, la fuerte acidez tiene un impacto significativo en la energía de activación, debido a las diferencias en su capacidad de solvatación de los estados de transición, explicando esto la mejor eficiencia como catalizador del TFSA comparado con el MSA. La introducción de un fuerte grupo electroattractor en la cetona, reduce la energía de activación de la formación del intermediario tetraédrico, e incrementa la energía de activación y reacción de la escisión del enlace C-O en el carbinol, haciendo más difícil la sustitución de la segunda molécula aromática. Este efecto es muy importante en HFA donde el rompimiento del enlace C-O del carbinol es el paso determinante de la velocidad. Contrario a la tendencia de la reactividad de las cetonas, de tal manera que el primer grupo trifluorometilo aumenta la reactividad total de la cetona en la reacción de hidroxialquilación, mientras que el segundo la disminuye. Por lo tanto, la TFA es la cetona más reactiva de las tres estudiadas. Asimismo, pudimos encontrar que la introducción de un grupo electrodonador en el benceno disminuye la energía de activación de la segunda sustitución, en el caso del grupo metoxilo, las hace muy cercanas, pero prevalece como paso determinante la segunda sustitución. Esto claramente conduce a que la polihidroalquilación de HFA es posible en TFSA si el derivado aromático puede disminuir la energía de activación de la segunda sustitución.

Referencias.

- [1] Hofmann JE, Schriesheim A (1964) In: Olah GA (ed) Friedel y Crafts and related reactions. Wiley, New Yor
- [2] March J (1992) Advanced organic chemistry. Wiley, New York.
- [3] Kray WD, Rosser RW (1977) Synthesis of multifunctional triarylfluoroethanes. 1. Condensation of fluoroketones. J Org Chem 42:1186–1189
- [4] Olah GA (1993) Superelectrophiles. Angew Chem Int Ed 32:767–788
- [5] Olah GA, Klumpp DA (2008) Superelectrophiles and their chemistry. Wiley, New York
- [6] Klumpp DA (2009) Superelectrophiles in heterocyclic ringforming reactions. ARKIVOC Part I:63–80
- [7] Olah GA, Klumpp DA (2004) Superelectrophilic Solvation. Acc Chem Res 37:211–220
- [8] Zielinski ME, Tracy AF, Klumpp DA (2012) Utilization of the hydroxyalkylation reaction to prepare bis(benzocrown ethers). Tetrahedron Lett 53:1701–1704
- [9] O'Connor MJ, Boblak KN, Spitzer AD, Gucciardo PA, Baumann AM, Peter JW, Chen CY, Peter R, Mitton AA, Klumpp DA (2010) Condensations of aryl trifluoromethyl ketones with arenes in acidic media. Tetrahedron Lett 51:4984–4987
- [10] O'Connor MJ, Boblak KN, Topinka MJ, Kindelin PJ, Briski JM, Zheng C, Klumpp DA (2010) Superelectrophiles and the effects of Trifluoromethyl substituents. J Am Chem Soc 132:3266–3267
- [11] Segawa Y, Higashihara T, Ueda M (2010) Hyperbranched polymers with controlled degree of branching from 0 to 100 %. J Am Chem Soc 132:11000–11001

- [12] Jiménez U, Zolotukin M, Romero D, Fomina L, Olivera L, Fomine S (2012) Reactions of ketones with aromatics in acid media. The effect of trifluoromethyl groups and the acidity media. A theoretical study. J. Mol Model doi:10.1007/s00894-012-1610-1
- [13] Romero Nieto Daniel. (2010) Tesis “Estudio teórico de activación superelectrofílica de aldehídos y cetonas con múltiples centros de protonación, con implicaciones de síntesis de polímeros, IIM-UNAM.
- [14] Zolotukhin M G, Fomine S, Salcedo R, Manero O, Cedillo G, Macromol Rapid Commun 2007, 28, 183.
- [15] Hawker C J, Fokin V V, Finn M G, Sharpless K B, Aust. J. Chem. 2007, 60, 381.
- [16] Saito S, Ohwada T, and Shudo K. J. Am. Chem. Soc. 1995,117.11081.
- [17] Olah G A, Klumpp D A, “Superelectrophiles and their Chemistry “ First Edition John Wiley and Sons, 2007
- [18] Olah G A. J. Org. Chem. 2001, 66, 5943.
- [19] Olah G A, Germain, Lin H. C, Forsyth D. J. Am. Chem. Soc. 1975. 97,2928.
- [20] Ramos Peña E, Zolotukhin M G, Fomine S. Macromolecules 2004, 37, 6227.
- [21] March J, Advanced Organic Chemistry, Ed. (4th Ed), (New York: Wiley), 1992, 548.
- [22] López A, Zolotukhin MG, Fomina L, Fomine S (2007) Triflic acid mediated polycondensation of carbonyl compounds with aromatic hydrocarbons. A theoretical study. Macromol Theory Simul 16:227–239.
- [23] Jiménez Castillo U. Tesis de licenciatura Nanoalambres de oro y plata estabilizados en nanoagregados de ciclo[8]tiofenos. Estudio teórico. 2012. FQ-UNAM.

- [24] Christopher J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models* 2d Ed, 2004.
- [25] Leach A. R., *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Addison Wesley, Edimburgo, Inglaterra, 1996.
- [26] Diez M y Vera R. Wed Aug 5 1998. 19 de febrero de 2012
<http://www.cecalc.ula.ve/documentacion/tutoriales/gaussian/g94/node1.html>
- [27] Zhao Y. and. Truhlar D. G, "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals," *Theor. Chem. Acc.*, 120 (2008) 215-41.
- [28] Cuevas G., Cortes F., *Introducción a la química computacional*, primera edición, Mexico 2003.
- [29] Titan, tutorial y guía de usuario, Wavefunction Inc. Portland, USA, 1999.
- [30] Pliego JR Jr, Riveros JM (2002) Theoretical calculation of pKa using the cluster-continuum model. *J Phys Chem A* 106:7434–7439
- [31] Frisch MJ et al. (2010) *Gaussian 09 Revision B.01* Gaussian Inc. Wallingford, CT
- [32] Pliego JR Jr, Riveros JM (2002) Gibbs energy of solvation of organic ions in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *PhysChem Chem Phys* 4:1622–1627.
- [33] Hunter EP, Lias SG (1998) Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: an update. *J Phys Chem Ref Data* 27:413–656.
- [34] Wolfenden R; Andersson L; Cullis P M; Southgate, C. C. *Biochemistry* 1981, 20, 849, Wada G.; Tamura E.; Okina, M; Nakamura, M *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 55, 3064.

[35] Solomons TWG (1997) Fundamentals of organic chemistry, 5th edn. Wiley, New York.

[36] Tao L, Yang H, Liu J, Fan L, Yang S (2012) Synthesis and characterization of fluorinated bisphenols and tetraphenols via a simple one-pot reaction. Synthetic Commun accepted.

