



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

ESTUDIOS TEÓRICOS DE BLANCOS BIOLÓGICOS POR DIÓXIDO DE CLORO  
Y SU COMPARACIÓN CON OTROS RADICALES LIBRES

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. ANTONIO ROMERO SILVA

TUTOR PRINCIPAL

DR. JUAN RAÚL ÁLVAREZ IDABOY  
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**ESTUDIOS TEÓRICOS DE BLANCOS BIOLÓGICOS POR DIÓXIDO DE  
CLORO Y SU COMPARACIÓN CON OTROS  
RADICALES LIBRES**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. ANTONIO ROMERO SILVA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**DR. JUAN RAÚL ÁLVAREZ IDABOY  
FACULTAD DE QUÍMICA**



Ciudad de México, Agosto del 2019

## **Agradecimientos**

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por el apoyo económico suministrado a través de la beca 295783, durante los 4 años de duración del doctorado.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por ser un segundo hogar, donde recibí la instrucción de calidad a lo largo de mi vida académica.

Al **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas** por la oportunidad de superación profesional otorgada.

A la **Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación**, en su área de **Supercómputo**, ya que sin su infraestructura no habría sido posible la realización de esta tesis.

Al **Departamento de Física y Química Teórica** y a la **Facultad de Química**, por aportar los medios para realizar la presente tesis.

Al **Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy**, por sus valiosos consejos y su tutoría ejemplar a lo largo del doctorado.

A **mi familia** por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

A **mi novia** Erika Contreras González por su amor, su confianza plena y su gran apoyo.

*A la ciencia*

“Anyone who has never made a mistake has never tried  
anything new”

*“Una persona que nunca ha cometido un error, nunca intentó nada  
nuevo”*

*Albert Einstein*

**Comité tutor**

Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy

Dr. Fernando Cortés Guzmán

Dr. José Pedraza Chaverri

**Comité tutor ampliado**

Dr. Emilio Orgaz Baqué

Dr. Rodolfo Gómez Balderas

**Miembros del jurado**

*Presidente*

Dr. Joel Ireta Moreno

*Vocal*

Dr. Fernando Colmenares Landín

*Vocal*

Dr. Rodolfo Gómez Balderas

*Vocal*

Dr. Fernando Cortés Guzmán

*Secretario*

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Este trabajo se realizó en el Departamento de Física y Química Teórica de la Facultad de Química de la UNAM, bajo la tutela del Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy.



## Divulgación

### Congreso

XVI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica Póster: "Sitios de reactividad en los radicales libres, daño inducido a residuos de cisteína: un estudio teórico" 2017.

### Publicación

Romero-Silva A., Mora-Diez N., Alvarez-Idaboy J.R. **Theoretical Study of the Reactivity and Selectivity of Various Free Radicals with Cysteine Residues.** ACS Omega, 3, 12 (2018) 16519-16528.

# Índice general

## Índice general

Agradecimientos.....	i
Divulgación .....	vi
Resumen.....	1
Abstract.....	2
<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>4</b>
2.1 Trihalometanos .....	4
2.2 El dióxido de cloro.....	5
2.2.1 Tratamiento de aguas usando dióxido de cloro.....	9
2.2.2 Propiedades biológicas del dióxido de cloro.....	10
2.2.4 Cinética del dióxido de cloro .....	13
2.2.5 Reacciones del dióxido de cloro.....	20
2.2.6 Reacciones con dióxido de cloro y blancos biológicos .....	26
<b>3. Marco teórico</b>	<b>31</b>
3.1 La función de onda contra la densidad como variables básicas.....	31
3.1.1 Los teoremas de Hohenberg-Kohn .....	33
3.1.2 Esquema de Kohn-Sham.....	35
3.1.3 Aproximaciones para los funcionales de intercambio-correlación .....	37
3.1.4 La familia M06.....	42
3.2 Cinética química .....	43
3.2.1 Teoría del estado de transición.....	44
3.2.2 Ley de Arrhenius .....	44
3.2.3 Ecuación de Eyring.....	45
3.3 Degeneración del camino de reacción .....	52
3.3.1 El número de simetría .....	53
3.4 Definición tunelaje mecánico cuántico .....	58

## Índice general

3.5 Estado 1 M .....	67
3.6 Efecto de la caja de disolvente .....	69
3.7 Teoría de Marcus .....	71
3.8 Reacciones en solución.....	74
3.8.1 Límite de difusión.....	76
3.8.2 Ecuación de Von Smoluchowski .....	77
3.8.3 La ecuación de Stokes-Einstein .....	80
3.8.4 Tratamiento del estado estacionario .....	81
<b>4. Planteamiento del problema</b> .....	<b>84</b>
4.1 Hipótesis .....	84
4.2 Justificación.....	84
4.3 Alcances y limitaciones.....	85
<b>5. Objetivos</b> .....	<b>86</b>
5.1 Objetivo general.....	86
5.2 Objetivos específicos .....	86
<b>6. Metodología</b> .....	<b>88</b>
6.1 Metodología computacional .....	88
6.1.1 Caminos de reacción.....	90
6.1.2 Viabilidad termodinámica.....	91
6.1.3 Determinación de las constantes de velocidad.....	92
6.1.4 Constantes de velocidad a diferentes valores de pH.....	94
6.1.5 Constante total de velocidad de reacción.....	95
<b>7. Resultados</b> .....	<b>97</b>
7.1 Oxidación de cisteína .....	97
7.1.1 Reacciones HAT .....	99
7.1.1.1 Estudio termodinámico .....	99
7.1.1.2 Estudio cinético.....	101

## Índice general

7.1.2 Reacciones SET .....	111
7.1.3 Modelaje cinético .....	114
7.1.3.1 Caso 1: Cisteína libre.....	114
7.1.3.2 Caso 2: Enzima ACBP-T17C .....	115
7.1.3.3 Caso 3: Enzima ppΩ.....	115
7.2 Oxidación de tirosina .....	117
7.2.1 Reacciones SET .....	117
7.2.2 Formación del aducto Tyr-OCIO.....	119
7.2.3 Mecanismos propuestos para la oxidación de Tyr .....	121
7.2.3.1 Estado de transición de la desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través del anión hidróxido .....	122
7.2.3.2 Estado de transición de la desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través de agua .....	124
7.2.3.3 Estado de transición del rearrreglo del aducto Tyr-OCIO.....	127
7.2.4 Ciclación de la dopaquinona.....	128
7.3 Oxidación de medicamentos por dióxido de cloro.....	130
7.3.1 Reacciones SET de los APIs con ClO <sub>2</sub> • .....	135
7.4 Tioamidas aromáticas .....	157
7.4.1 Estudio termodinámico.....	158
7.4.2 Estudio cinético .....	162
7.4.2.1 Estados de transición .....	163
7.4.3 Reacciones SET entre tioamidas y radicales libres.....	165
7.4.3.1 Reacciones SET entre los 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos sustituidos y radicales libres .....	169
7.4.3.2 Reacciones SET entre los quinolina-8-tiolatos sustituidos y radicales libres.....	171
7.4.3.3 Reacciones SET entre los piridina-2-tiolatos sustituidos y radicales libres.....	173
7.4.4 Cálculo del pka de las diferentes piridinas-2-tiol sustituidas .....	185
7.4.5 Constantes de velocidad de la piridina-2-tiolato a pH fisiológico .....	194
7.5 Benzodioxoles .....	196
7.5.1 Reacciones SET de benzodioxol y sus derivados.....	196

## Índice general

7.5.1.1 Densidad de espín del catión radical benzodioxol.....	208
7.5.2 Estudio termodinámico de la formación de aductos entre el catión radical benzodioxol y $\text{ClO}_2^\bullet$ .....	209
7.5.3 Propuestas mecanísticas para el tercer paso de reacción de la oxidación del benzodioxol.....	210
7.5.3.1 Mecanismos de reacción rearrreglo de aducto y desprotonación a través de agua .....	211
<b>8. Conclusiones</b>	<b>214</b>
8.1 Generales.....	214
8.2 Cisteína.....	214
8.3 Tirosina.....	215
8.4 Medicamentos .....	216
8.5 Tioamidas.....	217
8.6 Benzodioxoles.....	218
<b>9. Perspectivas</b>	<b>220</b>
<b>Apéndice A1</b>	<b>221</b>
<b>Referencias</b>	<b>225</b>
<b>Publicación</b>	<b>245</b>

## **Resumen**

Entre las problemáticas que se enfrenten actualmente, podemos encontrar el tratamiento de aguas para potabilizarlas, donde la implementación de agentes oxidantes es común para degradar compuestos que producen malos olores, colores indeseados y/o cuya presencia podría resultar tóxica como es el caso de los medicamentos. Un oxidante ampliamente usado para estos propósitos es el dióxido de cloro, el cual ha demostrado su efectividad en el tratamiento de aguas reaccionando principalmente con: fenoles, aminas, sulfuros y/o aniones, es decir especies ricas en electrones, los cuales pueden estar presentes en blancos biológicos y/o en las entidades moleculares que interactúan con los mismos.

En la presente tesis se describe la reactividad del dióxido de cloro por transferencia electrónica con diversos medicamentos, benzodioxoles sustituidos, tioamidas, cisteína, y tirosina, así como su comparación con varios radicales libres. Además, se toma en cuenta la viabilidad termodinámica de la transferencia de átomo de hidrógeno para cisteína y tioamidas aromáticas mediada por dióxido de cloro.

Los resultados en esta investigación son relevantes para el entendimiento de la reactividad del dióxido de cloro frente a blancos biológicos como residuos de proteínas (cisteína y tirosina) como las entidades moleculares que interactúan con los mismos como medicamentos, tioamidas y benzodioxoles; y conocer su reactividad en comparación a otros radicales libres, ya que aún hay dudas sobre los mecanismos de oxidación del dióxido de cloro con los blancos biológicos y las entidades moleculares, así como de posibles pasos de reacción de oxidación para tirosina, tioamidas y benzodioxoles.

## **Abstract**

Among the problems that are currently facing, we can find the treatment of water to make it drinkable, where the implementation of oxidizing agents is common to degrade compounds that produce bad odors, unwanted colors and/or whose presence could be toxic as is the case of drugs. An oxidant widely used for these purposes is chlorine dioxide, which has demonstrated its effectiveness in the treatment of water by reacting mainly with phenols, amines, sulphides and/or anions, ie electron-rich species, which may be present in biological targets and/or in the molecular entities that interact with them.

In this work the reactivity of chlorine dioxide is described by electronic transfer with various drugs, substituted benzodioxoles, thioamides, cysteine, and tyrosine, as well as its comparison with several free radicals. In addition, the thermodynamic viability of hydrogen atom transfer for aromatic thioamides and cysteine mediated by chlorine dioxide is taken into account.

The results in this investigation are relevant to the understanding of the reactivity of chlorine dioxide against biological targets as protein residues (cysteine and tyrosine) as the molecular entities that interact with them as drugs, thioamides and benzodioxoles; and to know its reactivity in comparison to other free radicals, since there are still doubts about the oxidation mechanism of chlorine dioxide with biological targets and molecular entities, as well as possible oxidation reaction steps for tyrosine, thioamides and benzodioxoles.

## 1. Introducción

En la presente tesis se explora la reactividad del dióxido de cloro a través de transferencia electrónica para cisteína, tirosina, medicamentos, tioamidas y benzodioxoles. Además, para el caso de la cisteína y las tioamidas se calcularon los estados de transición de transferencia de átomo de hidrógeno, ya que son importantes para conocer si este mecanismo es viable para el dióxido de cloro.

En la sección dedicada a la cisteína se evalúa la reactividad de los radicales  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OR}$  ( $\cdot\text{OCH}_3$ ,  $\cdot\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $\cdot\text{OCHCl}_2$ ,  $\cdot\text{OCCl}_3$ ,  $\cdot\text{OCHCH}_2$ ),  $\cdot\text{OOH}$ ,  $\cdot\text{OOR}$  ( $\cdot\text{OOCH}_3$ ,  $\cdot\text{OOCH}_2\text{Cl}$ ,  $\cdot\text{OOCHCl}_2$ ,  $\cdot\text{OOCCH}_3$ ,  $\cdot\text{OOCHCH}_2$ ),  $\cdot\text{N}_3$ ,  $\cdot\text{NO}_2$ ,  $\cdot\text{BrO}_2$  y  $\cdot\text{ClO}_2$  para transferencia electrónica y transferencia de átomo de hidrógeno.

En el apartado correspondiente a la tirosina se propone un mecanismo de reacción para la oxidación de la tirosina protonada y la tirosina desprotonada, las cuales producen dopaquinona. Se calcularon los estados de transición de cada paso propuesto para el mecanismo de reacción.

En la sección de los medicamentos se compara la reactividad del  $\cdot\text{ClO}_2$ ,  $\cdot\text{OH}$  y  $\cdot\text{OOH}$  de 52 fármacos calculando las barreras de transferencia electrónica de los mismos y se presentan los posibles sitios reactivos de los distintos medicamentos.

Al abordar el tema de las tioamidas se evalúa la reactividad de las mismas con los radicales  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OOH}$ ,  $\cdot\text{ClO}_2$ ,  $\cdot\text{NO}_2$ ,  $\cdot\text{NH}_2$ ,  $\text{CO}_3^{\cdot-}$ ,  $\text{NCS}^{\cdot-}$ ,  $\text{SO}_3^{\cdot-}$  para la transferencia electrónica y se utiliza el radical peroxilo para calcular estados de transición para la reactividad de diferentes posiciones de la 2-mercaptopiridina para la reacción de transferencia de átomo de hidrógeno. Además, se calculan las distintas  $\text{pK}_a$ s de diferentes piridinas-2-tiol sustituidas.

Finalmente, en la sección de los benzodioxoles sustituidos se propone un mecanismo de oxidación mediado por el dióxido de cloro y se calculan las barreras de transferencia electrónica de los mismos y de distintas moléculas que poseen la estructura de benzodioxol.



## 2. Antecedentes

### 2.1 Trihalometanos

El uso de cloro para desinfectar agua produce varios subproductos de desinfección, los cuales han sido clasificados principalmente como: subproductos halogenados y no halogenados. Estos subproductos primarios son trihalometanos<sup>1,2</sup> (THMs, trihalomethanes, por sus siglas en inglés) y ácidos haloacéticos. Los THMs son los subproductos de la cloración del agua que contiene materia orgánica natural y por lo tanto, están presentes en la mayoría de fuentes de agua clorada. Aunque, los THMs son un riesgo a la salud menor que las enfermedades transmitidas por agua, sigue siendo uno de los parámetros más importantes para evaluar la calidad del agua.

Los THMs más comunes son:<sup>2</sup> dibromoclorometano ( $\text{CHClBr}_2$ ), bromoformo ( $\text{CHBr}_3$ ), cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ), y diclorobromometano ( $\text{CHCl}_2\text{Br}$ ). La suma de estos cuatro compuestos es referido como trihalometanos totales (TTHMs, total trihalomethanes, por sus siglas en inglés). Estos compuestos son formados cuando el cloro es agregado al agua con materia orgánica como: algas, maleza de río, y hojas en descomposición. Las moléculas residuales de cloro reaccionan con la materia orgánica inofensiva para formar a los THMs, los cuales son inodoros e insípidos, pero dañinos y potencialmente tóxicos.

La exposición a THMs puede llevar a un incremento en el riesgo de padecer cáncer.<sup>1,2</sup> Se ha encontrado que dos THMs: cloroformo y dibromoclorometano son carcinogénicos<sup>2</sup>, y el bromodiclorometano, ha sido identificado como un mutágeno, el cual altera el ADN<sup>2</sup>. Los THMs podrían ser también responsables de problemas reproductivos y aborto espontáneo. Se encontró que el aborto espontáneo se presenta en un 15.7 % de mujeres, que bebieron más de 5 o más vasos de agua

conteniendo más de 0.075 mg/L de TTHM, comparado al 9.5 % para mujeres con baja exposición a los TTHM. Además de estos riesgos, el TTHMs son relacionados con:<sup>2</sup> cáncer de vejiga, corazón, pulmones, riñones, hígado, y daño al sistema nervioso central. Por ello, dada esta desventaja que presente la cloración de agua en el proceso de su desinfección, se ha utilizado dióxido de cloro,  $\text{ClO}_2$ , como alternativa para el tratamiento de agua.<sup>3</sup> Esto es debido a que el  $\text{ClO}_2$  reacciona con sustancias húmicas (derivadas del humus, es decir, de la materia orgánica del suelo) sin tener la formación de THMs. Además, el dióxido de cloro no reacciona con amoníaco para formar cloroaminas, sus costos capitales son bajos, los sistemas de  $\text{ClO}_2$  son operacionalmente similares a los sistemas de cloración, y los residuos de dióxido de cloro pueden ser fácilmente monitoreados para el proceso de control.<sup>3</sup>

## *2.2 El dióxido de cloro*

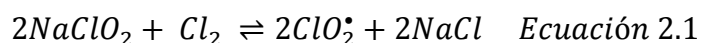
El  $\text{ClO}_2$  fue descubierto en 1811 por Sir Humprey Davy<sup>4</sup>, quien llamo al gas verde-amarillo euclorina. Humprey produjo el gas al acidificar clorato de potasio con ácido sulfúrico. En 1843, Millon<sup>3</sup> obtuvo el mismo gas al acidificar clorato de potasio con ácido clorhídrico, el cual absorbió en una disolución alcalina y obtuvo el ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ), pero no se identificó que el gas tenía dióxido de cloro. La identificación del dióxido de cloro se llevó a cabo por Garzarolli-Thurnlackh en 1881<sup>3</sup>, donde el gas contenía una mezcla de  $\text{ClO}_2$  y cloro. En 1940<sup>3</sup>, Taylor y colaboradores, encontraron durante su investigación, un nuevo compuesto químico de blanqueamiento: clorito de sodio,  $\text{NaClO}_2$ , que al acidificarlo había liberación de  $\text{ClO}_2$  o reacción con el cloro.

La aplicación del dióxido de cloro al tratamiento de agua potable fue posible. Gracias a la disponibilidad comercial de  $\text{NaClO}_2$ . En 1977, Symons y colaboradores<sup>3</sup> identificaron 103 instalaciones en los Estados Unidos y 10 instalaciones en Canadá que estaban usando o habían usado dióxido de cloro.

El dióxido de cloro tiene un peso molecular de 67.46 g/mol, el cual existe naturalmente como un radical libre monomérico.<sup>3</sup> El dióxido de cloro líquido es de un rojo profundo y explosivo arriba de -40 °C. Los vapores de ClO<sub>2</sub>• son similares en apariencia y olor a los del cloro.<sup>3</sup> El vapor concentrado de ClO<sub>2</sub>• es explosivo a 0.641 MPa, es decir a 6.33 atm.<sup>5</sup> Debido a sus propiedades explosivas, el dióxido de cloro debe ser formado en el lugar donde se usará.

El dióxido de cloro en gas es soluble en agua, donde forma una disolución verde-amarilla. En contraste, a la hidrólisis del gas cloro en agua, ClO<sub>2</sub>• en agua no se hidroliza en cantidad apreciable, permaneciendo en disolución como un gas disuelto. Las soluciones acuosas son estables si se mantienen frías, bien selladas, y protegidas de la luz.<sup>3</sup>

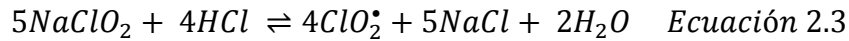
El espectro ultravioleta de las disoluciones de dióxido de cloro tienen una banda ancha con un pico en 360 nm y un coeficiente de extinción alrededor de 1150 (M•cm)<sup>-1</sup>.<sup>6</sup> La absorción ultravioleta ha sido usada para analizar el dióxido de cloro solo o en mezclas con otros compuestos oxocloro.<sup>3</sup> También se ha usado la amperometría y colorimetría para medir ClO<sub>2</sub>• solo o en combinación con otros compuesto oxocloro.<sup>3</sup> La mayor parte del dióxido de cloro usado para el tratamiento del agua potable es generado del clorito de sodio. La mayoría de las técnicas de generación usan el proceso oxidativo, donde el cloro (en gas o en disolución) es mezclado con un disolución de clorito de sodio. La estequiometría de la reacción es la siguiente:<sup>3</sup>



Además de la formación deseada de ClO<sub>2</sub>•, el ion clorato, ClO<sub>3</sub><sup>-</sup>, puede ser generado en el sistema como un subproducto indeseado en una reacción competitiva:<sup>3</sup>

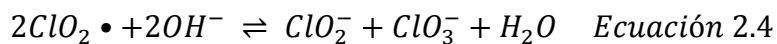


La meta en generar el dióxido de cloro y clorito de sodio es maximizar la producción de ClO<sub>2</sub>•. Otro método para producir dióxido de cloro es la reacción entre ácido clorhídrico y clorito de sodio:<sup>3</sup>



El dióxido de cloro es típicamente usado en el tratamiento de agua en una concentración entre 0.1 y 5.0 mg/L.  $\text{ClO}_2^*$  es aplicado directamente a la fuente de agua o al agua almacenada, al igual que al agua antes de su filtración para: desinfección, control de sabor y olor (específicamente de subproductos fenólicos, clorofenólicos, y de algas causantes de malos sabores y olores), oxidación de hierro y manganeso, remoción de color; mejoramiento de oxidación orgánica, filtración y coagulación; control de micro y macro bioencrustamiento.<sup>3</sup> Por lo tanto, el dióxido de cloro es usado como un oxidante y desinfectante primario.

El dióxido de cloro como se mencionó anteriormente, a diferencia del cloro no se hidroliza y existe como un gas disuelto en disolución en el intervalo de pH de 2 a 10<sup>3</sup>.  $\text{ClO}_2$  se desproporciona en disolución alcalina para producir una proporción molar de 1:1 de clorito y clorato:<sup>3</sup>



Esta observación es importante, dado que mientras mayor sea el pH, una menor cantidad de dióxido de cloro estará presente para llevar a cabo las reacciones de oxidación en el tratamiento de aguas.

La importancia de estas reacciones puede apreciarse en los productos inorgánicos formados, después de la reacción de dióxido de cloro con pulpa de madera para su blanqueamiento, los cuales muestran que:<sup>7</sup>

- En un intervalo de pH = 1.8 – 3.4, sólo se producen: cloro orgánico (formado en el ciclo del cloro), ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), y clorato ( $\text{ClO}_3^-$ ), donde a medida que se incrementa el pH, se nota una disminución de la concentración de cloro orgánico, un aumento en la concentración de  $\text{Cl}^-$ , y una disminución de la concentración  $\text{ClO}_3^-$  a pH=3.4.
- A pH=4.3, inicia la formación del ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ), disminuye la presencia de:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{ClO}_3^-$  y cloro orgánico.

- En un intervalo de pH = 6.7 -11.2:  $\text{ClO}_2^-$  va aumentando su concentración siendo el compuesto inorgánico mayoritario de la reacción, mientras que  $\text{ClO}_3^-$  se convierte en el compuesto minoritario, y el cloro orgánico y  $\text{Cl}^-$  disminuyen su concentración.

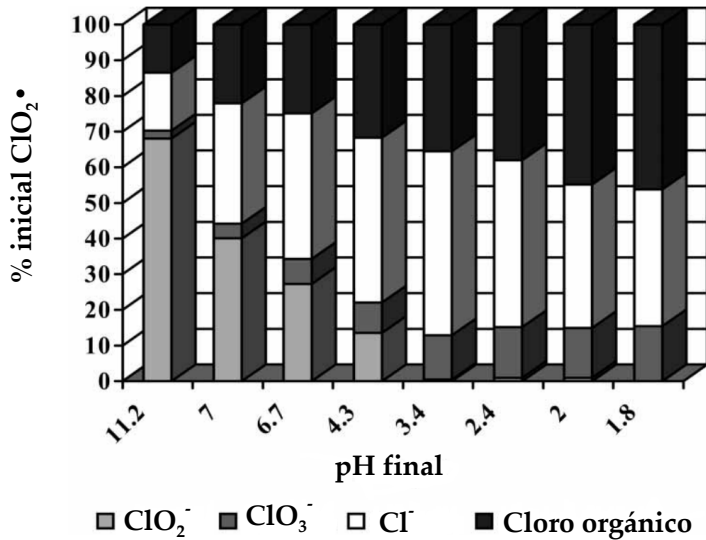


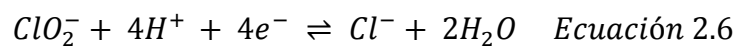
Figura 2.1. Iones inorgánicos presentes, después del blanqueamiento de dióxido de cloro de pulpa de madera suave kraft (27 kappa) a 50 °C, factor kappa 0.2, 120 minutos.

Por lo tanto, a pH = 7.4, es decir a pH fisiológico, deberían encontrarse la formación principalmente de  $\text{ClO}_2^-$  y  $\text{Cl}^-$ .

Las reacciones de oxidación-reducción de  $\text{ClO}_2$  en agua producen  $\text{ClO}_2^-$ :<sup>6</sup>



El ion clorito es también un agente oxidante y será consumido en reacciones de oxidación-reducción, aunque a una velocidad mucho más lenta que  $\text{ClO}_2^\bullet$  bajo las condiciones de agua potable. Esta reducción está dada por la siguiente ecuación:<sup>3</sup>



Durante el tratamiento de agua, aproximadamente del 50-70% del dióxido de cloro reacciona inmediatamente, formándose clorito y cloruro.<sup>8</sup> El clorito continúa

degradándose en reacciones con materia oxidable. Bajo estas condiciones no se encuentra formación de  $\text{ClO}_3^-$ .<sup>3</sup>

Es notorio que en el tratamiento de aguas usando dióxido de cloro, se forman otras especies como: ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ), ion hipoclorito ( $\text{ClO}^-$ ), clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ), y/o clorato ( $\text{ClO}_3^-$ ), los cuales podrían reaccionar con dióxido de cloro o entre ellos. Las concentraciones de los mismos varían al igual que las condiciones de reacción en el tratamiento de agua, lo cual conduce a diferentes productos de reacción entre estas especies de cloro.<sup>3</sup>

### 2.2.1 Tratamiento de aguas usando dióxido de cloro

En el tratamiento de agua,  $\text{ClO}_2^\bullet$  reacciona principalmente con: fenoles, sustancias húmicas, y compuestos que otorgan olor y sabor.<sup>3</sup> En el caso de los compuestos fenólicos, su principal origen en las fuentes de agua es debido a los desechos industriales (especialmente de los residuos de petróleo y procesamiento de madera), vegetación en descomposición y algas.<sup>3</sup> El tratamiento de dichas aguas con  $\text{ClO}_2^\bullet$ , no produce el típico sabor y olor medicinal clorofenólico y es efectivo removiendo los olores y sabores existentes de este tipo.<sup>3</sup>

Los productos orgánicos identificados de la reacción entre dióxido de cloro y fenol incluyen: clorofenoles, *p*-benzoquinona, y ácidos maléico y oxálico.<sup>9,10</sup> La distribución de los productos es dependiente de la proporción entre  $\text{ClO}_2^\bullet$  y el fenol. En disoluciones con exceso de fenol, los clorofenoles son encontrados debido a la lenta liberación de ácido hipocloroso como un intermediario seguida por la reacción lenta entre  $\text{HOCl}$  y el exceso de fenol.<sup>10</sup>

En disoluciones con dióxido de cloro en exceso, el producto principal encontrado es: *p*-benzoquinona; sin clorofenoles detectados. El rendimiento de la *p*-benzoquinona es de entre el 45-65%, siendo los productos restantes el ácido maléico y el ácido oxálico.<sup>9</sup> La ausencia de productos clorados, es decir sin presencia de clorofenoles,

fue confirmada por Wajon y colaboradores,<sup>10</sup> con un pH = 7, teniendo en exceso al dióxido de cloro en su reacción con fenol y se encontró que ClO<sub>2</sub>• formado sólo representa el 50% del ClO<sub>2</sub>• que reaccionó. En la mayoría de las instalaciones de agua las concentraciones de fenol estarán en el intervalo de µg/L. De ahí que, la proporción ClO<sub>2</sub>•/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-OH generalmente será más grande que uno para las dosis de ClO<sub>2</sub>• encontradas en el tratamiento de aguas. En estas condiciones, los productos orgánicos mayoritarios que se esperan son: *p*-benzoquinona y ácidos orgánicos simples.

En cuanto a las reacciones de dióxido de cloro con sustancias húmicas, se ha establecido que las disoluciones de ClO<sub>2</sub>• libres de cloro en reacción con ácido húmico y ácido fúlvico no forman THMs.<sup>3,9</sup> Se ha mostrado que el uso de ClO<sub>2</sub>• en pequeñas dosis son suficientes para inhibir la formación de THMs (alrededor de 20%).<sup>3</sup> El efecto inhibitorio del ClO<sub>2</sub>• puede deberse a que reacciona con los precursores de los THMs, dejándolos inhibidos o no disponibles para la producción de los THMs, por ello el dióxido de cloro es utilizado como: desinfectante primario y residual.<sup>3,9</sup>

## 2.2.2 Propiedades biológicas del dióxido de cloro

### 2.2.2.1 Microbicida

ClO<sub>2</sub>• es efectivo contra: *salmonella typhimurium*,<sup>11</sup> *listeria monocytogenes*,<sup>11</sup> *Eberthella typhosa*,<sup>12</sup> *Shigella dysenteriae*,<sup>12</sup> *Salmonella paratyphi B*,<sup>12</sup> *Pseudomonas aeruginosas*,<sup>12</sup> *Staphylococcus aureus*,<sup>12</sup> y *Escherechi Coli*.<sup>12</sup> Además, el dióxido de cloro mostro ser más efectico que el cloro en la inactivación de: *Bascillus subtilis*,<sup>13</sup> *Bascillus mesentericus*<sup>14</sup> y *Bascillus megatherium*,<sup>14</sup> *Bascillus cereus*,<sup>15</sup> *Bascillus stearothermophilus*,<sup>15</sup> *Clostridium perfringens*,<sup>15</sup> y *salmonella*.<sup>16,17</sup> Por lo tanto, el dióxodo de cloro tiene una función como bactericida.<sup>3,18-20</sup>

La eficacia del dióxido de cloro como biocida puede encontrarse en los trabajos de Akin y colaboradores,<sup>21</sup> y Hoff y colaboradores,<sup>3</sup> donde es medida la “eficiencia biocidal” y la “estabilidad” de los diferentes desinfectantes de agua. La eficacia biocidal relaciona la efectividad de los desinfectantes contra un número de virus y bacterias, en el rango de pH de 6 a 9, y la estabilidad refleja una falta de reactividad con otros componentes que los microorganismos siendo una medida de la persistencia en el sistema tratado. La clasificación para la eficiencia biocida, de mejor a peor, es:  $O_3 > ClO_2 \bullet >$  cloro libre  $>$  cloroaminas; y la clasificación para la estabilidad, de mejor a peor, es: cloroaminas  $> ClO_2 \bullet >$  cloro libre  $> O_3$ . Es notorio que el dióxido de cloro posee ambas ventajas para el tratamiento de aguas es un desinfectante con buena eficiencia biocida y es estable.<sup>22</sup> Otras alternativas para el tratamiento de aguas son el uso de la luz ultravioleta y/o el ultrasonido.<sup>22</sup>

#### 2.2.2.2 Toxicología

Es claro que visto desde la perspectiva de la eficacia microbiocida,  $ClO_2 \bullet$  es igual o superior al cloro libre, y sólo es superado por el ozono. Además, los productos resultantes del tratamiento de agua con  $ClO_2 \bullet$  no presentan riesgos de salud agudos o crónicos, y no exhiben indicaciones de mutagenicidad o actividad carcinogénica<sup>23</sup>. Los productos inorgánicos del  $ClO_2 \bullet$  son cloruro y clorito, y en menor cantidad clorato. El  $ClO_2 \bullet$  parece alterar el metabolismo y la biodisponibilidad del yodo, causando la formación de compuestos orgánicos yodados *in vivo*, provocando probablemente un efecto antitiroideo en animales.<sup>24</sup>

En niveles tan bajos como 50 mg/L,  $ClO_2^-$  produce signos de estrés hemolítico en animales. Aunque probablemente este valor no es crítico para seres humanos, existe preocupación por aquellos individuos que son sensibles a agentes hemolíticos (por ejemplo: deficiencia en deshidrogenasa glucosa 6-fosfato) o quienes están tomando medicamentos que pueden producir anemia hemolítica.<sup>24</sup> Debido a la preocupación



acerca de los efectos hematopoyéticos y tiroideos de  $\text{ClO}_2^\bullet$  y  $\text{ClO}_2^-$ , se ha recomendado que los residuos totales de estos productos no excedan 1mg/L en el agua potable.<sup>24</sup>

La principal preocupación toxicológica del dióxido de cloro es la formación de los aniones clorito y clorato,<sup>25</sup> los cuales dependen tanto del pH y de las reacciones de dismutación de  $\text{ClO}_2^\bullet$ ,<sup>26</sup> como de la exposición a la luz del dióxido de cloro.<sup>27-29</sup> Por ello es importante siempre tener un control minucioso del pH al usar dióxido de cloro y de exposición a la luz, para que de este modo, se vea minimizada la formación de  $\text{ClO}_2^-$  y  $\text{ClO}_3^-$ . Además, debe haber un control en los subproductos de desinfección derivados del  $\text{ClO}_2^\bullet$  como: ácidos carboxílicos, anhídridos maleicos, y halometanos.<sup>30</sup>

#### Ventajas del dióxido de cloro

- $\text{ClO}_2^\bullet$  es un bactericida efectivo, de amplio espectro y de rápida acción.
- Es más efectivo como viricida que el cloro, lo cual lo hace un desinfectante para el agua de reuso.
- Elimina patógenos resistentes al cloro, por ejemplo: parásitos enquistados como: *Giarda*.
- No reacciona con el nitrógeno del amoniaco o con aminas primarias.
- No reacciona con material orgánico oxidable para formar TTHMs o HAAs.
- Ayuda a minimizar la formación de THM, en la posterior cloración y mejora la coagulación.
- Es excelente para la destrucción de fenoles, lo cual causa sabor y olor en algunas instalaciones de agua potable.
- Hay un largo reporte en la oxidación de hierro y manganeso. Es superior al cloro, particularmente en la presencia de materia orgánica de alta demanda oxidante.

## Desventajas del dióxido de cloro

- $\text{ClO}_2^\bullet$  es varias veces más caro que el cloro, lo cual previene que se use para ciertas aplicaciones.
- $\text{ClO}_2^\bullet$  inactiva *Cryptosporidium*, pero el tiempo de contacto es muy alto en agua fría.
- $\text{ClO}_2^\bullet$  no puede ser transportado como un gas comprimido; debe ser generado en el sitio, donde será utilizado.
- El  $\text{ClO}_2^\bullet$  preparado por algunos procesos pueden contener cantidades significativas de cloro libre, lo cual podría inhibir su uso para la formación de THMs.
- Los subproductos de  $\text{ClO}_2^\bullet$  son  $\text{ClO}_2^-$  y  $\text{ClO}_3^-$ . El clorito es actualmente regulado, y  $\text{ClO}_3^-$  puede ser regulado en el futuro. Los límites regulatorios sobre  $\text{ClO}_2^-$  y  $\text{ClO}_3^-$  prohíben el uso de altas dosis de  $\text{ClO}_2^\bullet$  para la desinfección del agua potable, aunque hay algunos procesos prometedores para la remoción de  $\text{ClO}_2^-$  del agua potable, una vez que se forma.

### 2.2.4 Cinética del dióxido de cloro

El orden de reacción para dióxido de cloro y los sustratos con los que reacciona sigue una cinética de primer orden.<sup>31</sup> Por lo tanto, la cinética de la reacción de  $\text{ClO}_2^\bullet$  puede ser convenientemente caracterizada por constantes de velocidad de reacción de segundo orden. En la tabla 2.1 se concentran los datos cinéticos de los diferentes compuestos que reaccionan con  $\text{ClO}_2^\bullet$  al igual que los productos mayoritarios formados, donde puede observarse que la reactividad frente al dióxido de cloro es de mayor a menor: fenóxido > alcohol secundario > alcohol primario ~ aldehído > antraceno > amina terciaria ~ fenoles > amina secundaria > amina primaria >>> olefinas.

Tabla 2.1. Constantes de velocidad para la oxidación de distintos reactivos orgánicos

Compuestos	$k$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	Producto de oxidación <sup>32</sup>
Fenoles <sup>33-38</sup>	$10^{-1} - 10^4$	Quinonas
Fenóxidos <sup>33-38</sup>	$10^6 - 10^9$	Quinonas
Amina primaria <sup>39</sup>	$10^{-2}$	Amoníaco
Amina secundaria <sup>39</sup>	$10^0 - 10^2$	Amina primaria
Amina terciaria <sup>39</sup>	$10^3 - 10^5$	Amina secundaria
Alcohol primario <sup>40,41</sup>	$10^5$	Aldehído
Alcohol secundario <sup>40,41</sup>	$10^6$	Cetona
Aldehído <sup>42,43</sup>	$10^4 - 10^5$	Ácido carboxílico
Antraceno <sup>44-46</sup>	$10^3$	Quinonas
Olefinas <sup>47-49</sup>	$10^{-5} - 10^{-4}$	Alcoholes, productos clorados
1,3-dioxacicloalcanos <sup>50,51</sup>	No hay datos cinéticos	Éteres
Sulfuros <sup>52-58</sup>	No hay datos cinéticos	Sulfonas
Tioles <sup>59-63</sup>	No hay datos cinéticos	Disulfuros

Las reacciones con alcoholes se han propuesto como reacciones HT (Transferencia de átomo de hidrógeno, por sus siglas en inglés). Los ácidos carboxílicos no son reactivos frente al dióxido de cloro<sup>64</sup> al igual que las cetonas. Por otra parte,  $ClO_2 \cdot$  reacciona con la proporción aniónica del *peróxido de hidrógeno* (anión peróxido,  $-OOH$ ) formando  $ClO_2^-$  y  $\cdot OOH$  a una velocidad de aproximadamente  $30 M^{-1} s^{-1}$  a un  $pH=8$ . Además, el dióxido de cloro reacciona con el ion *yoduro* ( $I^-$ ), el ion *nitrito* ( $NO_2^-$ ), y el ion *cianuro* ( $CN^-$ ) con una velocidad promedio de reacción de  $1400 M^{-1} s^{-1}$ ,  $113 M^{-1} s^{-1}$  y  $400 M^{-1} s^{-1}$ , respectivamente. Los *iones ferrosos* ( $Fe^{2+}$ ) y *manganeso (II)* reaccionan con el dióxido de cloro con velocidades promedio de reacción alrededor de  $3.00 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $2.0 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$ , respectivamente. Por su parte, el *ozono* oxida al dióxido de cloro a una velocidad de reacción de  $1.40 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$  formando clorato

en el proceso y oxígeno molecular. Estos resultados pueden consultarse en la siguiente tabla (Tabla 2.2):<sup>31</sup>

Tabla 2.2 Constantes de velocidad para la oxidación de distintos reactivos inorgánicos

Compuesto	$k$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	Producto de oxidación
$\cdot OOH$	$(1.3 \pm 0.2) \times 10^5$	$\cdot OOH$
$I^-$	$(1.7 \pm 0.2) \times 10^3$	$I\cdot$
$NO_2^-$	$(1.13 \pm 0.03) \times 10^2$	$\cdot NO_2$
$CN^-$	$(8.00 \pm 2.00) \times 10^3$	$CN\cdot$
$Fe^{2+}$	$(3.00 \pm 0.50) \times 10^3$	$FeOH^+$
$Mn^{2+}$	$2.0 \times 10^7$	$MnOH^+$
$O_3$	$(1.37 \pm 0.05) \times 10^3$	$ClO_3\cdot$
$O_2\cdot$	$3.00 \times 10^9$	$O_2$
$O_3\cdot$	$1.8 \times 10^5$	$O_3$

El ion  $Br^-$  no es oxidado por  $ClO_2\cdot$ , por lo que el *bromuro* no se transforma en hipobromito y este no da paso a la formación de bromoformo o de bromato, evitando la formación de THMs. El *amoníaco* tampoco reacciona con el dióxido de cloro, por ello la aplicabilidad de  $ClO_2\cdot$  en el tratamiento de aguas, las cuales poseen concentraciones de amoníaco cambiantes. El dióxido de cloro reaccionan con el ion radical superóxido ( $O_2\cdot$ ) en el límite de difusión formando el ion clorato y oxígeno molecular, mientras que con el radical peroxilo ( $\cdot OOH$ ) la reacción con el dióxido de cloro es menor a  $10^6 M^{-1} s^{-1}$ .