Anexo

Valores de Entalpías (kcal/mol)

Reacción	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
1-2 (SEA)	21.4	15.5	11.0	9.2	7.4	0.72	-8.8	2.1
2-3	-0.6	-6.2	-0.1	-9.6	-6.0	-9.8	-12.8	-31.5
3-4	-29.0	-16.6	-34.9	-23.1	-38.3	-27.0	-19.7	-10.2
5-6	15.7	4.9	29	13.9	47.4	31.4	27.4	24.4
6-7	18.15	11.0	20.2	15.0	22.0	16.5	12.7	6.5
7-8 (SEA)	8.2	8.2	1.0	1.0	-0.6	-0.5	4.36	-0.7
8-9	-2.6	-2.6	-12.9	-12.9	-28.9	-29.0	-28.8	-29.5
9-10	-33.4	-19.6	-37.5	-23.7	-40.1	-27.0	-20.5	-12.7
GLOBAL	-19.7	-60.6	-36.4	-80.9	-52.1	-98.6	-108.0	-104.9

Valores de Energías Libres de Gibbs (kcal/mol)

Reacción	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
1-2 (SEA)	36.6	27.3	28.3	23.2	24.3	19.2	10.4	20.3
2-3	-0.9	-6.9	-3.2	-12.3	-7.2	-11.0	-16.3	-31.4
3-4	-32.5	-17.1	-35.4	-20.9	-39.9	-27.9	-20.6	-10.6
5-6	16.6	3.9	28.0	15.4	45.6	31.0	26.6	25.4
6-7	-8.5	-13.7	-9.3	-10.1	-3.5	-6.8	-11.9	-18.7
7-8 (SEA)	22	21.9	15.2	15.2	12.2	12.2	7.7	13.5
8-9	-3.4	-3.4	-13.1	-13.2	-28.6	-28.6	-27.8	-29.3
9-10	----	----	----	----	----	----	-20.1	-12.3
GLOBAL	-6.5	-7.5	-22.8	-23.8	-37.3	-38.2	-49.8	-43.4

Valores de Energías Libres de Gibbs (hartree).

Reacción	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
1-2 (SEA)	0.0583258	0.043505	0.045099	0.036972	0.038725	0.030597	0.016573	0.03235
3-4	-0.0014342	-0.011	-0.0051	-0.0196	-0.01147	-0.01753	-0.02598	-0.05004
4-5	-0.0517921	-0.02725	-0.05641	-0.03331	-0.06358	-0.04446	-0.03283	-0.01689
5-6	0.0264538	0.006215	0.044621	0.024541	0.072668	0.049402	0.04239	0.040477
6-7	-0.0135456	-0.02183	-0.01482	-0.0161	-0.00558	-0.01084	-0.01896	-0.0298
7-8 (SEA)	0.0350592	0.0349	0.024223	0.024223	0.019442	0.019442	0.012271	0.021514
8-9	-0.0054182	-0.00542	-0.02088	-0.02104	-0.04558	-0.04558	-0.0443	-0.04669
9-10	----	----	----	----	----	----	-0.03203	-0.0196
GLOBAL	-0.0103584	-0.01195	-0.03633	-0.03793	-0.05944	-0.06088	-0.07936	-0.06916

Valores de Entalpias (hartree)

Reacción	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
1-2 (SEA)	0.034103	0.024701	0.01753	0.014661	0.011793	0.001147	-0.01402	0.003347
2-3	-0.00096	-0.00988	-0.00016	-0.0153	-0.00956	-0.01562	-0.0204	-0.0502
3-4	-0.04621	-0.02645	-0.05562	-0.03681	-0.06103	-0.04303	-0.03139	-0.01625
5-6	0.02502	0.007809	0.046214	0.022151	0.075537	0.050039	0.043665	0.038884
6-7	0.028924	0.01753	0.032191	0.023904	0.035059	0.026294	0.020239	0.010358
7-8 (SEA)	0.013068	0.013068	0.001594	0.001594	-0.00096	-0.0008	0.006948	-0.00112
8-9	-0.00414	-0.00414	-0.02056	-0.02056	-0.04606	-0.04621	-0.0459	-0.04701
9-10	-0.05323	-0.03123	-0.05976	-0.03777	-0.0639	-0.04303	-0.03267	-0.02024
GLOBAL	-0.03139	-0.09657	-0.05801	-0.12892	-0.08303	-0.15713	-0.17211	-0.16717

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de acetona con benceno en MSA.

Especies	act-2msa (1)	benceno-msa (1)	st-act-2msa (2)	sig-act-2msa (3)	ol-act-2msa (4)	
E (hartree)	-1521.588279	-232.134027	-1753.66582	-1753.66539	-1753.71722	
Especies	ol-act-3msa (5)	st-ol-act-3msa (6)	cat-act-msa (7)	st-cat-act-msa (8)	sig2-act-msa (9)	final-act-msa (10)
E (hartree)	-2417.98398	-2417.95817	-349.178317	-581.277323	-581.282724	-580.916103

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de acetona con benceno en TFSA.

Especies	act-2tfsa (1)	benceno-tfsa (1)	st-act-2tfsa (2)	sig-act-2tfsa (3)	ol-act-2tfsa (4)	
E (hartree)	-2117.057953	-232.134118	-2349.15045	-2349.15045	-2349.18674	
Especies	ol-act-3tfsa (5)	st-ol-act-3tfsa (6)	cat-act-tfsa (7)	st-cat-act-tfsa (8)	sig2-act-tfsa (9)	final-act-tfsa (10)
E (hartree)	-3311.17877	-3311.17288	-349.178455	-581.277473	-581.282868	-580.916136

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de TFA con benceno en MSA.

Especies	tfa-2msa (1)	st-tfa-2msa (2)	sig-tfa-2msa (3)	ol-tfa-2msa (4)	ol-tfa-3msa (5)	st-ol-tfa-3msa (6)
E (hartree)	-1819.33603	-2051.43277	-2051.43007	-2051.48792	-2715.74734	-2715.70362
Especies	cat-tfa-msa (7)	st-cat-tfa-msa (8)	sig2-tfa-msa(9)	final-tfa-msa (10)	msa	msa-
E (hartree)	-646.919606	-879.029405	-879.050349	-878.689846	-664.262649	-663.842681

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de TFA con benceno en TFSA.

Especies	tfa-2tfsa (1)	st-tfa-2tfsa (2)	sig-tfa-2tfsa (3)	ol-tfa-2tfsa (4)	ol-tfa-3tfsa (5)	st-ol-tfa-3tfsa (6)
E (hartree)	-2414.805811	-2646.90219	-2646.92018	-2646.95348	-3608.94447	-3608.91929
Especies	cat-tfa-tfsa (7)	st-cat-tfa-tfsa (8)	sig2-tfa-tfsa (9)	final-tfa-tfsa (10)	tfsa	tfsa-
E (hartree)	-646.919742	-879.029543	-879.050524	-878.689886	-961.993708	-961.59534

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de HFA con benceno en MSA.

Especies	hfa-2msa (1)	st-hfa-2msa (2)	sig-hfa-2msa (3)	ol-hfa-2msa (4)	ol-hfa-3msa (5)	st-ol-hfa-3msa (6)
E (hartree)	-2117.073124	-2349.16817	-2349.17987	-2349.24341	-3013.50628	-3013.43124
Especies	cat-hfa-msa (7)	st-cat-hfa-msa (8)	sig2-hfa-msa (9)	final-hfa-msa (10)	h2o-2msa	h2o-2tfsa
E (hartree)	-944.645221	-1176.75978	-1176.80542	-1176.44996	-1404.95049	-2000.42093

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de HFA con benceno en TFSA.

Especies	hfa-2tfsa	st-hfa-2tfsa	sig-hfa-2tfsa	ol-hfa-2tfsa	ol-hfa-3tfsa	st-ol-hfa-3tfsa
E (hartree)	-2712.540416	-2944.64039	-2944.66266	-2944.70719	-3906.69916	-3906.64694
Especies	cat-hfa-tfsa	st-cat-hfa-tfsa	sig2-hfa-tfsa	final-hfa-tfsa		
E (hartree)	-944.645381	-1176.75991	-1176.80557	-1176.44999		

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de HFA con tolueno en TFSA.

Especies	hfa-2tfsa	st-hfa-2tfsa	sig-hfa-2tfsa	ol-hfa-2tfsa	ol-hfa-3tfsa	st-ol-hfa-3tfsa
E (hartree)	-2983.93344	-2983.95947	-2983.99238	-3945.98233	-3945.93987	-2983.93344
Especies	cat-hfa-tfsa	st-cat-hfa-tfsa	sig2-hfa-tfsa	final-hfa-tfsa		
E (hartree)	-983.941821	-1255.33781	-1255.38208	-1255.01577		

Valores de energía libre de Gibbs en hartree para las especies involucradas en la reacción de HFA con anisol en TFSA.

Especies	hfa-2tfsa	st-hfa-2tfsa	sig-hfa-2tfsa	ol-hfa-2tfsa	ol-hfa-3tfsa	st-ol-hfa-3tfsa
E (hartree)	-2983.93344	-3059.12648	-3059.17659	-3059.19344	-4021.18567	-4021.14516
Especies	cat-hfa-tfsa	st-cat-hfa-tfsa	sig2-hfa-tfsa	final-hfa-tfsa		
E (hartree)	-1059.15782	-2962.01627	-1405.77302	-1405.75153		

Reactions of ketones with aromatics in acid media. The effect of trifluoromethyl groups and the acidity media. A theoretical study

Ulises Jiménez Castillo · Mikhail G. Zolotukhin ·
Lioudmila Fomina · Daniel Romero Nieto ·
Lilian Olivera Garza · Serguei Fomine

Received: 27 July 2012 / Accepted: 26 September 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract The reactions of acetone, 2,2,2-trifluoroacetone and hexafluoroacetone in methanesulfonic (MSA) and triflic acids (TFSA) with benzene have been studied at M06-2X/6-311+G(d,p) level using cluster-continuum model, where the carbonyl group is explicitly solvated by acid molecules. The introduction of a trifluoromethyl group into the ketone structure reduces the activation energy of the tetrahedral intermediates formation due to an increase of the electrophilicity of the carbonyl group and raises the activation and the reaction energies of the C-O bond cleavage in formed carbinol due to the destabilization of the corresponding carbocation. The introduction of the second trifluoromethyl group inhibits the hydroxyalkylation reaction due to a very strong increase of the reaction and activation energies of the C-O bond cleavage which becomes the rate determining step. The most important catalytic effect of TFSA compared to MSA is not the protonation of the ketone carbonyl, but the reduction of the activation and reaction energies of the carbinol C-O bond cleavage due to better protosolvation properties. Even for TFSA no complete proton transfer to carbonyl oxygen has been observed for free ketones. Therefore, the protonation energies

of free ketones cannot be considered as a measure of ketone reactivity in the hydroxyalkylation reaction.

Keywords DFT · Hydroxyalkylation · Protonation · Superacid · Trifluoromethyl group

Introduction

The reaction of ketones with aromatics in acid media is known as hydroxyalkylation reaction [1, 2]. Depending on the monomer structures and the reaction conditions, an alcohol, a diaryl-compound or a mixture of those can be obtained. Although this reaction is often limited to activated, electron-rich arenes, ketones bearing electron withdrawing groups may react with benzene and even deactivated arenes giving derivatives of tetrasubstituted methanes in high yield. Thus, Kray and Rosser reported on trifluoromethanesulfonic acid (TFSA) catalyzed condensation of 2,2,2-trifluoroacetophenone with aromatic substrates affording diaryl-derivatives with moderate yield [3].

The concept of superelectrophilic activation proposed by Nobel Prize winner Olah and co-workers to explain the high reactivities of electrophilic species in superacidic media [4], and its application for hydroxyalkylation reactions turned out to be remarkably successful. Numerous hydroxyalkylation reactions have been carried out using superacids, mostly (TFSA) as catalysts or as a reaction medium [5–8]. Non substituted and substituted trifluoromethyl ketones were found to react smoothly with benzene and substituted arenes in TFSA at room temperature to give diaryl compounds [9]. Klumpp recently reported on unusual chemo-, regio-, and stereoselectivities in TFSA catalyzed reactions of some trifluoromethylketones with aromatics [10]. High efficiency of polymer-forming superacid catalyzed polyhydroxyalkylations

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00894-012-1610-1) contains supplementary material, which is available to authorized users.

U. J. Castillo · M. G. Zolotukhin · L. Fomina · L. O. Garza ·
S. Fomine (✉)

Instituto de Investigaciones en Materiales Universidad
Nacional Autónoma de México,
Apartado Postal 70-360, CU, Coyoacán,
México DF 04510, México
e-mail: fomine@servidor.unam.mx

D. R. Nieto
University of Trieste,
Via Valerio 10,
34127 Trieste, Italy

involving trifluoromethyl aryl ketones and aromatics have allowed for the variety of new polymers with trifluoromethyl groups and promising gas-separating properties [11–14].

An interesting and rear possibility to control the degree of branching of hyperbranched polymers by means of the acidity of the reaction medium in the course of self condensation of 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-phenoxyphenoxy)phenyl] ethanone was demonstrated [15]. An intensive research in the area of superacid catalyzed reactions of trifluoromethyl ketones, new products and opportunities stimulated theoretical studies of these reactions [12, 16–22].

The electron-withdrawing groups enhance the electrophilicity of the carbonyl center, decreasing the LUMO energy of carbonyl component. At the same time the basicity of the carbonyl oxygen is declined and stronger acids are required for the protonation of the carbonyl group. For instance, 2,2,2-trifluoroacetophenone reacts smoothly in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (triflic acid, TFSA) with biphenyl giving a high molecular weight polymer, however, the reaction does not advance in methanesulfonic acid (MSA) [11]. Similar situation holds for 2,2,2-trifluoroacetone (TFA) [23]. Thus, the calculations have shown that the Gibbs free energies of the protonation of 2,2,2-trifluoroacetophenone and acetophenone in TFSA are of 7.8 and -6.8 kcal/mol, respectively.[16] Hexafluoroacetone (HFA), however, does not react at all with biphenyl even in TFSA [13, 24]. This fact might be explained by the very positive free Gibbs protonation energy of HFA (32.4 kcal/mol) impeding the formation of an active protonated species [16]. The recent experimental proofs of the HFA reactivity [25], however, suggest that a simple picture of the protonated ketone as a reactive species is not totally correct. To clarify this point we decided to carry out a detailed computational study of the reaction energy profiles for the reactions of acetone, TFA and HFA with benzene to reveal the effect of the trifluoromethyl group and the acidity media on the reactivity of ketones in the reaction of hydroxyalkylation using a solvation model with explicit solvent molecules for the inner solvation sphere of the ketone molecule.

Computational details

A flexible cluster-continuum solvation model has been used for the solvent modeling, where the inner solvation sphere contains explicit solvent molecules whereas the outer sphere is modeled using SMD modification of polarizable continuum model [26]. This complex model has been shown to be superior to any continuum model [27]. For all calculations the Gaussian 09 suit of programs has been used [28]. A modified method successfully used for the modeling of hydroxyalkylation reaction in TFSA, MSA and sulfuric acid media has been used for the calculations [23]. Instead of the

originally used PBE0 functional the M06-2X functional has been used with the 6-311+G(d,p) basis set. It has been shown, that the M06-2X functional reproduces much better the thermodynamics and especially the barrier heights compared to PBE0 [29]. The calculation of the aqueous pK_a of acetic at 298.15 K using the M06-2X functional (4.16) is in very good agreement with experiment (4.76) [30]. To test the performance of M06-2X/6-311+G(d,p) model we estimated gas phase proton affinities for acetone and TFA and compared them with available experimental data [31]. The calculated and experimentally determinate proton affinities were found to be 193.6 and 194.2 kcal/mol respectively, for acetone and 170.0 and 173.0 kcal/mol for TFA, respectively.