### 2.2.4.1 Cinética comparativa del dióxido de cloro con otros radicales libres en la oxidación de fenoles

Las reacciones SET (Transferencia de un electrón, por sus siglas en inglés) son frecuentes para el dióxido de cloro, por lo que tener en cuenta su potencial redox es importante para comparar su reactividad con otros radicales libres.  $\text{ClO}_2^\bullet$  tiene un potencial redox,  $E^\circ = 0.936 \text{ V}$ , para la pareja  $\text{ClO}_2^\bullet/\text{ClO}_2^-$ , mientras que la pareja  $\text{NO}_2^\bullet/\text{NO}_2^-$  correspondiente al radical  $\text{NO}_2^\bullet$  posee un potencial redox,  $E^\circ = 1.03 \text{ V}$ , y la pareja  $\text{SO}_3^\bullet/\text{SO}_3^{2-}$  correspondiente al anión  $\text{SO}_3^\bullet$  posee un potencial redox,  $E^\circ = 0.63 \text{ V}$ . En la tabla 2.3 puede observarse que aparentemente las constantes de velocidad para la oxidación de:  $\text{SO}_3^\bullet$ ,  $\text{ClO}_2^-$ , y  $\text{NO}_2^-$  reflejan, en general, las tendencias en el potencial redox.

Las constantes de velocidad son las más grandes para el radical hidroxilo ( $^\bullet\text{OH}$ ), el cual es el radical con el potencial redox más alto (2.73 V) para la pareja  $^\bullet\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ , mientras que para los demás radicales las constantes de velocidad disminuyen conforme lo hacen sus potenciales redox. Para las reacciones de un radical específico, las constantes de velocidad usualmente están en el siguiente orden:  $k(\text{SO}_3^{2-}) > k(\text{ClO}_2^-) > k(\text{NO}_2^-)$ , lo cual nuevamente refleja la tendencia en los potenciales redox (Tabla 2.3).<sup>65</sup> Un hecho a destacar es que a medida que un radical libre es más reactivo, es menos selectivo y viceversa.

Tabla 2.3 Constantes de velocidad para la oxidación de sulfito, clorito y nitrito por varias especies

	$k, M^{-1} s^{-1}$		
Oxidante	$\text{SO}_3^{2-}$	$\text{ClO}_2^-$	$\text{NO}_2^-$
$^\bullet\text{OH}$	$5.5 \times 10^9$	$5.7 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$
$\text{Br}_2^\bullet$	$2.6 \times 10^8$ (pH=10)	$2.0 \times 10^7$ (pH=6.7)	$2.0 \times 10^7$ (pH=6.7)

(SCN) <sub>2</sub> •		Reactivos agotados	2.2 X 10 <sup>6</sup> (pH=6.6)
BrO <sub>2</sub> •	9.5 X 10 <sup>8</sup> (pH=9.3)	3.6 X 10 <sup>7</sup> (pH=9.2)	2.0 X 10 <sup>6</sup> (pH=9.2)
CO <sub>3</sub> •-	1.0 X 10 <sup>7</sup> (pH=11)	3.1 X 10 <sup>7</sup> (pH=9.2)	2.0 X 10 <sup>6</sup> (pH=9.2)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sup>•+</sup>		<10 <sup>6</sup> (pH>9)	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sup>2•+</sup>		2.2 X 10 <sup>7</sup> (pH=6.9) 3.2 X 10 <sup>7</sup> (pH=5.7)	<10 <sup>5</sup> (pH=7-12)
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> • <sup>+</sup>	9.9 X 10 <sup>8</sup> (pH=11)	4.4 X 10 <sup>6</sup> (pH=9.6)	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O•	1.0 X 10 <sup>7</sup> (pH=11.1)	<1.0 X 10 <sup>4</sup> (pH=6.6-7.3)	
IrBr <sub>6</sub> <sup>2-</sup>	3.2 X 10 <sup>5</sup>	1.86 X 10 <sup>4</sup>	28
IrCl <sub>6</sub> <sup>2-</sup>	5.6 X 10 <sup>4</sup>	1.06 X 10 <sup>4</sup>	9.8

De forma general, puede notarse consultando la tabla 2.3 que las constantes de velocidad para la oxidación de una sustancia por SO<sub>3</sub>• es siempre el más bajo y para BrO<sub>2</sub>• la constante de velocidad es siempre la más alta. Esto está relacionado con el bajo potencial redox para SO<sub>3</sub>• (0.63 V) y el alto potencial redox para BrO<sub>2</sub>•. La diferencia en reactividad entre ClO<sub>2</sub>• y NO<sub>2</sub>•, sin embargo, reflejan mucho más que una sólo una diferencia en potenciales redox, ya que el potencial redox para ClO<sub>2</sub>• (0.936 V) es más bajo que para NO<sub>2</sub>• (1.03 V), donde el dióxido de cloro reacciona más rápido que el radical nitrito para la mayoría de los casos (Tabla 2.4). Esto es principalmente debido a que ClO<sub>2</sub>• posee una constante de intercambio más rápida que NO<sub>2</sub>•, lo cual conduce a una constante de velocidad más rápida.

Tabla 2.4. Constantes de velocidad para las reacciones de los radicales SO<sub>3</sub>•, ClO<sub>2</sub>•, NO<sub>2</sub>•, y BrO<sub>2</sub>• con Fe(CN)<sub>6</sub><sup>4-</sup> y SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>.

Reactivo	<i>k</i> , M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>			
	SO <sub>3</sub> •-	ClO <sub>2</sub> •	NO <sub>2</sub> •	BrO <sub>2</sub> •

$\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	$<10^6$	$7.4 \times 10^7$ (pH=9.2)	$4.3 \times 10^6$	$1.9 \times 10^9$
$\text{SO}_3^{2-}$		$2.7 \times 10^6$ (pH=11.4)	$\sim 3.5 \times 10^7$ (pH=12.1)	$9.5 \times 10^8$ (pH=9.3)

Tomando en cuenta los datos en la Tabla 2.4,<sup>66</sup> existiría una correlación lineal entre las constantes de velocidad y la transferencia de electrón, siendo esta transferencia la fuerza motriz para la reacción, lo cual se espera para la teoría de Marcus, confirmando de este modo la oxidación del ferrocianuro y el sulfato por transferencia electrónica.<sup>67,68</sup> Podemos observar por el orden de los radicales libres que a pesar de desconocer algunos valores de potenciales redox, es posible ordenarlos en ciertos intervalos, así  $\text{PO}_4^{2\cdot}$  y  $\text{CO}_3\cdot$  se encuentran entre 1.5 – 1.8 V y el radical  $\cdot\text{NH}_2$  entre 0.7 – 0.8 V.  $\text{ClO}_2\cdot$  reacciona rápidamente con el ion fenóxido ( $2.9 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ), sin llegar tentativamente al límite de difusión como en el caso de los radicales  $\text{N}_3\cdot$  y  $\text{BrO}_2\cdot$ .

En la parte baja de la Tabla 2.5,<sup>66</sup> puede resaltarse el hecho de que las constantes de velocidad para la oxidación de fenoles son considerablemente más bajas que para los aniones fenóxido. Parte de este efecto es debido a la fuerza motriz más baja de la reacción resultante de los potenciales redox más altos del fenol (0.88 V) comparado con el del ion fenóxido (0.70 V). La diferencia de magnitud de la oxidación del fenol (Ph-OH) comparada con la del fenóxido (Ph-O) puede resultar del hecho que la oxidación del fenol al radical fenoxilo involucra la eliminación de un protón, el cual aparentemente desacelera la constante total de velocidad observada. La selectividad de los radicales libres se incrementa para las reacciones más lentas, es decir, con una fuerza motriz más baja, como es el caso del  $\text{ClO}_2\cdot$ . De ahí que, el dióxido de cloro es un radical selectivo con especies ricas electrónicamente, ya que presenta reacciones más lentas a comparación de otros radicales libres.

Tabla 2.5. Reactividades de fenol y el ion fenóxido con varios radicales libres

Radical	$k, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	$E, \text{V vs. NHE}$
<b>Ph-O•</b>		
$\text{N}_3\bullet$	$4.3 \times 10^9$	1.90
$\text{O}\bullet^-$	$6.5 \times 10^8$	1.76
$\text{PO}_4\bullet^{2-}$	$5.9 \times 10^8$	
$\text{CO}_3\bullet^-$	$2.4 \times 10^8$	
$\text{Br}_2\bullet^-$	$2.9 \times 10^8$	1.63
$(\text{SCN})_2\bullet^-$	$3.4 \times 10^8$	1.50
$\text{BrO}_2\bullet$	$2.6 \times 10^9$	1.33
$\text{I}_2\bullet^-$	$5.7 \times 10^7$	1.13
$\text{O}_3\bullet$	$1.4 \times 10^9$	1.01
$\text{ClO}_2\bullet$	$2.9 \times 10^7$	0.94
$\text{NO}_2\bullet$	$8.6 \times 10^6$	1.03
$\text{NH}_2\bullet$	$3.0 \times 10^6$	
$\text{SO}_3\bullet^-$	$6.0 \times 10^5$	0.63
<b>Ph-OH</b>		
Radical	$k, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	
$\text{SO}_4\bullet^-$	$3.0 \times 10^9$	
$\text{Cl}_2\bullet^-$	$2.5 \times 10^8$	
$\text{N}_3\bullet$	$5 \times 10^7$	
$\text{Br}_2\bullet^-$	$6.0 \times 10^6$	
$(\text{SCN})_2\bullet^-$	$1.0 \times 10^7$	
$\text{O}_3$	$1.3 \times 10^3$	
$\text{ClO}_2\bullet$	$2.4 \times 10^{-1}$	



## 2.2.5 Reacciones del dióxido de cloro

### 2.2.5.1 Reacciones con fenoles

La primera investigación detallada de la cinética de la reacción del dióxido de cloro con fenoles fue reportado por Grimley y Gordon.<sup>33</sup> La velocidad de la reacción se incrementa con el pH, la cual cambia de acuerdo a la ecuación:

$$w = \left\{ k_1 + \frac{k_2}{[H^+]} \right\} [ClO_2][PhOH]$$

Con fuerza iónica igual a la unidad, a 25°C y pH=2.0. Las constantes  $k_1$  y  $k_2$  son  $4.7 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $1.1 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , respectivamente ( $k_1$  y  $k_2$  son las constantes de velocidad de las reacciones de dióxido de cloro con fenol y el anión fenóxido, respectivamente). Las tendencias en la cinética observada sugieren que las reacciones concurrentes toman lugar entre el dióxido de cloro y las formas asociadas y disociadas del fenol.<sup>33</sup>

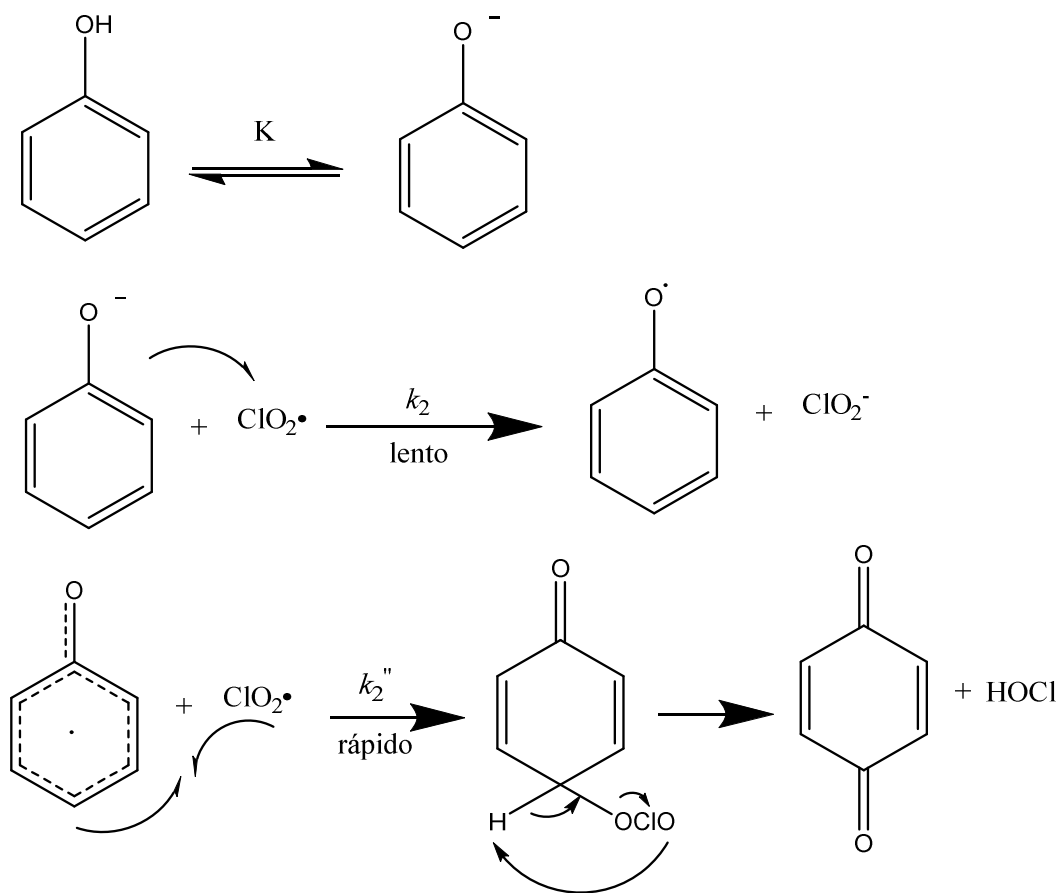
Los compuestos fenólicos reaccionan rápidamente con  $ClO_2^*$  cuando están presentes como aniones fenóxido, es decir las especies desprotonadas (Ar-O<sup>-</sup>). Debido a que las formas aniónicas reaccionan un millón de veces más rápido que las especies protonadas, su fracción aniónica comienza a ser predominante en la constante de reacción, cuando los valores de pH son 6 unidades menores al pK<sub>a</sub> del fenol correspondiente. Además, sobre el intervalo completo de pH de interés para el tratamiento de agua, la constante total de la velocidad de reacción para la mayoría de los fenoles por un factor de 10 por incremento de pH.

La primera etapa de la reacción fue asumida como una oxidación de un electrón<sup>64</sup>. En las disoluciones neutras y alcalinas, la reacción es gobernada por una ley cinética más simple:

$$w = k[ClO_2][PhOH]$$

A 25°C y pH=7, la constante de reacción  $k$  está en el intervalo de:  $(2-4) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

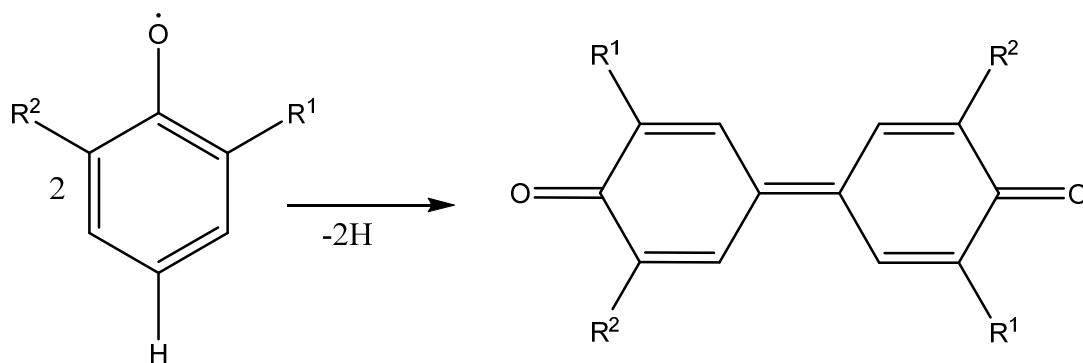
El mecanismo propuesto para la oxidación de fenol con dióxido de cloro es el siguiente:



Esquema 2.1 Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación de fenol por  $\text{ClO}_2^\bullet$ . Es notorio en el mecanismo la postulación de un intermediario inestable, el aducto R-OCIO, el cual se descompone rápidamente para formar ácido hipocloroso,  $\text{HOCl}$ , cuyas reacciones subsecuentes pueden formar productos clorados. En estudios posteriores, las constantes de velocidad absolutas fueron determinadas para la reacción de dióxido de cloro con aniones fenóxido y los fenoles no disociados,<sup>34-37,65,66</sup> siendo estos últimos los que tienen constantes de velocidad millones de veces más pequeños que los primeros.

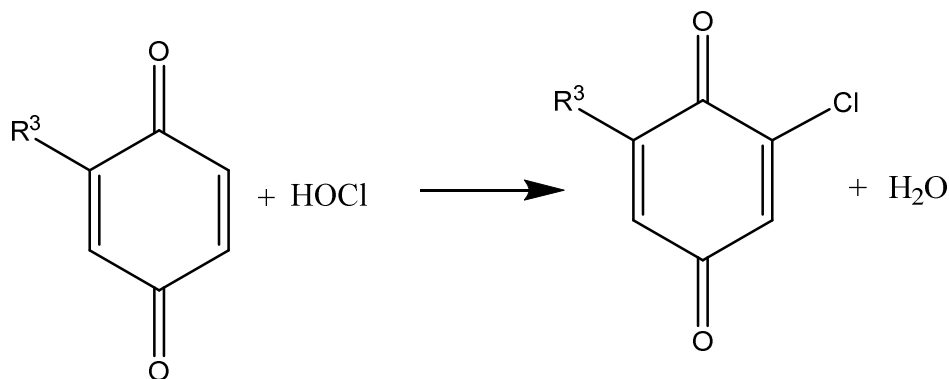
De acuerdo al esquema (2.1), la reacción entre una molécula de fenol y el dióxido de cloro, es el primer paso (limitante) de la reacción es a través de una transferencia

electrónica, lo que causa la formación de un radical fenoxilo. Después, este radical fenoxilo es oxidado por otra molécula de dióxido de cloro para formar quinona.<sup>38</sup> Además, debido a la formación de radicales fenoxilo, puede llevarse a cabo una dimerización de estos radicales como se muestra en el esquema 2.2:



Esquema 2.2 Dimerización de radicales fenoxilo.

La formación de derivados clorados en la oxidación de fenoles con dióxido de cloro podría ser explicado por la cloración de compuestos orgánicos por el ácido hipocloroso:

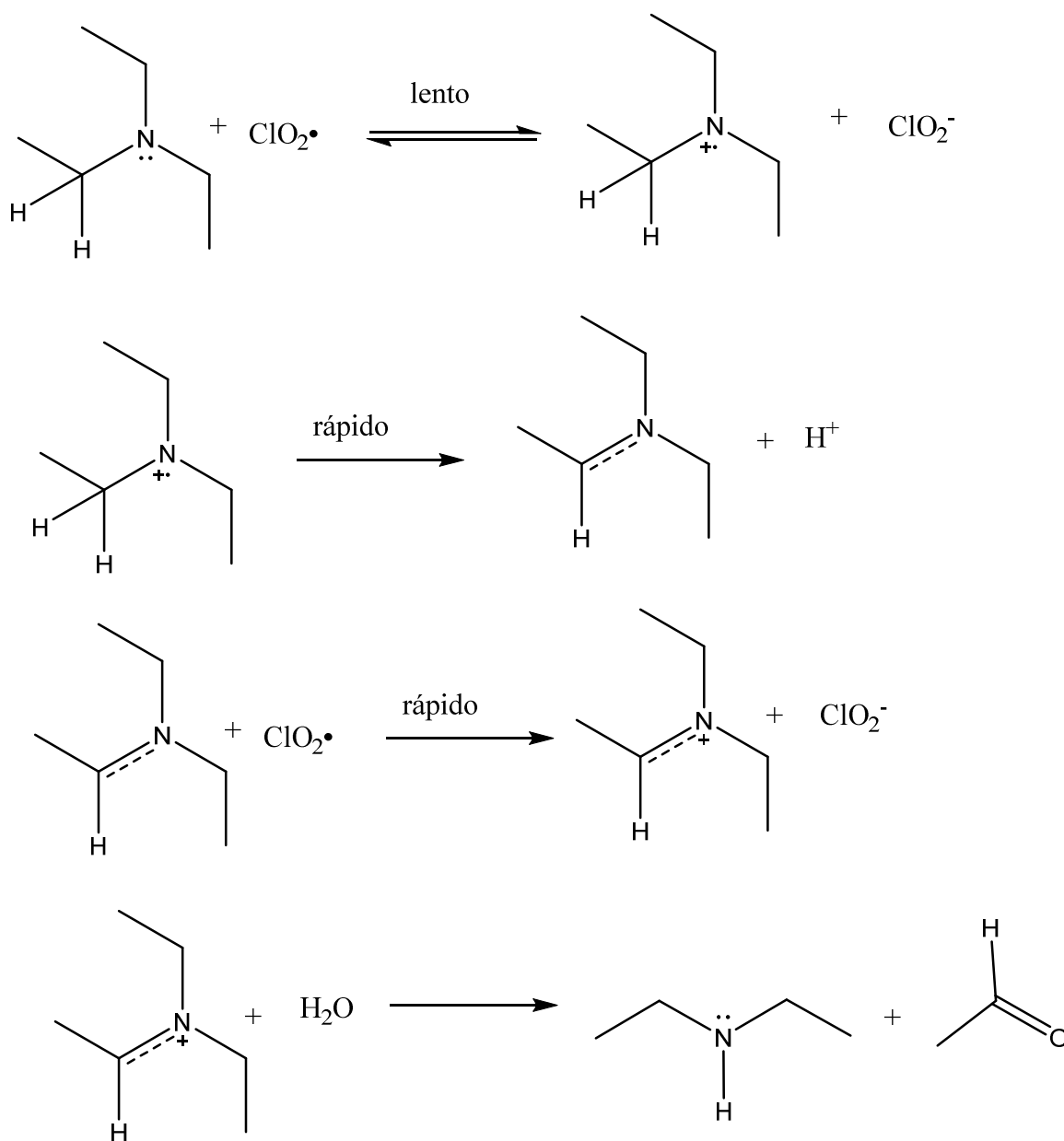


Esquema 2.3 Cloración de *p*-benzoquina por ácido hipocloroso.

#### 2.2.5.4 Reacciones con aminas

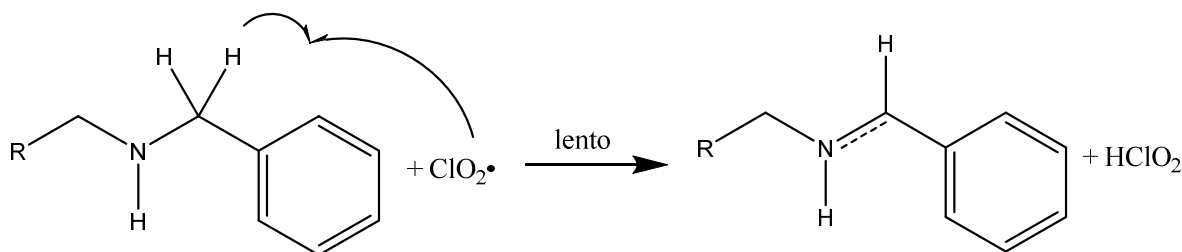
Para aminas alifáticas, primariamente terciarias y secundarias, los productos de la oxidación en disoluciones acuosas, al igual que las reacciones cinéticas e intermediarias han sido investigados.<sup>39,69-76</sup> Con base en la información obtenida, un

modelo mecanístico se ha sugerido para el proceso. En este modelo,<sup>69</sup> el dióxido de cloro reacciona con las aminas terciarias, de acuerdo al mecanismo de oxidación de un electrón en la primera etapa (reversible) de la reacción, como puede mostrarse a continuación:



Esquema 2.4 Mecanismo de reacción propuesto de la oxidación de aminas por  $\text{ClO}_2^\bullet$ .

Se ha sugerido que en el caso de aminas primarias y secundarias, que tienen un átomo de hidrógeno bencílico, la primera etapa (irreversible) es la eliminación del átomo de hidrógeno por dióxido de cloro (2.5):



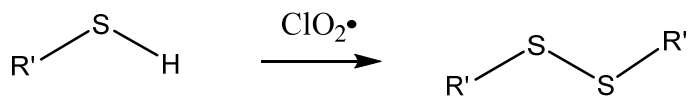
Esquema 2.5 Reacción HT entre una amina secundaria y  $\text{ClO}_2^\bullet$ .

Para cualquier amina, ambas oxidaciones de un electrón y eliminación de hidrógeno podrían tomar lugar<sup>69</sup>, la eficiencia del proceso depende de la estructura de la amina. De ahí que, en el caso de la eliminación de hidrógeno, el grado de oxidación es 25% para *N*-bencil-*t*-butilamina y 73% para bencilamina.<sup>69</sup>

Este modelo propuesto para la reacción se apoya en los siguientes hechos experimentales: la reacción entre aminas y dióxido de cloro obedece la ley cinética de primer orden para ambos reactivos, las dos moléculas de  $\text{ClO}_2^\bullet$  reaccionan con una molécula de amina.<sup>76</sup> Las aminas terciarias reaccionan con dióxido de cloro muy rápidamente, las aminas secundarias y las aminas primarias reaccionan más lentamente comparadas con las aminas terciarias. Por lo tanto, el orden de reactividad es: amina terciaria >> amina secundaria >>> amina primaria; por su parte, el amoníaco no reacciona con  $\text{ClO}_2^\bullet$ .

#### 2.2.5.6 Tioles

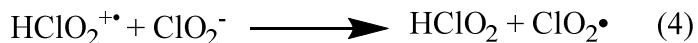
Los tioles pueden reaccionar con dióxido de cloro para producir los disulfuros correspondientes, con rendimientos de entre 96-98% del disulfuro, manteniendo una proporción de 1 : 0.5 R-SH :  $\text{ClO}_2^\bullet$  a 25°C en disolventes orgánicos.<sup>59</sup>



Donde: R' = Bn (bencilo), C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, ó C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH

Esquema 2.6 Oxidación de tioles por dióxido de cloro.

Se ha encontrado que la estructura del tiol afecta la cinética de la reacción. La constante de velocidad  $k$  cambia ligeramente cuando el radical hidrocarbónico es alargado, pero el reemplazo del radical alquilo por uno aromático incrementa la constante de velocidad por un orden de magnitud o más. Los sustituyentes electroaceptores aceleran la reacción y presenta efectos de disolvente en la constante de velocidad obedeciendo las ecuaciones de Ladiler-Eyring y Coppel-Palm. Se ha sugerido el siguiente mecanismo para la oxidación:<sup>60</sup>



Esquema 2.7. Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación de tioles por ClO<sub>2</sub>•. Al parecer la etapa (3) del mecanismo anterior es el paso determinante de la reacción. Dado que el ion polar tiolato es formado durante la reacción, el incremento en la velocidad de consumo de ClO<sub>2</sub>• con un incremento en la polaridad del disolvente es explicada por la solvatación del ion RS<sup>-</sup> por el disolvente y la subsecuente reacción del solvato formado con ClO<sub>2</sub>•.<sup>60</sup>

## 2.2.6 Reacciones con dióxido de cloro y blancos biológicos

### 2.2.6.1 Aminoácidos

Noss y colaboradores<sup>77</sup> encontraron que los únicos aminoácidos reactivos con dióxido de cloro son: prolina (Pro), histidina (His), cisteína (Cys), tirosina (Tyr), triptófano (Trp) y metionina (Met), al exponer las proteínas del bacteriófago f2 con dióxido de cloro, siendo sólo degradados los aminoácidos antes mencionados. Por su parte, Taymaz y colaboradores reportaron la reacción de glicina (Gly) y fenilalanina (Phe) con  $\text{ClO}_2^\bullet$ .<sup>78</sup> Además de los aminoácidos reactivos con  $\text{ClO}_2^\bullet$  propuestos por Noss y colaboradores, Tan y colaboradores encontraron que también la hidroxiprolina es reactiva frente al dióxido de cloro.<sup>79,80</sup> Se ha encontrado que la metionina reacciona con dióxido de cloro para la formación del sulfóxido correspondiente<sup>81</sup>. Las velocidades de reacción de los aminoácidos reactivos con  $\text{ClO}_2^\bullet$  han sido reportadas por Sharma y colaboradores<sup>82</sup> en la tabla 2.6, donde podemos observar que el orden de reactividad de mayor a menor es  $\text{Cys} \gg \text{Tyr} > \text{Trp} > \text{Hyp} \sim \text{His} \sim \text{Pro} \sim \gg \gg \text{Gly}$  :

Tabla 2.6. Constantes de velocidad de reacción para el consumo de dióxido de cloro por aminoácidos

Aminoácido	pH	Temperatura (°C)	$k$ ( $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ )	Referencias
Gly	8.0	22-24	$<10^{-5}$	Hoigne y Bader (1994) <sup>31</sup>
Pro	6.0	25.0	$3.4 \times 10^{-2}$	Tan et al. (1987) <sup>79,80</sup>
OH-Pro	6.0	25.0	$6.9 \times 10^{-2}$	Tan et al. (1987) <sup>79,80</sup>
His	6.0	25.0	$5.4 \times 10^{-2}$	Tan et al. (1987) <sup>79,80</sup>
Cys	7.0	25.0	$1.0 \times 10^7$	Ison et al. (2006) <sup>83</sup>
Tyr	7.0	25.0	$1.8 \times 10^5$	Ison et al. (2006) <sup>83</sup>
N-acetil-Tyr	6.2	25.0	$3.2 \times 10^4$	Napolitano et al. (2005) <sup>84</sup>

Trp	7.0	25.0	3.4 X 10 <sup>4</sup>	Stewart et al. (2008) <sup>85</sup>
-----	-----	------	-----------------------	-------------------------------------

La oxidación de Tyr por ClO<sub>2</sub>• produce 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA, por sus siglas en inglés) y 2,4,5-trihidroxifenilalanina (TOPA, por sus siglas en inglés)<sup>84,86</sup>. El mecanismo de reacción sugiere como paso determinante una reacción SET entre Tyr y ClO<sub>2</sub>•.<sup>84,87,88</sup> Por su parte, la oxidación de Trp por ClO<sub>2</sub>• forma N-formilquinurenina<sup>82,85</sup> e igualmente el dióxido de cloro oxida derivados del triptófano como: N-metiltriptófano y el ácido 3-indol láctico.<sup>89</sup> Igualmente se ha propuesto que el paso determinante de reacción entre el triptófano y ClO<sub>2</sub>• es una reacción SET<sup>82,85,88</sup>. La cisteína puede oxidarse con dióxido de cloro para formar: ácido sulfínico proveniente de la cisteína, ácido cisteico y cistina.<sup>82,83</sup> Dicha oxidación se ha propuesto que tiene como paso inicial al igual que Tyr y Trp, una transferencia de un electrón de cisteína al dióxido de cloro.<sup>83</sup> La información respecto a histidina sólo indica que uno de los productos de oxidación al tratar este aminoácido con ClO<sub>2</sub>• es: el ácido 4-imidazolil acético.<sup>88</sup>

No se cuentan con mecanismos propuestos para la oxidación de prolina y de histidina por dióxido de cloro, ni su comparación con otros radicales libres. A su vez, no se tienen estudios teóricos que apoyen los mecanismos de reacción para triptófano, tirosina y cisteína, por lo que realizarlos ayudaría a la elucidación de dichos mecanismos.

#### 2.2.6.2 Medicamentos

La versatilidad del dióxido de cloro en los procesos de oxidación y desinfección en el tratamiento de aguas ha llevado a investigaciones orientadas a conocer la eficacia de ClO<sub>2</sub>• para degradar medicamentos, los cuales pueden estar presentes en las fuentes de agua potable.<sup>90</sup> ClO<sub>2</sub>• ha sido utilizado para la oxidación de: diclofenaco<sup>91-94</sup> (4.21 X 10<sup>-2</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), <sup>92</sup> β-lactamas,<sup>95</sup> triclosán (7.07 X 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>, pH= 6.80 – 7.20),<sup>96</sup>



trimetoprima ( $24.5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,  $\text{pH} = 7.35$ ),<sup>97</sup> antipireno ( $4.8 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,  $\text{pH} = 7.0$ ),<sup>98</sup> ingredientes farmacéuticos activos (APIs, active pharmaceutical ingredients, por sus siglas en inglés),<sup>99,100</sup> sulfametoxazol,<sup>101</sup> carbamazepina,<sup>102</sup> y productos farmacéuticos y de cuidado personal (PPCPs, pharmaceuticals and personal care products, por sus siglas en inglés).<sup>103</sup>

$\text{ClO}_2^\bullet$  ha sido utilizado para la oxidación de distintos antibióticos derivador de fluoroquinolona, cuyos resultados se resumen en la tabla 2.7:

Tabla 2.7 Constantes de velocidad para la reacción entre antibióticos derivados de fluoroquinolona con  $\text{ClO}_2^\bullet$  de Wang y colaboradores<sup>104</sup>

Compuesto	$k_{app} \text{ ClO}_2 (M^{-1} s^{-1}) \text{ pH}=7$
Ciprofloxacina (CIP)	7.9
Norfloxacin (NOR)	13.0
Lomefloxacina (LOM)	6.8
Enrofloxacin (ENR)	62.7
Ofloxacin (OFL)	77.5
Ácido pipemídico (PIP)	1.5
1-fenilpiperazina (PP)	$9.09 \times 10^5$
4-fenilpiperazina (PD)	$3.74 \times 10^{-2}$
N-fenilmorfolina (PM)	$2.57 \times 10^5$

También, el dióxido de cloro ha mostrado capacidad oxidante frente a tetraciclinas, las cuales son muy reactivas con constantes de velocidad entre  $10^5$ - $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  como lo muestra la tabla 2.8:

Tabla 2.8. Constantes de velocidad para la reacción con tetraciclinas seleccionadas de Wang y colaboradores<sup>105</sup>

Compuesto	$k_{app} \text{ ClO}_2 (M^{-1} s^{-1}) \text{ pH}=7$
Tetraciclina (TTC)	$1.26 \times 10^6$

Oxitetraciclina (OTC)	1.24 X 10 <sup>6</sup>
Clorotetraciclina (CTC)	3.16 X 10 <sup>5</sup>
Iso.clorotetraciclina (Iso-CTC)	2.24 X 10 <sup>5</sup>

Además, ClO<sub>2</sub><sup>•</sup> reacciona más rápido con las fracciones aniónicas de ciertos medicamentos, que con medicamentos neutros como muestra la tabla 2.9 y 2.10:

Tabla 2.9. Constantes de segundo orden para la reacción con medicamentos seleccionados de Lee and von Gunten<sup>106</sup>

Compuesto	$k_{ClO_2} (M^{-1} s^{-1})$ pH=8
17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2)	1.8 X 10 <sup>6</sup> (anión)
Sulfametoxaole (SMX)	7.9 X 10 <sup>3</sup> (anión)
Carbamazepina (CBZ)	< 0.1
Atenolol (ATL)	~ 1
Ibuprofeno	~ 0.1

Tabla 2.10 <sup>107</sup>. Constantes de segundo orden para la reacción de dióxido de cloro con medicamentos seleccionados

Compuesto	$k_{ClO_2} (M^{-1} s^{-1})$	Intervalo de pH
Bezafibrato (anion)	< 0.01	7
Carbamazepina (neutral)	< 0.015	7
Diazepam (neutral)	< 0.025	7
Diclofenaco (anion)	(1.05 $\pm$ 0.1) X 10 <sup>4</sup>	5-10
EE2 (neutral)	< 200	2-3
EE2 (anion)	(4.6 $\pm$ 0.8) X 10 <sup>8</sup>	4-6
Ibuprofeno (anión)	< 0.01	7
Iopromida (neutral)	< 0.01	7
Roxitromicina (neutral)	(1.4 $\pm$ 0.3) X 10 <sup>4</sup>	6-7

Sulfametoxazol (neutral)	< 100	4
Sulfametoxazol (anión)	$(7.9 \pm 0.9) \times 10^3$	5-10

$\text{ClO}_2^\bullet$  muestran en general una menor reactividad comparado con  $\text{O}_3$  y  $\text{Cl}_2$  con constantes de velocidad entre  $10^{-2} - 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  al oxidar distintos medicamentos.<sup>106</sup>

Por otra parte, es notorio por los valores encontrados en las tablas anteriores que las velocidades más rápidas de reacción las presenten las especies aniónicas de los distintos medicamentos.

Se han estudiado de manera sistemática la oxidación de medicamentos con  $\text{ClO}_2^\bullet$ , pero no existen estudios teóricos de los mismos, ni un enfoque en la reactividad de varios grupos funcionales que pueden ocurrir en un medicamento.

### 3. Marco teórico

#### 3.1 La función de onda contra la densidad como variables básicas

El objetivo final de la mayoría de las aplicaciones químico-cuánticas es resolver la ecuación independiente del tiempo, no relativista de Schrödinger:<sup>108,109</sup>

$$\widehat{H}\Psi(\vec{r}_1\sigma_1, \dots, \vec{r}_N\sigma_N) = E\Psi(\vec{r}_1\sigma_1, \dots, \vec{r}_N\sigma_N) \quad \text{Ecuación 3.1}$$

La ecuación de Schrödinger puede ser simplificada, si tomamos las diferencias significativas entre las masas de los núcleos y los electrones, donde el protón (<sup>1</sup>H) pesa alrededor de 1800 veces más que un electrón. Por lo tanto, los núcleos se mueven mucho más lento que los electrones, ya que son más pesados.<sup>110</sup>

Bajo esta suposición, podemos aproximar que los electrones se mueven en un campo de núcleos fijos. Esta es la famosa aproximación de *Born-Oppenheimer*.<sup>110</sup> Debido a que los núcleos están fijos en el espacio y no se mueven, su energía cinética es cero y la energía potencial debido a la repulsión núcleo-núcleo es simplemente una constante. Por lo tanto, el Hamiltoniano completo de la ecuación 3.1 se reduce al llamado Hamiltoniano electrónico, por lo que la ecuación puede ser reescrita como:<sup>111</sup>

$$\widehat{H}_{elect}\Psi_{elec} = E_{elec}\Psi_{elec} \quad \text{Ecuación 3.2}$$

Donde:  $\widehat{H}_{elect}$  es el operador Hamiltoniano para un sistema molecular que consiste de  $N$  electrones en la presencia de un potencial externo  $v_{ext}(\vec{r})$ .

El Hamiltoniano electrónica  $\widehat{H}_{elec}$  tiene la forma<sup>111</sup>:

$$\widehat{H}_{elect} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_{ext}(\vec{r}_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} = \widehat{T} + \widehat{V}_{ext} + \widehat{V}_{ee} \quad \text{Ecuación 3.3}$$

El primer término sobre la derecha describe el operador cinético  $\widehat{T}$ , donde el operador Laplaciano  $\nabla_i^2$  está definido como una suma de operadores diferenciales de segundo orden (en coordenadas cartesianas):

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad \text{Ecuación 3.4}$$

El último término en la ecuación 1.2 describe la repulsión electrón-electrón,  $\hat{V}_{ee}$ , que suma sobre todos los pares distintos de electrones diferentes. El potencial externo  $v_{ext}(\vec{r})$  viene de la interacción electrostática entre los electrones y los núcleos, donde  $\{Z_\alpha, \vec{R}_\alpha\}$  indican las cargas nucleares y sus coordenadas espaciales, respectivamente.

$$v_{ext}(\vec{r}) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}|} \quad \text{Ecuación 3.5}$$

La función de onda  $\Psi(\vec{r}_1\sigma_1, \dots, \vec{r}_N\sigma_N)$  representa la función de onda del sistema, el cual depende de las coordenadas espaciales  $3N \{\vec{r}_i\}$ , y las  $N$  coordenadas de espín  $\{\sigma_i\}$  de los electrones. La función de onda  $\Psi$  contiene toda la información que posiblemente puede ser conocida para el sistema cuántico, en el que estamos interesados. Sin embargo, como los electrones están interconectados por  $\hat{V}_{ee}$ , es muy difícil encontrar una buena aproximación a la solución de la ecuación 3.1 para  $N > 1$ , ya que al ser un problema de  $n$  cuerpos, no hay una solución exacta.<sup>108,109,112,113</sup>

La densidad electrónica  $\rho(\vec{r})$  está dado por:<sup>108,109,112,113</sup>

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\Psi(\vec{r}_1\sigma_1, \dots, \vec{r}_N\sigma_N)|^2 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N d\vec{\sigma}_1 \dots d\vec{\sigma}_N \quad \text{Ecuación 3.6}$$

Esto determina la probabilidad de encontrar cualquiera de los  $N$  electrones dentro del elemento del volumen  $d\vec{r}$ , pero con el espín arbitrario, mientras los otros  $N-1$  electrones tienen posiciones y espines arbitrarios representados por  $\Psi$ . Como  $\Psi$  está normalizada, es claro, de la ecuación 3.6 que:

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad \text{Ecuación 3.7}$$

A diferencia de la función de onda, la densidad electrónica siempre depende de sólo tres coordenadas espaciales, y esta es un observable que puede ser medida experimentalmente via, por ejemplo, difracción de rayos X. Si, en lugar de la complicada función de onda de  $N$ -electrones  $\Psi$ , la densidad electrónica  $\rho$  puede ser

usada como la variable básica, tal que una aproximación sería físicamente más atractivo y computacionalmente más eficiente.

### 3.1.1 Los teoremas de Hohenberg-Kohn

Los teoremas de Hohenberg-Kohn ponen a la teoría moderna de los funcionales de la densidad (DFT) en un fundamento físico firme.<sup>109,111,112,114,115</sup> El primer teorema de Hohenberg-Kohn es con frecuencia citado como: “la prueba de la existencia”,<sup>114</sup> la cual estipula que: “el potencial externo  $v_{ext}(\vec{r})$  es (dentro de una constante) un funcional único de  $\rho(\vec{r})$ ”.<sup>114</sup> Ya que, a su vez  $v_{ext}(\vec{r})$  modifica al  $\hat{H}$ , veremos que el estado fundamental completo de varias partículas es un funcional único de  $\rho(\vec{r})$ . La existencia de la correspondencia uno a uno entre la densidad electrónica del estado fundamental  $\rho_0$  de un sistema de varios cuerpos y su Hamiltoniano  $\hat{H}$  equivalentemente prueban que existe un funcional de energía en términos de la densidad, esto es:  $E[\rho]$ .

En este punto, es instructivo separar la expresión de  $E[\rho]$  en sus componentes, como la energía potencial externa  $V_{ext}[\rho]$ , que da cuenta de las atracciones electrón-núcleos, expresándose así como un funcional de  $\rho$ .

$$E[\rho] = F_{HK}[\rho] + V_{ext}[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \rho(\vec{r})v_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.8}$$

$F_{HK}[\rho]$  es el llamado: funcional de Hohenberg-Kohn, el cual consiste del funcional de energía cinética  $T[\rho]$  para los electrones y el funcional de energía de repulsión electrón-electrón  $V_{ee}[\rho]$ .

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad \text{Ecuación 3.9}$$

Como la energía clásica de Coulomb  $J[\rho]$  entre los electrones es el mayor contribuidor de  $V_{ee}[\rho]$  y su expresión como un funcional de  $\rho$  es conocida, es también instructivo separar  $J[\rho]$  de su contraparte no clásica (ncl):  $E_{ncl}[\rho] = V_{ee}[\rho] - J[\rho]$ , donde

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}')\rho(\vec{r})}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.10}$$

De ahí que, la expresión de la energía para  $F_{HK}[\rho]$  sea:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad \text{Ecuación 3.11}$$

Como cada electrón es idéntico,  $F_{HK}[\rho]$  es un funcional universal, cuya forma es independiente del sistema molecular particular, es decir, es independiente de las cargas y las posiciones de los núcleos.

Por lo tanto, el funcional  $E[\rho]$  puede reescribirse como:

$$E[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{ncl}[\rho] + \int \rho(\vec{r})v_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.12}$$

El segundo teorema de Hohenberg-Kohn es el principio variacional en términos de la densidad.<sup>114</sup> Este menciona que el funcional  $E[\rho]$  alcanza su valor mínimo con respecto a todas las densidades permitidas (ecuación 3.7), si y sólo si la densidad introducida es la densidad verdadera del estado fundamental.

$$E[\rho] = \min_{\rho \rightarrow N} E[\rho] \quad \text{Ecuación 3.13}$$

Esta variación restringida sobre la densidad es equivalente a resolver la ecuación de Euler (3.15):<sup>109,112-114,116</sup>

$$\delta \left[ E[\rho] - \mu \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} \right] = 0 \quad \text{Ecuación 3.14}$$

$$\mu = v_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad \text{Ecuación 3.15}$$

Donde  $\mu$  es el potencial químico electrónico, el cual es un multiplicador Lagrangiano en DFT.

Los teoremas de Hohenberg-Kohn son los fundamentos del DFT moderno, los cuales prueban el mapeo único entre la densidad del estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$  y la energía del estado fundamental  $E[\rho_0]$ . Sin embargo, estos no proporcionan ninguna guía sobre cómo  $F_{HK}[\rho]$  debe ser construido para usos prácticos. En efecto,  $T[\rho]$  es

un contribuidor mayor de  $F_{HK}[\rho]$ , pero incluso un error de 1% en la energía cinética prevendría a DFT de ser usado como una herramienta predictiva cuantitativa.<sup>112,117,118</sup>

### 3.1.2 Esquema de Kohn-Sham

El esquema de Kohn-Sham (KS),<sup>109,112,113,119</sup> proporciona un camino para gran parte de la energía cinética. Esto es logrado al utilizar la representación orbital. Se asume que, para cualquier sistema real (interactuante), existe un potencial local único de partícula  $v_s(\vec{r})$  que corresponde a un sistema ficticio (fermiones no interactuantes), cuya densidad en el estado fundamental  $\rho(\vec{r})$  iguala a la densidad exacta en el estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$ . Tal sistema está definido por el Hamiltoniano:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\vec{r}_i) \right) \quad \text{Ecuación 3.16}$$

Esta expresión tiene una solución exacta para la función de onda que es una determinante de Slater construida de los  $N$  orbitales más bajos de las ecuaciones de un electrón:

$$\left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\vec{r}) \right) \phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad \text{Ecuación 3.17}$$

Donde:  $\phi_i$  son los orbitales de un electrón, y  $\varepsilon_i$  son las energías orbitales.

Para este sistema la energía cinética y la densidad electrónica está dada por:

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int \phi_i^*(\vec{r}) \nabla^2 \phi_i(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.18}$$

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\vec{r})|^2 \quad \text{Ecuación 3.19}$$

Y su energía total está dada por:

$$E_s[\rho] = T_s[\rho] + \int v_s(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.20}$$

Por lo tanto, la correspondiente ecuación de Euler-Lagrange es:



$$\mu = v_s(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad \text{Ecuación 3.21}$$

La cantidad  $T_s[\rho]$ , aunque no es la energía cinética exacta  $T[\rho]$ , está bien definida usando los orbitales  $\{\phi_i\}$ . Este es un funcional de la densidad, porque los orbitales KS son funcionales de la densidad implícitos.  $T_s$ , es el contribuidor mayor de  $T[\rho]$ , cuya descripción adecuada es la clave para el éxito de KS-DFT. Sin embargo, se debe notar que al reintroducir la función de onda, el potencial total de DFT de tener sólo tres variables independientes para el tamaño del sistema, ya no pueden realizarse.

Ahora,  $F_{HK}[\rho]$  en la ecuación 3.10 puede ser reformulada como:

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Ecuación 3.22}$$

Cuya ecuación correspondiente de Euler-Lagrange (ecuación 3.15) se convierte en:

$$\mu = v_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad \text{Ecuación 3.23}$$

Aquí,  $E_{xc}[\rho]$  es el llamado funcional de intercambio-correlación (xc), el cual cubre la parte residual de la energía cinética verdadera ( $T_c = T - T_s$ ) y la interacción electrostática de electrones no clásica ( $E_{ncl} = V_{ee} - J$ ).

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad \text{Ecuación 3.24}$$

El funcional exacto xc  $E_{xc}[\rho]$  es desconocido, cuya construcción debe ser un trabajo relativamente “sencillo” comparada con la construcción directa de  $F_{HK}[\rho]$ , en el sentido que el primero es un contribuidor menor, mientras el último es uno mayor para el funcional de la energía total  $E[\rho]$ .

Recordemos que el esquema de KS comienza al asumir la existencia de  $v_s(\vec{r})$ , el cual permanece a ser determinado. Al requerir que el potencial químico del sistema no interactuante (ecuación 3.22) sea igual al sistema real (ecuación 3.23),  $v_s(\vec{r})$  puede ser entonces obtenido como:

$$v_s(\vec{r}) = v_{ext}(\vec{r}) + v_J(\vec{r}) + v_{xc}(\vec{r}) \quad \text{Ecuación 3.25}$$

Donde: el potencial externo está dado en la ecuación 3.5, y los potenciales de Coulomb y de intercambio están dados por:

$$v_J(\vec{r}) = \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' \quad \text{Ecuación 3.26}$$

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad \text{Ecuación 3.27}$$

Por lo tanto, la ecuación para  $v_s(\vec{r})$  puede ser reescrita como:

$$v_s(\vec{r}) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}|} + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad \text{Ecuación 3.28}$$

Hay que hacer notar que  $v_s(\vec{r})$  depende de  $\rho$ , via las ecuaciones 3.25, 3.26, y 3.27, la ecuación de KS (ecuación 3.17) debe ser resuelta iterativamente. Además, el funcional exacto xc es desconocido, al igual que el potencial exacto xc, definido en la ecuación 3.28. Por ello, cierta  $E_{xc}$  aproximada tiene que ser usada en la práctica. Por lo tanto, la búsqueda de funcionales xc aproximados que sean más y más precisos, así como confiables es el tema clave en el desarrollo de la teoría de los funcionales de la densidad.

### 3.1.3 Aproximaciones para los funcionales de intercambio-correlación

Así que, el esquema de KS nos permite separar  $E_{xc}[\rho]$  de  $F_{HK}[\rho]$ , por lo que encontrar una forma precisa para  $E_{xc}[\rho]$  es el único obstáculo para encontrar la densidad del estado fundamental y la energía del estado fundamental. Para dicho propósito, varias aproximaciones de funcional de la densidad (DFAs, density functional approximations, por sus siglas en inglés) han sido desarrolladas en décadas recientes.<sup>119-144</sup> Los funcionales pueden ser categorizados en: no empíricos, los cuales satisfacen algunas reglas físicas,<sup>119-125,131,132,145</sup> y empíricos, los cuales son ajustados de resultados conocidos de propiedades atómicas o moleculares.<sup>134,137,143,144,146-150</sup> En la práctica, la mayoría de los funcionales populares parecen que son aquellos que se

desarrollaron al combinar ambas aproximaciones, es decir, una forma físicamente motivada con algunos parámetros sientos optimizados para mejor desempeño numéricos.<sup>126,128,135,136,139,149,151-153</sup>

Para categorizar los funcionales existentes, así como la dirección en el desarrollo de funcionales a futuro, Perdew propuso un esquema llamado: la escalera de Jacob (Figura 1), donde los funcionales están agrupados de acuerdo a su complejidad en escalones de la escalera, comenzando con la aproximación de Hartree en el nivel de la “tierra” para llegar al “cielo” donde se encuentra la precisión química.<sup>154,155</sup>

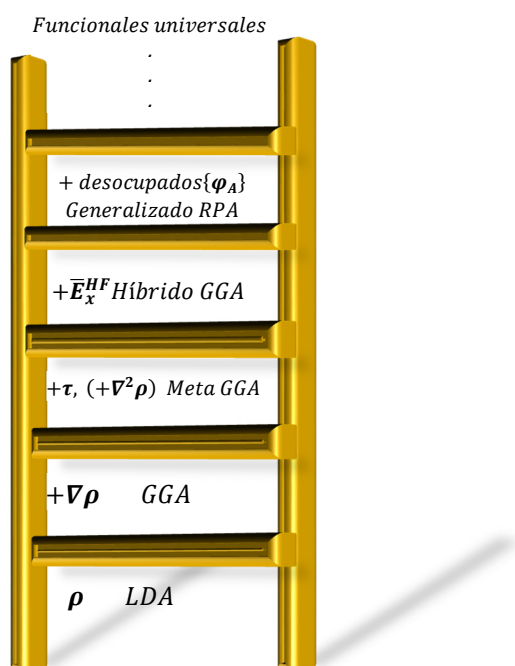


Figura 3.1. Escalera de Jacob de los métodos aproximados DFT

Antes de continuar, es importante señalar que es usual descomponer  $E_{xc}[\rho]$  en sus componentes de intercambio  $E_x[\rho]$  y de correlación  $E_c[\rho]$ :

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad \text{Ecuación 3.29}$$

Los funcionales xc están definidos como una integral sobre  $\vec{r}$  de una función de  $\vec{r}$ , el cual llamamos: una densidad de energía. Un funcional LDA (local density approximation, por sus siglas en inglés) xc corresponde a una “funcional local de la

densidad", donde la densidad de energía en  $\vec{r}$  está determinado sólo por la densidad electrónica en  $\vec{r}$ .<sup>119-125</sup>

Por lo tanto, la energía total xc del sistema puede ser escrita como:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{LDA}([\rho]; \vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.30}$$

Donde:  $\epsilon_{xc}^{LDA}$  es la energía xc por partícula.

En un funcional GGA xc es un "funcional semilocal de la densidad" en el sentido que la densidad de energía en  $\vec{r}$  está determinada por la densidad electrónica en un entorno infinitesimal de  $\vec{r}(\nabla\rho)$ :<sup>126-130,145</sup>

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{GGA}([\rho, |\nabla\rho|]; \vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.31}$$

Donde:  $\epsilon_{xc}^{GGA}$  es la energía xc por partícula para GGA y  $|\nabla\rho|$  es el gradiente de la velocidad.

Dado que la densidad de energía en  $\vec{r}$ , puede calcularse empleando la densidad de energía cinética  $\tau$ , y los orbitales en un entorno infinitesimal de  $\vec{r}(|\nabla^2\rho|)$ , se desarrollaron los funcionales meta-GGA que son: "funcionales semilocales de la densidad y de los orbitales". Por lo que, el funcional de intercambio-correlación de los funcionales meta-GGA tiene la forma:<sup>131-134</sup>

$$E_{xc}^{meta-GGA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{meta-GGA}([\rho, |\nabla\rho|, \nabla^2\rho, \tau]; \vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.32}$$

$\epsilon_{xc}^{meta-GGA}$  es la energía xc por partícula para meta-GGA.

Tal semilocalidad da lugar a gran parte de la conveniencia computacional de DFT. Sin embargo, estos funcionales se ajustan mejor para la descripción de densidad que varían lentamente. Para una mejor descripción de un sistema finito, hay una demanda para cierto componente no local.

Con los orbitales KS, la energía de intercambio puede ser explícitamente escrita como:

$$E_x^{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{ij}^{occ} \int \int \frac{\varphi_j^*(\vec{r}') \varphi_i^*(\vec{r}) \varphi_j^*(\vec{r}) \varphi_i^*(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' d\vec{r} \quad \text{Ecuación 3.33}$$

El superíndice HF reconoce el hecho que este comparte la misma forma que en la teoría de Hartree-Fock (HF), el cual sin embargo usa los orbitales HF.  $E_x^{HF}$  es no local, el cual depende de las dos variables espaciales ( $r, r'$ ). Sería razonable esperar que buenos resultados fueran obtenidos, si la aproximación de los funcionales de intercambio (semi)locales fueran reemplazados con esta ecuación para la energía de intercambio:

$$E_{xc}^{DFA} = E_x^{HF} + E_c^{DFA} \quad \text{Ecuación 3.34}$$

Donde:  $E_c^{DFA}$  es el funcional de correlación de la aproximación de los funcionales de la densidad (density functional approximation).

Sin embargo, esta forma sólo da resultados aceptables para sistemas de un centro (átomos e iones),<sup>113,135,136,156</sup> y no tuvo mucho éxito en describir los enlaces químicos en moléculas.<sup>113,135,136,157</sup> Es difícil desarrollar un funcional (semi)local  $E_c^{DFA}$  que pueda encajar bien con el funcional  $E_x^{HF}$ . Un problema de los funcionales  $E_{xc}^{DFA}$  es que presentan un error de auto-interacción electrónico, al ser incapaces de remover este error completamente, lo cual ha sido relacionado a varias deficiencias de los DFAs comunes.<sup>158,159</sup> La mayor ventaja de usar  $E_x^{HF}$ , es que está libre del error de auto-interacción electrónica.

Por otra parte, opuesto al  $E_x^{HF}$ , el funcional de intercambio local o semilocal  $E_x^{DFA}$  ha mostrado que incorpora una simulación de "correlación estática",  $E_c^{Sta}$ , ( $E_x^{DFA} = E_x^{HF} + E_c^{Sta}$ ), mientras para la aproximación correspondiente para los modelos de energía de correlación, tenemos que la "correlación dinámica",  $E_c^{Dyn}$ , es:  $E_x^{DFA} \approx E_c^{Dyn}$ .<sup>137,160</sup> Por lo tanto, el funcional de la aproximación de los funcionales de la densidad de intercambio y correlación puede escribirse como:

$$E_{xc}^{DFA} = E_x^{DFA} + E_c^{DFA} \approx E_x^{HF} + E_c^{Sta} + E_c^{Dyn} \quad \text{Ecuación 3.35}$$

De ahí que, una elección adecuada que compromete las necesidades entre la eliminación de auto-interacción e inclusión de la correlación no dinámica es combinar los lados derechos de las ecuaciones 3.33 y 3.34. La elección más simple es una combinación lineal, que da lugar a una nueva clase de funcionales xc denotados como funcionales híbridos:<sup>135,136,138</sup>

$$E_{xc}^{hyb} = a_0 E_x^{HF} + (1 - a_0) E_x^{DFA} + E_c^{DFA} \quad \text{Ecuación 3.36}$$

Esto fue introducido por primera vez por Becke en 1993,<sup>135</sup> quien uso una base lógica y teórica diferente, conocida como el camino de la conexión adiabática.<sup>115,135,136,138,139,161</sup>

Idealmente, sería deseable optimizar  $a_0$  para cada sistema y propiedad, pero Perdew, con base en la precisión de la teoría de perturbaciones de cuarto orden para la mayoría de las moléculas, sugirió  $a_0 = -0.25$  como la mejor elección individual. Esto ha conducido al funcional híbrido PBE0, donde  $E_{xc}^{hyb}$  es el funcional PBE GGA.<sup>138,140,141</sup>

Uno de los funcionales más populares está basado en el esquema de tres parámetros de Becke (B3):<sup>136</sup>

$$E_{xc}^{B3hyb} = a_0 E_x^{HF} + (1 - a_0) E_x^{LDA} + a_x \Delta E_x^{GGA} + E_c^{LDA} + a_c \Delta E_x^{GGA} \quad \text{Ecuación 3.37}$$

Los parámetros  $\{a_0 = 0.20, a_x = 0.78, a_c = 0.81\}$  fueron obtenidos por ajuste de 56 energías de atomización, 42 energías de ionización, 8 afinidades protónicas, y 10 energías de atomización de la primera fila de la tabla periódica. Durante este ajuste, Becke había originalmente elegido  $E_{xc}^{GGA} = E_{xc}^{BPW91}$ .<sup>136</sup> Es por ello que este funcional híbrido es llamado: B3PW91.

Después,<sup>142</sup> se encontró que una combinación del esquema del funcional B3 con el funcional xc BLYP<sup>126,128</sup> daba mejores resultados. Aunque LYP no es separable como PW91 por construcción, se asumió que:  $\Delta E_c^{LYP} = E_c^{LYP} - E_c^{LDA}$ <sup>162</sup>, donde  $E_c^{LDA}$  puede tener la parametrización VWN5 en algunas implementaciones, o la parametrización VWM RPA en algunas otras implementaciones, tal como sucede en el código Gaussian.<sup>163</sup>

### 3.1.4 La familia M06

El éxito, al igual que el fracaso, de B3LYP inició el desarrollo de varios funcionales híbridos nuevos.<sup>139,141,141,143,144,147,148</sup> Un desarrollo importante en DFT es la familia de funcionales M06 (M06, M06-2X, M06-HF, y M06-L),<sup>134,143</sup> los cuales proporcionan alta precisión con una aplicabilidad amplia a los sistemas complejos en química, aunque poseen una alta parametrización. El intercambio para la familia M06 consiste de una combinación lineal de dos términos: un término viene del funcional de intercambio PBE<sup>130</sup> multiplicado por un factor de mejora de la densidad de energía cinética,<sup>134</sup> y el otro término es el funcional de intercambio VSXC.<sup>133</sup> La correlación para la familia M06 también involucra dos términos: un término que es similar al funcional de correlación en el funcional BMK<sup>144</sup> modificado por el factor de corrección de auto-interacción de Becke,<sup>164</sup> el otro término viene del funcional de correlación VSXC.<sup>133</sup>

M06, M06-2X y M06-HF son métodos híbridos con incremento en la cantidad de intercambio de HF (0.27, 0.64, 1.00, respectivamente), mientras que M06-L es un DFT puro, con alrededor de 40 parámetros ajustados usando diferentes conjuntos de datos para enfatizar diferentes aplicaciones. Por lo tanto, M06 es de propósito general, M06-2X es recomendado para química de los elementos de grupo principal, M06-HF es para estados de transferencia de carga en espectroscopía electrónica, y M06-L para química de metales de transición.<sup>134,143</sup>

De forma general, la tendencia para el mejoramiento del desempeño de propiedades de los funcionales de la densidad es:  $LDA \rightarrow GGA \rightarrow GGA \text{ híbrido}$ , como puede notarse en la descripción de moléculas enlazadas covalentemente de elementos de grupo principal. Para el conjunto G2-1, el funcional B3LYP posee sólo una desviación promedio absoluta (MAD, mean average deviation) de 0.004 Å para predicciones de geometría, siendo comparable para aquellas obtenidas para el método CCSD(T) usando un conjunto de base en la calidad triple-zeta. El error de

B3LYP para las energías de disociación de enlace (BDE, bond dissociation energy) se reduce a la mitad comparadas con las de los funcionales GGA. Si bien un funcional híbrido GGA como B3LYP puede reproducir varias propiedades con precisión, junto con los funcionales GGA, no modela adecuadamente las interacciones de Van der Waals. Por ello, se han desarrollado funcionales como la familia M06 para mejorar estas fallas en otros funcionales y así, tener un mejor modelado.

Es de nuestro especial interés el funcional M06-2X, ya que ha demostrado reproducir con buena precisión barreras de reacción, ya que para el conjunto BH76/04 (compilado por Zhao y Thurler en 2004).<sup>143,165-168</sup> M06-2X presenta sólo un MDA de 1.28 kcal/mol comparado con B3LYP, el cual exhibe un MAD de 4.54 kcal/mol. Es claro que la gran porción de intercambio de HF es valiosa para el desempeño del funcional M06-2X. Igualmente, para interacciones no covalentes, Zhao y Thurler construyeron el conjunto NCIE351/05,<sup>143,165-168</sup> y una vez más, M06-2X exhibió un buen desempeño con un MDA sólo de 0.31 kcal/mol contra 0.95 kcal/mol de B3LYP.<sup>169</sup> Por lo tanto, M06-2X es una excelente opción para el modelado de barreras de reacción e interacciones no covalentes, y por ende, para la obtención de cinéticas químicas y datos termodinámicos de reacción.

### 3.2 Cinética química<sup>170</sup>

Los estudios cinéticos cuando son conducidos con rigor y diseño apropiados, los cuales proporcionan la oportunidad para obtener fuertes inferencias acerca de cómo las moléculas que reaccionan se combinan entre ellas. También puede deducirse cómo los electrones y los átomos dentro de las moléculas se rearreglan geométricamente y/o electrónicamente conforme se aproximan al estado de transición.



La validez de tales inferencias y deducciones pueden también permitir manipular las condiciones de la reacción, lo cual puede verse reflejado en el rendimiento y los tipos de productos formados. Igualmente, la información mecanicista puede ser usada para organizar las ideas acerca de una gran familia de reacciones relacionadas, al igual que para el mejoramiento de las habilidades inferenciales de todos los químicos que en última estancia, provienen de estudios sistemáticos de la cinética de la reacciones.

Todos los estudios cinéticos comienzan con ecuaciones de velocidad empíricas, las cuales son tomadas en cuenta para la dependencia de la velocidad de la reacción ( $v$ ) o concentración de los reactivo, con  $k$  como la constante de dependencia de temperatura de proporcionalidad:

$$v = k \cdot f \quad \text{Ecuación 3.37}$$

Donde:  $f$  puede ser considerada como una combinación de concentración(es) de reactivos y una función de partición, donde se tienen las propiedades de un sistema matemático bien definido. La meta de los estudios de mecanismos cinéticos es para identificar todos los esquemas de reacción que razonablemente cuentan para la forma matemática de la ecuación de la velocidad empírica. Es importante considerar un conjunto de condiciones de reacción como: presión, temperatura, polaridad del disolvente, fuerza iónica, pH, para tener la mayor información posible para la elucidación de la ley de velocidad de la reacción, así como del mecanismo de la misma.

### 3.2.1 Teoría del estado de transición<sup>170,171</sup>

### 3.2.2 Ley de Arrhenius

Arrhenius y van't Hoff independientemente propusieron que la constante de velocidad para una reacción química depende de la temperatura absoluta  $T$ , de este modo tenemos que la relación empírica puede ser escrita como:

$$k = Ae^{-B/T} \quad \text{Ecuación 3.38}$$

Donde: A y B son constantes y  $k$  es la constante de velocidad.

Esta relación empírica puede transformarse en la siguiente forma relacionada:

$$k = Ae^{-\Delta E/RT} \quad \text{Ecuación 3.39}$$

Donde: R es la constante universal de los gases y  $\Delta E$  es la energía mínima necesaria para que se lleve a cabo la reacción.

Esta ecuación es ampliamente conocida como la ley de Arrhenius, y el término pre-exponencial ( $A$ ) es conocido como: el factor de frecuencia (con las mismas unidades que  $k$ ) y el término  $e^{-\Delta E/RT}$  define la fracción de moléculas que poseen la energía suficiente para reaccionar.

El comportamiento de la Ley de Arrhenius obedece a la ecuación de Boltzmann, el cual establece que la fracción de colisiones con energía excediendo un valor límite de  $\Delta E$  es  $e^{-\Delta E/RT}$ . Esta fracción, también es conocida como el factor de Boltzmann, y es más grande cuando: a) conforme la temperatura absoluta  $T$  se hace más grande, o b) conforme  $\Delta E$  se hace más pequeño.

La ecuación de Arrhenius puede ser rearmado para producir la siguiente expresión:

$$\ln k = \ln A - (\Delta E/RT) \quad \text{Ecuación 3.40}$$

$$\log_{10}k = \log_{10}A - \left( \frac{\Delta E}{2.30259RT} \right) \quad \text{Ecuación 3.41}$$

Si un proceso obedece la ley de Arrhenius, entonces una gráfica de:  $[\log_{10}k]$  contra  $T^{-1}$ , debe producir un línea recta con una pendiente de:  $-(\Delta E/2.30259RT)$ . Esto indica que  $\Delta E$  represente una barrera a la reactividad, quizás relacionada a eventos organizados que reflejan la conversión del reactivo a las especies activadas.

### 3.2.3 Ecuación de Eyring<sup>170,172</sup>

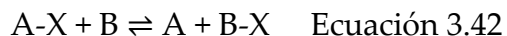
La teoría del estado de transición (TST), cuyos pioneros fueron Eyring,<sup>173-176</sup> Pelzer y Wigner,<sup>177</sup> y Evans y Polanyi,<sup>178</sup> ha sido sumamente valiosos, y más allá de su

aplicación de reacciones químicas, la teoría aplica a un espectro más amplio de procesos de velocidad (por ejemplo: difusión, flujo de líquidos, fricción interna en polímeros grandes, etc.).

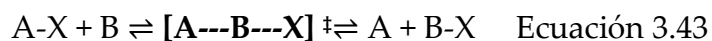
La teoría del estado de transición asume que:

- 1) La mecánica clásica puede ser usada para calcular trayectorias sobre superficies de energía potencial.
- 2) Los reactivos y los complejos activados (ensamble de átomos que corresponden a una pequeña región infinitesimal arbitraria en o cerca de un punto de silla de una superficie de energía potencial) que mantienen equilibrio uno con otro y que las energía de los componentes sigue la distribución de energía de Boltzmann.
- 3) Las reacciones ocurrirán una vez que se supere cierto punto sobre la energía potencial.

Esta teoría asume que la velocidad de una reacción a una temperatura dada es proporcional a la concentración de un complejo activado que está en equilibrio con los reactivos inactivos. En el proceso en el que los sustratos pasan a productos, los reactivos forman un complejo activado, el cual es también denominado estado de transición. Por ejemplo, si consideramos la reacción bimolecular en la siguiente ecuación, observaremos la transferencia del fragmento X:



En la teoría del estado de transición, un complejo activado ocurre en un punto intermedio, antes de la formación de los productos:

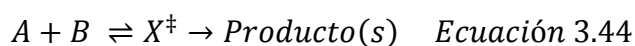


El símbolo doble daga,  $\ddagger$ , es exclusivamente usado para designar complejos activados o para el estado de transición. El complejo activado sólo se formará cuando las moléculas reactivas tengan la suficiente energía, es decir la energía de las

moléculas,  $E$ , supera la energía de activación,  $E_a$  ( $E \geq E_a$ ). El complejo activado es la configuración de moléculas interactuantes en el punto máximo en la barrera de energía potencial para una reacción que progresa hacia arriba de una “cima” de energía potencial. En algunas reacciones, (por ejemplo, en la transferencia de electrones o protones), el protón o el electrón pueden penetrar a través de la barrera de energía por un proceso llamado tunelaje o efecto túnel. El efecto túnel es claramente significativo en reacciones de transferencia electrónica, pero puede también ser apreciable en la transferencia de protones.<sup>179</sup>

En la teoría del estado de transición, la velocidad absoluta de una reacción es directamente proporcional a la concentración del complejo activado a una dada temperatura y presión. La velocidad de la reacción es igual a las veces de la frecuencia media de la concentración del complejo activado con la cual el complejo se mueve a través de la superficie de la energía potencial al lado de productos. Si se asume que el complejo activado está en equilibrio con los reactivos inactivos, el cálculo de la concentración de este complejo es ampliamente simplificado. Excepto en los casos de reacciones extremadamente rápidas, este equilibrio pueden ser tratadas con la termodinámica estándar o la mecánica estadística.<sup>180</sup>

Eyring y Polanyi extendieron el concepto de Arrhenius concerniente a la naturaleza de las barreras a la reactividad química. La representación esquemática más simple para la teoría del estado de transición (TST, transition state theory, por sus siglas en inglés) es:



Donde:  $X^\ddagger$  es el complejo activado del estado de transición (TS, transition state, por sus siglas en inglés) en el estado de transición. En este ejemplo tratamos al sistema como el proceso más simple en dos pasos, que está representado en la siguiente figura:

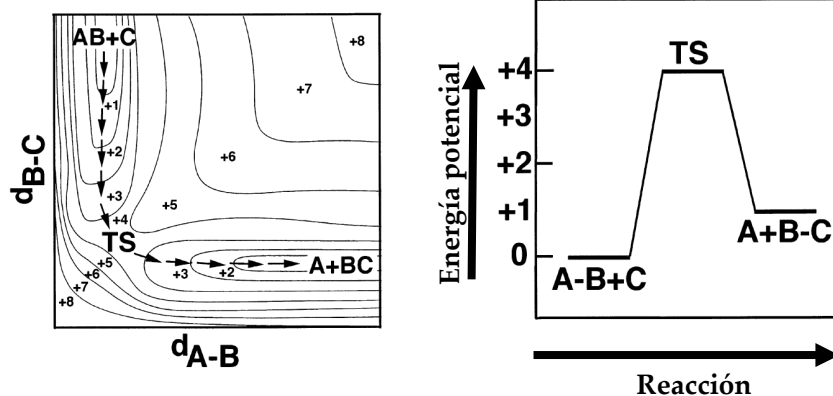
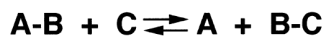


Figura 3.2. Descripción de un proceso de velocidad bimolecular. Izquierda: Representación de la superficie de energía potencial a lo largo de los ejes de coordenadas correspondientes a la distancia interatómica de B a C ( $d_{B-C}$ ) y A a B ( $d_{A-B}$ ), donde los desplazamientos de incremento a lo largo del eje de la energía potencial son mostrados como una serie de líneas isoenergéticas (cada uno marcada por números elegidos arbitrariamente para indicar incremento de energía del TS intermedio relativo a los reactivos). Derecha: Diagrama típico de coordenadas de reacción para una reacción de transferencia de grupo bimolecular.

Escrito como una constante de equilibrio de disociación,  $K^\ddagger$ , se igualaría a:

$$K^\ddagger = \frac{[A][B]}{[X^\ddagger]} \quad \text{Ecuación 3.45}$$

Donde:  $[A]$ ,  $[B]$ , y  $[X^\ddagger]$  son las concentraciones de: A, B, y  $X^\ddagger$  respectivamente.

Arreglando esta expresión substituyendo:  $\Delta G^\ddagger = nRT \ln K^\ddagger$  en la forma de  $e^{-\Delta G^\ddagger/nRT} = K^\ddagger$ , obtenemos:

$$[X^\ddagger] = [A][B]e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{nRT}} \quad \text{Ecuación 3.46}$$

Esta expresión puede ser combinada con una ecuación de velocidad de reacción de segundo orden:

$$v = k_2[A][B] = k^\ddagger[X^\ddagger] \quad \text{Ecuación 3.47}$$

Donde:  $k^\ddagger$  es una medida de la frecuencia con la que los productos son formados a partir de  $X^\ddagger$ . Por lo tanto, tendríamos que:

$$k_2 = k^\ddagger e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{nRT}} \quad \text{Ecuación 3.48}$$

Esta aproximación simplificada es análoga al más riguroso tratamiento de la velocidad absoluta. La conclusión importante es que la constante de velocidad bimolecular está relacionada a la magnitud de la barrera que debe ser superada para alcanzar el estado de transición. Hay que hacer notar que no hay barrera de activación (*es decir, que  $\Delta G^\ddagger = 0$* ), cuando ningún enlace químico es roto antes de la reacción química. Ejemplo de ello: es la combinación de radicales, o casos en los que los electrones y los iones hidrogeno pueden llevar a cabo tunelaje cuántico (el cual se explicará posteriormente), donde el ancho de la barrera de reacción llega a ser más importante que la altura.

El tratamiento del complejo activado de Eyring (o estado de transición) relaciona la constante de velocidad observada  $k$  con  $K^\ddagger$  multiplicado por el factor de frecuencia:  $k_B T/h$ :

$$k = K^\ddagger (k_B T/h) \quad \text{Ecuación 3.49}$$

Donde:  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura absoluta, y  $h$  es la constante de Planck.

A 298 K,  $\frac{k_B T}{h} \approx 6 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$ , y cuando se multiplica por  $K^\ddagger$ , la cual es la constante de equilibrio de asociación (con unidades de molaridad<sup>-1</sup>), las unidades M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> de  $k$  corresponden a aquellas de una constante de velocidad bimolecular.

Retomando lo anteriormente dicho, la teoría del estado de transición puede ser expresada en términos termodinámicos. La ecuación de Eyring puede escribirse como:

$$k = \frac{k_B T K^\ddagger}{h} = \frac{RT K^\ddagger}{Lh} \quad \text{Ecuación 3.50}$$

Donde:  $k$  es la constante de velocidad bimolecular,  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura absoluta,  $h$  es la constante de Planck,  $L$  es la constante de Avogadro,  $R$  es la constante universal de los gases, y  $K^\ddagger$  es la constante de equilibrio entre los reactivos y el estado de transición, la cual es similar a la verdadera constante de equilibrio.

$\Delta G^\ddagger$  será la energía libre estándar de Gibbs de activación entre los reactivos y el complejo activado en el estado de transición. Estrictamente hablando  $\Delta G^\ddagger$  se expresa como:

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \left[ K^\ddagger (c^\theta)^{n-1} \right] \quad \text{Ecuación 3.51}$$

Donde:  $c^\theta$  es la concentración del estado estándar y  $n$  es la molecularidad de la reacción.

Por lo tanto:

$$K^\ddagger = e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} (c^\theta)^{n-1} \quad \text{Ecuación 3.52}$$

Sin embargo, los estados estándar son, en general, concentraciones unitarias, por lo que cualquier unidad puede ser usada para evaluar la constante de velocidad. La constante de velocidad bimolecular, en la ecuación de Eyring (ecuación 3.15) sustituyendo el valor de  $K^\ddagger$ , obtenemos que:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} (c^\theta)^{n-1} = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}} (c^\theta)^{n-1} \quad \text{Ecuación 3.53}$$

Donde:  $\Delta S^\ddagger$  es la entropía de activación y  $\Delta H$  es la entalpía de activación.

Las cantidades  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  y  $\Delta S^\ddagger$  difieren ligeramente de los parámetros normales estándar en que la contribución del movimiento a lo largo de la coordenada de reacción hacia el estado de transición no es incluido. Los valores son la diferencia en energía libre, entalpía y entropía entre 1 mol de complejo activado y 1 mol de cada reactivo, respectivamente. Todas las sustancias estando en sus concentraciones de estado estándar, usualmente 1 M.

Hay que mencionar que para obtener la velocidad final de una reacción,  $k_f$ , deben tomarse en cuenta todas aquellas reacciones que puedan llevarse a cabo entre los reactivos. Si bien es cierto, que algunas reacciones contribuirán con más amplitud a la velocidad final, deben tomarse las demás reacciones para tener un panorama completo sobre la combinación de las especies reactivas. Para conocer dicha contribución, pueden usarse las proporciones de ramificación (branching ratios), los cuales se definen como: la proporción de productos alternativos formados en una reacción.<sup>181</sup>

De esta forma, podemos predecir la cantidad relativa de productos, es decir su porcentaje, producido en la reacción con la siguiente expresión para las proporciones de ramificación  $\Gamma_i$ :

$$\Gamma_i = \frac{k_i}{k_{tot}} \times 100 \quad \text{Ecuación 3.53}$$

Donde  $i$  representa cada camino de reacción,  $k_i$  es la velocidad de reacción de un camino de reacción particular y  $k_{tot}$  es la velocidad total de la reacción.

La relevancia de las proporciones de ramificación radica en que nos muestran la importancia de cada camino de reacción individual, y como resultado nos permite estimar la proporción, en la cual cada producto será formado.