For the inner solvation sphere the number of explicit molecules was equal to the number of the lone pairs at oxygen atoms; two for ketones and three for carbinols. For the outer solvation sphere SMD continuous model was used as implemented in Gaussian 09, (dielectric constant of 77.4 and solvent radius of 2.60 Å were used for TFSA) while for MSA the dielectric constant of 70.0 and the solvent radius of 2.34 Å were applied. All the geometries were fully optimized without imposing any symmetry restrictions and frequency calculations were ran to insure that a ground state (0 imaginary frequencies) or a transition state (1 imaginary frequency) is found. The frequency calculations data were used for calculations of the reaction thermochemistry.

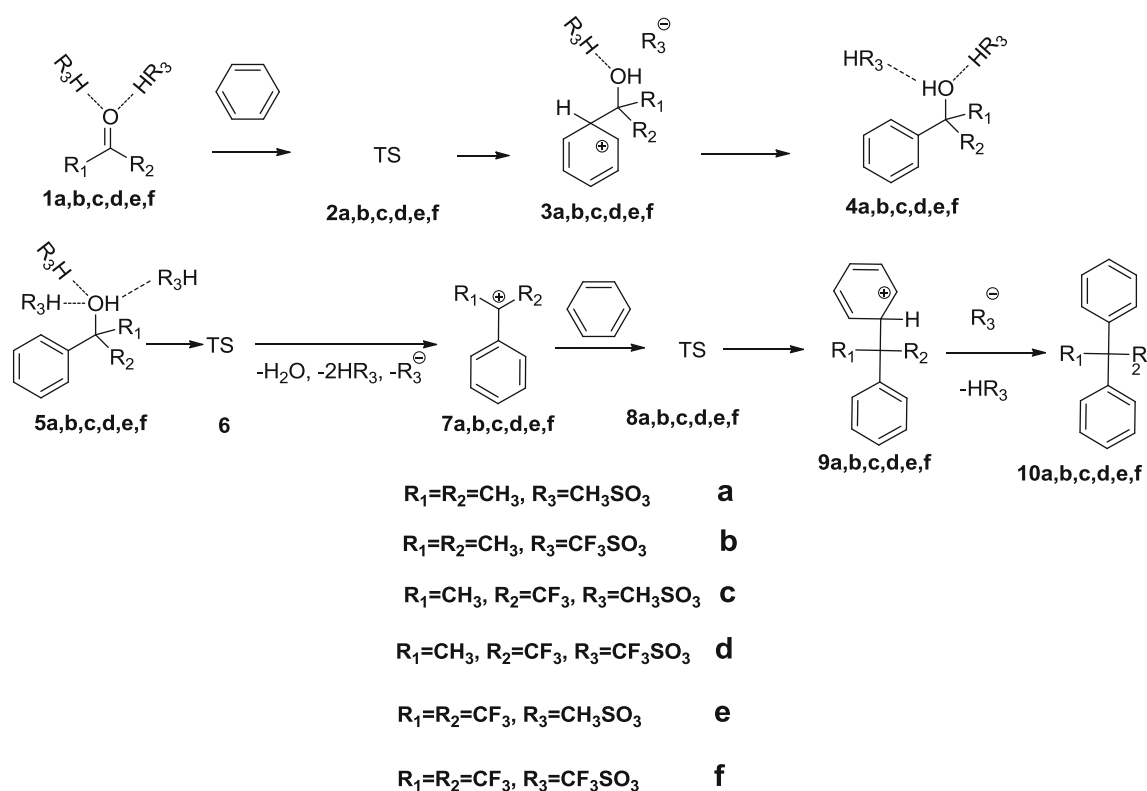
Results and discussion

The schematic representation of the reaction mechanism for the acid mediated hydroxyalkylation reaction between benzene and ketones is shown in Scheme 1. The solvated ketone **1** forms solvated tetrahedral intermediate **3**, passing through the transition state **2**. This step is considered to be the rate limiting step of the aromatic electrophilic substitution [32]. The tetrahedral intermediate is then aromatized producing solvated carbinol (**4** (solvated with two acid molecules) and **5** (three acid molecules)).

The next step is the cleavage of carbinol C-O bond to give carbocation **7**. The carbocation **7** reacts with another benzene molecule to generate tetrahedral intermediate **9** through the transition state **8** giving the final product **10** after the aromatization. The standard Gibbs free energies of activation and reaction of each elementary step have been determined to get a deeper insight into the reactivity of selected ketones.

The reaction of acetone with benzene in MSA

Figures 1 and 2 show the optimized geometry of explicitly solvated intermediates **1a-5a**. In the case of solvated acetone **1a** the distances between the carbonyl group oxygen and



Scheme 1 Elementary steps in the mechanism of the hydroxyalkylation reactions studied

MSA protons (1.625 Å) are equal, suggesting strong hydrogen bond, not a protonation. According to the calculations the complete proton transfer occurs in the transition state **2a**, where one proton is transferred to the carbonyl oxygen while the other one forms a strong hydrogen bond with O-H distance of 1.54 Å. Figure 4 shows the free Gibbs energy profile for the reaction of solvated acetone **1a** with benzene in MSA. As seen, in this particular case the formation of the first tetrahedral intermediate **3a** is the rate limiting step with the free Gibbs activation energy of 36.6 kcal/mol.

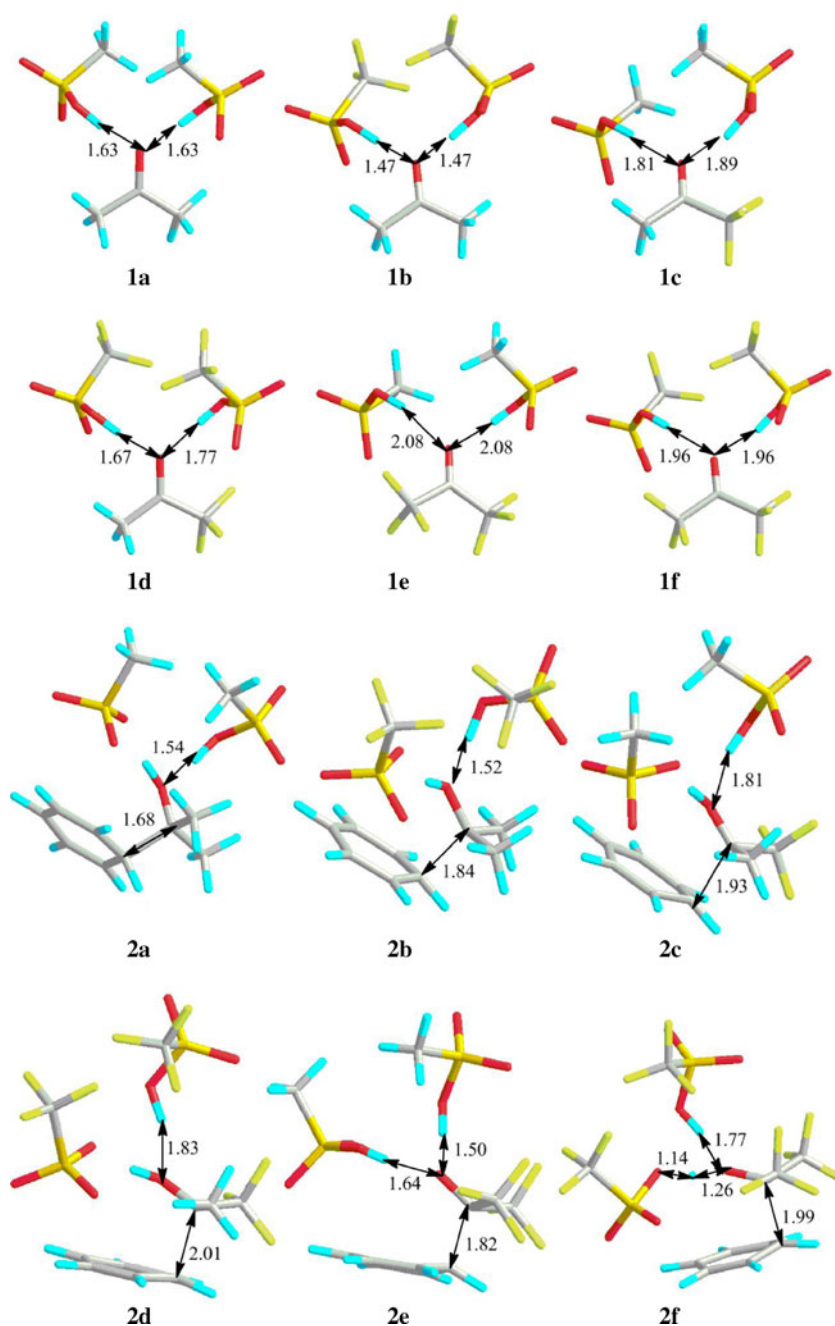
The carbonyl oxygen in the tetrahedral intermediate **3a** becomes almost diprotonated even in MSA due to the increase of its basicity. Thus, the distances O-H between acid protons and the tetrahedral intermediate oxygen are of 0.99 and 1.41 Å, respectively. The aromatization of **3a** produces a carbinol, represented by two models **4a** and **5a**, where the oxygen atom is protonated by two or three explicit MSA molecules, respectively. The difference between those two models essentially consists in a slightly larger C-O bond and a significantly larger O-H distance between acid protons and carbinol oxygen in the case of **5a**. Therefore, the explicit solvation of all available lone electron pairs is of importance. The heterolytic cleavage of C-O bond in **5a** leads to the buildup of the electron density at oxygen, resulting in stronger protosolvation of the carbinol oxygen in the transition state **6a** (Fig. 3). The Gibbs free activation energy for the formation of the carbocation **7a** is less than half of that