### 3.3 Degeneración del camino de reacción

La superficie total de la energía potencial multidimensional puede tener una simetría tal que haya caminos equivalentes  $\alpha$ , que lleven de reactivos a productos, y por lo tanto la constante de velocidad de reacción  $k$ , debe ser multiplicada por  $\alpha$ .<sup>181</sup> El factor  $\alpha$ , el cual surge en última instancia de las propiedades de simetría de las especies reactantes, es referido con frecuencia como: "factor estadístico"<sup>182</sup> o "degeneración del camino de reacción".<sup>183</sup>

En la teoría del estado de transición, la velocidad es determinada sólo por la velocidad de formación del estado de transición, así que la degeneración del camino de reacción  $\alpha$  se refiere al número de caminos de reacción equivalentes, que llevan de reactivos a estado de transición y por lo tanto, depende de las propiedades de ambos el reactivo y el estado de transición. Hay que hacer notar que al decir: "camino de reacción" no significa en sentido estricto que es una trayectoria real sobre la superficie de energía potencial, pero se refiere simplemente a una forma particular de producir un estado de transición de los átomos del reactivo.<sup>184</sup>

Por ejemplo, tomemos la reacción:  $\text{CH}_4 \rightarrow \bullet\text{CH}_3 + \bullet\text{H}$ . Debido a que los 4 hidrógenos del metano son equivalentes e indistinguibles, la superficie de energía potencial para la reacción exhibirán un potencial mínimo en el lado del reactivo (para metano) y 4 mínimos equivalentes en el lado de productos, una para cada uno de los 4 conjuntos equivalentes de productos:  $\bullet\text{CH}_3 + \bullet\text{H}$ , ya que en principio cualquiera de los 4 hidrógenos idénticos pueden reaccionar.

Cada mínimo de los productos será separado del mínimo del reactivo por una barrera de energía idéntica a las otras 3 barreras, y en lo alto de cada barrera estará localizado un estado de transición, indistinguible de los otros tres estados de transición. Hay, por lo tanto, 4 caminos de reacción idénticos que van de reactivo a productos, o que hay 4 formas de formar el estado de transición; por lo tanto:  $\alpha = 4$ .<sup>4</sup>

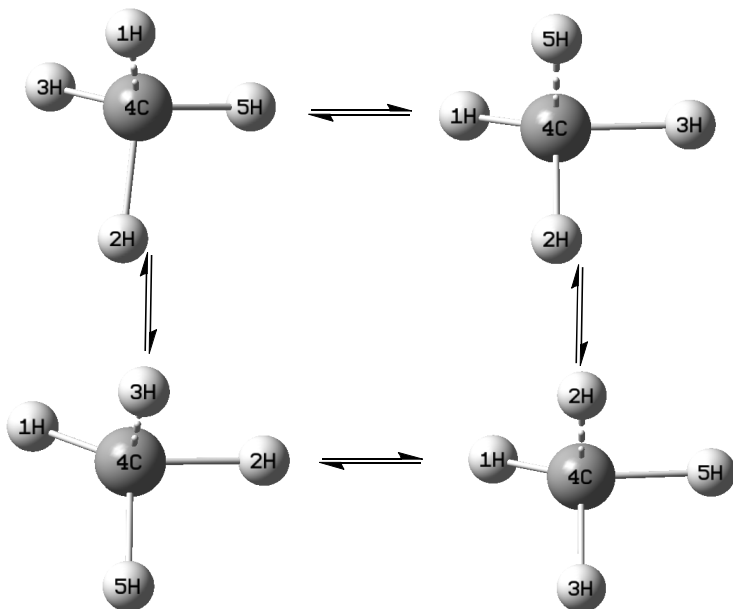


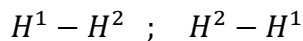
Figura 3.3. Caminos de reacción equivalentes para la reacción  $\text{CH}_4 \rightarrow \bullet\text{CH}_3 + \bullet\text{H}$  (Los 4 hidrógenos son equivalentes para la reacción).

### 3.3.1 El número de simetría

Aunque la degeneración del camino de reacción  $\alpha$  está relacionada con los llamados: *números de simetría*  $\sigma$  y  $\sigma^*$  para el reactivo y el estado de transición, respectivamente, no deben confundirse con estos. El número de simetría  $\sigma$  puede ser definido como:<sup>185</sup> el número de posiciones indistinguibles en las cuales una molécula puede ser girada por rotaciones rígidas simples, y por lo tanto su inverso aparece como un factor en la función de partición para todas las rotaciones, ya que esta afecta la disponibilidad del espacio de fase para estas rotaciones. El origen de  $\sigma$  se encuentra en que es el requisito que la función de onda total molecular, incluyendo el spin nuclear, debe ser simétrica o antisimétrica, con respecto al intercambio de núcleos idénticos, dependiendo ya sea del número de partículas elementales en los núcleos sea par o impar.<sup>186</sup>

El número de simetría es obtenido al imaginar a todos los átomos idénticos que serán etiquetados y al contar el número de diferentes, pero arreglos equivalentes que

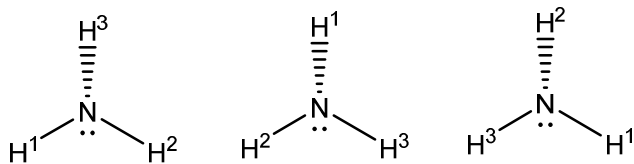
puede ser hechos rotando (pero, no reflejando la molécula). De ahí que, si los átomos en la molécula de hidrógeno son etiquetados 1 y 2, los siguientes arreglos son posibles<sup>187</sup>



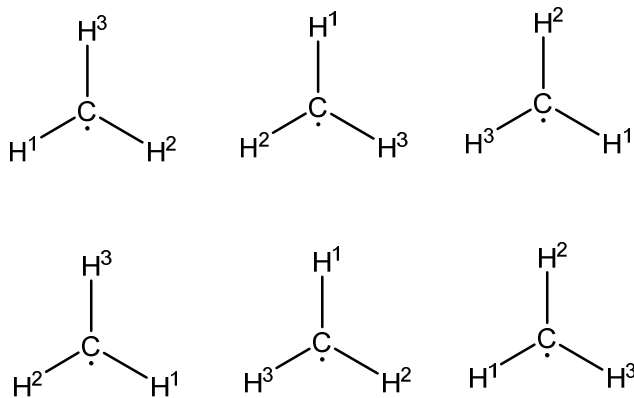
El número de simetría es por lo tanto 2 ( $\sigma = 2$ ), como en el caso de la molécula de agua:



El número de simetría del amoníaco (no planar) es 3 ( $\sigma = 3$ ):



Para el radical metilo,  $\sigma = 6$ :



Puede notarse que los tres arreglos en la parte inferior son obtenidos al darle vuelta a las moléculas planas, un procedimiento que no es posible con la molécula de amoníaco no planar.

Así que, el número de simetría rotacional es dada por: el número de permutaciones de átomos  $m$  del mismo tipo divididos por el número único de configuraciones,  $n_d$ , que permanecen diferentes bajo la rotación de la molécula (Ecuación 3.54):<sup>188</sup>

$$\sigma_{rot} = \frac{m!}{n_d} \quad \text{Ecuación 3.55}$$

Una tabulación existe (Tabla 3.1),<sup>189</sup> que proporciona  $\sigma$  para cada uno de los diferentes grupos puntuales. La degeneración del camino de reacción  $\alpha$  solía definirse como:  $\alpha = \frac{\sigma}{\sigma^*}$ , hasta que se supo que  $\alpha$  no está dada por la proporción  $\frac{\sigma}{\sigma^*}$ , excepto como un caso especial.

Tabla 3.1 Números de simetría ( $\sigma$ ) para varios grupos puntuales:

Grupo puntual	Número de simetría
C <sub>1</sub> , C <sub>i</sub> , C <sub>s</sub>	1
C <sub>2</sub> , C <sub>2v</sub> , C <sub>2h</sub>	2
C <sub>3</sub> , C <sub>3v</sub> , C <sub>3h</sub>	3
C <sub>4</sub> , C <sub>4v</sub> , C <sub>4h</sub>	4
C <sub>6</sub> , C <sub>6v</sub> , C <sub>6h</sub>	6
D <sub>2</sub> , D <sub>2d</sub> , D <sub>2h</sub> ≡ V <sub>h</sub>	4
D <sub>3</sub> , D <sub>3d</sub> , D <sub>3h</sub>	6
D <sub>4</sub> , D <sub>4d</sub> , D <sub>4h</sub>	8
D <sub>6</sub> , D <sub>6d</sub> , D <sub>6h</sub>	12
S <sub>6</sub>	3
C <sub>∞v</sub>	1
D <sub>∞h</sub>	2
T, Td	12
Oh	24

Retomando el ejemplo de la reacción de metano:  $\text{CH}_4 \rightarrow \bullet\text{CH}_3 + \bullet\text{H}$ , encontraremos que: el reactivo  $\text{CH}_4$  pertenece al grupo puntual T<sub>d</sub>, para el que se tiene que  $\sigma = 12$ . Si el estado de transición se asume que tiene una estructura  $\text{CH}_3 \text{ --- H}$ , su grupo

puntual es  $C_{3v}$  y  $\sigma^* = 3$ , así que  $\alpha = \frac{\sigma}{\sigma^*} = 4$ , valor igual al obtenido por cuenta directa.<sup>184</sup>

Por lo tanto, para obtener  $\sigma$  en una reacción, podemos utilizar la proporción entre el número de simetría total del reactivo dividido entre el número de simetría del estado de transición:<sup>188</sup>

$$\sigma = \frac{\sigma_{rot,R}}{\sigma_{rot,TS}} \quad \text{Ecuación 3.56}$$

Esta expresión fue propuesta por Pollak y Pechukas<sup>190</sup>, donde  $\sigma_{rot,R}$  representa los números de simetría rotacional de los reactivos, y  $\sigma_{rot,TS}$  representa los números de simetría rotacionales del estado de transición.

Para calcular el producto de los números de rotación para reacciones que involucren más que un reactivo,  $\sigma_{rot,R}$  es el producto del valor de  $\sigma$  correspondiente a cada reactivo diferente:<sup>190</sup>

$$\sigma_{rot,R} = \prod_{i=1}^n \sigma_{rot,R^i} \quad \text{Ecuación 3.57}$$

Que para una reacción molecular, con reactivos A y B, tendríamos que:

$$\sigma_{rot,R} = \sigma_{rot,R^A} \sigma_{rot,R^B} \quad \text{Ecuación 3.58}$$

Dicha aproximación es muy simple y válida para la mayoría de los casos. Sin embargo, hay algunas excepciones, para las cuales no es suficiente con solo considerar sólo los números de simetría como son los casos de: reactivos quirales.

A continuación, teniendo esto en cuenta los puntos anteriormente mencionados, ilustraremos la abstracción bimolecular de hidrógeno de metano por un átomo de hidrógeno. (Figura 3.4):<sup>188</sup>

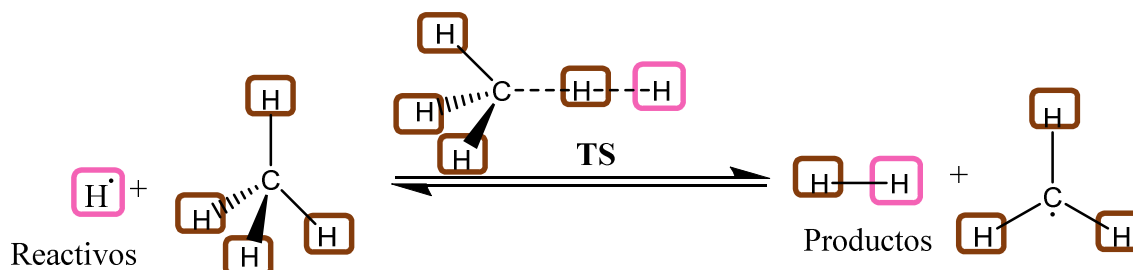


Figura 3.4 Reacción bimolecular de la abstracción de hidrógeno de metano por un átomo de hidrógeno.

El número de simetría para la reacción con dirección hacia productos ( $\sigma_f$ ) puede ser calculada con la siguiente expresión:<sup>188</sup>

$$\sigma_f = \frac{\sigma_{rot,R}}{\sigma_{rot,TS}} = \frac{\sigma_H \sigma_{rot, CH_4(T_d)}}{\sigma_{rot, TS(C_{3v})}} = \frac{1 \times 12}{3} = 4 \quad \text{Ecuación 3.59}$$

Dicho valor coincide con la respuesta intuitiva porque hay 4 átomos de hidrógeno equivalente para abstraer.

Finalmente, debe hacerse notar que es importante evitar contar dos veces el valor de  $\sigma$ . Por lo tanto, si se hicieron restricciones de simetría en los cálculos de reactivos, o de estados de transición, este debe tomarse en cuenta al calcular  $\sigma$ .

Una vez que el valor de  $\sigma$  ha sido obtenido, se debe incluir en los cálculos de la ecuación de la constante de velocidad, la cual se convierte en:

$$k = \sigma \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{Ecuación 3.60}$$

### 3.4 Definición tunelaje mecánico cuántico

El tunelaje mecánico cuántico puede definirse como:<sup>170</sup> una condición cinética, donde una partícula pequeña como un protón, un electrón, o un ion hidruro como consecuencia de su longitud de onda de Broglie ( $\lambda = \frac{h}{mv}$ , donde  $h$  es la constante de Planck,  $m$  es la masa de la partícula, y  $v$  es su velocidad), “pasa” o “tunelea” a través de una barrera de energía potencial, en lugar de la requerida para superar la barrera de la energía de activación (Figura 3.5).<sup>172</sup>

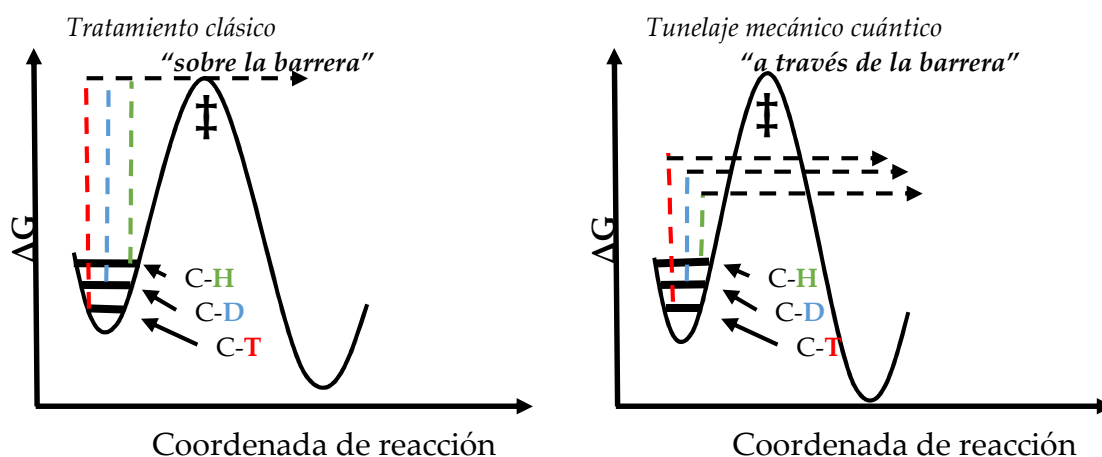


Figura 3.5 Transferencia de hidrógeno *via* camino de reacción clásico sobre un estado de transición o por tunelaje mecánico cuántico.

En tratamientos clásicos: “sobre la barrera”, la magnitud del efecto de los diferentes isotopos del hidrógeno refleja las diferencias entre el nivel de energía de punto cero y el nivel de energía del estado de transición porque todos los reactivos deben superar la barrera del estado de transición.

En el tratamiento del tunelaje mecánico cuántico: “a través de la barrera”, los reactivos no necesitan sobrepasar la barrera del estado de transición, si el ancho de la barrera es aproximadamente el mismo que el de la amplitud vibracional del enlace escindible.

Aunque los reactivos en tales situaciones se les dice que “tunelean” a través de la barrera (por ello, el término de tunelaje mecánico cuántico), lo que realmente significa es que el Principio de Incertidumbre permite la posibilidad que parte de la densidad electrónica asociada con la transferencia del átomo también exista en el lado de los productos de la barrera, de tal modo que la formación del sustrato en el producto puede ocurrir sin alguna necesidad de sobrepasar el estado de transición. Podemos notar en la figura 3.5 que el ancho de la barrera en el diagrama del tunelaje en la derecha es representado más estrecho que para el tratamiento clásico del lado izquierdo.<sup>172</sup>

Esta es una condición en mecánica cuántica, que como afirma *el principio de incertidumbre de Heisenberg*, las coordenadas de posición de una partícula y su velocidad no pueden ser definidos simultáneamente, y esta propiedad sugiere que una partícula pequeña pueda tener una longitud de onda de Broglie suficientemente larga similar a la barrera del estado de transición teniendo una probabilidad significativa para existir a ambos lados de la barrera de energía que es lo suficientemente estrecha.<sup>170,172</sup>

El efecto neto sería que el tunelaje debe incrementar la magnitud de  $\frac{k_H}{k_D}$ . El tunelaje es más probable en reacciones que poseen estados de transición simétricos, una condición donde los movimientos del protón hacen la contribución mayor a la coordenada de la reacción. Curiosamente, se cree que el impedimento estérico favorece el tunelaje.

Para poder calcular el efecto de tunelaje, debemos tomar en cuenta ciertos pasos y condiciones matemáticas, que se describirán a continuación. Como se ha descrito en sistemas mecánico cuánticos, debemos considerar la posibilidad que los sistemas con menos energía que la altura de la barrera pueden aparecer en el producto, y también casos con más energía que la barrera reflejados de vuelta a los productos.



Así que, consideraremos la barrera clásica  $\Delta V^\ddagger$ , sin correcciones de punto cero (ZPE, por sus siglas en inglés).

La probabilidad clásica de cruzar la barrera,  $P_c(E)$ , en el factor clásico, debe ser reemplazada por la probabilidad cuántica,  $P_Q(E)$ .<sup>191</sup>

$$\frac{k_B T}{h} = \frac{1}{h} \int_0^\infty dE e^{-\frac{E}{k_B T}} = \frac{1}{h} \int dE P_c(E) e^{-\frac{E}{k_B T}} \quad \text{Ecuación 3.61}$$

Mientras clásicamente  $P_c(E) = 0$ , si  $E < \Delta V^\ddagger$  y  $P_c(E) = 1$ , si  $E \geq \Delta V^\ddagger$ , la solución de la ecuación de Schrödinger para la probabilidad de una partícula cruzando una barrera da  $P_Q(E) > 0$  incluso cuando  $E < \Delta V^\ddagger$ . El cruzamiento de una barrera con una energía potencial más alta que la energía cinética de la partícula incidente es un fenómeno mecánico cuántico que como se ha dicho es llamado: *efecto de túnel*.

El origen del efecto túnel puede ser encontrado en la dualidad onda-partícula propuesta por de Broglie:

$$\lambda = \frac{h}{mv} = \frac{h}{\sqrt{2mE_c}} \quad \text{Ecuación 3.62}$$

Donde  $\lambda$  es la longitud de onda asociada con una partícula de masa  $m$ , velocidad  $v$ , y energía cinética  $E_c$ . Para ejemplificar lo anterior, tomemos el valor de longitud de onda del electrón (16.70 Å), la de hidrógeno (0.40 Å) y la de carbono (0.12 Å) con una velocidad cinética de 50 kJ/mol. Es evidente que el electrón tiene una longitud de onda asociada que es un orden de magnitud más grande que una longitud de enlace típico (por ejemplo, H-H = 0.74 Å)<sup>192</sup> y sólo sus propiedades de onda-partícula serían observadas en el curso de las reacciones químicas. La longitud de enlace cambia conforme se extienden las longitudes de los reactivos y los productos a su configuración en el estado de transición, que son mucho más pequeñas que los enlaces de equilibrio.

La longitud de onda asociada con el átomo de hidrógeno es entonces similar a la suma de los cambios de longitud de enlace del reactivo y este átomo puede también

manifestar estas propiedades de onda (0.40 Å). Debe notarse que para otros átomos y moléculas (como el caso de carbono con longitud de onda de 0.12 Å), tienen longitudes de onda sumamente pequeñas para exhibir el comportamiento mecánico cuántico del efecto túnel.

En mecánica cuántica, la función de onda que describe el movimiento a lo largo de una dirección  $x$  con una masa  $m$  y energía  $E$  es:

$$\psi(x, t) = \psi(x)e^{-\frac{iEt}{\hbar}} \quad \text{Ecuación 3.63}$$

Dicha función de onda debe obedecer la ecuación de Schrödinger para el sistema:

$$\frac{d^2 \psi(x)}{dx^2} + \frac{2m}{\hbar^2} [E - V(x)] \psi(x) = 0 \quad \text{Ecuación 3.64}$$

Donde  $V(x)$  es el potencial que el sistema encuentra. Para algunos tipos de potenciales es posible obtener las soluciones exactas para la función de onda  $V(x)$  que satisface la ecuación de Schrödinger, y de tales soluciones es posible obtener la probabilidad cuántica  $P_Q(E)$ . Para solucionar la ecuación anterior, **Wenzel**,<sup>193</sup> **Kramers**<sup>194</sup> y **Brillouin**<sup>195</sup> propusieron un método para obtener una solución aproximada, la cual da la permeabilidad de cualquier barrera unidimensional. De acuerdo al método WKB, la probabilidad de transmisión de una partícula a través de una barrera unidimensional es:

$$P_Q(E) = \frac{1}{1 + e^{\left\{ \frac{2\sqrt{2m}}{\hbar} \int_{x_1}^{x_2} \sqrt{V(x) - E} dx \right\}}} \quad \text{Ecuación 3.65}$$

Esta ecuación es bastante precisa, incluso para las energías cerca del máximo de la barrera,  $\Delta V^\ddagger$ , y es exacta para barreras de potencial con la forma de una parábola invertida. Cuando  $E$  es mucho más pequeña que  $\Delta V^\ddagger$ , un caso que es comúnmente encontrado en los sistemas moleculares, la expresión anterior puede ser simplificado en:

$$G(E) = e^{\left\{ -\frac{2\sqrt{2m}}{\hbar} \int_{x_1}^{x_2} \sqrt{V(x) - E} dx \right\}} \quad \text{Ecuación 3.66}$$

$G(E)$  es la probabilidad de transmisión.

Igualmente, una barrera de potencial que se aproxima cercanamente al camino de reacción clásico de una reacción de transferencia de átomo y que también tiene una solución analítica para la transmisión de probabilidad, es la barrera de Eckart<sup>196,197</sup> representada en la figura 3.6:

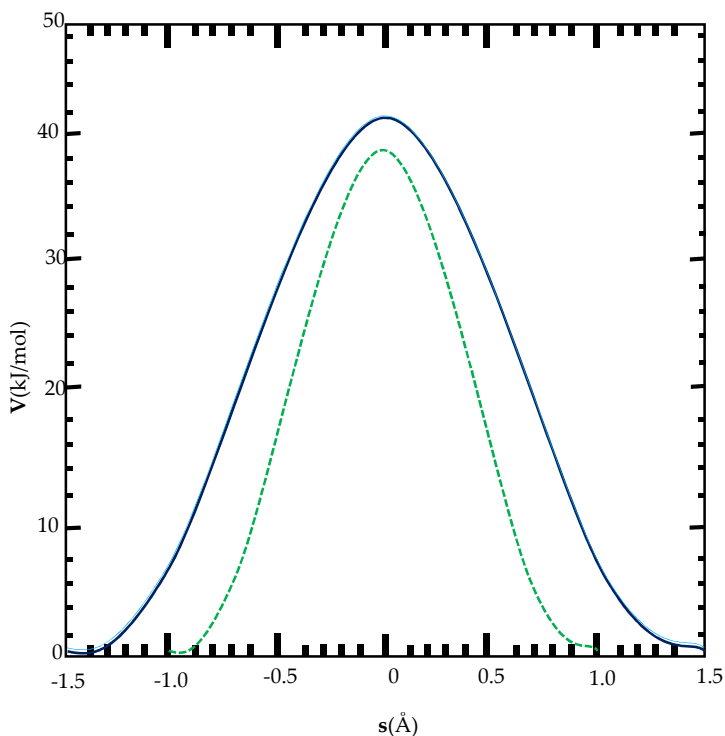


Figura 3.6. Barrera de Eckart para la reacción  $\bullet\text{H} + \text{H}_2$  (línea delgada azul claro), ajustada a la curvatura del camino de reacción del ISM (intersecting/interacting state model, por sus siglas en inglés) (línea completa azul marino). El camino de reacción preciso del DMBE PES (double many-body expansion potential energy surface) es mostrado como una línea de guiones verde. Para el sistema,  $\Delta V^0 = 0$ . La coordenada de la reacción es definida como:  $s = \pm\sqrt{2}(l_{HH} - l_{HH}^\ddagger)$ .

La probabilidad  $G(E)$  de una partícula de masa  $\mu$ , moviéndose hacia la barrera con una energía  $E$  en  $-\infty$ , para cruzar la barrera y aparecer después en  $+\infty$  con una energía  $E$ , ha sido obtenida de la solución de la ecuación de Schrödinger y tiene la siguiente forma:

$$G(E) = 1 - \frac{\cosh[2\pi(\alpha - \beta)] + \cosh(2\pi\delta)}{\cosh[2\pi(\alpha + \beta)] + \cosh(2\pi\delta)} \quad \text{Ecuación 3.67}$$

Donde:

$$\alpha = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{E}{C}} \quad \text{Ecuación 3.68}$$

$$\beta = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{E - A}{C}} \quad \text{Ecuación 3.69}$$

$$\delta = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{B - C}{C}} \quad \text{Ecuación 3.70}$$

$$C = \frac{h^2}{8\mu l} \quad \text{Ecuación 3.71}$$

En un sistema real no tenemos una sola partícula con una energía dada colisionando con la barrera, sino varias moléculas con una distribución de energías de Boltzmann a la temperatura  $T$ . Por lo tanto, para sistemas reales, tenemos que integrar a la transmisión de probabilidad  $G(E)$  sobre todas las energías para obtenerse la corrección de túnel ( $\kappa$ ) a la temperatura  $T$ :

$$\kappa(T) = e^{\left(\frac{\Delta V^\ddagger}{k_B T}\right)} \int_0^\infty G(E) e^{\left(-\frac{E}{k_B T}\right)} d\left(\frac{E}{k_B T}\right) \quad \text{Ecuación 3.72}$$

Los datos requeridos para este cálculo son la altura de la barrera ( $\Delta V^\ddagger$ ), la energía de reacción ( $\Delta V^0$ ), la curvatura del camino de reacción en el estado de transición ( $f^*$ ), y la masa reducida ( $\mu$ ). Para la reacción  $\bullet\text{H} + \text{H}_2$ , tendremos que la masa reducida será:

$$\mu = \frac{m_B m_C + m_A m_B}{2(m_A + m_B + m_C)} \quad \text{Ecuación 3.73}$$

Donde:  $m_B = \text{masa de } \text{H}_2$ ,  $m_A$  y  $m_C = \text{masa de } \bullet\text{H}$ .

Obtendríamos una corrección de tunelaje de 3.0 a 440 K, 12.0 a 300 K y 618.0 a 200 K. La permeabilidad de la barrera de Eckart tiende a sobreestimar las correcciones

de tunelaje (6.93 y 95.5 a 300 K y 200 K, respectivamente) a bajas temperaturas para la reacción  $\cdot\text{H}+\text{H}_2$ .

Con la corrección de túnel a 440 K calculado de la permeabilidad de la barrera de Eckart, la constante de velocidad semi-clásica es  $7.2 \times 10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a esta temperatura, dicho valor es ligeramente más alto que el valor experimental de:  $5.7 \times 10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Esta gran coincidencia muestra que las constantes de velocidad absolutas pueden ser calculadas con gran precisión usando la teoría del estado de transición (TST, por sus siglas en inglés), proporcionando la energía y la geometría del estado de transición, así como la curvatura del camino de reacción en este punto de la superficie de energía potencial (PES, por sus siglas en inglés) que son conocidas.

Es importante hacer notar que los cálculos de túnel unidimensionales son los que se han descrito, suponen que el movimiento a lo largo de la coordenada de reacción es electrónicamente y vibracionalmente adiabáticos. En sistemas reales, hay dos fuentes de efectos no adiabáticos sobre la coordenada de reacción: (i) cambios en las frecuencias de los desplazamientos internos (perpendiculares a la coordenada de reacción); (ii) efectos curvos sobre la coordenada de reacción. Tales efectos son más pronunciados en reacciones exotérmicas, las cuales pueden conducir a productos excitados vibracionalmente, y en sistemas, donde un átomo ligero es transferido entre dos átomos pesados (por ejemplo, I-H-I), porque la diagonalización de la energía cinética en tales sistemas conduce a una substancial curvatura de la PES.

El efecto túnel es la corrección más importante a la clásica TST para reacciones que involucran partículas ligeras tales como transferencias de átomo de hidrógeno, transferencias de protón o transferencias de hidruro. La importancia de esta corrección se incrementa conforme la temperatura es disminuida. En general, la evidencia experimental para el tunelaje nuclear en una reacción química proviene de: (i) desviaciones considerables a la ley de Arrhenius, (ii) dependencia isotópica

de los factores pre-exponenciales, (iii) efectos cinéticos de isotopo anómalamente altos.<sup>198</sup>

En sistemas biológicos es fundamental tomar en cuenta el efecto de túnel, ya que una enzima afín, la cual posee una configuración precisa de grupos ácidos/básicos, al estar cerca de su sustrato aprovecha al máximo este efecto para llevar a cabo sus reacciones específicas. Entre los factores que podemos encontrar que pueden tener una influencia del efecto de túnel en enzimas tenemos: grado de reorganización del disolvente durante la catálisis, relaciones termodinámicas entre sustratos y productos, la altura y el ancho de la barrera de energía para transferencias de hidrógeno, y la temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción. Algunos ejemplos de enzimas que muestran evidencia del tunelaje de hidrógeno pueden observarse en la tabla siguiente:<sup>172</sup>

Tabla 3.2 Enzimas que muestran evidencia de tunelaje de hidrógeno

Enzima	Referencia
Bovino serum amino oxidasa	Grant and Klinman (1989) <sup>199</sup>
<i>Escherichia coli</i> dihidrofolato reductasa	Sikorski <i>et al.</i> (2004) <sup>200</sup>
Glucosa oxidasa	Seymour and Klinman (2002) <sup>201</sup>
Hígado de caballo ADH	Bahnson <i>et al.</i> (1993) <sup>202</sup>
Monoamina Oxidasa B	Jonsson, Edmondson, y Klinman (1994) <sup>203</sup>
Peptidil glicina monooxigenasa $\alpha$ -hidroxilante (PAM)	Francisco <i>et al.</i> (2002) <sup>204</sup>
Soya Lipoxigenasa-1	Jonsson <i>et al.</i> (1996) <sup>205</sup>
Dehidrogenasa termofílica de alcohol	Kohen <i>et al.</i> (1999) <sup>206</sup>
Dihidrofolato reductasa termofílica	Maglia and Allamann (2003) <sup>207</sup>
Trimidilato sintasa	Agrawal <i>et al.</i> (2004) <sup>208</sup>

Trimetilamina dehidrogenasa	Basran, Sutcliff y Scrutton (2001) <sup>209</sup>
Alcohol dehidrogenasa de levadura	Cha, Murray y Klinman (1989) <sup>210</sup>

Por lo tanto, el efecto de túnel es de suma importancia para obtener constantes de velocidad adecuadas en sistemas biológicos, en los cuales haya reacciones con átomos ligeros para evitar subestimaciones de las velocidades de reacción. De esta manera, después de incluir las correcciones en el cálculo de la constante de velocidad tendremos que:

$$k = \sigma \kappa(T) \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-(\Delta G^\ddagger)}{RT}} \quad \text{Ecuación 3.74}$$

### 3.5 Estado 1 M

Los datos termodinámicos calculados por los distintos programas computacionales presentan resultados en fase gas, es decir, en el estado estándar de 1 atm. Sin embargo, las reacciones bimoleculares presentan unidades de  $M^{-1} s^{-1}$ , por ello debe realizarse una conversión del estado de 1 atm al estado de 1 M para describir adecuadamente las reacciones bimoleculares.<sup>211,212</sup>

Podemos expresar la constante de equilibrio, en función de las actividades, entonces tendríamos que:

$$K = \left( \prod_J a_J^{v_J} \right)_{\text{equilibrio}} \quad \text{Ecuación 3.75}$$

Donde: J indica a las sustancias,  $v_J$  son los correspondientes números estequiométricos en la ecuación química, y  $a_J$  es la actividad de las distintas sustancias. Una constante de equilibrio K expresado en términos de las actividades (o fugacidades) es llamada: una **constante de equilibrio termodinámico**.

Cuando se expresa la constante de equilibrio de una reacción en la fase de gas en términos de las concentraciones molares, en lugar de las presiones parciales que aparecen en la constante de equilibrio termodinámico. Siempre podemos tratar los gases como perfectos, por lo tanto:

$$\begin{aligned} K &= \prod_J a_J^{v_J} = \prod_J \left( \frac{p_J}{p^\circ} \right)^{v_J} = \prod_J [J]^{v_J} \left( \frac{RT}{p^\circ} \right)^{v_J} \\ &= \prod_J [J]^{v_J} \times \prod_J \left( \frac{RT}{p^\circ} \right)^{v_J} \quad \text{Ecuación 3.76} \end{aligned}$$

Donde:  $p^\circ$  indica la presión estándar,  $p_J$  es la presión de las sustancias J, R es la constante universal de los gases ideales, y T es la temperatura.

Por lo tanto, la constante de equilibrio en función de las concentraciones molares ( $K_c$ ) puede expresarse como:



$$K_c = \prod_J \left( \frac{[J]}{c^\circ} \right)^{\nu_J} \quad \text{Ecuación 3.77}$$

Donde:  $c^\circ$  indica la concentración estándar

Esta  $K_c$  para las reacciones en la fase gas, que puede reescribirse como:

$$K = K_c X \prod_J \left( \frac{c^\circ RT}{p^\circ} \right)^{\nu_J} \quad \text{Ecuación 3.78}$$

Si escribimos que:  $\Delta v = \sum_J \nu_J$ , el cual podemos expresar como:  $v(\text{productos}) - v(\text{reactivos})$ , entonces la relación entre  $K$  y  $K_c$  para una reacción en fase gas es:

$$K = K_c X \left( \frac{c^\circ RT}{p^\circ} \right)^{\Delta v} = K_c X \left( \frac{T}{12.03 K} \right)^{\Delta v} \quad \text{Ecuación 3.79}$$

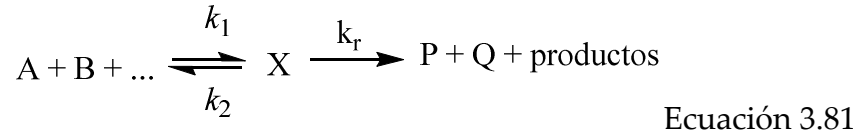
Al considerar la relación entre las constantes de equilibrio y la energía libre de Gibbs, expresada en kcal/mol, para una reacción bimolecular:  $\Delta v = -1$ , cuando sólo un producto, o un estado de transición, es formado y una temperatura de 298.15 K, se obtiene la siguiente expresión:

$$\Delta G^{1M} = \Delta G^{1atm} - RT \ln(V_M) = \Delta G^{1atm} - 0.59 \ln(24.78) \quad \text{Ecuación 3.80}$$

Esto reduce la energía libre de Gibbs en **1.89 kcal/mol**, para las reacciones moleculares, a 298 K. Por lo tanto, si se omite el uso del estado 1 M, la constante de velocidad estaría disminuida por un factor de 24.3. De ahí que, para el cálculo de las barreras de activación ( $\Delta G^\ddagger$ ), debe incluir la corrección del estado 1M, cuando hay más de un solo reactivo.

### 3.6 Efecto de la caja de disolvente<sup>213</sup>

Para una reacción de orden  $n$  entre especies: A, B, C,... para producir un complejo de estado de transición, cuya velocidad de desaparición sería igual a la velocidad de aparición de los productos, entonces:



Con  $dO/dt = k_r(X)$ , donde  $(X)$  corresponde a la concentración de los complejos de estado de transición para la reacción. Este está dada por la expresión de equilibrio:

$$(X) = K_X(A)(B) \dots \frac{f_A f_B \dots}{f_X} \quad \text{Ecuación 3.82}$$

Donde:  $K_X$  es la constante de equilibrio ( $k_1/k_2 = K_X$ ) para el equilibrio entre A, B, ... y X, y las  $f_A, \dots$  son los coeficientes de actividad de las diferentes especies.

Si la velocidad específica total de aparición de los productos está dada por la expresión  $dP/dt = k_n (A)(B)\dots$ , donde  $k_n$  es es la constante de velocidad específica experimental del orden  $n$ , podemos escribir para  $k_n$ :

$$k_n = k_r K_X \frac{f_A f_B \dots}{f_X} \quad \text{Ecuación 3.83}$$

Si comparamos los valores de  $k_n$  para las reacciones en solución (S) con aquellas obtenidas para la misma reacción en la fase gas (g), podríamos asumir que los gases y las disoluciones están lo suficientemente diluidas que se puede igualar todos los coeficientes de actividad a uno. Entonces, podemos escribir que:

$$R_n = \frac{k_n(\text{disolución})}{k_n(\text{gas})} = \frac{k_r(S) K_X(S)}{k_r(g) K_X(g)} \quad \text{Ecuación 3.84}$$

En el formalismo del estado de transición  $k_r$  es esencialmente una frecuencia vibracional, y para un buen grado de aproximación, podemos esperar que este afectada ligeramente por las interacciones debidas al disolvente, por lo tanto:  $k_r(S) \cong k_r(g)$ .

De ahí que, la diferencia en velocidades de reacción se reduce a una diferencia en constantes de equilibrio termodinámico para las dos fases:

$$R_n = \frac{k_n(\text{disolución})}{k_n(\text{gas})} \cong \frac{K_X(S)}{K_X(g)} \cong \frac{10^{2n-2}}{ne^{n-1}} \cong \frac{e^{\frac{-\Delta G^{sol}}{RT}}}{e^{\frac{-\Delta G^{gas}}{RT}}} \quad \text{Ecuación 3.85}$$

Donde:  $n$  se refiere al número de moles de reactivos, por lo que para una reacción bimolecular tendríamos que  $n=2$ . La relación  $\frac{10^{2n-2}}{ne^{n-1}}$  es la propuesta por Benson entre reacciones en disolución(S) y en fase gas(g).

Despejando  $\Delta G^{sol}$  de la ecuación 11, tendremos que<sup>212</sup>:

$$\Delta G^{sol} \cong \Delta G^{gas} - RT\{\ln[n10^{(2n-1)}] - (n-1)\} \quad \text{Ecuación 3.86}$$

$\Delta G^{sol}$  disminuye en 2.55 kcal/mol para una reacción bimolecular, a 298 K, con respecto a  $\Delta G^{gas}$ . Esta disminución es esperada debido a que los efectos de la caja del disolvente reducen la pérdida de entropía asociada con cualquier reacción aditiva o formación de estado de transición, en reacciones con molecularidad igual a o más grande que dos. La omisión de esta corrección llevaría a una subestimación de las constantes de velocidad por un factor de 74, por ello se implementaron para todas las reacciones bimoleculares estudiadas el efecto del disolvente para calcular adecuadamente las constantes de velocidad deseadas.

De ahí que, la corrección total tomando en cuenta los efectos de la caja del disolvente y el estado 1 M, sea de **4.44 kcal/mol**.