for the formation of **3a**. The second substitution requires 22.0 kcal/mol to form the tetrahedral intermediate **9a**. After the aromatization the final product **10a** is formed with the total free Gibbs reaction energy of -6.5 kcal/mol.

The reaction of acetone with benzene in TSFA

The use of TFSA as a solvent causes remarkable changes in the reaction energy profile compared to MSA, reducing significantly the free Gibbs activation energies of all reaction steps where the solvation of the carbonyl oxygen is involved. On the other hand, the free Gibbs activation energy of the second step remains almost unchanged (Fig. 4). Comparing the geometry of acetone molecule solvated with TFSA (**1b**) with that solvated with MSA (**1a**) (Fig. 1) it can be noticed that the distance between the carbonyl oxygen and TFSA protons is much shorter being only of 1.47 Å, which can be considered as a very tight hydrogen bond, not a diprotonation. A similar difference is noted for the transition state **2b** where the carbonyl oxygen is protonated and the second proton forms a tight hydrogen bond with O-H distance of 1.52 Å, 0.02 shorter than in that **2a**, revealing a better protosolvation of **2b** compared to **2a**. Unlike **3a**, the tetrahedral intermediate **3b** is clearly diprotonated in TFSA with O-H distances of 1.02 Å for two acid protons. The aromatization of **3a** produces a carbinol, represented by two models **4b** and **5b**, where oxygen is

Fig. 1 M06-2X/6-311+G(d,p) optimized geometry of optimized structures 1 and 2



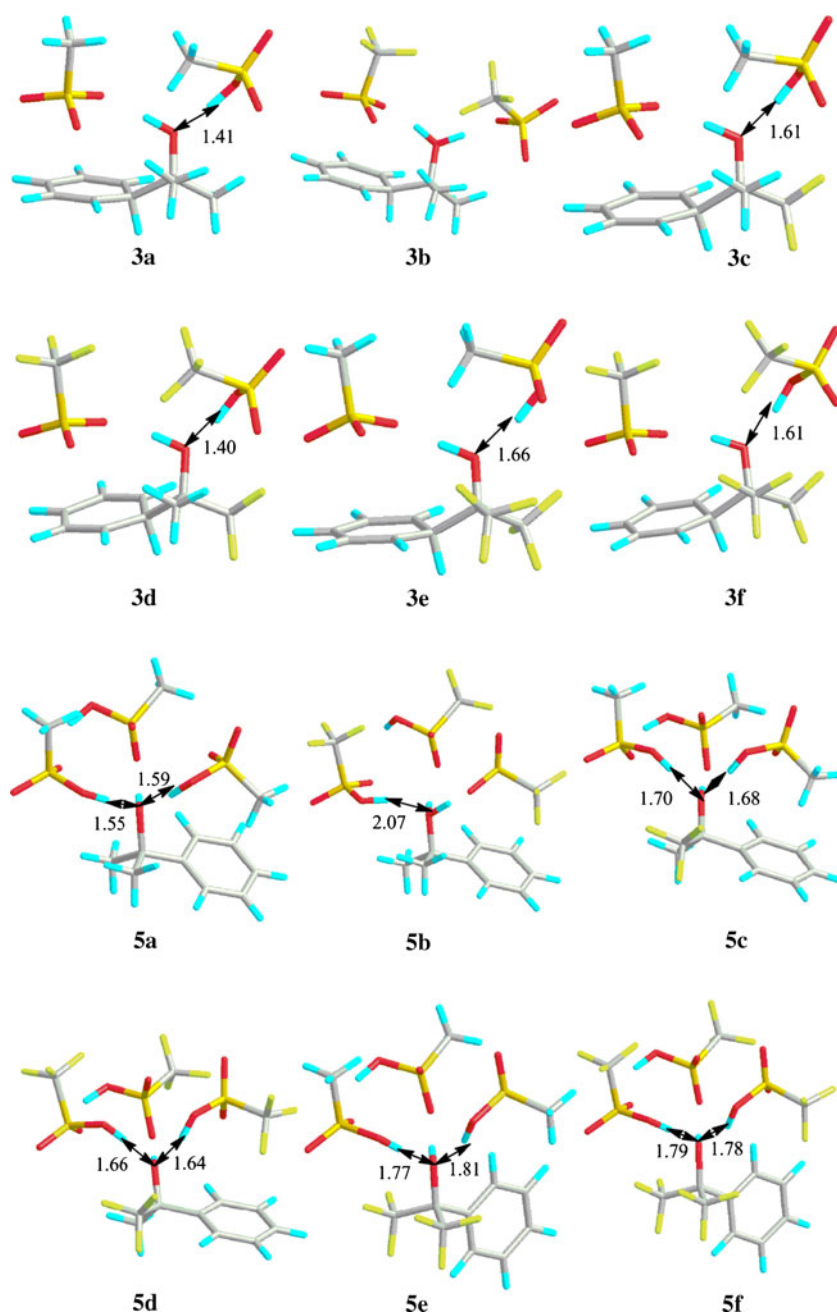
protonated by two and three explicit MSA molecules, respectively. When comparing **5a** and **5b** a remarkable difference can be seen due to better protosolvation of **5b** (Fig. 2). The C-O carbinol bond is elongated from 1.47 Å for **5a** to 1.51 Å for **5b**. This results in much lower free Gibbs activation energy of carbocation **7b** formation (3.9 vs. 16.6 kcal/mol, Fig. 4). The difference reflects better protosolvation of carbinol oxygen in the transition state **6b**, where the third proton forms a very tight hydrogen bond (the O-H distance is 1.45 Å against 1.54 for **6a**, Fig. 3). The total free Gibbs reaction energy is not affected significantly by the media acidity being only slightly more negative for TFSA,

−7.5 kcal/mol. Therefore, the acidity of the media affects mostly the reaction kinetics and not the thermodynamics. The most significant difference between the effect of MSA and TFSA on the reaction of acetone with benzene is a drastic decrease of the free Gibbs activation energy of the carbocation **7** formation.