### 3.7 Teoría de Marcus

El primer modelo teórico para la reacción de un donador de electrones D con un aceptor de electrones A, fue establecido por Marcus a finales de la década de los 50.<sup>214,215</sup> En este modelo, los factores que controlan la reacción de transferencia de electrón o electrónica (ET, electrón transfer, por sus siglas en inglés) son la fuerza motriz  $-\Delta G^0$ , derivado de la diferencia en los potenciales de oxidación de D y A, y la energía de reorganización  $\lambda$  necesaria para los rearrreglos nucleares que acompañan la transferencia electrónica.<sup>171,216-218</sup> La velocidad de ET puede entonces ser estimada como una función de la energía de reorganización ( $\lambda$ ) y la fuerza motriz ( $\Delta G^0$ )<sup>219</sup>:

$$k_{ET} = k_{ET}(0)e^{\left[\frac{-(\lambda+\Delta G^0)^2}{4\lambda RT}\right]} \quad \text{Ecuación 3.87}$$

El factor  $k_{ET}(0)$  representa la velocidad para ET sin barrera de activación ( $-\Delta G^0 = \lambda$ ). En la figura 3.7, la gráfica nos muestra que la velocidad de ET se incrementa junto con la fuerza motriz en la región normal de Marcus. Un punto importante es que una vez que se alcanza la máxima velocidad, esto sucede cuando:  $-\Delta G^0 = \lambda$ . Este hecho contiene la lección central de la teoría de Marcus: para que una ET ocurra en una forma eficiente, tanto la fuerza motriz disponible y la energía de reorganización necesaria tienen que estar balanceadas. La energía necesitada para llevar a los núcleos de la posición de equilibrio de los reactivos a la posición de equilibrio de los productos ( $\lambda$ ) tiene que ser compensada por la fuerza motriz.

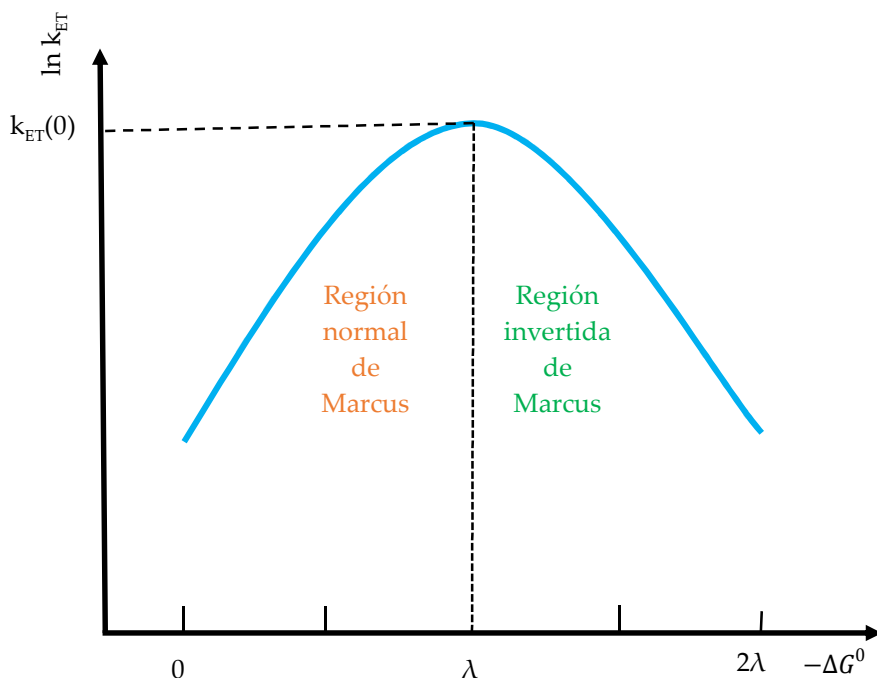


Figura 3.7. Dependencia de las velocidades de ET sobre la fuerza motriz y la energía de reorganización, de acuerdo a la teoría de Marcus.

Además, en la dependencia de la fuerza motriz y la energía de reorganización, la teoría de Marcus predice una: “región invertida”,<sup>218</sup> donde  $-\Delta G^0 > \lambda$ . Este hecho indica que la velocidad de la reacción disminuye conforme la fuerza motriz se incrementa más allá de:  $-\Delta G^0 = \lambda$ . Este exceso de energía libre tiene que ser disipado para que pueda llevarse a cabo ET.

Por lo tanto, para procesos que involucren transferencia de un electrón (SET, single electron transfer, por sus siglas en inglés), la teoría de Marcus<sup>220</sup> es sumamente útil para determinar las velocidades de reacción a través de la energía libre de Gibbs para la reacción SET ( $\Delta G_{ET}^\ddagger$ ). Comúnmente, la expresión usada para calcular  $\Delta G_{ET}^\ddagger$  necesita de: la energía libre de reacción  $\Delta G_{ET}^0$ , y la energía nuclear de reorganización ( $\lambda$ ):

$$\Delta G_{ET}^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left( 1 + \frac{\Delta G_{ET}^0}{\lambda} \right)^2 \quad \text{Ecuación 3.88}$$

Para el cálculo de  $\lambda$ , podemos utilizar una aproximación similar a la presentada por Nelsen y colaboradores<sup>221,222</sup>, donde  $\lambda$  es la diferencia de energía no adiabática entre reactivos y productos verticales ( $\Delta E_{ET}$ ) y la energía libre de reacción  $\Delta G_{ET}^0$ :

$$\lambda \approx \Delta E_{ET} - \Delta G_{ET}^0 \quad \text{Ecuación 3.89}$$

Los cálculos que se llevaran a cabo para las reacciones SET estarán basados en las ecuaciones 3.88 y 3.89

### 3.8 Reacciones en solución

En gran medida, la química en la práctica toma lugar mayoritariamente en una disolución de algún tipo, siendo la descripción cuantitativa de su cinética química involucrada más compleja que para las reacciones gaseosas. La diferencia principal se encuentre en las distancias entre partículas. Por ejemplo, en un gas a presión atmosférica, las partículas ocupan menos del 1% del volumen total y, efectivamente, se mueven independientemente de una a otra.

En una solución, el soluto y las moléculas del disolvente, con las últimas siendo la mayoría, toman más del 50% del espacio disponible, las distancias entre las diversas especies reactivas son relativamente pequeñas, y cada partícula está en continuo contacto con sus vecinas. Son estas interacciones, las cuales complican enormemente la formulación de una teoría satisfactoria de la cinética química en solución. En efecto, la velocidad de una reacción elemental puede verse influenciada por la elección del disolvente, y por ende el de reacciones compuestas.

La descripción más simple de la velocidad de una reacción bimolecular en solución, equivalente a la teoría de colisiones en la fase gas, está basada en el hecho de que una especie reactiva en una disolución diluida está sumamente rodeada por una jaula de moléculas de disolvente: **una caja de disolvente**<sup>223</sup> (Figura 3.8a).

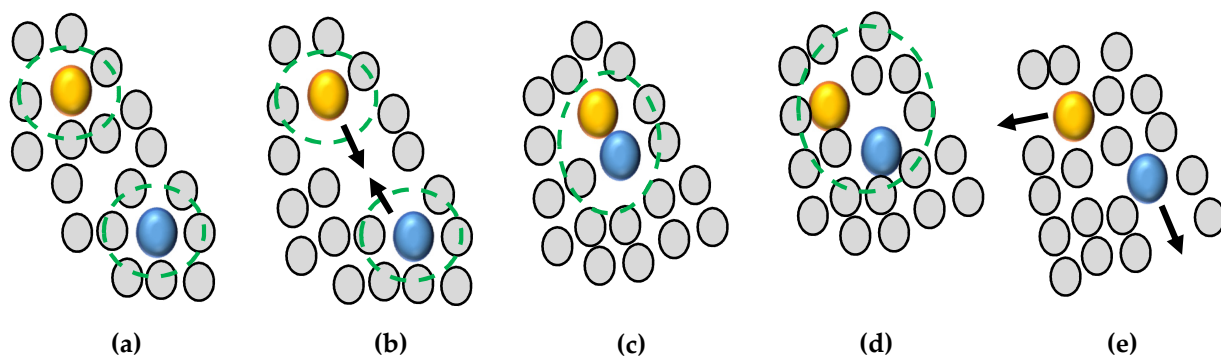


Figura 3.8 a) Cajas separadas alrededor de dos especies reactivas diferentes; b) Difusión de las especies reactivas en la misma caja en el inicio de un encuentro; c) Una colisión reactivo-reactivo durante el encuentro; d) Colisiones reactivo-

disolvente durante el encuentro; e) Rompimiento de la pareja de encuentro con ninguna reacción en proceso. (Círculos grises: moléculas de disolvente, círculo amarillo y azul: especies reactivas, línea punteada verde: caja de disolvente).

Esta caja no es estática, ya que las moléculas de disolvente están continuamente entrando y saliendo. Sin embargo, en promedio, el número de moléculas que conforman la caja permanece de la misma forma. Por lo tanto, una especie reactiva puede ser considerada como difundiéndose a través de una disolución, en una serie de saltos discontinuos a medida que se aprieta entre las partículas en la pared de una jaula de disolvente y atraviesa a una jaula vecina. Estos saltos serán relativamente infrecuentes y así, las especies reactivas se encuentran mucho menos frecuentes que en la fase gas. Sin embargo, cuando se encuentran estas especies reactivas en la misma caja (Figura 3.8b), permanecen por un periodo relativamente largo.

Este periodo es conocido como un **encuentro**. Durante este, las especies reactivas, las cuales juntas son conocidas como la **pareja de encuentro**, conserva sus identidades separadas y pueden sufrir un gran número de colisiones (entre sí y con las paredes de la jaula), hasta que eventualmente reaccionan o escapan a jaulas separadas (Figuras 1c-e).

Hay dos diferencias esenciales que puede ser identificadas entre una reacción biomolecular en fase gas y fase solución, las cuales son<sup>23</sup>:

- Las colisiones entre especies reactivas en la fase gas, toman lugar en intervalos bastante regulares, mientras que en solución se producen en grupos intermitentes.
- La reacción exitosa en la fase gas requiere que las dos especies reactivas tengan una energía excedente de cierto límite en el instante de la colisión. Esto no es necesario en el inicio de un encuentro en la disolución; las especies reactivas entrando en una caja sin energía suficiente pueden reaccionar más



tarde en el encuentro al acumular energía adicional a través de las colisiones que experimentan con las paredes de la jaula.

### 3.8.1 Límite de difusión

Si existe un encuentro, donde el límite de la energía para la reacción entre dos especies es muy bajo, inmediatamente que la pareja de encuentro se forma, se tendrá que la reacción está asegurada, probablemente en la primera colisión. Por lo tanto, la velocidad de reacción para una reacción bimolecular con un límite de energía bajo será determinado por la velocidad, a la cual las parejas de encuentro se forman.

A su vez, esto dependerá de la rapidez, con la que las especies reactivas pueden difundirse a través de la disolución y esto está directamente relacionado con la viscosidad; cuanta más viscosa sea la solución, más difícil será para las especies reactivas difundir a escala microscópica. En estas circunstancias, se dice que la reacción está **controlada por difusión**. La característica de tales reacciones es que la energía de activación experimental es relativamente pequeña, y se encuentra típicamente en el rango de 10 kJ/mol a 25 kJ/mol (2.39 kcal/mol a 5.98 kcal/mol).

En el caso de que una energía de activación sea más grande que 25 kJ/mol, la cual es medida para una reacción biomolecular en solución, encontraríamos que una vez que la pareja de encuentro se forma, habrá un gran número de colisiones, incluyendo aquellas con las paredes de la jaula, deben tener lugar antes de que se produzca la reacción. Esto es debido a que la energía de activación debe reflejar más de cerca el umbral de energía para la reacción química entre las especies reactivas, por ello las reacciones bimoleculares en disolución con energías de activación significativamente más grandes que 25 kJ/mol (5.98 kcal/mol), se les dice que están bajo **control de activación**.

En la reacción limitada por difusión entre reactivos A y B, la molécula A es consumida a la velocidad en que la molécula B difunde en contacto con A, donde la

velocidad de reacción es gobernada por la frecuencia de encuentro, se dice que está **controlada por difusión**.

### 3.8.2 Ecuación de Von Smoluchowski

La frecuencia impone un límite superior sobre la velocidad de la reacción que puede ser evaluada por el uso de las leyes de difusión de Fick. La expresión de este fenómeno fue presentada por Von Smoluchowski,<sup>224</sup> pero lo abordaremos con una aproximación más simple.<sup>225</sup>

La velocidad de difusión puede estimarse de la primera ley de Fick, la cual describe cómo la concentración de una especie química cambia debido a la difusión a través de un medio, donde el flujo es directamente proporcional al gradiente de distancia de la concentración y se enuncia como:<sup>226</sup>

$$J = -D \left( \frac{d\rho}{dZ} \right) \quad \text{Ecuación 3.90}$$

Donde:  $J$  es el límite de difusión del flujo de moléculas por unidad de área por unidad de tiempo,  $D$  es la constante de difusión,  $\rho$  es el número de densidad, es decir, el número promedio de moléculas por unidad de volumen:  $\rho = \frac{N}{V}$ , y  $Z$  es una coordenada. (El flujo es negativo porque el flujo ocurre en una dirección que compense el gradiente).

Si tomamos el área como el área de la superficie de una esfera de radio  $R_{AB}$ , entonces cualquier molécula difundiendo dentro de esa esfera hace contacto con A, y la reacción ocurre (Figura 3.9).<sup>226</sup>

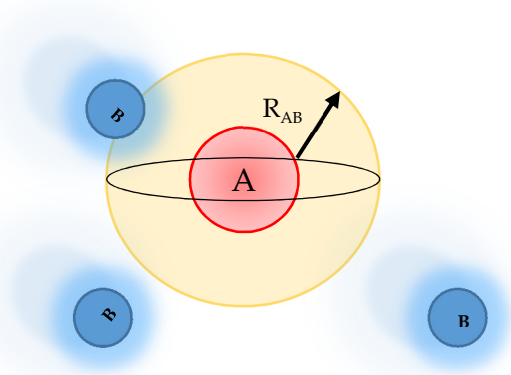


Figura 3.9. Para estimar la constante de velocidad en el límite de difusión, asumimos una esfera centrada en cada molécula A, de tal manera que cualquier molécula B que penetra la esfera reaccionará.

La velocidad, en moléculas por unidad de tiempo, de B difundiéndose dentro de cualquier esfera de radio  $r$  será denominada:  $\gamma_D$ . Un signo negativo explica que este flujo se encuentra en la dirección negativa de  $r$ :

$$\gamma_D = -J_B(4\pi r^2) \quad \text{Ecuación 3.91}$$

Usando la ecuación 3.90, la ecuación 3.91 se convierte en:

$$\gamma_D = -D_{AB}(4\pi r^2) \left( \frac{d\rho_B}{dz} \right) \quad \text{Ecuación 3.92}$$

Donde:  $D_{AB}$  represente el coeficiente de difusión para la difusión relativa de A y B. Asumiendo que la concentración de B no cambia muy rápido con el tiempo, podemos establecer  $\gamma_D$  como una constante e integrarla sobre el volumen fuera de la esfera alrededor de A para obtener la velocidad total de difusión a través de la esfera. Para ello, dividamos entre  $r^2$  y hagamos un cambio de signo para la ecuación 3.92:

$$\frac{\gamma_D}{r^2} dr = D_{AB}(4\pi) d\rho_B \quad \text{Ecuación 3.93}$$

Integrando fuera de la esfera para la ecuación 3.93 obtenemos que:

$$\int_{R_{AB}}^{\infty} \frac{\gamma_D}{r^2} dr = D_{AB}(4\pi) \int_0^{\rho_B} d\rho_B' \quad \text{Ecuación 3.94}$$

Ya que:  $\int x^2 dx = -x^{-1}$ , tenemos que:

$$\frac{\gamma_D}{R_{AB}} = D_{AB}(4\pi)\rho_B \quad \text{Ecuación 3.95}$$

Despejando el término  $\gamma_D$ , finalmente obtenemos que:

$$\gamma_D = 4\pi R_{AB} D_{AB} \rho_B \quad \text{Ecuación 3.96}$$

Esta última expresión nos da la velocidad, a la cual las moléculas de B difunden al entrar en contacto con cualquier molécula A, y podemos establecer que es igual a la velocidad a la cual la particular molécula A es consumida. Para encontrar la velocidad total del consumo de A, multiplicamos  $\gamma_D$  por la concentración de A, añadiendo un factor del número de Avogadro  $N_A$ , para convertir el número de densidad  $\rho_B$  a una molaridad:

$$-\frac{d[A]}{dt} = \frac{1}{N_A} \gamma_D [A] = 4\pi R_{AB} D_{AB} [A][B] \quad \text{Ecuación 3.97}$$

Ahora, podemos calcular la constante de velocidad del límite de difusión  $k_D$  al resolver para  $k$  en la ley de velocidad bimolecular,  $-\frac{d[A]}{dt} = k[A][B]$ :

$$k_D = \frac{-\frac{d[A]}{dt}}{[A][B]} \quad \text{Ecuación 3.98}$$

Sustituyendo la ecuación 3.97 en la ecuación 3.98 se tiene que:

$$k_D = \frac{4\pi R_{AB} D_{AB} [A][B]}{[A][B]} \quad \text{Ecuación 3.99}$$

Anulando términos semejantes, tenemos que:

$$k_D = 4\pi R_{AB} D_{AB} \quad \text{Ecuación 3.100}$$

Si reescribimos la ecuación 3.100, en una base de concentración molar tendríamos que<sup>227</sup>:

$$k_D = 4000\pi N R_{AB} D_{AB} \quad \text{Ecuación 3.101}$$

Donde: N es el número de Avogadro.

De este modo, obtenemos la **ecuación de von Smoluchowski**. El valor resultante de la dicha ecuación con frecuencia es aproximado como:  $10^9 \text{ L mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ , y es referido como la **constante de velocidad controlada por difusión**. Es muy insensible a las

especies químicas que participan en la reacción. Una molécula más grande difunde más lentamente que una pequeña, pero ese efecto es más o menos compensado por una probabilidad más alta de encuentro debido a su radio más grande. Por lo tanto, las reacciones bimoleculares en disoluciones que son predichas de tener constantes de velocidad de este orden o más altas probablemente estén limitadas por la difusión.

La misma ecuación 3.101 aplica para varios disolventes. Es frecuentemente más simple incorporar una expresión para el coeficiente de difusión que a un valor numérico, el cual puede no estar disponible. Para dicho fin, es usada la ecuación de Stokes-Einstein.

### 3.8.3 La ecuación de Stokes-Einstein<sup>228,229</sup>

Para predecir la difusión en líquidos, no tomamos en cuenta el movimiento molecular como en las teorías usadas por gases. En su lugar, idealizamos nuestro sistema como una esfera rígida de soluto moviéndose lentamente a través de un continuo de solvente.

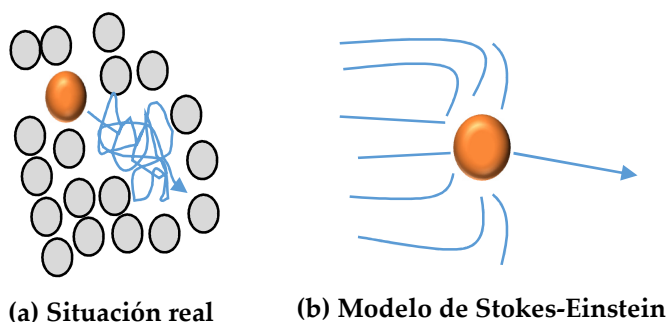


Figura 3.10. El **movimiento molecular en un líquido**. En contraste con un gas, el movimiento molecular en un líquido toma lugar en alta densidad. a) La difusión es compleja, que involucra varias interacciones y huecos. Las teorías cinéticas disponibles son buenas, pero complejas. b) Para evitarlas, se utiliza un modelo más simple, tomando al soluto como una esfera en un continuo de disolvente.

La comparación con la ley de Fick mencionada anteriormente, para este caso produce la ecuación de Stokes-Einstein, donde como se mencionó los coeficientes de difusión pueden ser estimados de la viscosidad del disolvente por:<sup>226,227</sup>

$$D_A = \frac{k_B T}{f} = \frac{k_B T}{6\pi r_A \eta} \quad \text{Ecuación 3.102}$$

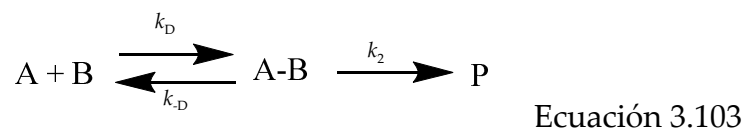
Donde:  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura y  $f$  es el coeficiente de fricción,

(recordemos que para entidades esféricas el factor de fricción  $f = 6\pi r_A \eta$ ),  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $r_A$  es el radio del soluto A,  $\eta$  es la viscosidad.

### 3.8.4 Tratamiento del estado estacionario<sup>230</sup>

Las constantes de velocidad que son cercanas al límite controlado por difusión pueden necesitar una corrección que debe aplicársele, si son comparadas con otros que son más lentos. Dichos procesos que son más lentos son limitados por la velocidad de paso del par reactivo sobre la barrera de activación que lo separa de los productos. La velocidad de las reacciones controladas por el encuentro puede ser estimado usando el estado estacionario de Smoluchowski en disolución<sup>224</sup> de la ecuación de difusión. Este tratamiento ha sido generalizado para tratar el caso más general, más allá del de una reacción en cada encuentro, al emplear la llamada condición de límite de radiación, que fue propuesta por primera vez por Collins y Kimball.<sup>231</sup>

Esto permite un tratamiento unificado de las reacciones rápidas y lentas. Debido a que el par de reactivos pasando por un encuentro en la fase líquida permanece cerca mucho más que durante una colisión típica en fase gas, se ha sugerido que la pareja de encuentro puede ser considerada como un intermediario transitorio:



Donde: A y B son los solutos, A-B es una pareja de encuentro en la caja del solvente, y P representa al producto o productos. Consideremos el mecanismo de dos pasos de la ecuación 3.103, donde  $k_D$  es una constante de velocidad bimolecular para la asociación de parejas de encuentro y  $k_{-D}$  y  $k_2$  son constantes de velocidad unimolecular para sus desapariciones. La ley general de velocidad para el mecanismo de reacción de dos pasos no es elemental, pero logra tener una forma simple en varios límites.

En el límite  $k_2 \ll k_{-D}$ , el segundo paso se convierte en el determinante para la velocidad y A-B puede ser considerado que está en equilibrio con A y B. Así que:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[A - B] \quad \text{Ecuación 3.104}$$

Tomando en cuenta la constante de equilibrio  $K_{A-B}$  para la asociación de las parejas de encuentro, tenemos que:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 K_{A-B} [A][B] \quad \text{Ecuación 3.105}$$

Teniendo que  $K_{A-B} = \frac{k_D}{k_{-D}}$ , tendríamos que:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2 k_D}{k_{-D}} [A][B] \quad \text{Ecuación 3.106}$$

En el otro límite,  $k_2 \gg k_{-D}$ , el primer paso de la reacción es el determinante de la velocidad y la ley de velocidad se convierte en:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_D [A][B] \quad \text{Ecuación 3.107}$$

En el caso intermedio, podemos obtener una ley de velocidad aproximada al usar el método de las concentraciones estacionarias. En esta aproximación, asumimos que el sistema alcanza un estado estacionario, en el cual la concentración de A-B es constante. Por lo tanto:

$$0 = \frac{d[A - B]}{dt} = k_D [A][B] - (k_{-D} + k_2)[A - B] \quad \text{Ecuación 3.108}$$

Despejando la concentración de A-B, tenemos que:

$$[A - B] = \frac{k_D}{k_{-D} + k_2} [A][B] \quad \text{Ecuación 3.109}$$

Entonces escribiendo la ley de velocidad para los productos tendríamos que:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[A - B] \quad \text{Ecuación 3.110}$$

Sustituyendo la ecuación 3.109 en la ecuación 3.110 obtendremos:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2 k_D}{k_{-D} + k_2} [A][B] \quad \text{Ecuación 3.111}$$

Esto define la constante de velocidad observada para el caso general como:

$$k_{obs} = \frac{k_2 k_D}{k_{-D} + k_2} \quad \text{Ecuación 3.112}$$

Podemos notar que esta ecuación tiene los límites correctos ya establecidos:

$$k_{obs} \xrightarrow{k_{-D} \gg k_2} \frac{k_2 k_D}{k_{-D}} \quad \text{Ecuación 3.113}$$

$$k_{obs} \xrightarrow{k_2 \gg k_{-D}} k_D \quad \text{Ecuación 3.134}$$

Esto coincide con las ecuaciones 3.108 y 3.109, respectivamente.

Si suponemos que  $k_2$  proviene de la energía de activación y su valor es mucho mayor que  $k_{-D}$ , tendremos que la velocidad de la reacción está controlada por la difusión  $k_D$ . Por otra parte, tendríamos que para el caso donde  $k_{-D}$  sea mucho mayor que  $k_2$ , tendríamos que se hace un ajuste en una reacción que está cerca al límite de difusión. Finalmente, si  $k_2$  es notablemente más pequeña que  $k_D$  y  $k_{-D}$ , la reacción está controlada por la energía de activación y no por difusión. Estos resultados están en acuerdo con lo que se observa para este tipo de reacciones.



## 4. Planteamiento del problema

¿Qué tan reactivo es el dióxido de cloro comparado con otros radicales libres en reacciones SET y/o HAT con diferentes blancos biológicos como: aminoácidos y medicamentos?

El dióxido de cloro es un radical libre que se ha descrito principalmente para reacciones SET con diferentes grupos funcionales como: aminas, fenoles; complejos de coordinación, pero no se ha comparado dicha reactividad frente a otros radicales como:  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OOH}$ ; por ello, no se tiene conocimiento de su potencial oxidante comparado con diversos radicales libres. Del mismo modo, no se sabe si el dióxido de cloro puede competir en reacciones HT con distintos radicales libres. De ahí que el enfoque de la presente investigación sea conocer la reactividad del dióxido de cloro frente a otros radicales libres con diferentes blancos biológicos y a su vez, rectificar y ratificar la información existente de la reactividad del dióxido de cloro.

### 4.1 Hipótesis

Si el dióxido de cloro es un radical predominantemente electrófilo, entonces será selectivo para llevar a cabo reacciones de transferencia electrónica con grupos ricos en electrones de distintos blancos biológicos, y a su vez destacar por esta característica entre varios radicales libres.

### 4.2 Justificación

El dióxido de cloro ha sido usado ampliamente en el tratamiento de aguas como desinfectante y oxidante, por lo que obtener mayor conocimiento sobre los mecanismos involucrados en sus reacciones con: contaminantes y moléculas biológicas, ofrecería una mayor aplicabilidad y selectividad en los procesos donde el dióxido de cloro pudiera ser implementado.

### 4.3 Alcances y limitaciones

La presente investigación tiene como propósito calcular la barrera de reacción SET para 52 diferentes medicamentos para conocer la reactividad del dióxido de cloro y comparar dicha barrera usando otros radicales libres. Además, se estudiarán las reacciones HAT y SET para tres canales de reacción para cisteína ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) con dióxido de cloro y otros radicales libres, así como las constantes de velocidad y termodinámica asociadas con dichos canales de reacción. También, se propondrán mecanismos de reacción para los aminoácidos: prolina, triptófano, y tirosina, haciendo énfasis en la reacción SET que tengan con dióxido de cloro y otros radicales libres. Igualmente, se propondrá un mecanismo de reacción para el benzodioxol y se harán derivados sustituidos del mismo, para estudiar su reactividad con dióxido de cloro y otros radicales libres.

En las reacciones de dióxido cloro y los diferentes radicales libres con medicamentos, prolina, tirosina, triptófano y los benzodioxoles sustituidos se hará hincapié en la reacción SET. En la propuesta de mecanismos de reacción se dará preferencia a las reacciones SET y a las formaciones de aducto para el dióxido de cloro. Se compararán las constantes de velocidad calculadas con las constantes de velocidad experimentales de las distintas reacciones propuestas, cuando esté disponible la información cinética de dichas reacciones, sino sólo se mostrarán las velocidades calculadas.

## 5. Objetivos

### 5.1 Objetivo general

Evaluar con base en la teoría de los funcionales de la densidad, la reactividad de dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) con otros radicales libres, en reacciones con diferentes medicamentos, aminoácidos y benzodioxoles, así como proponer mecanismos de reacción a través de los cuales ocurren la oxidación de los blancos biológicos antes mencionados.

### 5.2 Objetivos específicos

- Calcular la viabilidad termodinámicas de las reacciones HAT del dióxido de cloro y de diferentes radicales libres ( $\bullet\text{DRL}$ ), ( $\bullet\text{OR}$ ,  $\bullet\text{OOR}$ ,  $\bullet\text{N}_3$ ,  $\bullet\text{BrO}_2$ ,  $\bullet\text{NO}_2$ ) en su reacción con: prolina, triptófano, tirosina y cisteína.
- Calcular los estados de transición para los diferentes canales de reacción ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) para un residuo de cisteína con dióxido de cloro y los  $\bullet\text{DRL}$ .
- Calcular las barreras de reacción SET para dióxido de cloro y  $\bullet\text{DRL}$  con el anión de cisteína.
- Realizar los cálculos de las constantes de velocidad para las reacciones HAT y SET de dióxido de cloro y los  $\bullet\text{DRL}$  para conocer la relevancia de cada tipo de reacción, así como de los canales de reacción.
- Comparar la reactividad del dióxido de cloro y  $\bullet\text{DRL}$  en su reacción con cisteína.
- Proponer mecanismos de reacción para: prolina, tirosina y triptófano.
- Calcular las barreras de reacción SET para: prolina, tirosina y triptófano.
- Calcular las barreras de reacción SET de dióxido de cloro y  $\bullet\text{DRL}$  con 52 diferentes medicamentos.
- Comparar las barreras de reacción SET de dióxido de cloro con las barreras de reacción SET de  $\bullet\text{DRL}$  con los diferentes medicamentos.

- Proponer un mecanismo de reacción entre dióxido de cloro con diferentes benzodioxoles sustituidos.
- Calcular las barreras SET entre dióxido de cloro con diferentes benzodioxoles sustituidos.
- Comparar las barreras SET entre dióxido de cloro y otros radicales libres con diferentes benzodioxoles sustituidos.

## 6. Metodología

Para llegar a cabo los estudios termodinámicos y cinéticos para las reacciones de dióxido de cloro y los distintos radicales libres, se implementará el protocolo QM-ORSA (quantum mechanics-based test for overall free radical scavenging activity, por sus siglas en inglés), ya que ha sido validado por comparación con resultados experimentales, mostrando ser preciso al tener incertidumbres que no son más grandes que aquellas provenientes de los experimentos. El protocolo QM-ORSA ha sido diseñado para estudiar reacciones de radicales libres en disolución de forma cuantitativa, por ello dicho protocolo es adecuado para la investigación, ya que se estará trabajando con radicales libres en disolución.

### 6.1 Metodología computacional

El protocolo QM-ORSA recomienda siempre usar los mismos métodos computacionales, para dicho fin utilizamos el funcional de la densidad M06-2X en combinación con el conjunto de base 6-311++G(2d,2p) y el método de solvatación de la densidad (SMD).<sup>232</sup> M06-2X es un funcional meta GGA híbrido altamente no local con un 54% de intercambio exacto de HF, cuya parametrización es sólo para no metales.<sup>143</sup> El funcional M06-2X ha probado tener un gran éxito en describir interacciones de dispersión para moléculas neutras como interacciones de van der Waals o  $\pi - \pi$  stacking,<sup>233</sup> química orgánica de grupo principal, cálculo de barreras de activación y termoquímica. Por su gran desempeño en cálculos cinéticos, los cuales son cruciales en esta investigación, fue el motivo por el cual se eligió M06-2X. El conjunto de base 6-311++G(2d,2p) fue utilizado, ya que tienen funciones de polarización y funciones difusas para átomos diferentes de hidrógeno, las cuales son necesarias para describir correctamente las reacciones de los radicales libres con los diferentes reactivos. El uso de funciones difusas es importante para especies

aniónicas, las cuales serán estudiadas en la investigación, para su correcto modelado y el uso de funciones polarizadas es necesaria para proporcionar suficiente flexibilidad matemática para describir adecuadamente la función de onda de las moléculas de interés. Por lo tanto, ambas funciones son vitales para tener un correcto modelado de las moléculas y las reacciones entre ellas.

Ya que las reacciones en esta investigación suceden en disolución, se implementará el método de solvatación SMD, el cual es considerado universal, debido a su aplicabilidad para cualquier soluto cargado o neutro en cualquier disolvente o medio líquido. Dicho modelo de disolvente está basado en la densidad de carga mecánico-cuántica de una molécula de soluto interactuando con una descripción continua del disolvente, cuyo buen desempeño ha sido evaluado. Los disolventes usados para esta investigación serán: agua y pentil etanoato, para modelar el medio polar y no polar, respectivamente.

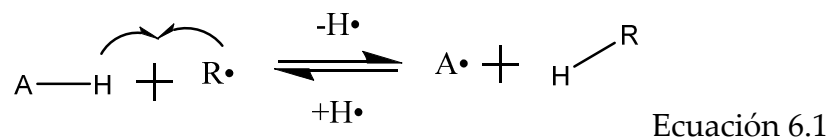
La relevancia del uso del funcional M06-2X reside en su buen desempeño en el cálculo de las constantes de velocidad, el cual puede ser observado en un *benchmark* (punto de referencia), donde se llevaron a cabo la comparación de 18 reacciones entre radicales libres y moléculas de capa cerrada utilizando 18 funcionales de la densidad. En dicho estudio, el funcional M06-2X localizo el estado de transición para las diversas reacciones estudiadas, cuyo desempeño fue mejor que funcionales como: BMK, B2PLYP, M05-2X y MN12SX, en dicho orden, siendo sólo superado por LC- $\omega$ PBE. Los cálculos realizados utilizaron el modelo SMD, por lo que la combinación de M06-2X con SMD es adecuada para el cálculo de constantes de velocidad en reacciones con radicales libres.

Recapitulando lo anteriormente mencionado, se utilizará el protocolo QM-ORSA, usando el funcional de la densidad **M06-2X**, con el conjunto de base **6-311++G(2d,2p)** y el modelo de solvatación **SMD**.

### 6.1.1 Caminos de reacción

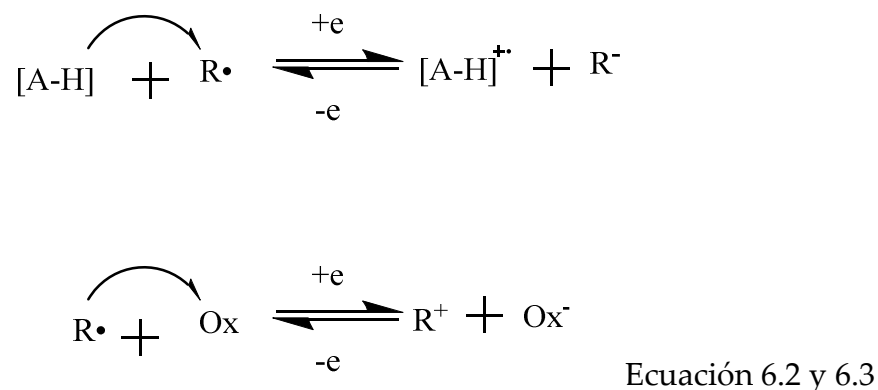
Existen varios mecanismos de reacción en que pueden estar involucrados los radicales libres con diversos compuestos químicos. Sin embargo, las reacciones más frecuentemente encontrados son dos principalmente:

*Transferencia de átomo de hidrógeno* (HT, hydrogen transfer, por sus siglas en inglés), la cual puede ser representada por la siguiente ecuación:



En la ecuación anterior, podemos observar la reacción HT entre el compuesto A-H y el radical libre R•, donde R• ataca al compuesto A-H para llegar a cabo la transferencia del átomo de hidrógeno, formando el radical A• y el compuesto H-R. Cabe mencionar que el ataque del radical puede llevarse a cabo en cualquier posición, donde haya un átomo de hidrógeno. Esta reacción elemental puede ser también clasificada como una reacción homolítica de sustitución bimolecular (S<sub>H</sub>2) en analogía con las reacciones nucleofílicas de sustitución bimolecular (S<sub>N</sub>2).

*Transferencia de un electrón* (SET, single electron transfer, por sus siglas en inglés), la cual puede ser representada por las siguientes ecuaciones:



En dicha reacción, el compuesto A-H transfiere un electrón al radical libre R•, formando así el catión radical del compuesto A-H, [A-H]<sup>•+</sup>, y el anión del radical libre R<sup>-</sup>. También, los radicales libres pueden perder un electrón en la presencia de

un oxidante (Ox), teniendo como producto al oxidante reducido Ox<sup>-</sup> y al radical libre oxidado R<sup>+</sup>.

Un camino de reacción específico que se puede llevar a cabo con dióxido de cloro, es la formación de aducto que puede representarse como:



El dióxido de cloro y el catión radical [H-A]<sup>•+</sup> se combinan para producir el aducto H-A-OCIO.

En los estudios que se llevaran a cabo, las reacciones antes descritas: HT, SET, y formación de aducto, son en las que se enfocará la investigación, y por ello los caminos de reacción que se considerarán.

### 6.1.2 Viabilidad termodinámica

Todos los sitios de reacción y los mecanismos involucrados deben ser incluidos cuando se está llevando a cabo el modelado de las reacciones entre el dióxido de cloro y los radicales libres con diferentes blancos biológicos. Por ello, debido a la gran cantidad de reacciones posibles, es conveniente conocer aquellas que son viables termodinámicamente, para saber cuáles de dichas reacciones serán elegidas para los cálculos cinéticos. Para dicho fin, todos los caminos de reacción son evaluados, en términos de sus energías libres de Gibbs de reacción ( $\Delta G$ ). Con dichas energías, se identifican los caminos de reacción exergónicos ( $\Delta G < 0$ ), isoergónicos ( $\Delta G = 0$ ) y endergónicos ( $\Delta G > 0$ ), donde se descartarán los caminos de reacción endergónicos y se conservan los caminos de reacción exergónicos e isoergónicos para los estudios cinéticos.

La aproximación anterior tiene su fundamento en la suposición que incluso si los caminos de reacción endergónicos toman lugar a una velocidad significativa, estos serán reversibles, y por consiguiente, los productos que podrían formarse no serán



observados. Sin embargo, es importante mencionar que dichos caminos de reacción podrían ser todavía significativos, si sus productos de reacción rápidamente después, es decir, si las siguientes etapas posteriores a la formación de los productos, son suficientemente exergónicas para proporcionar una fuerza motriz y las barreras lo suficientemente bajas, la reacción podría llevarse a cabo.

Para las reacciones SET, de forma general, los valores positivos bajos de  $\Delta G$  correspondientes a valores grandes de constantes de velocidad y los intermediarios iónicos, probablemente reaccionan rápidamente. Además, las distancias de reacción para las transferencias de electrón se esperan que sean más largas que aquellas para las reacciones HAT y de formación de aducto. De ahí que, los productos formados están lo suficientemente lejos uno del otro para permitir interacciones con otras moléculas a su alrededor, lo cual puede conducir a un proceso irreversible. Por ello, para el caso particular de las reacciones SET, es recomendable incluirlas en los cálculos cinéticos incluso cuando  $\Delta G$  es positivo, pero posee una constante de velocidad alta.