The reaction of 2,2,2-trifluoroacetone with benzene in MSA

As has been shown earlier the introduction of the electron withdrawing groups reduces the activation energy of the tetrahedral intermediates formation [12]. This effect can be

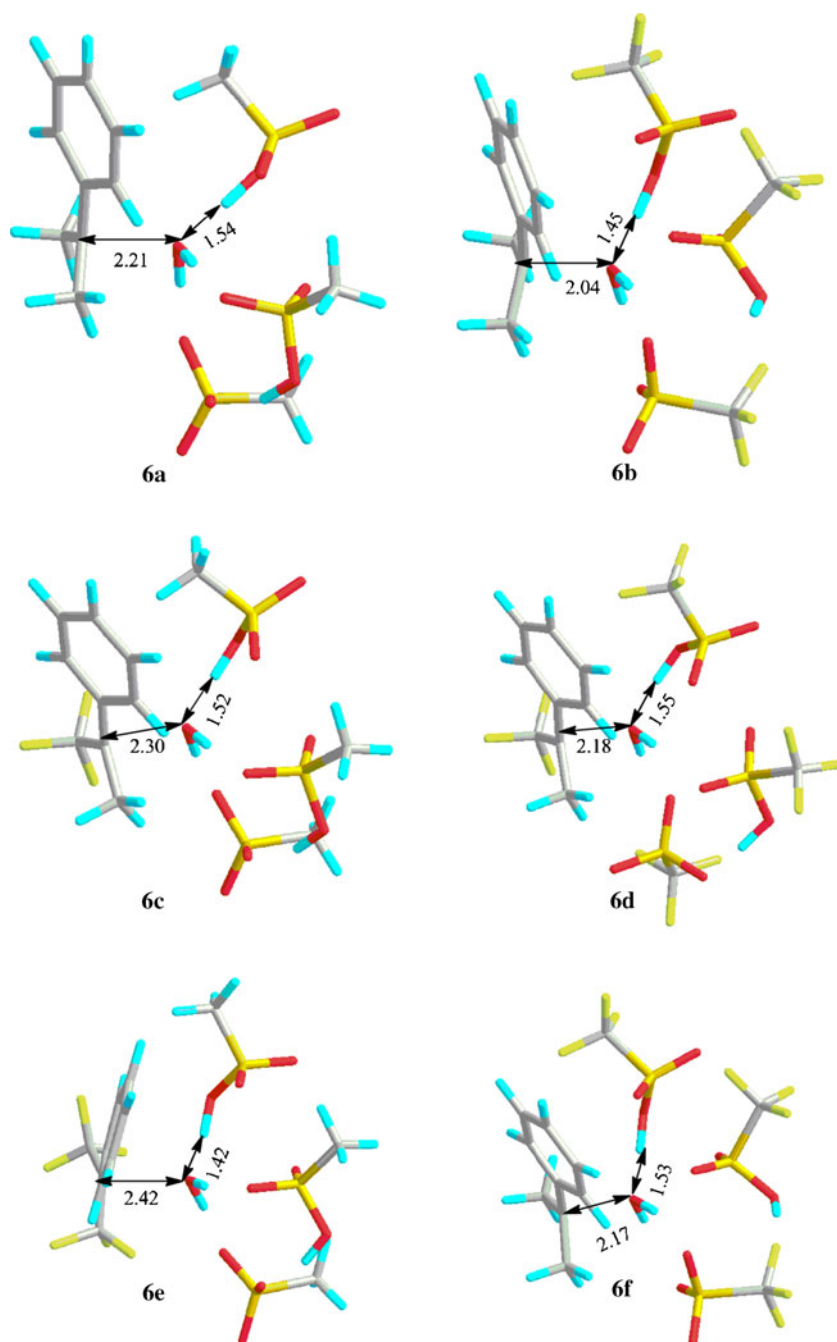
Fig. 2 M06-2X/6-311+G(d,p) optimized geometry of optimized structures **3** and **5**



noticed comparing Figs. 4 and 5. The free Gibbs activation energy formation of **3c** decreases by 7–8 kcal/mol compared to **3a**. At the same time the total free Gibbs reaction energy decreases from -6.5 kcal/mol for acetone to -22.8 kcal/mol. This change is related with the poorer protosolvation of TFA carbonyl compared to that of acetone. When comparing geometries of acetone and TFA solvated in MSA (**1a** and **1c**, respectively) (Fig. 1), it can be seen that the distances between carbonyl oxygen and MSA protons are about 0.2 Å longer in **1c**. In fact, in all cases the corresponding distances are longer for TFA due to the electron withdrawing effect of CF_3 group. The most important difference, however, is a strong increase of the free Gibbs reaction and activation

energies of carbocation **7c** formation, from 16.6 to 28.0 kcal/mol for the activation, and from 8.1 to 18.7 kcal/mol for the reaction energy. In fact, the free Gibbs activation energy of **7c** formation becomes almost identical to that of the tetrahedral intermediate **3c** formation. This effect is due to CF_3 group which destabilizes the carbocation raising the reaction and activation energies. The difference in the solvation energies of the carbinol oxygen seems not to be as important, since the C-O distances in the transition states of **6a** and **6c** (2.20 and 2.30 Å, Fig. 3) are large, thus decreasing the inductive effect of CF_3 group. This follows from the very close distances between the carbinol oxygen and the acid protons (Fig. 3). It can be suggested analyzing the

Fig. 3 M06-2X/6-311+G(d,p) optimized geometry of transition states 6



reaction energy profile (Fig. 5) that low reactivity of TFA in MSA is related not only to the high activation energy of the tetrahedral intermediate **3c** formation but also to the high activation and the reaction energies of the carbocation **7c** formation.

The reaction of TFA with benzene in TFSA

Unlike MSA, the reaction of TFA with aromatics in TFSA gives high molecular weight polymers [23]. Comparing the reaction energy profiles obtained for MSA and TFSA (Fig. 5) it can be noticed that the most important difference between

them is a strong decrease of the free Gibbs activation and reaction energy formation for carbocation **7**; confirming the hypothesis that this step is the crucial one for the reactivity of TFA in the polymer forming reactions. Similar to acetone, the use of TFSA instead of MSA as a reaction media results in the decrease of the free Gibbs activation energies for the steps involving the carbonyl oxygen due to better protosolvation properties of TFSA compared to that of MSA. Similar to acetone, in all cases the acid proton and the carbonyl oxygen distances are shorter for TFSA (Figs. 1, 2 and 3).