### 6.1.3 Determinación de las constantes de velocidad

Retomando lo mencionado en el marco teórico, para la determinación de las constantes de velocidad de reacción ( $k$ ), se deben calcular los estados de transición de cada reacción, para calcular las energías libres de Gibbs de activación ( $\Delta G^\ddagger$ ) de las reacciones HT termodinámicamente viables. Para las reacciones SET, las energías de activación SET ( $\Delta G_{ET}^\ddagger$ ) se calculan con base en la teoría de Marcus como se describe en la siguiente ecuación:

$$\Delta G_{ET}^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left( 1 + \frac{\Delta G_{ET}^0}{\lambda} \right)^2 \text{ Ecuación 6.5}$$

Donde:  $\Delta G_{ET}^0$  es la energía libre de reacción SET, y  $\lambda$  es la energía de reorganización nuclear.

Para el cálculo de  $\lambda$  puede usarse la siguiente aproximación:

$$\lambda \approx \Delta E_{ET} - \Delta G_{ET}^0 \quad \text{Ecuación 6.6}$$

Donde:  $\Delta E_{ET}$  es la diferencia de energía no adiabática entre reactivos y productos verticales.

Una vez obtenidos los valores de  $\Delta G^\ddagger$ , las constantes de velocidad ( $k$ ) se pueden calcular mediante la teoría convencional del estado de transición (TST) utilizando la siguiente ecuación que unifica lo visto anteriormente:

$$k = \kappa \sigma \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{Ecuación 6.7}$$

Donde:  $\sigma$  es la degeneración del camino de reacción,  $\kappa$  es la corrección por el efecto túnel,  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura,  $h$  es la constante de Planck,  $R$  es la constante universal de los gases, y  $\Delta G^\ddagger$  es la energía libre de activación. El valor de  $\sigma$  se determinó con base en el método de Pollak y Pechukas<sup>190</sup>, y el factor de transmisión  $\kappa$ , se calculó mediante la aproximación de túnel de curvatura cero para un potencial de Eckart.<sup>234</sup>

Los valores calculados para  $\Delta G^\ddagger$  de las reacciones estudiadas que poseen la formación de un estado de transición, recibieron dos correcciones: la primera de 1.89 kcal/mol referente al estado estándar 1 M y la segunda de 2.55 kcal/mol, que corresponde a los efectos de la caja de solvente. Ambas correcciones dan un total de 4.44 kcal/mol que se sustraen al valor de  $\Delta G^\ddagger$ , lo que da como resultado a evitar una subestimación de 1800 veces para reacciones bimoleculares a temperatura ambiente.<sup>235</sup>

Para las reacciones cerca del límite de difusión, las cuales generalmente involucran especies sumamente reactivas y reacciones SET, y que carecen de estado de transición, se utilizará la teoría de Collins-Kimball, para incluir el límite de difusión de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$k_{DL} = \frac{k_D k}{k_D + k} \quad \text{Ecuación 6.8}$$

Donde:  $k_{DL}$  es la constante de velocidad en el límite de difusión,  $k_D$  es la constante de velocidad del estado estacionario de Smoluchowski,<sup>224</sup> y  $k$  es la constante de velocidad térmica.

Para el cálculo de  $k_D$  para una reacción bimolecular irreversible controlada por difusión tenemos que:

$$k_D = 4\pi R_{AB} D_{AB} N_A \quad \text{Ecuación 6.9}$$

Donde:  $R_{AB}$  representa la distancia de reacción,  $N_A$  es la constante de Avogadro, y  $D_{AB}$  es el coeficiente de difusión mutuo de las especies A y B.

El coeficiente  $D_{AB}$  puede calcularse como la suma de los coeficientes:  $D_A$  y  $D_B$ , correspondientes al coeficiente de difusión de A y B, respectivamente. Por lo tanto, estimando los coeficientes de difusión  $D_A$  y  $D_B$ , usando la aproximación de Stokes-Einstein tenemos que:

$$D_{A \text{ ó } B} = \frac{k_B T}{6\pi \eta a_{A \text{ ó } B}} \quad \text{Ecuación 6.10}$$

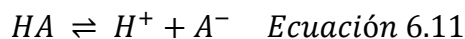
Donde:  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura,  $\eta$  representa la viscosidad del solvente, y  $a_{A \text{ ó } B}$  es el radio del soluto de la especie A ó B, según corresponda.

Es relevante mencionar que  $R_{AB}$  depende del tipo de reacción que se esté estudiando, cuya distancia es necesaria para que una reacción bimolecular sea llevada a cabo. En caso de reacciones HT,  $R_{AB}$  será igual a la distancia entre los dos átomos involucrados en la transferencia de  $H\bullet$ , en la geometría del estado de transición. Mientras que, para las reacciones SET, se asumirá que  $R_{AB}$  es la suma de los radios de los reactivos.

#### 6.1.4 Constantes de velocidad a diferentes valores de pH

Debido a que varias especies químicas presentan equilibrios dependientes del pH, es importante conocer la fracción de cada población presente en dicho equilibrio

para modelar adecuadamente la cinética de la reacción. Para dicho fin, se calculará la fracción molar ( $\chi$ ), la cual depende del valor de la constante de disociación ácida ( $K_a$ ) de la especie que se está estudiando (A) y la concentración de iones hidrógeno [ $H^+$ ]. Por ejemplo, si el compuesto HA se disocia en su anión correspondiente y el ion hidrógeno, tendríamos que:



Si suponemos que la fracción molar de la especie aniónica de A,  $\chi(A^-)$ , reacciona por transferencia electrónica con un radical libre  $R^\bullet$ , entonces el valor de la constante de velocidad correcto para este proceso debe ser multiplicado por dicha fracción molar, la cual puede calcularse como:

$$\chi(A^-) = \frac{K_a}{[H^+] + K_a} \quad \text{Ecuación 6.12}$$

Entonces, el cálculo de la velocidad de la especie  $A^-$  ( $k_{A^-}$ ), puede obtenerse como:

$$k_{A^-} = k_{SET-A^-} \cdot \chi(A^-) \quad \text{Ecuación 6.13}$$

Donde:  $k_{SET-A^-}$  es la constante de velocidad de la reacción SET entre  $A^-$  y  $R^\bullet$ .

Del mismo modo, si la especie neutra del compuesto A (HA), tiene contribución en la reacción SET podemos obtener su constante de velocidad ( $k_{HA}$ ) del mismo modo que se hizo para  $k_{A^-}$ , por lo que:

$$k_{A^-} = k_{SET-HA} \cdot \chi(HA) \quad \text{Ecuación 6.14}$$

Donde:  $k_{SET-HA}$  es la constante de velocidad de la reacción SET entre HA y  $R^\bullet$ .

Si consideramos que sólo la reacción SET es la única con relevancia, tendríamos que la constante de velocidad total de la reacción ( $k_{total}$ ) sería igual a:

$$k_{total} = [(k_{SET-HA} \cdot \chi(HA)) + (k_{SET-A^-} \cdot \chi(A^-))] \quad \text{Ecuación 6.15}$$

### 6.1.5 Constante total de velocidad de reacción

Una vez que se han calculado cada uno de las constantes de velocidad para todos los caminos de reacción posibles, se puede llevar a cabo el cálculo de la constante total de reacción ( $k_{total}$ ), la cual se obtienen al sumar cada uno de los valores de las

constantes de velocidad ( $k$ ), donde es necesario corregir las constantes de velocidad con las fracciones molares correspondientes, si los reactivos son dependientes del pH. Por lo tanto,  $k_{total}$  puede expresarse como:

$$k_{total} = \sum_i k_i \quad \text{Ecuación 6.16}$$

Donde:  $k_i$  es la constante de velocidad de cada camino de reacción posible.

Supongamos que todos los caminos de reacción posibles entre un radical libre  $R^\bullet$  y una molécula HB son: una reacción HT entre dichos reactivos, una reacción SET entre la molécula neutra HB y  $R^\bullet$ , y una reacción SET entre el anión  $B^-$  y  $R^\bullet$ . Siendo estas tres reacciones los únicos caminos de reacción, tendríamos que  $k_{total}$  para las reacciones de la molécula HB es:

$$k_{total} = k_{HAT-HB} + k_{SET-HB} + k_{SET-B^-} \quad \text{Ecuación 6.17}$$

$$k_{total} = (k_{HT-HB} \cdot \chi(HB)) + [(k_{SET-HB} \cdot \chi(HB)) + (k_{SET-B^-} \cdot \chi(B^-))] \quad \text{Ecuación 6.18}$$

Donde:  $k_{HAT-HB}$  es la constante de velocidad de la reacción HAT de HB con  $R^\bullet$ ,  $k_{SET-HB}$  es la constante de velocidad de la reacción HT entre HB y  $R^\bullet$ ,  $k_{SET-B^-}$  es la constante de velocidad de la reacción HT entre  $B^-$  y  $R^\bullet$ ,  $\chi(HB)$  es la fracción molar del compuesto HB y  $\chi(B^-)$  es la fracción molar del compuesto  $B^-$ .

Finalmente, las constantes de velocidad total calculadas  $k_{total}$  antes descritas, pueden compararse directamente con valores experimentales ( $k_{exp}$ ) disponibles y/o de un valor de pH determinado.

## 7. Resultados

### 7.1 Oxidación de cisteína

La reacción de radicales libres con cisteína (Cys) conduce a la formación de radicales tiilo ( $RS^\bullet$ ) y a radicales centrados en carbono, los cuales pueden producir hidroperóxidos, que causan daño celular. Por ello, es importante conocer los canales de reacción por los que Cys reacciona con los radicales libres, dentro de dichas reacciones pueden encontrarse las reacciones HT y SET.

La reacción HT entre el grupo tiol ( $-SH$ ) en la cisteína libre y el radical  $\bullet OH$  tiene una constante de velocidad de  $1.9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , mientras que la reacción HT entre el grupo tiol en  $RCH_2SH$  y un radical alquilo  $\bullet R-CH_2$  tiene una constante de velocidad de  $2 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , lo cual indica la alta reactividad del grupo tiol y sugiere que las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) pueden reaccionar directamente con este grupo.

Para llevar a cabo el estudio del daño por radicales libres en un ambiente proteico, se utilizó el modelo molecular de N-formilcisteinamida para mimetizar a la cisteína como residuo en una proteína (Figura 7.1). Las terminaciones amida y formil dentro en este modelo molecular tienen el propósito de enfatizar que en estos extremos la Cys está unido a otros aminoácidos. De ahí que, el estudio está centrado en las posiciones  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , que corresponden a un carbono terciario, un carbono secundario y el grupo tiol respectivamente.

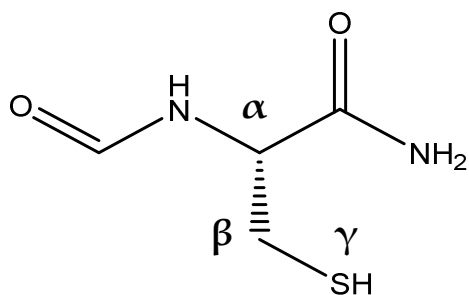


Figura 7.1 Estructura de la N-formilcisteinamida

Para estudiar la reactividad de la cisteína frente a diferentes radicales libres, utilizamos las velocidades de reacción de las posibles reacciones ( $k$ ), debido a que ofrecen la ventaja de ser directamente comparables con la información experimental. Sin embargo, la información experimental de forma general para las reacciones de radicales libres con residuos de aminoácidos en ambientes proteicos es escaso.

De ahí que, nuestro principal objetivo es: proveer de información cinética teórica para las reacciones entre radicales libre, biológicamente relevantes, y residuos de cisteína en ambientes acuosos y lipídicos. La cisteína siendo uno de los residuos en proteínas más fácilmente oxidables, se eligió por la falta de estudios experimentales y computaciones en cuanto a sus sitios reactivos.

Las ROS y las especies reactivas de nitrógeno (RNS, por sus siglas en inglés) elegidas para nuestra investigación sistemática debido a su diferente reactividad intrínseca son:  $\cdot\text{N}_3$ ,  $\cdot\text{NO}_2$ ,  $\cdot\text{OR}$ , y  $\cdot\text{OOR}$ , siendo  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ . Además, de los radicales:  $\cdot\text{DPPH}$  (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo),  $\cdot\text{ClO}_2$ , y  $\cdot\text{BrO}_2$ , fueron también consideradas, para un total de 17 radicales.

Hay que remarcar que para llevar a cabo de forma adecuada el modelaje de las reacciones entre los radicales libres antes descritos y la cisteína, es necesario tomar en cuenta los valores de  $\text{pK}_a$  para los residuos de cisteína en proteínas, ya que varían en las enzimas. Por lo tanto, es importante tomar en cuenta la cantidad de tiol y anión tiolato a  $\text{pH}$  fisiológico, para describir correctamente la cinética de las diferentes reacciones.

De ahí que, hemos estudiado dos diferentes mecanismos de reacción., la reacción HT para la forma neutra de la cisteína, la cual involucra tres canales de reacción de las posiciones  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$  (Figura 7.2); y por otra parte, la reacción SET de la forma aniónica de la cisteína (tiolato) al radical elegido.

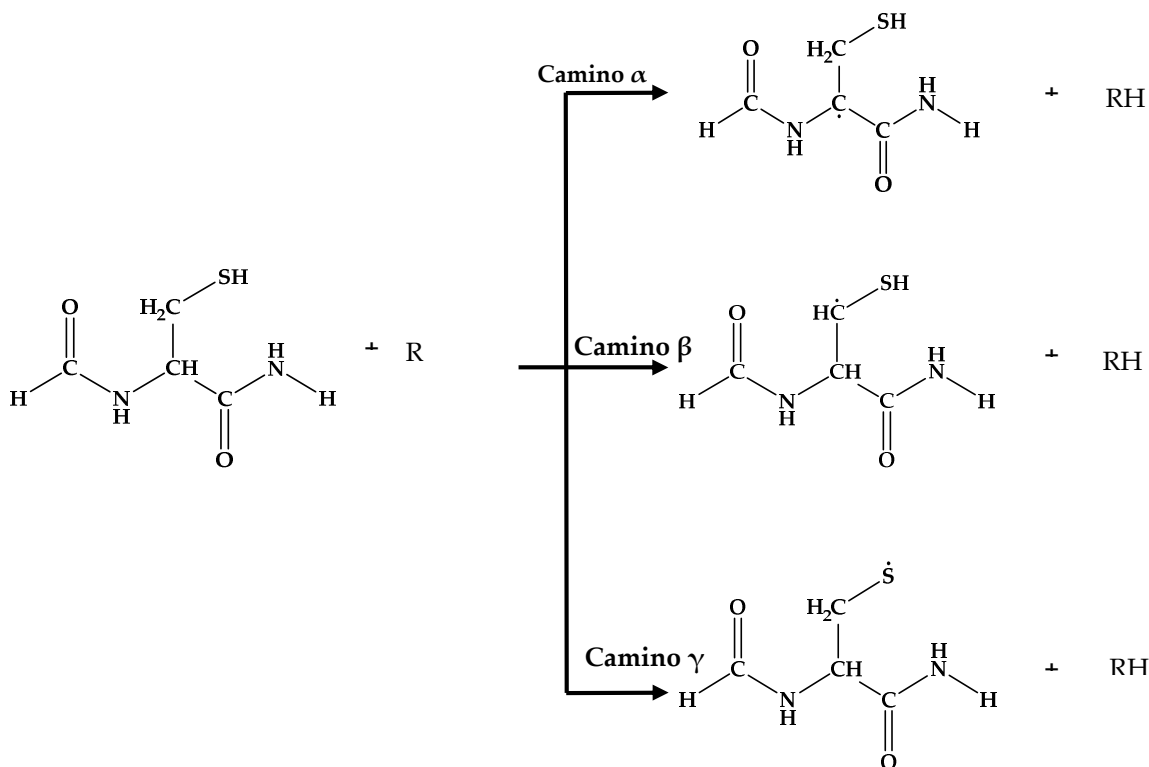


Figura 7.2 Caminos de reacción para las reacciones HAT entre los radicales libres y N-formilcisteinamida.

### 7.1.1 Reacciones HAT

#### 7.1.1.1 Estudio termodinámico

Las reacciones HT consideradas en este estudio son mostrados en la Figura 7.2, y los correspondientes valores de la energía libre de Gibbs de reacción ( $\Delta G^\circ$ ), en medio acuoso y lipídico son mostrados en la siguiente tabla (Tabla 7.1):

**Tabla 7.1.** Energías libres de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ , kcal mol<sup>-1</sup>) en medio acuoso y lipídico para las reacciones HT estudiadas a 298.15 K.

Radical	Medio acuoso			Medio lipídico		
	Camino $\alpha$	Camino $\beta$	Camino $\gamma$	Camino $\alpha$	Camino $\beta$	Camino $\gamma$
•DPPH	9.46	17.91	8.68	6.12	15.30	5.73
•N <sub>3</sub>	-7.49	0.96	-8.27	-9.94	-0.76	-10.33



•NO <sub>2</sub>	0.75	9.19	-0.04	2.33	11.51	1.94
•ClO <sub>2</sub>	3.18	11.63	2.40	4.11	13.30	3.72
•BrO <sub>2</sub>	-4.54	3.91	-5.33	-4.38	4.80	-4.77
•OH	-33.13	-24.68	-33.92	-33.71	-24.53	-34.10
•OCH <sub>3</sub>	-18.15	-9.70	-18.93	-18.48	-9.30	-18.87
•OCH <sub>2</sub> Cl	-18.87	-10.43	-19.66	-18.85	-9.67	-19.24
•OCHCl <sub>2</sub>	-24.53	-16.09	-25.32	-24.77	-15.58	-25.15
•OCCl <sub>3</sub>	-26.63	-18.19	-27.42	-26.74	-17.56	-27.13
•OCHCH <sub>2</sub>	2.01	10.46	1.23	0.94	10.12	0.55
•OOH	-0.57	7.87	-1.36	-0.69	8.49	-1.08
•OOCH <sub>3</sub>	0.76	9.21	-0.02	-0.46	8.72	-0.85
•OOCH <sub>2</sub> Cl	-4.36	4.08	-5.15	-3.62	5.57	-4.01
•OOCHCl <sub>2</sub>	-7.29	1.16	-8.08	-10.56	-1.38	-10.95
•OOCCL <sub>3</sub>	-8.24	0.20	-9.03	-7.69	1.49	-8.08
•OOCHCH <sub>2</sub>	-0.65	7.79	-1.44	-0.38	8.81	-0.77

Se encontró que al incrementarse la electrofilicidad de los radicales, también lo hace la exergonicidad de las reacciones estudiadas. Las tres reacciones HT de 5 de los 17 radicales estudiados (•OH > •OCCl<sub>3</sub> > •OCHCl<sub>2</sub> > •OCH<sub>2</sub>Cl > •OCH<sub>3</sub>) son exergónicas, con valores similares de  $\Delta G^\circ$  para las reacciones  $\alpha$  y  $\gamma$ , en ambos medios. Entre estos radicales, •OH produce las reacciones más exergónicas, seguido por •OCCl<sub>3</sub> y •OCHCl<sub>2</sub>).

En general, se encontró que las reacciones HT para el sitio  $\beta$  son más endergónicas comparadas con aquellas para los sitios  $\alpha$  y  $\gamma$ , los cuales tienden a mostrar valores similares de  $\Delta G^\circ$ , en todos los casos (aunque ligeramente más exergónicas para las reacciones HT del sitio  $\gamma$ ).

Estas observaciones con base en las consideraciones termodinámicas, podrían erróneamente conducirnos a concluir que los sitios  $\alpha$  y  $\gamma$  de los residuos de cisteína

tienen una reactividad similar hacia las reacciones HT o que la reactividad hacia la posición  $\alpha$  es mucho mayor que para la posición  $\beta$ . Este hecho será retomado en la siguiente sección.

Las reacciones en la posición  $\beta$  con:  $\bullet$ DPPH,  $\bullet$ NO<sub>2</sub>,  $\bullet$ ClO<sub>2</sub>,  $\bullet$ BrO<sub>2</sub>,  $\bullet$ OCHCH<sub>2</sub>,  $\bullet$ OOH,  $\bullet$ OOCH<sub>3</sub>,  $\bullet$ OOCH<sub>2</sub>Cl,  $\bullet$ OOCHCH<sub>2</sub>, son endergónicas en ambos medios. En consecuencia, estos radicales no son capaces de dañar directamente a la cisteína en el sitio  $\beta$ . Las reacciones acuosas y lipídicas involucrando:  $\bullet$ N<sub>3</sub>,  $\bullet$ OOCHCl<sub>2</sub>, y  $\bullet$ OOCCl<sub>3</sub>, en la posición  $\beta$  son ligeramente endergónicas con  $0 < \Delta G^\circ < 2.0$  kcal/mol. Este también es el caso de las reacciones  $\alpha$  y/o  $\gamma$  que involucran:  $\bullet$ NO<sub>2</sub>,  $\bullet$ OCHCH<sub>2</sub>, y  $\bullet$ OOCH<sub>3</sub> en uno o ambos ambientes.

Desde un punto de vista termodinámico, las reacciones con  $\bullet$ DPPH y  $\bullet$ ClO<sub>2</sub> son las menos viables en ambos ambientes, ya que ambas son las reacciones más endergónicas.

#### 7.1.1.2 Estudio cinético

Los resultados cinéticos, en medio acuoso y lipídico son reportados en la Tabla 7.2 y 7.3, respectivamente. Las reacciones endergónicas fueron excluidas del estudio cinético de los diferentes canales de reacción HT, porque si  $\Delta G^\circ$  es significativamente positiva, la constante de equilibrio ( $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ ) es significativamente más pequeña que 1, y en tales casos, la formación de productos no es observada. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que reacciones ligeramente endergónicas, en las cuales  $0 < \Delta G^\circ < 2.0$  kcal/mol, deben ser consideradas.

**Tabla 7.2.** Energías libres de Gibbs de reacción ( $\Delta^\circ G^\ddagger$ , kcal mol<sup>-1</sup>) y entalpías de activación ( $\Delta^\circ H^\ddagger$ , kcal mol<sup>-1</sup>), constantes térmicas de velocidad ( $k$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), correcciones de tunelaje ( $\kappa$ ), constantes de velocidad de difusión ( $k_D$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), constantes aparentes de velocidad ( $k_{app}$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), y proporción de ramificación ( $\Gamma$ , %), para las reacciones HAT en medio acuoso a 298.15 K.<sup>a</sup>

<b>Camino</b>	$\Delta^\circ G^\ddagger$	$\Delta^\circ H^\ddagger$	$k$	$\kappa$	$k_D$	$k_{app}$	$\Gamma$
<b>•N<sub>3</sub></b>							
$\alpha$	15.72	9.15	203	10.92			0.01
$\gamma$	10.45	5.37	1.39 x 10 <sup>6</sup>	10.26			99.99
Total			1.39 x 10 <sup>6</sup>				
<b>•NO<sub>2</sub></b>							
$\gamma$	25.13	17.88	1.07	b			
Total			1.07				
<b>•BrO<sub>2</sub></b>							
$\alpha$	21.93	12.69	2.12 x 10 <sup>-2</sup>	40.62			0.00
$\gamma$	16.27	9.32	1.66 x 10 <sup>3</sup>	225.41			100.00
Total			1.66 x 10 <sup>3</sup>				
<b>•OH</b>							
$\alpha$	7.09	1.23	8.16 x 10 <sup>7</sup>	2.09		8.16 x 10 <sup>7</sup>	3.59
$\beta$	6.49	0.93	2.27 x 10 <sup>8</sup>	2.08	3.13 x 10 <sup>9</sup>	2.12 x 10 <sup>8</sup>	9.31
$\gamma$	4.24	-0.47	4.79 x 10 <sup>9</sup>	1.00	3.38 x 10 <sup>9</sup>	1.98 x 10 <sup>9</sup>	87.11
Total						2.27 x 10 <sup>9</sup>	
<b>•OCH<sub>3</sub></b>							
$\alpha$	12.31	4.66	3.25 x 10 <sup>4</sup>	5.51			0.38
$\beta$	12.32	4.76	6.86 x 10 <sup>4</sup>	6.01			0.80
$\gamma$	8.43	0.68	8.48 x 10 <sup>6</sup>	2.07			98.82

Total				8.58 x 10 <sup>6</sup>			
<b>•OCH<sub>2</sub>Cl</b>							
α	11.76	3.25	3.53 x 10 <sup>4</sup>	2.37			3.92
β	17.63	9.13	2.76	1.86			0.00
γ	9.84	1.37	8.65 x 10 <sup>5</sup>	2.27			96.08
Total				9.00 x 10 <sup>5</sup>			
<b>•OCHCl<sub>2</sub></b>							
α	10.54	1.84	1.65 x 10 <sup>5</sup>	1.41		1.65 x 10 <sup>5</sup>	0.01
β	8.43	0.53	9.83 x 10 <sup>6</sup>	1.20		9.83 x 10 <sup>6</sup>	0.34
γ	0.24	-7.48	4.14 x 10 <sup>12</sup>	1.00	2.84 x 10 <sup>9</sup>	2.84 x 10 <sup>9</sup>	99.65
Total						2.85 x 10 <sup>9</sup>	
<b>•OCCl<sub>3</sub></b>							
α	7.61	-1.79	1.63 x 10 <sup>7</sup>	1.00		1.63 x 10 <sup>7</sup>	0.30
β	0.00	-10.58	6.21 x 10 <sup>12</sup>	1.00	2.59 x 10 <sup>9</sup>	2.59 x 10 <sup>9</sup>	46.64
γ	c	c	c	1.00	2.83 x 10 <sup>9</sup>	2.83 x 10 <sup>9</sup>	52.06
Total						5.44 x 10 <sup>9</sup>	
<b>•OOH</b>							
α	24.4	15.83	2.56 x 10 <sup>-3</sup>	316.29			0.00
γ	16.38	8.92	4.01 x 10 <sup>2</sup>	65.56			100.00
Total				4.01 x 10 <sup>2</sup>			

<b>•OOCH<sub>3</sub></b>					
γ	15.95	8.19	0.962	54.02	
Total			0.962		
<b>•OOCH<sub>2</sub>Cl</b>					
α	21.62	12.21	4.47 x 10 <sup>-2</sup>	50.73	0.00
γ	14.72	6.99	3.76 x 10 <sup>3</sup>	37.26	100.00
Total			3.76 x 10 <sup>3</sup>		
<b>•OOCHCl<sub>2</sub></b>					
α	17.83	9.01	26.8	50.65	0.67
γ	14.54	6.20	3.98 x 10 <sup>3</sup>	29.08	99.32
Total			4.01 x 10 <sup>3</sup>		
<b>•OOCCl<sub>3</sub></b>					
α	17.75	8.18	7.73	12.76	0.04
γ	13.45	5.16	1.83 x 10 <sup>4</sup>	21.32	99.95
Total			1.83 x 10 <sup>4</sup>		
<b>•OOCHCH<sub>2</sub></b>					
α	21.67	12.08	0.132	163.12	0.00
γ	14.60	6.71	4.23 x 10 <sup>3</sup>	34.41	100.00
Total			4.23 x 10 <sup>3</sup>		

<sup>a</sup> Los valores de  $k_D$  y  $k_{app}$  son reportados solamente cuando  $k$  es mayor que  $1.00 \times 10^8$ .

<sup>b</sup>  $\kappa > 10^5$ ;  $k$  (neglecting tunneling)  $< 1.07 \times 10^{-5}$ . Esta reacción no es relevante.

<sup>c</sup> No hay TS; esta Reacción es completamente controlada por diffusion, como en el caso de las reacciones de recombinación.

**Tabla 7.3** Energías libres de Gibbs de reacción ( $\Delta^\circ G^\ddagger$ , kcal mol<sup>-1</sup>) y entalpías de activación ( $\Delta^\circ H^\ddagger$ , kcal mol<sup>-1</sup>), constantes térmicas de velocidad ( $k$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), correcciones de tunelaje ( $\kappa$ ), constantes de velocidad de difusión ( $k_D$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), constantes aparentes de velocidad ( $k_{app}$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), y proporción de ramificación ( $\Gamma$ , %), para las reacciones HT en medio lipídico a 298.15 K.<sup>a</sup>

Camino	$\Delta^\circ G^\ddagger$	$\Delta^\circ H^\ddagger$	$k$	$\kappa$	$k_D$	$k_{app}$	$\Gamma$
<b>•N<sub>3</sub></b>							
$\alpha$	11.64	5.45	1.05 x 10 <sup>5</sup>	5.79			1.40
$\beta$	12.2	6.89	1.29 x 10 <sup>5</sup>	9.12			1.71
$\gamma$	9.28	3.81	7.29 x 10 <sup>6</sup>	7.48			96.89
Total			7.52 x 10 <sup>6</sup>				
<b>•NO<sub>2</sub></b>							
$\alpha$	30.34	23.38	3.85 x 10 <sup>-2</sup>	100,000			100.00
Total			3.85 x 10 <sup>-2</sup>				
<b>•BrO<sub>2</sub></b>							
$\alpha$	19.46	11.15	0.853	25.23			0.12
$\gamma$	16.59	9.45	7.24 x 10 <sup>2</sup>	168.69			99.88
Total			7.25 x 10 <sup>2</sup>				
<b>•OH</b>							
$\alpha$	4.65	0.13	3.18 x 10 <sup>9</sup>	1.31	1.71 x 10 <sup>9</sup>	1.11 x 10 <sup>9</sup>	31.62
$\beta$	5.13	1.43	2.04 x 10 <sup>9</sup>	1.89	1.69 x 10 <sup>9</sup>	1.20 x 10 <sup>9</sup>	34.19
$\gamma$	4.29	-0.57	4.45 x 10 <sup>9</sup>	1.00	1.65 x 10 <sup>9</sup>	1.20 x 10 <sup>9</sup>	34.19
Total						3.51 x 10 <sup>9</sup>	
<b>•OCH<sub>3</sub></b>							
$\alpha$	9.86	2.94	1.34 x 10 <sup>6</sup>	3.64			9.71
$\beta$	12.63	5.05	6.23 x 10 <sup>4</sup>	9.08			0.45
$\gamma$	8.19	0.73	1.24 x 10 <sup>7</sup>	2.02			89.84
Total			1.38 x 10 <sup>7</sup>				

<b>•OCH<sub>2</sub>Cl</b>							
α	10.27	2.20	3.16 x 10 <sup>5</sup>	1.72			29.26
β	10.7	2.89	3.90 x 10 <sup>5</sup>	2.19			36.11
γ	10.48	2.57	3.74 x 10 <sup>5</sup>	2.90			34.63
Total			1.08 x 10 <sup>6</sup>				
<b>•OCHCl<sub>2</sub></b>							
α	8.43	0.38	4.34 x 10 <sup>6</sup>	1.06			11.53
β	7.72	1.41	3.19 x 10 <sup>7</sup>	1.20			84.75
γ	9.48	1.46	1.40 x 10 <sup>6</sup>	2.00			3.72
Total			3.76 x 10 <sup>7</sup>				
<b>•OCCl<sub>3</sub></b>							
α	4.98	-3.21	1.39 x 10 <sup>9</sup>	1.00	1.46 x 10 <sup>9</sup>	7.11 x 10 <sup>8</sup>	37.60
β	4.51	-2.65	3.07 x 10 <sup>9</sup>	1.00	1.45 x 10 <sup>9</sup>	1.18 x 10 <sup>9</sup>	62.40
γ							0.00
Total						1.89 x 10 <sup>9</sup>	
<b>•OCHCH<sub>2</sub></b>							
α	20.44	13.14	0.205	745.26			100.00
γ							0.00
Total			0.205				
<b>•OOH</b>							
α	22.87	14.63	3.98 x 10 <sup>-2</sup>	372.22			0.01
γ	16.06	9.02	5.55 x 10 <sup>2</sup>	52.84			99.99
Total			5.55 x 10 <sup>2</sup>				
<b>•OOCH<sub>3</sub></b>							
α	21.01	12.66	0.834	337.65			0.01
γ	14.21	6.40	6.57 x 10 <sup>3</sup>	27.61			99.99
Total			6.57 x 10 <sup>3</sup>				
<b>•OOCH<sub>2</sub>Cl</b>							
α	20.35	13.06	0.243	32.22			0.06
γ	15.04	7.32	4.17 x 10 <sup>2</sup>	27.81			99.94
Total			4.17 x 10 <sup>2</sup>				

$\bullet\text{OOCHCl}_2$					
$\alpha$	12.9	4.99	$2.82 \times 10^4$	12.95	2.86
$\beta$	13.84	6.50	$1.18 \times 10^4$	13.24	1.20
$\gamma$	10.57	3.32	$9.45 \times 10^5$	8.52	95.94
Total			$9.85 \times 10^5$		
$\bullet\text{OCCl}_3$					
$\alpha$	16.61	7.57	31.9	7.69	0.34
$\beta$	13.82	6.22	1.38	8.39	0.01
$\gamma$	14.87	6.53	$9.40 \times 10^3$	120.25	99.65
Total			$9.43 \times 10^3$		
$\bullet\text{OOCHCH}_2$					
$\alpha$	19.64	11.4	2.60	104.53	0.18
$\gamma$	15.2	7.84	$1.44 \times 10^3$	32.12	99.82
Total			$1.44 \times 10^3$		

<sup>a</sup>  $k_D$  and  $k_{app}$  values are only reported when  $k$  is greater than  $1.00 \times 10^8$ .

Incluso cuando la exergonicidades de las reacciones HT de los sitios  $\alpha$  y  $\gamma$  son muy similares, siendo las de la posición  $\gamma$  0.79 kcal/mol más exergónicas, en todos los casos, el sitio más reactivo fue el sitio  $\gamma$ , el cual corresponde al átomo de hidrógeno del tiol. Nuestros resultados sugieren que el átomo de hidrógeno  $\alpha$ , puede estar desactivado con respecto al sitio más expuesto. Este también es el caso relativo a las reacciones HAT del sitio  $\beta$ , donde en la mayoría de los casos la reacción  $\beta$  es exergónica. Esta situación contribuye a la protección de la integridad de la estructura central del péptido debido al efecto polar desactivante. Al parecer no hay un patrón consistente al comparar las constantes de velocidad en medios hidrofóbicos e hidrofílicos.

Como se esperaba, hay una relación inversa entre la reactividad y la selectividad. Las reacciones HT con los tres radicales libres más reactivos en ambos disolventes ( $\bullet\text{OH}$ ,  $\bullet\text{OCCl}_3$ , y  $\bullet\text{OCHCl}_2$ ) tienen contribuciones de todos los sitios, con  $\beta$  y  $\gamma$  siendo



los más reactivos. Además, estos radicales son los que producen las reacciones más exergónicas.

Las reacciones HT de las posiciones en el sitio  $\beta$  y  $\gamma$  para  $\cdot\text{OH}$  y  $\cdot\text{OCCl}_3$  son controladas por difusión en medio polar, mientras que en el medio no polar, todas las posiciones conducen a reacciones controladas por difusión. El tercer radical más reactivo en ambos ambientes,  $\cdot\text{OCHCl}_2$ , tiene constantes de velocidad controladas por difusión para el ataque en la posición  $\gamma$ .

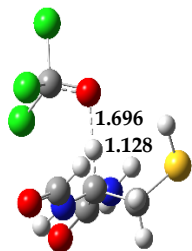
Los radicales alcoxilo son siempre más reactivos que sus equivalentes en radicales peroxilo, con la excepción de  $\cdot\text{OCHCH}_2$  y  $\cdot\text{OOCHCH}_2$ , en ambos disolventes. Para las series halogenadas de los radicales alcoxilo y peroxilo, la reactividad de cada uno de los tres sitios de reacción se incrementa, es decir constantes de velocidad mayores son obtenidas, con el grado de halogenación del radical en ambos disolventes ( $\cdot\text{OCH}_2\text{Cl} < \cdot\text{OCHCl}_2 < \cdot\text{OCCl}_3$  y  $\cdot\text{OOCH}_2\text{Cl} < \cdot\text{OOCHCl}_2 < \cdot\text{OOCCL}_3$ ); las energías libres de Gibbs de activación menores ( $\Delta^\circ G^\ddagger$ ) son obtenidas para cada posición en ambos disolventes.

Con respecto a los radicales libres  $\cdot\text{OCHCl}_2$  y  $\cdot\text{OCCl}_3$  en ambos disolventes, como previamente se remarcó, se observa que los valores  $\Delta^\circ G^\ddagger$  disminuyen en la serie:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , al punto que es imposible encontrar un estado de transición para la reacción HT de  $\gamma$  para  $\cdot\text{OCCl}_3$ . Las reacciones HT en el sitio  $\gamma$  con  $\cdot\text{OCCl}_3$  carecen de barrera y son limitadas solamente por las constantes de velocidad por difusión porque cada colisión es efectiva, como ocurren en las reacciones de recombinación.

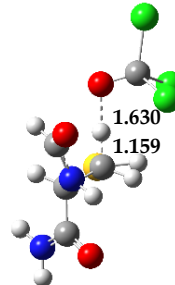
Llegamos a dicha conclusión, después de haber buscado los correspondientes complejos prerreactivos. Cada intento para encontrarlos condujo a los productos de la reacción. Además, el escaneo relajado de la distancia S-H, en la presencia del radical confirma esto porque la energía disminuye conforme la distancia S-H se incrementa. Las estructuras de los estados de transición para los ataques en los sitios  $\alpha$  y  $\beta$  con el radical  $\cdot\text{OCCl}_3$  en ambiente polar se muestra en la Figura 7.3

---

(a)  $\Delta^\circ G^\ddagger = 7.61$  kcal/mol



(b)  $\Delta^\circ G^\ddagger = 0.00$  kcal/mol



---

Figura 7.3. Estructuras de los estados de transición para los ataques en (a)  $\alpha$  y (b)  $\beta$  con el radical  $\bullet\text{OCCL}_3$  en ambiente polar.

Los radicales  $\bullet\text{OCCL}_3$ ,  $\bullet\text{OCHCl}_2$ , y  $\bullet\text{OH}$  son los más dañinos para los residuos de cisteína en las proteínas vía HT, particularmente para el sitio  $\gamma$  (grupo tiol) tanto en ambientes hidrofílicos como hidrofóbicos. Los radicales libres  $\bullet\text{OCH}_3$ ,  $\bullet\text{N}_3$ ,  $\bullet\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $\bullet\text{OOCCL}_3$ ,  $\bullet\text{OOCHCl}_2$ ,  $\bullet\text{OOCHCH}_2$ ,  $\bullet\text{BrO}_2$ ,  $\bullet\text{OOCH}_3$ , y  $\bullet\text{OOH}$  también predecimos que pueden amenazar la integridad de las proteínas que contengan cisteína en ambientes hidrofílicos y/o hidrofóbicos, pero en una menor medida (al menos vía HT, con constantes de velocidad entre  $10^7$  y  $10^2$   $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ). En contraste, las reacciones HT con los radicales  $\bullet\text{NO}_2$ ,  $\bullet\text{DPPH}$ ,  $\bullet\text{ClO}_2$ , y  $\bullet\text{OOCHCH}_2$  son lo suficientemente lentas (con constantes de velocidad más pequeñas que  $100$   $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) que no representan un riesgo para los residuos de cisteína.

Una de las observaciones más relevantes encontradas en la investigación de las reacciones de radicales libres con los residuos de la cisteína es que la exergonicidad de las tres reacciones HT posibles no son siempre directamente relaciones al grado de reactividad y selectividad de los diferentes radicales estudiados. Las reacciones en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  tienen exergonicidades similares, sin embargo la diferencia en reactividad es remarcable. Además, en casos en los cuales las reacciones en  $\beta$  fueron exergónicas y fueron estudiadas desde un punto de vista cinético, aún

cuando fueron mucho menos exergónicas que las reacciones en  $\alpha$ , hubo en 8 de 11 casos un sitio más reactivo. En otras palabras, el principio de Bell-Evans-Polanyi no aplica para aminoácidos con cadenas laterales no polares.