Higher activation and reaction energy estimated for the formation of the carbocation **7** in CF_3 substituted ketones

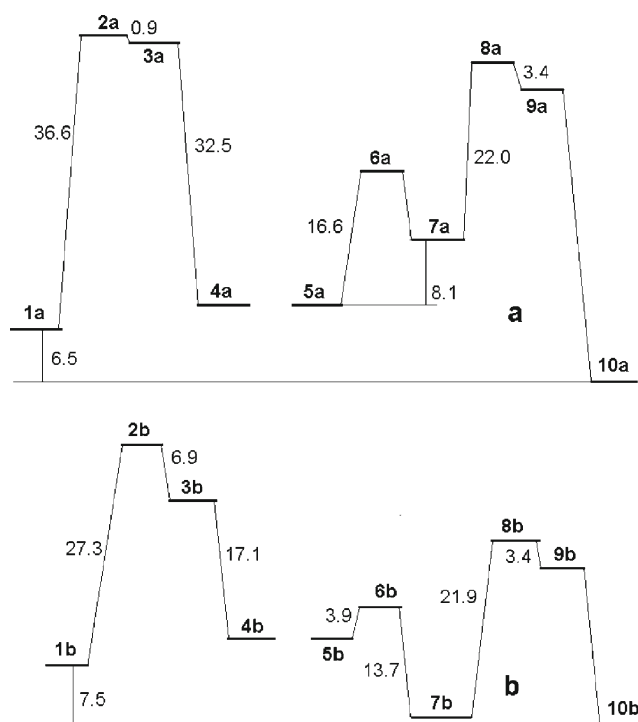


Fig. 4 The free Gibbs reaction energy profile for the reaction of acetone with benzene in MSA (a) and TFSA (b) (kcal/mol)

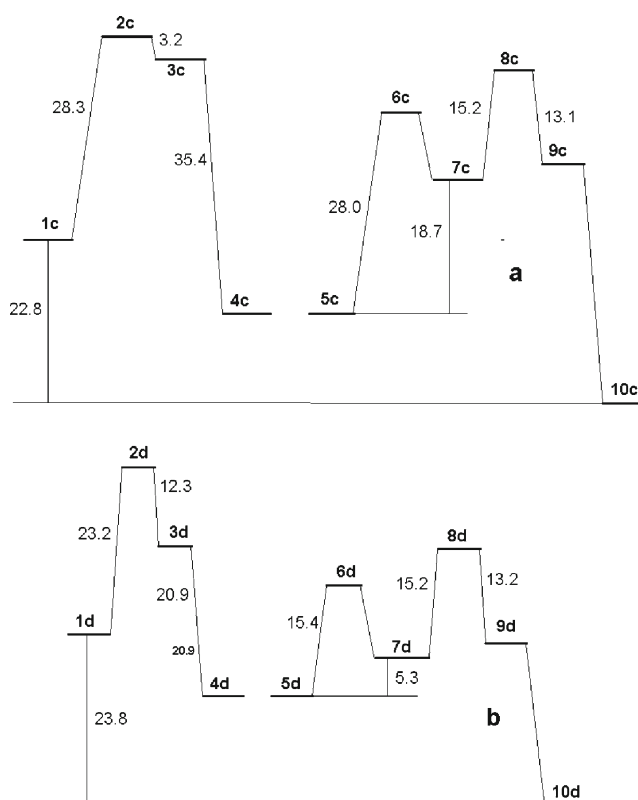


Fig. 5 The free Gibbs reaction energy profile for the reaction of TFA with benzene in MSA (a) and TFSA (b) (kcal/mol)

explains the experimental finding first demonstrated by Klumpp [10] that CF_3 substituted ketones show high chemoselectivity in the formation of the monosubstituted carbinols which are relatively stable in the superacid media.

The reaction of HFA with benzene in MSA

HFA does not give polymers with non-activated aromatics like biphenyl [13, 24] either in MSA or in TFSA. It has been originally suggested that the low reactivity of HFA is related to the reduced basicity of the carbonyl oxygen leading to very positive protonation energies [16]. However, the explicit solvation model shows that the protonation energies cannot be used as a measure of the carbonyl group reactivity, since even in the case of acetone solvated in TFSA (1b) (the combination of the most basic carbonyl and the strongest acid, (Fig. 1)) the complete proton transfer to the carbonyl group does not take place. When revising the reaction energy profile (Fig. 6) the low reactivity of HFA can be understood. Unlike the commonly accepted statement that the rate limiting step of the

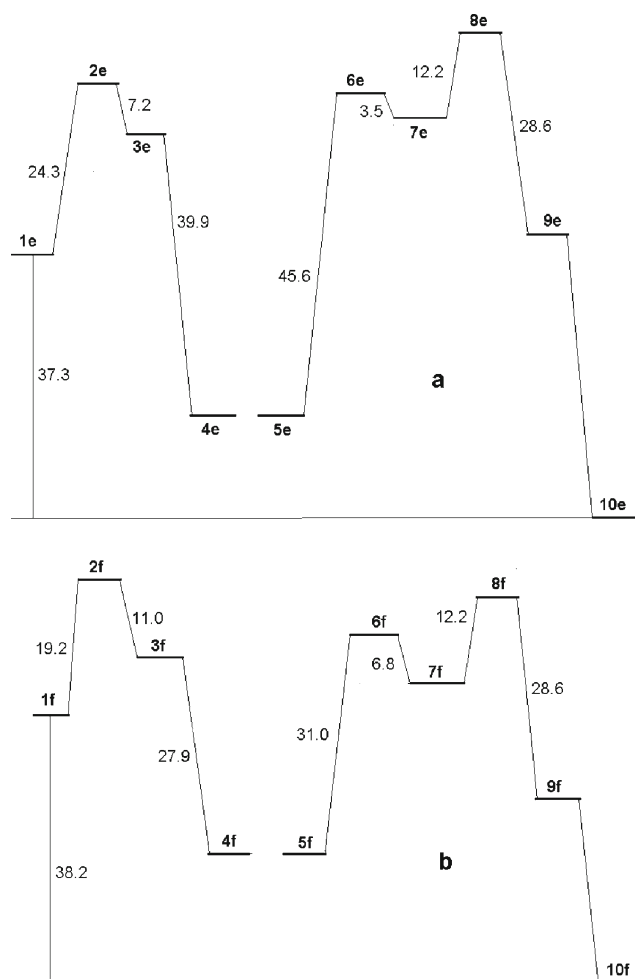


Fig. 6 The free Gibbs reaction energy profile for the reaction of HFA with benzene in MSA (a) and TFSA (b) (kcal/mol)

aromatic electrophilic substitution is the formation of the tetrahedral intermediate [32], this is not true for the reaction of HFA with benzene in MSA where the rate limiting step is the formation of carbocation **7** requiring 45.6 kcal/mol (Fig. 6).

In fact, the activation energies for the formation of **3e** and **3d** are very similar (24.3 and 23.4 kcal/mol, respectively) although TFA is very reactive and HFA is not, demonstrating that the most important factor for the formation of intermediate **3** is not the protonation but the effect of electron withdrawing groups on the carbocation stability. The basicity of HFA carbonyl is very low, which can be appreciated by the very long distance (2.08 Å) between the carbonyl oxygen and MSA protons (Fig. 1) and by the very negative total free Gibbs reaction energy (−37.3 kcal/mol), reflecting very weak protosolvation of HFA carbonyl by MSA. However, a strong electron withdrawing effect of two CF₃ groups of HFA greatly destabilizes carbocation **7e** resulting in very high activation and reaction energies for this reaction step. The high activation and reaction energies completely inhibits the second substitution step despite a very low activation barrier (12.2 kcal/mol) (Fig. 6), thus, making the polymer formation impossible.

The reaction of HFA with benzene in TFSA

Similar to other cases TFSA reduces the activation and the reaction energies of the reaction steps involving the solvation of oxygen atoms (Fig. 6). Thus, the activation energy of tetrahedral intermediate **3** formation reduces to 19.2 kcal/mol compared to 24.3 kcal/mol and that of **7** drops from 45.6 to 31.0 kcal/mol. At the same time the reaction energy of **5**→**7** step is reduced from 43.1 to 24.2 kcal/mol. Better protosolvation properties of TFSA compared to MSA can be appreciated in shorter O-H distances between HFA carbonyl and TFSA protons in the intermediates **1f**, **3f**, and **5f** (Figs. 1 and 2).