De ahí que, las comparaciones de reactividad demandan cálculos cinéticos apropiados, no análisis termodinámicos o con base en datos termodinámicos que hagan uso de valores de  $\Delta G^\circ$ , disociación de enlace, o energías de reacción. El rol crucial de desarrollar estudios cinéticos para las reacciones entre aminoácidos y radicales libres ha sido puntualizado anteriormente, donde se asevera que la regioselectividad depende de: factores estructurales, efectos polares, y efectos del disolvente.

Como se dijo anteriormente, las constantes de velocidad calculadas y los perfiles de energía libre de Gibbs de reacción explican la reactividad de la posición  $\alpha$ , sin necesidad de usar la hipótesis de “la trampa cinética”, la cual carece de fundamentos sólidos.

Con base en la información cinética calculada, la reactividad hacia los residuos de cisteína en medios hidrofílicos e hidrofóbicos de los radicales libres estudiados pueden observarse en la Tabla 7.4:

Tabla 7.4 Tendencia de reactividad para las reacciones HAT entre residuos de cisteína y radicales libres ( $k_{TOTAL} = M^{-1} s^{-1}$ ) en medio hidrofílico e hidrofóbico.

Medio hidrofílico		Medio hidrofóbico	
Radical	$k_{TOTAL}$	Radical	$k_{TOTAL}$
$\bullet OCl_3$	$5.44 \times 10^9$	$\bullet OH$	$3.51 \times 10^9$
$\bullet OCHCl_2$	$2.85 \times 10^9$	$\bullet OCl_3$	$3.50 \times 10^9$
$\bullet OH$	$2.27 \times 10^9$	$\bullet OCHCl_2$	$1.51 \times 10^9$
$\bullet OCH_3$	$8.58 \times 10^6$	$\bullet OCH_3$	$1.38 \times 10^7$
$\bullet N_3$	$1.39 \times 10^6$	$\bullet N_3$	$7.52 \times 10^6$

•OCH <sub>2</sub> Cl	9.00 X 10 <sup>5</sup>	•OCH <sub>2</sub> Cl	2.50 X 10 <sup>6</sup>
•OOCCL <sub>3</sub>	1.83 X 10 <sup>4</sup>	•OOCHCl <sub>2</sub>	9.73 X 10 <sup>5</sup>
•OOCHCH <sub>2</sub>	4.23 X 10 <sup>3</sup>	•OOCCL <sub>3</sub>	9.43 X 10 <sup>3</sup>
•OOCHCl <sub>2</sub>	4.01 X 10 <sup>3</sup>	•OOCH <sub>3</sub>	6.57 X 10 <sup>3</sup>
•OOCH <sub>2</sub> Cl	3.76 X 10 <sup>3</sup>	•OOCHCH <sub>2</sub>	1.44 X 10 <sup>3</sup>
•BrO <sub>2</sub>	1.66 X 10 <sup>3</sup>	•BrO <sub>2</sub>	7.25 X 10 <sup>2</sup>
•OOH	4.01 X 10 <sup>2</sup>	•OOH	5.55 X 10 <sup>2</sup>
•NO <sub>2</sub>	1.07	•OOCH <sub>2</sub> Cl	4.17 X 10 <sup>2</sup>
•OOCH <sub>3</sub>	0.962	•DPPH	No reacciona
•DPPH	No reacciona	•ClO <sub>2</sub>	No reacciona
•ClO <sub>2</sub>	No reacciona	•OCHCH <sub>2</sub>	No reacciona
•OCHCH <sub>2</sub>	No reacciona	•NO <sub>2</sub>	No reacciona

### 7.1.2 Reacciones SET

Los residuos de cisteína en proteínas están involucrados en un equilibrio ácido – base como se muestra en la figura 7.5:

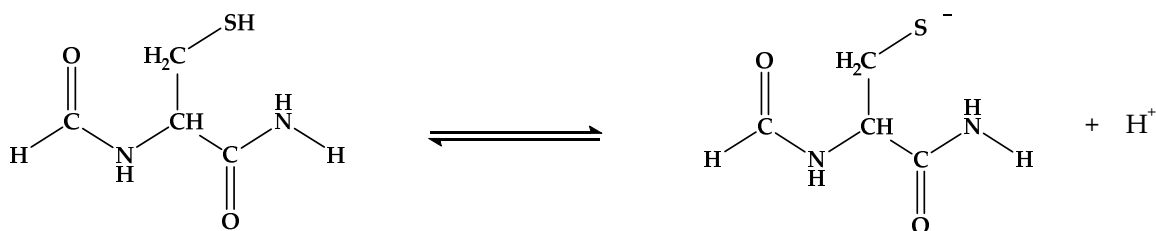


Figura 7.5 Disociación ácida del residuo de cisteína en solución acuosa.

Los valores de pKa para los residuos de cisteína en enzimas varían enormemente con algunos valores en el intervalo de 7.4 a 9.1. Un valor de  $8.22 \pm$  ha sido reportado para el pKa acuoso de cisteína libre, mientras un valor de  $8.3 \pm 0.2$  ha sido reportado para un residuo de cisteína en una enzima particular. El pKa del residuo de la

cisteína en glutatión (L- $\gamma$ -glutamyl-L-cisteinilglicina) ha sido reportado estar entre  $9.2 \pm 0.15$  y  $9.42 \pm 0.17$ .

Debido a que a pH fisiológico la concentración de la forma del tiolato de cisteína (Cys-S $^-$ ) es significativa ( $\chi_{(Cys-S^-)}=0.11$ , pKa=8.3), las reacciones SET que podrían tomar lugar y que han sido tomadas en cuenta en la investigación son las mostradas en las ecuaciones 1 y 2 para medio acuoso y lipídico, respectivamente.



Los resultados cinéticos obtenidos son reportados en la Tabla 7.5:

**Tabla 7.5** Energías libres de Gibbs de activación ( $\Delta^\circ G_{SET}^\ddagger$ , kcal mol $^{-1}$ , en medio lipídico y acuoso), constantes de velocidad térmicas ( $k$ , M $^{-1}$  s $^{-1}$ ), constantes de velocidad de difusión ( $k_D$ , M $^{-1}$  s $^{-1}$ ) y constantes de velocidad aparentes ( $k_{app}$ , M $^{-1}$  s $^{-1}$ ) en medio acuoso para la reacción SET a 298.15 K.<sup>a</sup>

Radical	$\Delta^\circ G_{SET}^\ddagger$ (lipid)	$\Delta^\circ G_{SET}^\ddagger$ (aqueous)	$k$	$k_D$	$k_{app}$
$\cdot\text{DPPH}$	59.66	1.97	$2.23 \times 10^{11}$	$7.65 \times 10^9$	$7.64 \times 10^9$
$\cdot\text{N}_3$	54.20	4.66	$2.38 \times 10^9$	$7.61 \times 10^9$	$7.60 \times 10^9$
$\cdot\text{NO}_2$	64.36	1.18	$8.48 \times 10^{11}$	$7.68 \times 10^9$	$7.61 \times 10^9$
$\cdot\text{ClO}_2$	64.36	0.05	$5.71 \times 10^{12}$	$7.85 \times 10^9$	$7.84 \times 10^9$
$\cdot\text{BrO}_2$	57.89	0.00	$6.21 \times 10^{12}$	$7.55 \times 10^9$	$7.30 \times 10^9$
$\cdot\text{OH}$	92.76	0.78	$1.67 \times 10^{12}$	$8.03 \times 10^9$	$8.00 \times 10^9$

•OCH <sub>3</sub>	105.65	0.00	6.21 x 10 <sup>12</sup>	7.71 x 10 <sup>9</sup>	7.70 x 10 <sup>9</sup>
•OCH <sub>2</sub> Cl	28.16	1.36	6.12 x 10 <sup>11</sup>	7.58 x 10 <sup>9</sup>	7.49 x 10 <sup>9</sup>
•OCHCl <sub>2</sub>	16.84	6.34	1.40 x 10 <sup>8</sup>	7.48 x 10 <sup>9</sup>	1.37 x 10 <sup>8</sup>
•OCCl <sub>3</sub>	56.49	13.86	4.30 x 10 <sup>2</sup>		
•OCHCH <sub>2</sub>	96.43	2.28	1.32 x 10 <sup>11</sup>	7.62 x 10 <sup>9</sup>	7.20 x 10 <sup>9</sup>
•OOH	110.29	5.73	3.92 x 10 <sup>8</sup>	7.83 x 10 <sup>9</sup>	3.73 x 10 <sup>8</sup>
•OOCH <sub>3</sub>	111.67	3.77	1.07 x 10 <sup>10</sup>	7.59 x 10 <sup>9</sup>	4.44 x 10 <sup>9</sup>
•OOCH <sub>2</sub> Cl	74.70	0.92	1.31 x 10 <sup>12</sup>	7.51 x 10 <sup>9</sup>	7.47 x 10 <sup>9</sup>
•OOCHCl <sub>2</sub>	64.79	0.27	3.94 x 10 <sup>12</sup>	7.47 x 10 <sup>9</sup>	7.46 x 10 <sup>9</sup>
•OOCCL <sub>3</sub>	55.21	0.00	6.21 x 10 <sup>12</sup>	7.45 x 10 <sup>9</sup>	7.44 x 10 <sup>9</sup>
•OOCHCH <sub>2</sub>	89.20	2.22	1.47 x 10 <sup>11</sup>	7.54 x 10 <sup>9</sup>	7.17 x 10 <sup>9</sup>

<sup>a</sup> Los valores de  $k_D$  y  $k_{app}$  son solo reportados cuando  $k$  es mayor que  $1.00 \times 10^8$ .

En ambientes no polares, los valores de  $\Delta^\circ G_{SET}^\ddagger$  calculados son muy altos para las reacciones SET, lo cual sugiere que no es un importante canal de reacción en este medio. Este resultado es esperado, ya que las reacciones SET, de forma general, son más comunes en medios polares que en medios lipídicos. La reacción SET más rápida en medio no polar involucra al radical •OCHCl<sub>2</sub> con una constante de velocidad de  $2.81 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , la cual es una velocidad muy lenta para que esta reacción sea de importancia.

Con la excepción de la reacción con •OCCl<sub>3</sub>, todas las reacciones SET en medio acuoso tienen constantes de velocidad en el régimen controlado por difusión. Estos resultados sugieren que el anión tiolato de la cisteína es muy reactivo hacia las reacciones SET con radicales libres en ambientes polares, conduciendo a la formación del anión derivado del radical libre y el radical tiilo (Cys-S•). Por lo tanto, el mecanismo SET debe ser considerado para investigar apropiadamente la reactividad de la cisteína con los radicales libres en ambientes polares.

Un hecho importante, es que el radical más reactivo via HT en medio acuoso,  $\cdot\text{OCCl}_3$ , es el menos reactivo via SET parecería una aparente contradicción. Sin embargo, este resultado es una consecuencia de valores negativos muy grandes  $\Delta G_{ET}^0$  de la reacción SET con  $\cdot\text{OCCl}_3$ , el cual toma lugar en la región invertida de Marcus. Dicho hecho, es una de las predicciones más relevantes de la teoría de Marcus.

### 7.1.3 Modelaje cinético

Para modelar adecuadamente la cinético de la reacción SET entre residuos de cisteína y radicales libres en ambientes hidrofílicos, es importante tomar en cuenta que la población del anión tiolato (Cys-S<sup>-</sup>) a pH fisiológico. Su fracción molar ( $\chi$ ) depende del valor de  $K_a$  del residuo de cisteína y de  $[\text{H}^+]$ , como muestra la ecuación 7.3. Una constante de velocidad correcta para el proceso SET debe ser multiplicado por la correspondiente  $\chi$  (Cys-S<sup>-</sup>).

$$\chi (\text{Cys-S}^-) = \frac{K_a}{[\text{H}^+] + K_a} \quad \text{Ecuación 7.3}$$

La variabilidad de los valores de pKa de los residuos de cisteína en proteínas depende del ambiente hace que los resultados cinéticos para las reacciones SET sean poco concluyentes. Para aclarar el punto anterior, se utilizarán distintos pKa, y se mostrará el cálculo de sus constantes de velocidad.

#### 7.1.3.1 Caso 1: Cisteína libre

Usando el valor de pKa de 8.3 ( $K_a = 5.01 \times 10^{-9}$ ) que previamente se ha reportado para la cisteína libre, a pH fisiológico (7.40),  $[\text{H}^+] = 3.98 \times 10^{-8} \text{M}$ , y  $\chi$  (Cys-S<sup>-</sup>) es igual a 0.11. Usando este valor, el intervalo que previamente se calculó en las constantes de velocidad para las reacciones SET (listadas en la Tabla 4), la cual va desde  $8.00 \times 10^9 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$  (con el radical  $\cdot\text{OH}$ ) a  $1.37 \times 10^8 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$  (con el radical  $\cdot\text{OCHCl}_2$ ), los cuales

se convierten  $8.80 \times 10^8$  a  $1.51 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Estos resultados indican que, además al canal de reacción neutral HT, el canal de reacción ionizada (SET) tiene un rol importante en ambientes hidrofílicos.

#### 7.1.3.2 Caso 2: Enzima ACBP-T17C

La enzima presenta un valor de pKa de 9.80 ( $K_a = 1.58 \times 10^{-10}$ ), a pH fisiológico (7.40),  $[\text{H}^+] = 3.98 \times 10^{-8} \text{ M}$ , y  $\chi (\text{Cys-S}) = 3.97 \times 10^{-3}$ . Usando estos valores para calcular la constante de velocidad del radical  $\cdot\text{OH}$ , en la reacción SET, obtendríamos un valor de  $3.18 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , que si bien es menor al valor de  $2.27 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  que fue el calculado para las reacciones HT de los residuos de cisteína, sigue siendo importante la aportación de la reacción SET, por lo que no debe despreciarse. Es relevante hacer notar que a pesar de que  $\chi (\text{Cys-S})$  tiene un valor muy pequeño.

#### 7.1.3.3 Caso 3: Enzima ppΩ

Esta enzima tiene un valor de pKa = 2.88 ( $K_a = 1.32 \times 10^{-3}$ ), donde a pH fisiológico (7.40),  $[\text{H}^+] = 3.98 \times 10^{-8} \text{ M}$ , y  $\chi (\text{Cys-S}) = 1.00$ , lo cual indica que sólo existe la presencia de la forma aniónica de la cisteína (tiolato), por lo que el radical  $\cdot\text{OH}$  poseería el valor de:  $8.00 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , el cual está dentro del régimen del límite de difusión. Este caso en particular muestra que si el grupo tiol en una enzima, posee un valor de pKa lo suficientemente bajo, se obtendrá a pH fisiológico sólo el tiolato, lo cual produce constantes de velocidad en el límite de difusión.

Después del análisis de los casos anteriores, queda claro la importancia que posee el valor de  $\chi (\text{Cys-S})$  y de las constantes de velocidad de las reacciones SET, para calcular una correcta constante de velocidad para la cisteína a un pH deseado.

En conclusión, el estudio cinético de las reacciones HT y SET entre N-formilcisteinamida, el cual fue el modelo usado para mimetizar a la cisteína en un



ambiente proteico, y 17 radicales libres en ambientes acuosos y lipídicos fueron llevados a cabo usando la teoría de los funcionales de la densidad.

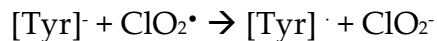
En todos los casos, el sitio  $\gamma$  es el preferido para la reacción HAT, con contantes en el límite de difusión para los radicales  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OCHCl}_2$ , y  $\cdot\text{OCCl}_3$ , las cuales, de entre los radicales estudiados, son las más dañinas para los residuos de cisteína en las proteínas. Los radicales  $\cdot\text{OCH}_3$ ,  $\cdot\text{N}_3$ ,  $\cdot\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $\cdot\text{OCCl}_3$ ,  $\cdot\text{OOCHCl}_2$ ,  $\cdot\text{OOCHCH}_2$ ,  $\cdot\text{BrO}_2$ ,  $\cdot\text{OOCH}_3$ , y  $\cdot\text{OOH}$  se predicen como una amenaza para la integridad de los residuos de la cisteína en ambientes hidrofílicos y/o hidrofóbicos.

Las reacciones HT de las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  tienen valores muy similares de  $\Delta G^\circ$ , y aunque la posición  $\beta$  es la termodinámicamente más desfavorecida, se observa que la posición  $\beta$  es más reactiva que la posición  $\alpha$ . Los resultados obtenidos confirman que el principio de Bell-Evans-Polanyi no aplica para las reacciones entre residuos de aminoácidos y radicales libres y que las comparaciones de reactividad demandan cálculos cinéticos apropiados, en lugar de análisis con base en valores de  $\Delta G^\circ$ , derivados de datos termodinámicos o termoquímicos, disociación de enlace, o energías de reacción.

Además, se mostró que las reacciones SET son un importante mecanismo de daño para los residuos de cisteína en ambientes hidrofílicos con la mayoría de las constantes de velocidad en el régimen del límite de difusión, o muy cercanos a este. Sin embargo, las reacciones SET son un canal de reacción bloqueado en medio lipídico debido a la falta de una apropiada solvatación para los aniones, los cuales son formados en la transferencia de electrones. Las reacciones SET producen exclusivamente radicales centrados en azufre, por lo que son muy selectivos a pesar de la reactividad del radical atacante.

## 7.2 Oxidación de tirosina

### 7.2.1 Reacciones SET: Tyr + ClO<sub>2</sub>• → [Tyr]<sup>•+</sup> + ClO<sub>2</sub><sup>-</sup>



Al igual que en el caso de Pro, la forma en que se encuentra Tyr es dependiente del pH, (pka=10.14),<sup>236</sup> por lo que tanto la forma protonada como la aniónica, pueden reaccionar con dióxido de cloro como se muestra en la Figura 7.6

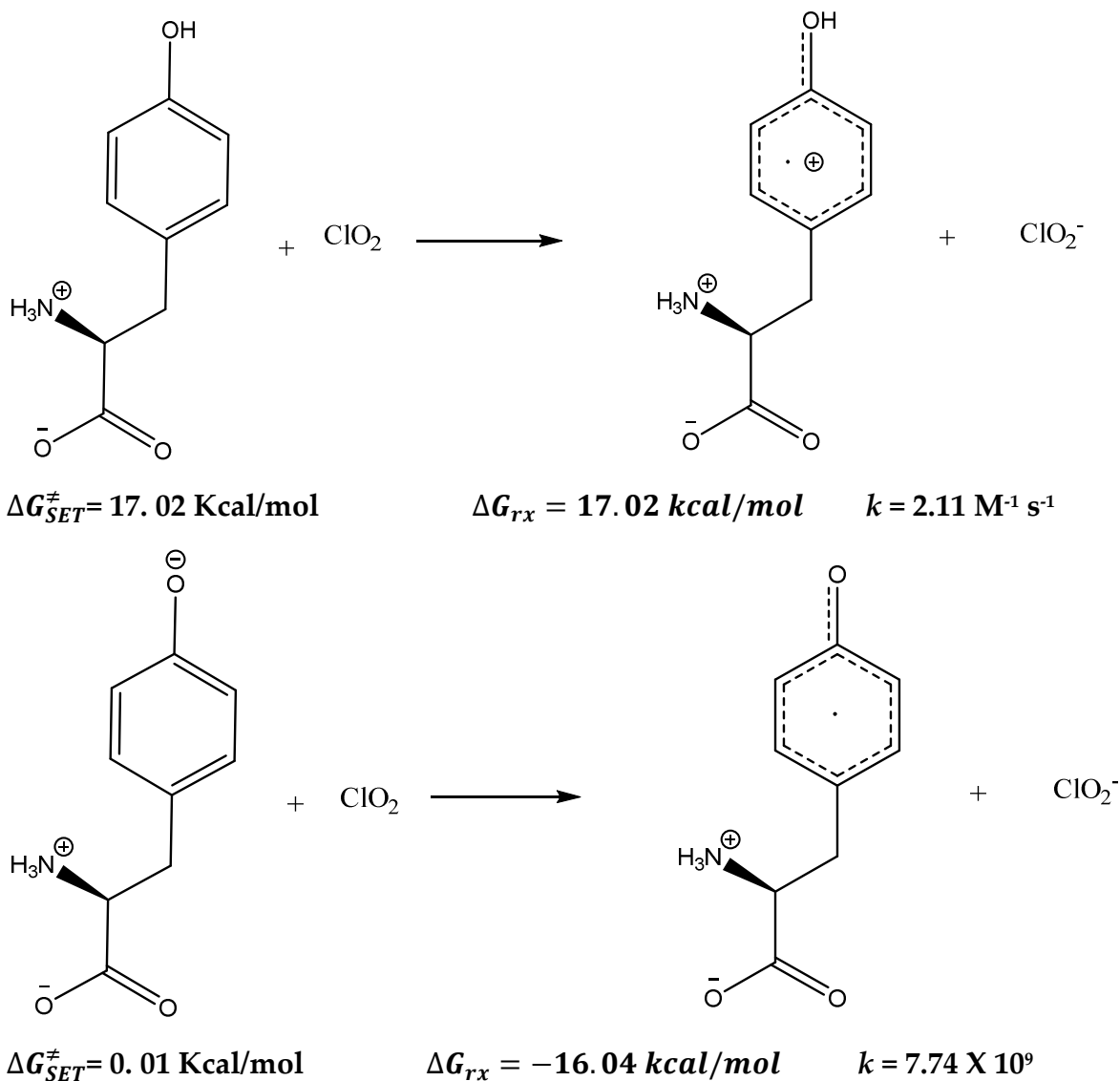


Figura 7.6 Reacción SET entre Tyr protonada con ClO<sub>2</sub> (arriba) y reacción SET entre Tyr aniónica con ClO<sub>2</sub> (abajo)

La constante de velocidad de la reacción para Tyr protonada es de:  $2.11 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , dicho valor es consistente con la información encontrada en la literatura para la reacción de fenoles con dióxido de cloro<sup>237</sup>. En cuanto a la reacción de la Tyr aniónica, encontramos que no hay una barrera energética, por lo tanto, el proceso está sujeto a un proceso de difusión, ya que su constante de velocidad calculada es de:  $7.74 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). Lo anteriormente dicho, igualmente coincide con los valores experimentales<sup>4</sup> para la reacción entre Tyr aniónica y  $\text{ClO}_2$  ( $k_{exp} = 1.8 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )<sup>236</sup>. Es importante recalcar que a un pH dado, deben tomarse en cuenta para la velocidad final tanto la constante de velocidad de Tyr protonada como aniónica porque ambas pueden tener efecto en la velocidad final, dadas sus fracciones molares.

Así que, nuestros cálculos apoyan que la reacciones entre las formas neutras y aniónicas de tirosina con  $\text{ClO}_2$ , son a través de reacciones SET.

Densidad de espín de la tirosina radical

En el esquema 2 podemos observar los valores de densidad de espín correspondientes a la tirosina radical, la cual, es producto de la reacción SET entre la tirosina en su forma aniónica y el dióxido de cloro.

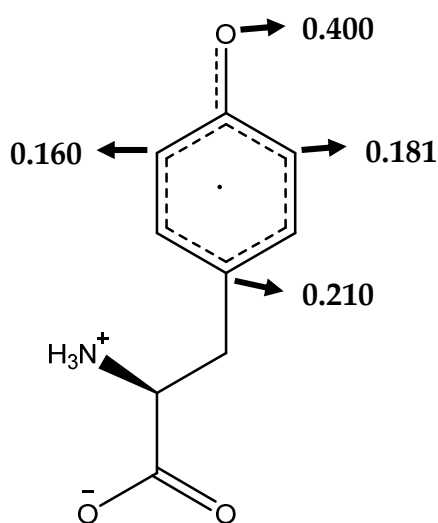


Figura 7.7 Densidades de espín de la tirosina radical

El radical formado se deslocaliza en el anillo aromático de la tirosina, donde sus valores más altos corresponden a: las posiciones *ortho*- al carbono unido al oxígeno del grupo fenóxido (posiciones 3 y 5), al átomo de oxígeno (posición 4) y al carbono en la posición 1, el cual está unido al “backbone” de la tirosina. Esta información es relevante, ya que la formación de un aducto entre dióxido de cloro y la tirosina radical, sería más probable en los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5, o 1. Sin embargo, debido a nuestra propuesta mecanística que se describirá en la siguiente sección, tomaremos las posiciones 3 y 5 para modelar la formación del aducto Tyr-OCIO.

### 7.2.2 Formación del aducto Tyr-OCIO

Siguiendo la oxidación de Tyr, tanto en su forma neutra como en la forma aniónica, se encuentra que la posición *ortho*- al oxígeno del anillo aromático, es propicia para la formación de un aducto con ClO<sub>2</sub>. Esta formación de aducto es exérgica, por lo cual es favorecida termodinámicamente (Figura 8).

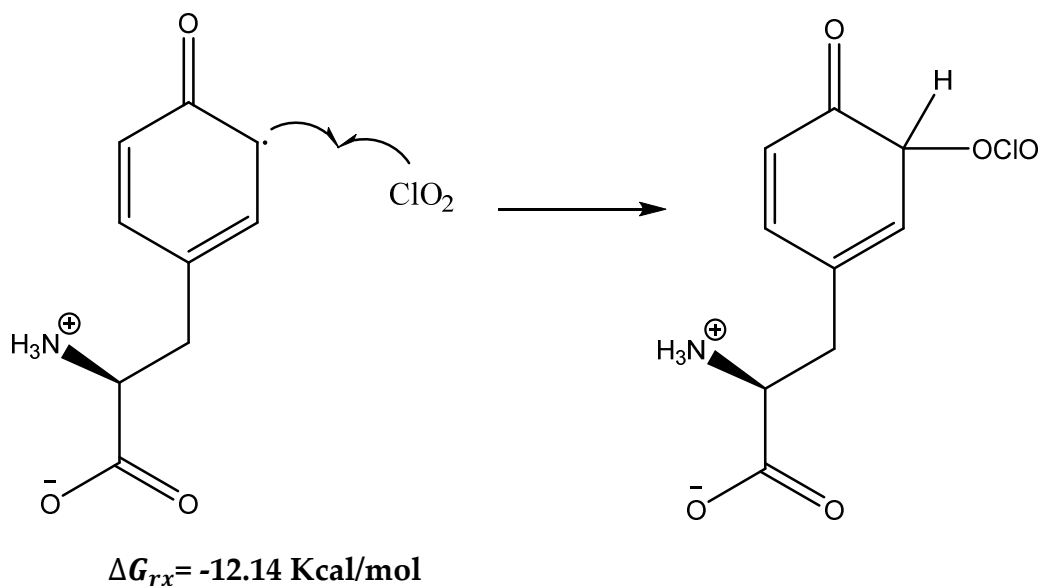


Figura 7.8 Formación del aducto Tyr-OCIO

La velocidad de encuentro entre el radical tirosina y el dióxido de cloro se encuentra en el límite de difusión, ya que son dos especies sumamente reactivas (dos radicales libres), por lo que el proceso de formación del aducto no presentaría un estado de transición.

### 7.2.3 Mecanismos propuestos para la oxidación de Tyr

Tomando el aducto Tyr-OCIO como la especie que seguirá oxidándose, proponemos distintos mecanismos de reacción que pueden observarse en el esquema 4:

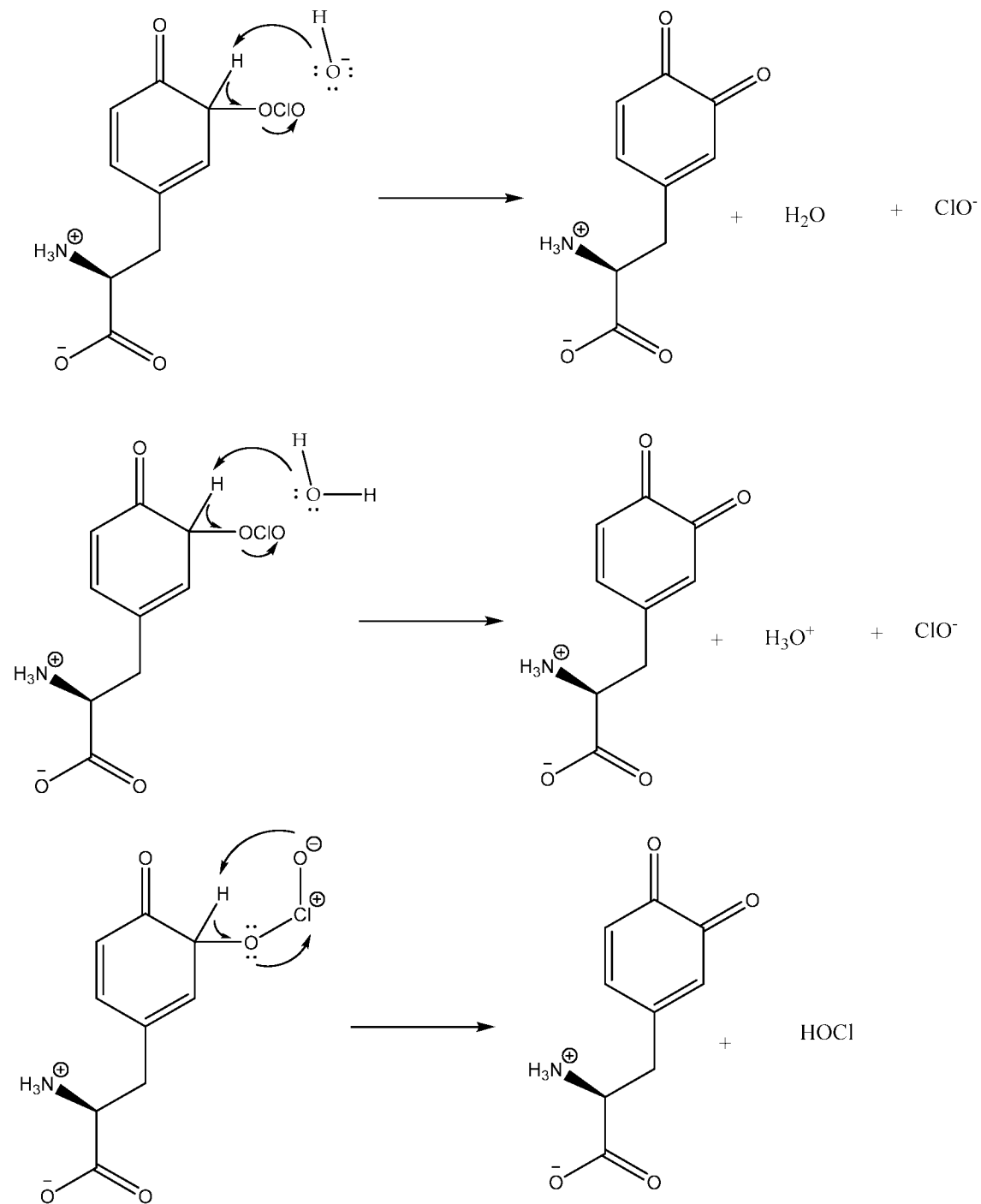
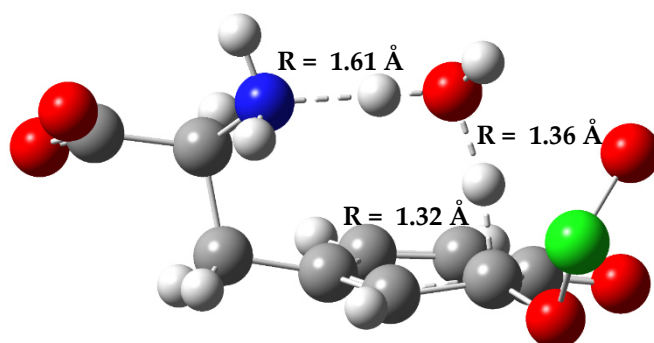


Figura 7.9 Desprotonación a través de anión hidróxido (superior), desprotonación a través de agua (en medio), rearrreglo del aducto (abajo).

La más novedosa de las propuestas de mecanismo de reacción, es la del rearrreglo que no ha sido mencionada hasta donde tenemos conocimiento en la literatura. Es destacable que en el caso particular de la tirosina, el modelo de solvente explícito modela adecuadamente las reacciones descritas.

### 7.2.3.1 Estado de transición de la desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través del anión hidróxido

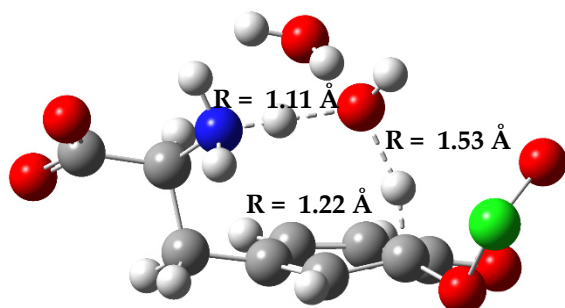
Para modelar la desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través de OH<sup>-</sup> se utilizaron 3 propuestas distintas: la primera, donde se toma el aducto Tyr-OCIO con el anión hidróxido; la segunda, donde una molécula de agua solvata al anión hidróxido en el estado de transición; y la tercera, donde dos moléculas de agua solvatan a OH<sup>-</sup>. Las geometrías de los distintos estados de transición se presentan en las figuras 1,2 y 3:



$$\Delta G_{TS} = 0.00 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -101.65 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 8.00 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$$

Figura 7.10 Desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través del anión hidróxido

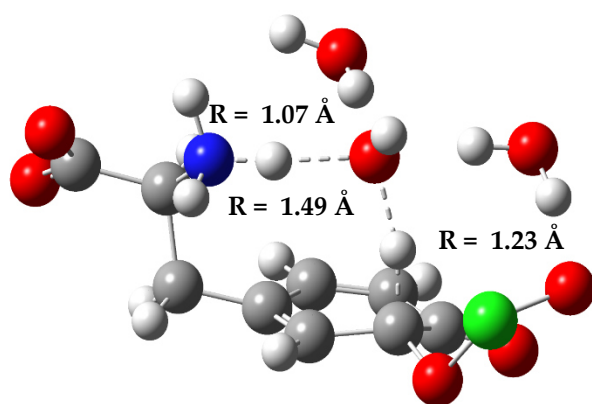
Podemos observar en la figura 7.10, que debido a la presencia del hidróxido, uno de los átomos de hidrógeno del nitrógeno se aleja considerablemente del mismo a una distancia de 1.61 Å. Dado que no hay barrera de activación, el proceso es controlado por difusión, con una constante de velocidad calculada de:  $8.00 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$ .



$$\Delta G_{TS} = 0.00 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -95.43 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 8.00 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$$

Figura 7.11 Desprotonación del aducto Tyr-OClO asistido por una molécula de agua solvatando el anión hidróxido

Es notorio que la presencia de la molécula de agua solvatando el anión hidróxido modifica los parámetros geométricos del estado de transición como puede observarse en las distancias señaladas en la figura 7.11. El alejamiento del átomo de hidrógeno del nitrógeno es menor al encontrado en el estado de transición de la figura 7.10 siendo para la figura 7.11 igual a: 1.11 Å. Así mismo, la distancia C-H y O-H disminuye comparativamente, debido a la presencia de la molécula de agua. Al igual que en el estado de transición de la figura 7.10, no hay una barrera de activación, sugiriendo que esta reacción es controlada por difusión.



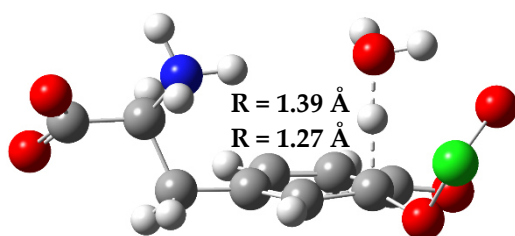
$$\Delta G_{TS} = 0.00 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -92.18 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 8.00 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$$



Figura 7.12 Desprotonación del aducto Tyr-OCIO asistido por dos moléculas de agua solvatando el anión hidróxido

Podemos observar que los valores de las distancias entre la figura 7.11 y la figura 7.12, que el cambio es menor en comparación a la figura 7.11 y la figura 7.13. Puede notarse que el alejamiento del hidrógeno del nitrógeno posee un valor de: 1.07 Å, mostrando otra disminución en la distancia, lo cual sugiere que la presencia de las aguas solvatadas modifica la fuerte interacción que presentaba el hidróxido cuando no se encontraba solvatado.

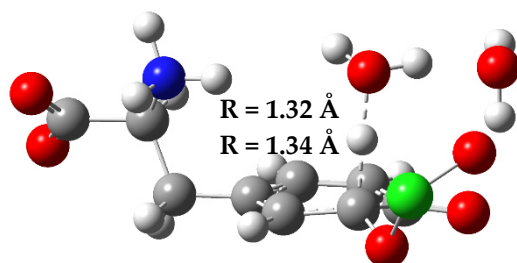
7.2.3.2 Estado de transición de la desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través de agua  
La desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través del agua, se estudió de 4 formas, donde se fue añadiendo una molécula de agua a la vez hasta alcanzar tres moléculas de agua solvatando a el agua que realizará la abstracción del hidrógeno en la posición 5. Los estados de transición encontrados se presentan en las siguientes figuras 7.14-7.17:



$$\Delta G_{TS} = 13.22 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -49.43 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 1.01 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$$

Figura 7.14 Desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través de una molécula de agua. Podemos notar en el estado de transición de la figura 7.14, que la distancia entre C-H en la posición 5 es de: 1.27 Å y la distancia entre O-H es de 1.39 Å. La reacción HT es exergónica, donde la constante de velocidad calculada es de:  $1.01 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$ . Esta

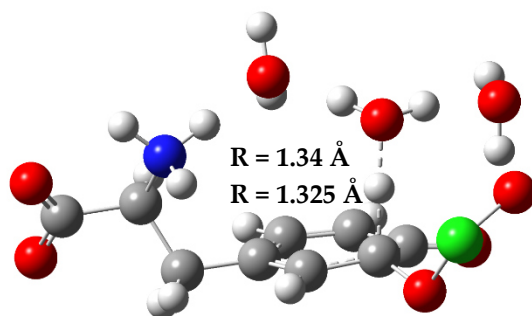
constante de velocidad es menor a la encontrada para la reacción HT entre el anión hidróxido y el aducto Tyr-OCIO.



$$\Delta G_{TS} = 12.88 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -58.98 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 2.80 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$$

Figura 7.15 Desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través de una molécula de agua, la cual está solvatada por otra molécula de agua.

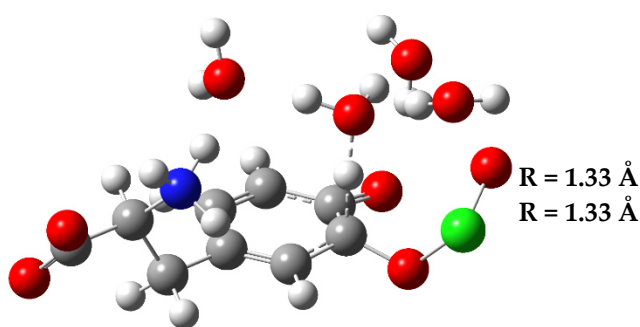
Podemos observar que el efecto de la molécula de agua que solvata al agua que está llevando a cabo la desprotonación, es aumentar la distancia entre C-H y disminuir la distancia entre O-H como puede verse en la figura 5 (1.34 Å y 1.32 Å, respectivamente). La constante de velocidad tiene ligeramente incremento con respecto a la constante para el estado de transición de la figura 7.14.



$$\Delta G_{TS} = 9.37 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -62.22 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 8.41 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$$

Figura 7.16 Desprotonación del aducto Tyr-OCIO a través de una molécula de agua, la cual está solvatada por dos moléculas de agua.

Es notorio que existe un aumento en la constante de velocidad en casi dos órdenes de reacción con respecto a los estados de transición para una molécula de agua y para la molécula de agua asistida por otra molécula de agua, lo cual sugiere que dos moléculas de agua estabilizan el estado de transición para la reacción HT entre el agua y el aducto Tyr-OCLO. Las distancias entre C-H y O-H involucradas en el estado de transición, tienen un ligero aumento y una ligera disminución con respecto al estado de transición presentado en la figura 7.15.