Similar to the MSA mediated reaction the cleavage of C-O bond in the carbinol **5** is the rate limiting step of the entire reaction. Even in the case of TFSA mediated aromatic electrophilic substitution the reaction and the activation energies of **5f**→**7f** step is too positive to allow the polymer formation. The free Gibbs activation energy of the second benzene molecule substitution (step **7f**→**9f**) is the same as in the case of MSA solvation; 12.2 kcal/mol. Revising the reaction energy profile (Fig. 6) it can be clearly seen that the low reactivity of HFA in the polyhydroxyalkylation reaction is related to the high activation and the reaction energies of the carbocation **7** formation and not to the high protonation energies of the HFA carbonyl. The use of a very electron reach aromatic component could be a solution for the low reactivity of HFA. After the first substitution the electron donating aromatic fragment would stabilize the carbocation **7**, thus facilitating the cleavage of C-O bond in the carbinol **5**. This hypothesis is supported by the very recent successful

synthesis of fluorinated bisphenols and tetraphenols [25] from HFA and polyphenols.

Conclusions

The use of the cluster-continuum solvation model reveals that the protonation energy of the ketone carbonyl has no direct impact on their reactivity in the reaction of hydroxyalkylation since even in the case of the most favorable pair TFSA – acetone there is no complete proton transfer to the carbonyl group, the complete proton transfer occurs only in the transition state. However, the acid strength has a significant impact on the activation energy due to the differences in their ability to solvate the transition states, explaining higher efficiency of TFSA compared to MSA as a catalyst. The introduction of a strong electron withdrawing group in ketone, reduces the activation energy of the tetrahedral intermediates formation, and increases the activation and the reaction energy of the C-O bond cleavage in the carbinol making more difficult the substitution of a second aromatic molecule. This effect becomes very important in HFA where the cleavage of the carbinol C-O bond becomes the rate limiting step. Those opposite trends tune the reactivity of the ketones in such a way that the first trifluoromethyl group increases the overall ketone reactivity in the reaction of hydroxyalkylation, while the second one decreases it. Therefore, TFA becomes the most reactive ketone out of the three studied.

References

- Hofmann JE, Schriesheim A (1964) In: Olah GA (ed) Friedelcrafts and related reaction. Wiley, New York
- March J (1992) Advanced organic chemistry. Wiley, New York.
- Kray WD, Rosser RW (1977) Synthesis of multifunctional triaryl-fluoroethanes. 1. Condensation of fluoro ketones. J Org Chem 42:1186–1189
- Olah GA (1993) Superelectrophiles. Angew Chem Int Ed 32:767–788
- Olah GA, Klumpp DA (2008) Superelectrophiles and their chemistry. Wiley, New York
- Klumpp DA (2009) Superelectrophiles in heterocyclic ring-forming reactions. ARKIVOC Part I:63–80
- Olah GA, Klumpp DA (2004) Superelectrophilic Solvation. Acc Chem Res 37:211–220
- Zielinski ME, Tracy AF, Klumpp DA (2012) Utilization of the hydroxyalkylation reaction to prepare bis(benzocrown ethers). Tetrahedron Lett 53:1701–1704
- O'Connor MJ, Boblak KN, Spitzer AD, Gucciardo PA, Baumann AM, Peter JW, Chen CY, Peter R, Mitton AA, Klumpp DA (2010) Condensations of aryl trifluoromethyl ketones with arenes in acidic media. Tetrahedron Lett 51:4984–4987
- O'Connor MJ, Boblak KN, Topinka MJ, Kindelin PJ, Briski JM, Zheng C, Klumpp DA (2010) Superelectrophiles and the effects of Trifluoromethyl substituents. J Am Chem Soc 132:3266–3267
- Zolotukhin MG, Fomine S, Salcedo R, Khalilov L (2004) Remarkable enhancement of reactivity of carbonyl compounds for

- polymerizations with non-activated aromatic hydrocarbons. *Chem Commun* 8:1030–1031
- Peña ER, Zolotukhin MG, Fomine S (2004) Factors enhancing the reactivity of carbonyl compounds for polycondensations with aromatic hydrocarbons. A computational study. *Macromolecules* 37:6227–6235
 - Diaz AM, Zolotukhin MG, Fomine S, Salcedo R, Manero O, Cedillo G, Velasco VM, Fritsch D, Khalizov AF (2007) A novel, one-pot synthesis and novel 3F, 5F, and 8F aromatic polymers. *Macromol Rapid Commun* 28:183–187
 - Guzmán T, Rios H, Ruiz-Trevino A, Zolotukhin MG, Balmaseda J, Fritsch D, Prokhorov E (2011) Structure-properties relationship for the gas transport properties of new fluoro-containing aromatic polymers. *J Membr Sci* 385–386:277–284
 - Segawa Y, Higashihara T, Ueda M (2010) Hyperbranched polymers with controlled degree of branching from 0 to 100 %. *J Am Chem Soc* 132:11000–11001
 - López A, Zolotukhin MG, Fomina L, Fomine S (2007) Triflic acid mediated polycondensation of carbonyl compounds with aromatic hydrocarbons. A theoretical study. *Macromol Theory Simul* 16:227–239
 - Ramos E, Zolotukhin M, Fomine S (2005) Reaction pathways of superelectrophilic polycondensation of 2,2,2-Trifluoroacetophenone and biphenyl. A computational study. *Polymer* 46:7494–7503
 - López A, Zolotukhin MG, Fomina L, Fomine S (2007) Super-electrophilic activation of 4-Heterocyclohexanones. Implications for polymer synthesis. A theoretical study. *J Phys Chem A* 111:13606–13610
 - Romero D, Fomine S, Zolotukhin MG, Fomina L, Gutiérrez M (2009) Superelectrophilic activation of N-substituted isatins. Implications for polymer synthesis. A theoretical study. *Macromol Theor Simul* 18:138–144
 - Romero D, Zolotukhin MG, Fomina L, Fomine S (2010) Super-acid mediated hydroxyalkylation reaction of 1,2,3-indanetrione. *J Phys Org Chem* 23:878–884
 - Rasul G, Prakash GKS, Olah GA (2006) Ab Initio/GIAO–CCSD (T) study of propenoyl ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}^+$) and isopentenoyl ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}^+$) cations and their superelectrophilic protonated dications. *J Phys Chem A* 110:1041–1045
 - Olah GA, Prakash GKS, Rasul G (2008) Comparative ab initio/GIAO–CCSD(T) study of protonated propionaldehyde, isobutyraldehyde and pivalaldehyde cations and their superelectrophilic diprotonated dications. *J Mol Struct* 890:9–17
 - Guzman-Gutierrez MT, Nieto DR, Fomine S, Morales SL, Zolotukhin MG, Gutierrez M, Kriecheldorf H, Wilks ES (2011) Dramatic enhancement of superacid-catalyzed polyhydroxyalkylation reactions. *Macromolecules* 44:194–202
 - Rusanov AL, Chebotarev VP, Lovkov SS (2008) Superelectrophiles in the synthesis of condensation monomers and polymers. *Russ Chem Rev* 77:547–553
 - Tao L, Yang H, Liu J, Fan L, Yang S (2012) Synthesis and characterization of fluorinated bisphenols and tetraphenols via a simple one-pot reaction. *Synthetic Commun* accepted
 - Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG (2009) Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J Phys Chem B* 113:6378–6396
 - Pliego JR Jr, Riveros JM (2002) Theoretical calculation of pK_a using the cluster–continuum model. *J Phys Chem A* 106:7434–7439
 - Frisch MJ et al. (2010) Gaussian 09 Revision B.01 Gaussian Inc. Wallingford, CT
 - Zhao Y, Truhlar DJ (2008) The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, non-covalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor Chem Acc* 120:215–241
 - Pliego JR Jr, Riveros JM (2002) Gibbs energy of solvation of organic ions in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *Phys Chem Chem Phys* 4:1622–1627
 - Hunter EP, Lias SG (1998) Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: an update. *J Phys Chem Ref Data* 27:413–656
 - Solomons TWG (1997) *Fundamentals of organic chemistry*, 5th edn. Wiley, New York