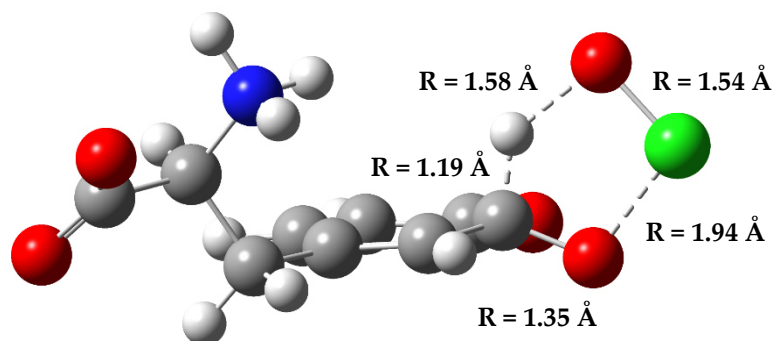
$$\Delta G_{TS} = 10.22 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -63.40 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 2.22 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$$

Figura 7.17 Desprotonación del aducto Tyr-OCLO a través de una molécula de agua, la cual está solvatada por tres moléculas de agua.

Las distancias entre C-H y O-H en el estado de transición llegan a valores similares, al haber 3 moléculas de agua solvatando al agua que está realizando directamente la abstracción del átomo de hidrógeno de la posición 5. La constante de velocidad disminuye, respecto a la constante de velocidad de:  $8.41 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$  anteriormente mostrada, lo cual podría deberse a la estabilización de los reactivos por la adición de una molécula más de agua. Sin embargo, se mantiene en el mismo orden de reacción  $10^5$ .

### 7.2.3.3 Estado de transición del rearrreglo del aducto Tyr-OCIO

El mecanismo de rearrreglo del aducto Tyr-OCIO, sucedería a través de un ciclo de cinco miembros como lo muestra la figura 8. En dicho ciclo, podemos observar las siguientes distancias entre enlaces en el estado de transición: C-O = 1.35 Å, O-Cl = 1.94 Å, Cl-O = 1.54, O-H = 1.58 Å, e H-C = 1.19 Å (este orden es tomando el ciclo desde abajo y en sentido contrarrelój).



$$\Delta G_{TS} = 4.12 \frac{\text{kcal}}{\text{mol}}, \Delta G_{rx} = -84.17 \frac{\text{kcal}}{\text{mol}}, \quad k = 5.93 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$$

Figura 7.18 Estado de transición del rearrreglo del aducto Tyr-OCIO

La constante de velocidad calculada para el rearrreglo del aducto está en el orden esperado para el límite de difusión:  $5.93 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ .

Todos los estados de transición estudiados en esta sección tienen el producto en común de la dopaquinona, por ello, podemos aseverar que este será el principal producto de oxidación. Analizando las constantes de velocidad, las reacciones más rápidas serían la del rearrreglo del aducto y de la reacción HT entre el hidróxido y el aducto, seguido por la reacción HT entre el agua y el aducto. Sin embargo, como se ha remarcado en otras ocasiones, el pH determinará la proporción en que cada mecanismo aporta a la constante de velocidad que podría observarse.

#### 7.2.4 Ciclación de la dopaquinona

Si el pH es lo suficientemente básico, puede haber una cantidad de la dopaquinona en su forma de zwitterión desprotonada ( $pK_a = 8.71$ ),<sup>236</sup> la disociación ácida del zwitterión de la dopaquinona se representa en el figura 7.19:

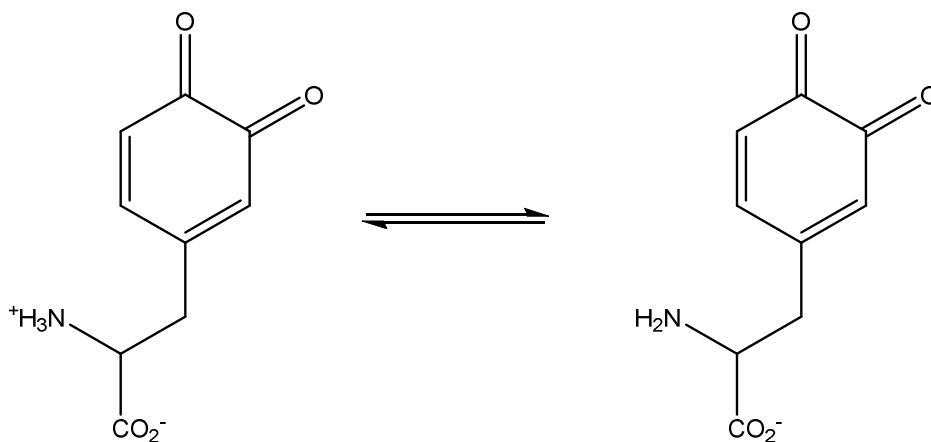


Figura 7.19 Disociación ácida del zwitterión de la dopaquinona (2-amino-3-(3,4-dioxociclohexa-1,5-dien-1-il)propanoato)

La existencia del 2-amino-3-(3,4-dioxociclohexa-1,5-dien-1-il)propanoato es importante, ya que podría llevar a una ciclación con el anillo de seis miembros como muestra el esquema 7.20:

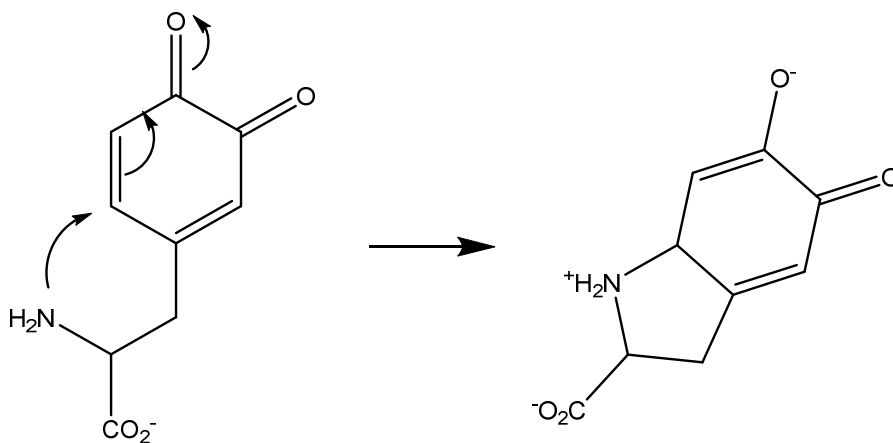
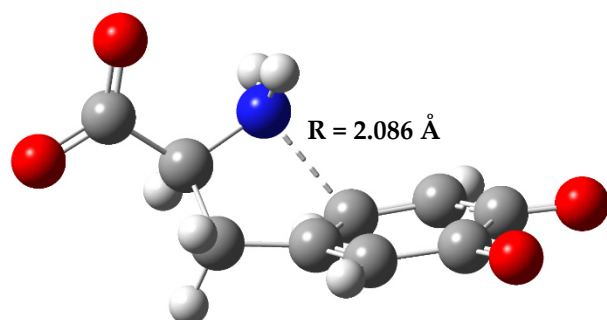


Figura 7.20 Ciclación del 2-amino-3-(3,4-dioxociclohexa-1,5-dien-1-il)propanoato para la formación del 6-oxido-5-oxo-2,3,5,7a-tetrahydro-1H-indol-1-yl-2-carboxilato).

Dicha ciclación fue modelada, obteniéndose el siguiente estado de transición (Figura 9):



$$\Delta G_{TS} = 15.76 \frac{kcal}{mol}, \Delta G_{rx} = -0.44 \frac{kcal}{mol}, \quad k = 17.4 s^{-1}$$

Figura 7.21 Estado de transición del 2-amino-3-(3,4-dioxociclohexa-1,5-dien-1-il)propanoato

La constante de velocidad calculada para la ciclación es de:  $17.4 s^{-1}$  y esta reacción es ligeramente exergónica. Este fue el último paso de reacción modelado para la oxidación de tirosina a través de dióxido de cloro.

### 7.3 Oxidación de medicamentos por dióxido de cloro

Un problema usual en el tratamiento de aguas residuales es remover ingredientes farmacéuticos activos<sup>238</sup> (APIs, active pharmaceutical ingredients, por sus siglas en inglés) debido a su alta resistencia a la biodegradación y/o actividad biológica limitada. El uso extensivo de medicamentos, y por ende, su liberación de trazas de los mismos en las aguas residuales podría conducir a contaminación de la superficie y de las aguas subterráneas comprometiendo los sistemas acuáticos y el medio ambiente<sup>239</sup>.

Para resolver esta problemática, Hey y colaboradores<sup>240</sup> trataron los afluentes de aguas residuales de dos diferentes plantas de tratamiento en Suecia con dióxido de cloro para degradar 56 APIs seleccionados. La elección de dióxido de cloro como oxidante está basada en su aplicabilidad en el tratamiento de aguas, así como su éxito en la oxidación de: diclofenaco<sup>241</sup>, estrógenos esteroideos<sup>242</sup> y algunos antibióticos<sup>243</sup>. Estos estudios tuvieron como meta conocer la dosis de dióxido de cloro para oxidar los distintos APIs con base en el porcentaje de oxidación de los mismos. Además, Hey y colaboradores, con base en las dosis encontradas clasificaron los APIs en: fácilmente oxidables, moderadamente oxidables, poco oxidables y no oxidables.

Nos dimos a la tarea de calcular las barreras SET de 54 APIs de la investigación de Hey y colaboradores, ya que como se ha dicho anteriormente, la principal vía de reacción de  $\text{ClO}_2\bullet$  son las reacciones de transferencia de electrón. Los diferentes APIs estudiados se encuentran enlistados en la tabla 7.6 con sus respectivos nombres comunes y nombres IUPAC:

Tabla 7.6 Listado de medicamentos estudiados para su oxidación con dióxido de cloro

Nombre común medicamento	Nombre IUPAC medicamento
Ciprofloxacino	Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-quinolin-3-carboxílico
Clindamicina	(2S,4R)-N-((1R)-2-cloro-1-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)-tetrahydro-2H-piran-2-il)propil)-1-metil-4-propilpirrolidin-2-carboxamida
Diclofenaco	Ácido 2-(2-[(2,6-diclorofenyl)amino]fenil)acético
Dipiridamol	2-({6-[bis(2-hidroxietil)amino]-4,8-bis(piperidin-1-il)-[1,3]diazino[5,4-d]pirimidin-2-il}(2-hidroxietil)amino)etan-1-ol
Estriol	16alfa,17beta)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,16,17-triol
Estrona	3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona
Etinilestradiol	17-etinil-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a] fenantreno-3,17-diol
Naloxona	<i>17-alil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona</i>
Prometazina	N, N-dimetil-1-fenotiazin-10-ilpropan-2-amina
Repaglinida	Ácido (S)-(+)-2-etoxi-4-[2-(3-metil-1-[2-(piperidin-1-il)fenil]butilamino)-2-oxoetil] benzoico
Alfuzosina	N-[3-[(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-metilamino]propil]oxolano-2-carboxamida



Biperideno	1- (5-biciclo [2.2.1] hept-2-enil)-1-fenil-3-piperidin-1-ilpropan-1-ol
Cilazapril	Ácido 4-(4 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-7-[[ <i>(2S)</i> -1-etoxi-1-oxo-4-fenilbutan-2-il]amino]-6-oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropiridazino[1,2- <i>a</i> ]diazepina-4-carboxílico
Codeína	(5 <i>α</i> ,6 <i>α</i> )-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol
Dicloverina	2- (dietilamino) etil 1-ciclohexilciclohexano-1-carboxilato
Diltiazem	cis-(+)-[2-(2-dimetilaminoetil)-5-(4-metoxifenil)-3-oxo-6-tia-2-azabicyclo[5.4.0]undeca-7,9,11-trien-4-il]etanoato
Difenhidramina	2-difenilmetoxi- <i>N,N</i> -dimetil-etanamina
Fexofenadina	Ácido (RS)-2-[4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidil]butil]fenil]-2-metil-propanoico
Hidroxicina	(RS)-2-[2-[4-[(4-clorofenil)-fenil-etil]piperazin-1-il]etoxi]etanol
Mianserina	5-metil-2,5-diazatetraciclo [13.4.0.02,7.08,13]nonadeca-1 (19), 8,10,12,15,17-hexaeno
Mirtazapina	(RS)-1,2,3,4,10,14 <i>b</i> -hexahidro-2-metilpirazino[2,1- <i>a</i> ]pirido[2,3- <i>c</i> ][2]benzazepina
Orfenadrina	<i>N,N</i> -dimetil-2-[(2-metilfenil)-fenilmetoxi]etanoamina
Paroxetina	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina

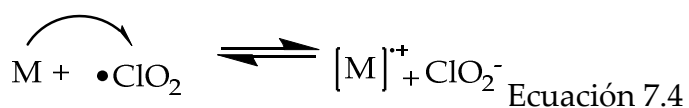
Risperidona	(3-[2-[4-(6-fluoro-7-benzisoxazol-3-il)-1-piperidiny]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ona)
Sotalol	(RS)-N-{4-[1-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)etil]fenil}metanesulfonamida
Sulfametoxazol	4-amino-N-(5-metilisoxazol-3-il)-bencenosulfonamida
Tramadol	(1R,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol
Trihexilfenidilo	1-ciclohexil-1-fenil-3-piperidin-1-ilpropan-1-ol
Venlafaxina	(RS)-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol
Zolpidem	N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo(1,2-a)piridin-3-acetamida
Amitriptilina	3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina
Citalopram	(RS)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo
Ciproheptadina	4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-metilpiperidin clorhidrato
Eprosartan	Ácido benzoico-4-[[2-butil-5-[(E)-2-carboxi-3-tiofen-2-ilprop-1-enil]imidazol-1-il]methyl]
Memantina	3,5-dimetiladamantano-1-amina
Pizotifeno	4-(9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)-1-metilpiperidina

Trimetoprima	5-(trimetoxibenzil)pirimidin-2,4-diamina
Alprozolam	8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina
Beclometasona	(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-cloro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantreno-3-ona
Bezafibrato	Ácido 2-[4-[2-[(4-clorobenzoil)amino]etil]fenoxi]-2-metilpropanoico.
Bisoprolol	(RS)-1-{4-[(2-isopropoxietoxi)metil]fenoxi}-3-(isopropilamino)propan-2-ol
Budenósida	(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,11aR,12aS,12bS)-10-etil-7-hidroxi-8b-(2-hidroxiacetil)-6a,8a-dimetil-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-dodecahidro-4H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-4-ona
Bupropión	(RS)-3-cloro-N-tert-butil-β-keto-anfetamina
Carbamazepina	5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida
Clonazepam	5-(2-)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona
Desloratadina	8-cloro -6,11-dihidro-11-(4-piperdinilideno)- 5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin

Finasterida	N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-aza-5a-androst-1-en-17β-carboxamida
Flutamida	2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-propanamida
Fluconazol	2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol
Fluoxetina	(RS)-N-Metil-3-fenil-3-(4-trifluorometilfenoxi)propilamina
Irbesartan	2-butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil) benzil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona
Maprotilina	metil(3-{tetraciclo[6.6.2.0 <sup>2</sup> ,7.0 <sup>9</sup> ,1 <sup>4</sup> ]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-1-il}propil)amina
Metoprolol	(RS)-1-(isopropilamino)-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]propan-2-ol
Telmisartán	Ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil]benzoico

### 7.3.1 Reacciones SET de los APIs con ClO<sub>2</sub><sup>•</sup>

El esquema de la reacción SET entre medicamentos y dióxido de cloro es el siguiente:

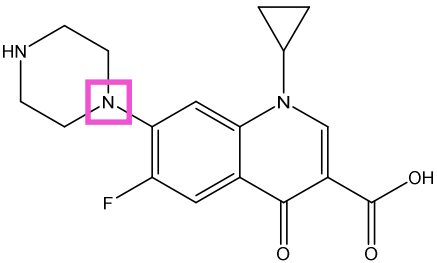
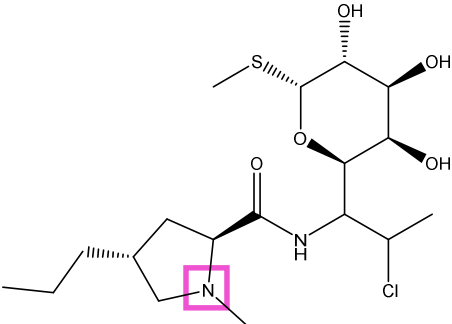
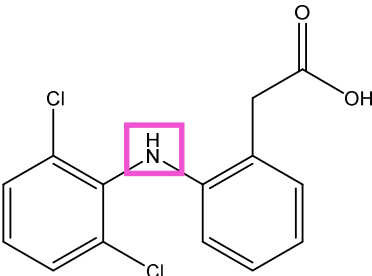


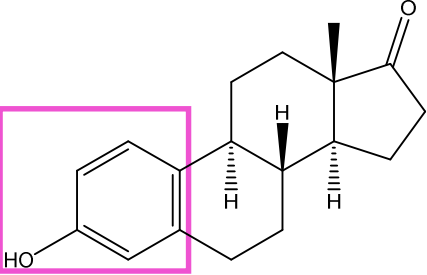
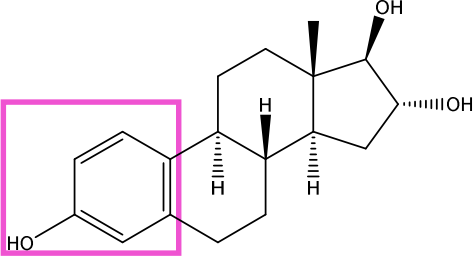
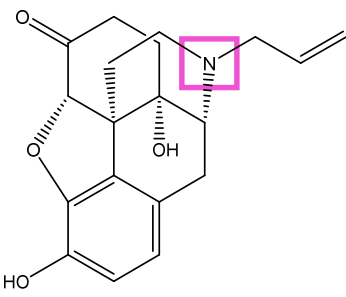
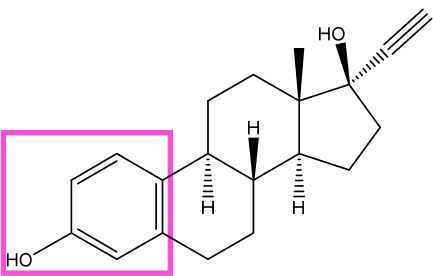
Donde: M es el medicamento

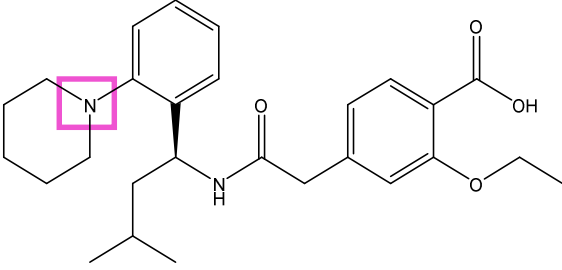
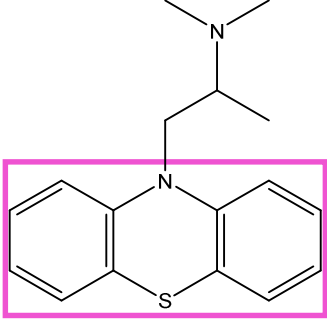
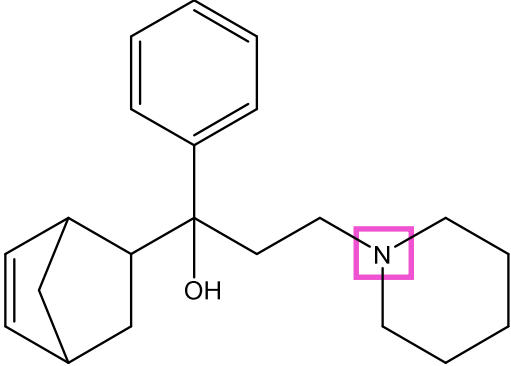
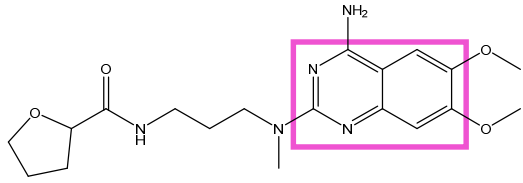
Esquema 1. Reacción entre medicamentos y dióxido de cloro

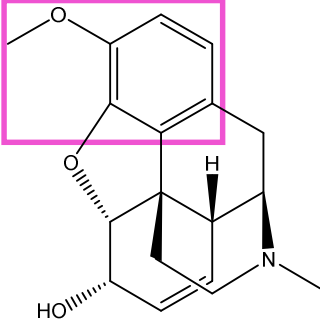
Con fines comparativos, agregamos las barreras de activación SET y de reacción, así como las reacciones con los radicales libres:  $\bullet\text{OH}$  y  $\bullet\text{OOH}$ . En la tabla 7.7 pueden observarse enmarcadas en fucsia, las zonas reactivas de cada medicamento con base en sus densidades de espín, así como los valores específicos para algunos de ellos.

Tabla 7.7 Energías libres de activación SET de los distintos radicales libres ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol), energías libres de reacción ( $\Delta G_{rx}$ , kcal/mol) y densidades de espín.

<p>Medicamento</p> <p><math>\Delta G_{SET\bullet OH}^\ddagger = Valor</math> <math>\Delta G_{rx} = Valor</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\bullet ClO_2}^\ddagger = Valor</math> <math>\Delta G_{rx} = Valor</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\bullet OOH}^\ddagger = Valor</math> <math>\Delta G_{rx} = Valor</math></p> <p>Densidad de espín: <b>Valor</b></p> <p>Actividad del medicamento</p>	<p>Ciprofloxacino</p>  <p><u>Antibiótico</u></p> <p><math>\Delta G_{SET\bullet OH}^\ddagger = 1.76</math> <math>\Delta G_{rx} = -20.03</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\bullet ClO_2}^\ddagger = 4.44</math> <math>\Delta G_{rx} = -8.23</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\bullet OOH}^\ddagger = 14.64</math> <math>\Delta G_{rx} = 5.82</math></p> <p>Densidad de espín: <b>N=(0.332)</b></p>
<p>Clindamicina</p> 	<p>Diclofenaco</p> 

<p><u>Antibiótico</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 6.49 \Delta G_{rx} = -11.20$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 10.75 \Delta G_{rx} = 0.60$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 22.24 \Delta G_{rx} = 14.65$ <p>Densidad de espín: <b>N = (0.626)</b></p>	<p><u>Antiinflamatorio</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 1.67 \Delta G_{rx} = -14.55$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 4.82 \Delta G_{rx} = -2.75$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 16.10 \Delta G_{rx} = 11.29$ <p>Densidad de espín: <b>Anilina</b> <b>N = (0.384)</b></p>
<p><u>Estrona</u></p>  <p><u>Hormona</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 4.69 \Delta G_{rx} = -1.21$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 11.24 \Delta G_{rx} = 10.59$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 25.00 \Delta G_{rx} = 24.66$ <p>Densidad de espín: <b>Anillo (fenol)</b></p>	<p><u>Estriol</u></p>  <p><u>Hormona</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 4.59 \Delta G_{rx} = -1.47$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 11.04 \Delta G_{rx} = 10.33$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 24.77 \Delta G_{rx} = 24.37$ <p>Densidad de espín: <b>Anillo (fenol)</b></p>
<p><u>Naloxona</u></p>  <p><u>Antagonista narcótico</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 1.93 \Delta G_{rx} = -11.98$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 5.50 \Delta G_{rx} = -0.18$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 17.36 \Delta G_{rx} = 13.86$	<p><u>Etinil estradiol</u></p>  <p><u>Hormona</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 4.67 \Delta G_{rx} = -1.18$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 11.24 \Delta G_{rx} = 10.62$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 25.01 \Delta G_{rx} = 24.66$

Densidad de espín: <b>N = (0.661)</b>	Densidad de espín: <b>Anillo (fenol)</b>
<p>Repaglinida</p>  <p><u>Antidiabético</u></p> <p><math>\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 4.40 \Delta G_{rx} = -8.00</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 8.97 \Delta G_{rx} = 3.81</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 26.28 \Delta G_{rx} = 17.85</math></p> <p>Densidad de espín: <b>N = (0.633)</b></p>	<p>Prometazina</p>  <p><u>Antihistamínico</u></p> <p><math>\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 0.02 \Delta G_{rx} = -21.50</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 0.68 \Delta G_{rx} = -9.69</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 9.93 \Delta G_{rx} = 4.35</math></p> <p>Densidad de espín: <b>S = (0.258), N = (0.235)</b></p>
<p>Biperideno</p>  <p><u>Antiparkinson</u></p> <p><math>\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 2.90 \Delta G_{rx} = -13.11</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 6.54 \Delta G_{rx} = -1.30</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 18.01 \Delta G_{rx} = 12.74</math></p> <p>Densidad de espín: <b>N = (0.620)</b></p>	<p>Alfuzosina</p>  <p><u>Bloqueador <math>\alpha</math></u></p> <p><math>\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 0.73 \Delta G_{rx} = -13.83</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 3.55 \Delta G_{rx} = -2.02</math>  <math>\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 15.15 \Delta G_{rx} = 12.02</math></p> <p>Densidad de espín: <b>Anillo (Quinazolina)</b></p>
Codeína	Cilazapril



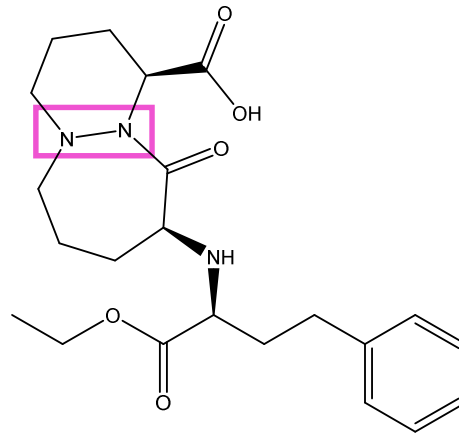
Analgésico narcótico

$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 3.87 \quad \Delta G_{rx} = -3.48$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 9.64 \quad \Delta G_{rx} = 8.32$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 23.11 \quad \Delta G_{rx} = 22.36$$

Densidad de espín: **Anillo (-OCH<sub>3</sub>)**



Inhibidor ACE

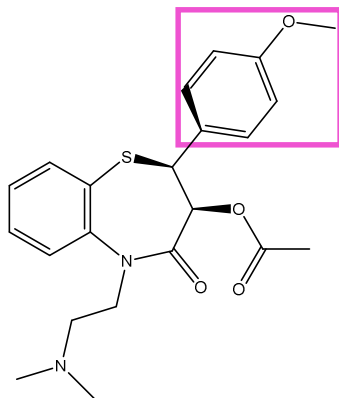
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 0.94 \quad \Delta G_{rx} = -24.21$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 3.00 \quad \Delta G_{rx} = -12.41$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 12.35 \quad \Delta G_{rx} = 1.63$$

Densidad de espín: N = **(0.450)**, N = **(0.234)**

Diltiazem



Bloqueador canal de calcio

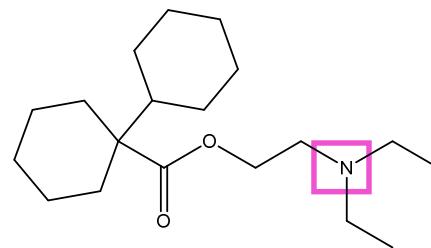
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 9.56 \quad \Delta G_{rx} = 4.02$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 16.79 \quad \Delta G_{rx} = 15.83$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 30.50 \quad \Delta G_{rx} = 29.87$$

Densidad de espín: **Anillo (-OCH<sub>3</sub>)**

Dicloverina



Antimuscarínico

$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 1.86 \quad \Delta G_{rx} = -13.51$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 5.21 \quad \Delta G_{rx} = -1.71$$

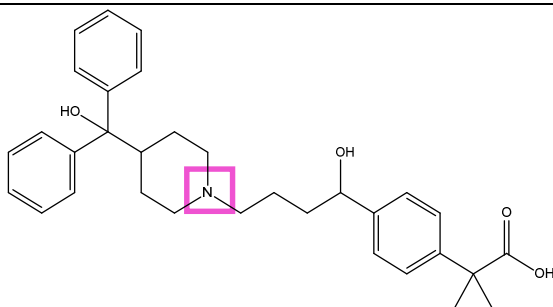
$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 16.71 \quad \Delta G_{rx} = 12.33$$

Densidad de espín: N = **(0.645)**

Fexofenadina

Difenhidramina





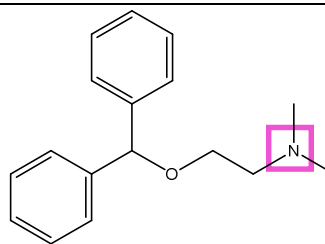
Antihistamínico

$$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 3.14 \quad \Delta G_{rx} = -11.32$$

$$\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 7.06 \quad \Delta G_{rx} = 0.48$$

$$\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 18.87 \quad \Delta G_{rx} = 14.52$$

Densidad de espín: **N=(0.677)**



Antihistamínico

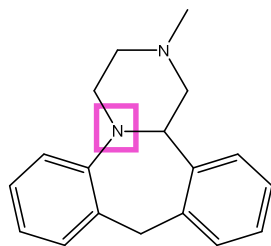
$$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 3.77 \quad \Delta G_{rx} = -11.63$$

$$\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 7.73 \quad \Delta G_{rx} = 0.17$$

$$\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 19.40 \quad \Delta G_{rx} = 14.21$$

Densidad de espín: **N=(0.683)**

Mianserina



Antidepresivo

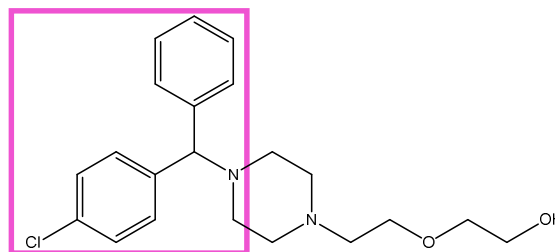
$$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 2.14 \quad \Delta G_{rx} = -13.07$$

$$\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 5.62 \quad \Delta G_{rx} = -1.27$$

$$\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 17.19 \quad \Delta G_{rx} = 12.78$$

Densidad de espín: **N=(0.391)**

Hidroxicina



Antihistamínico

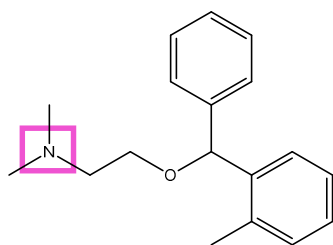
$$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 14.54 \quad \Delta G_{rx} = 13.35$$

$$\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 25.44 \quad \Delta G_{rx} = 25.15$$

$$\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 39.36 \quad \Delta G_{rx} = 39.19$$

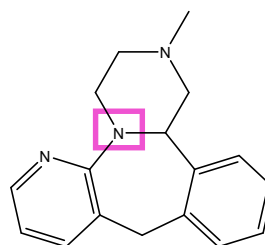
Densidad de espín: **Anillos**

Orfenadrina

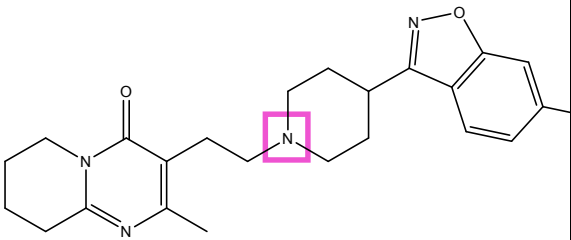
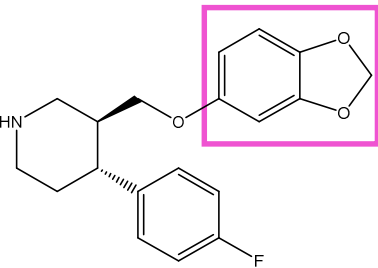
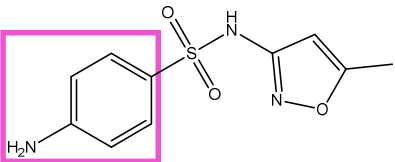
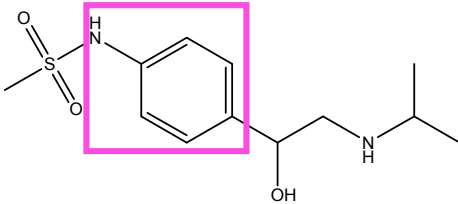


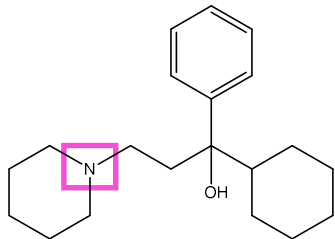
Antimuscarínicos

Mirtazapina



Antidepresivo

$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 3.84 \Delta G_{rx} = -10.76$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 7.92 \Delta G_{rx} = 1.05$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 19.76 \Delta G_{rx} = 15.09$ Densidad de espín: <b>N=(0.649)</b>	$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 3.58 \Delta G_{rx} = -8.59$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 7.99 \Delta G_{rx} = 3.21$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 20.32 \Delta G_{rx} = 17.25$ Densidad de espín: <b>N=(0.379)</b>
<p>Risperidona</p>  <p><u>Antipsicótico</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 2.27 \Delta G_{rx} = -12.44$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 5.86 \Delta G_{rx} = -0.64$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 17.55 \Delta G_{rx} = 18.96$ Densidad de espín: <b>N=(0.621)</b>	<p>Paroxetina</p>  <p><u>Antidepresivo</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 2.10 \Delta G_{rx} = -9.10$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 6.24 \Delta G_{rx} = 2.70$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 18.79 \Delta G_{rx} = 16.74$ Densidad de espín: <b>Benzodioxol</b>
<p>Sulfametoxazol</p>  <p><u>Antibiótico</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 6.45 \Delta G_{rx} = 2.33$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 14.26 \Delta G_{rx} = 14.14$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 28.25 \Delta G_{rx} = 28.18$ Densidad de espín: <b>Anillo</b>	<p>Sotalol</p>  <p><u>Bloqueador <math>\beta</math></u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 10.69 \Delta G_{rx} = 6.19$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 18.51 \Delta G_{rx} = 17.99$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 32.37 \Delta G_{rx} = 32.03$ Densidad de espín: <b>Anillo</b>
<p>Trihexilfenidilo</p>	<p>Tramadol</p>



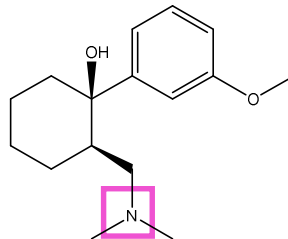
Antiparkinson

$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 2.83 \Delta G_{rx} - 13.31$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 6.43 \Delta G_{rx} = -1.51$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 17.87 \Delta G_{rx} = 12.54$$

Densidad de espín: **N=(0.625)**



Narcótico analgésico

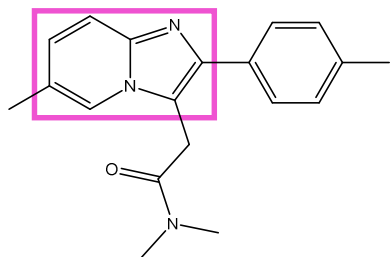
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 4.39 \Delta G_{rx} - 15.59$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 8.02 \Delta G_{rx} = -3.79$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 18.96 \Delta G_{rx} = 10.25$$

Densidad de espín: **N=(0.650)**

Zolpidem



Sedativo hipnótico

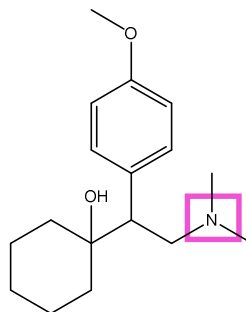
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 2.20 \Delta G_{rx} - 7.24$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 6.80 \Delta G_{rx} = 4.57$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 19.84 \Delta G_{rx} = 18.60$$

Densidad de espín: **imidazo[1,2-a]piridina**

Venlafaxina



Antidepresivo

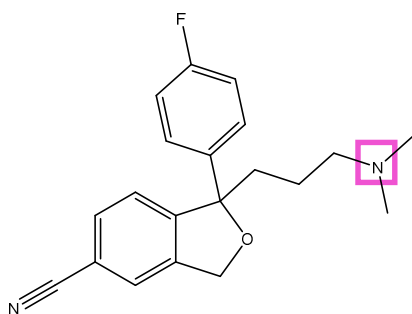
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 2.65 \Delta G_{rx} - 15.60$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 5.97 \Delta G_{rx} = -3.80$$

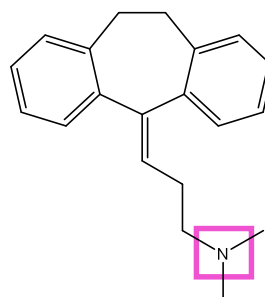
$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 16.97 \Delta G_{rx} = 10.24$$

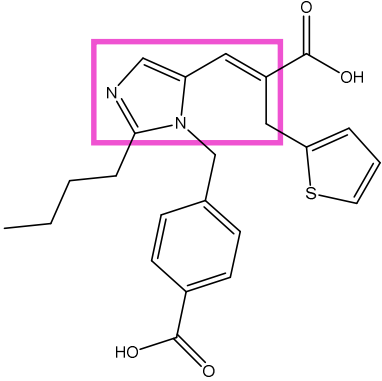
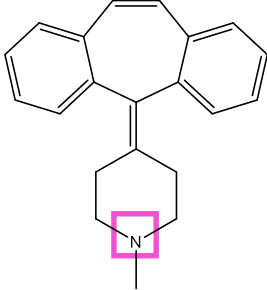
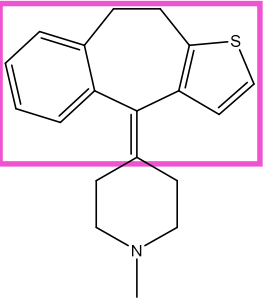
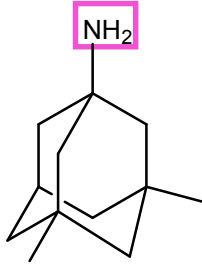
Densidad de espín: **N=(0.648)**

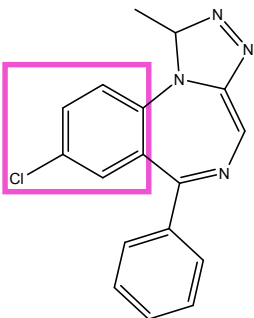
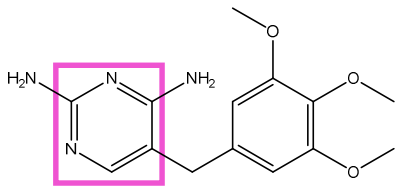
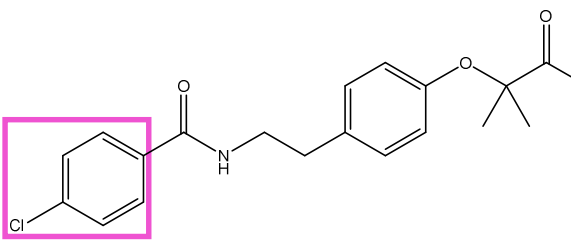
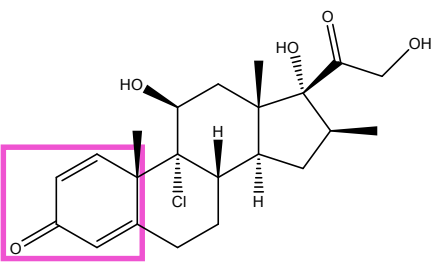
Citalopram

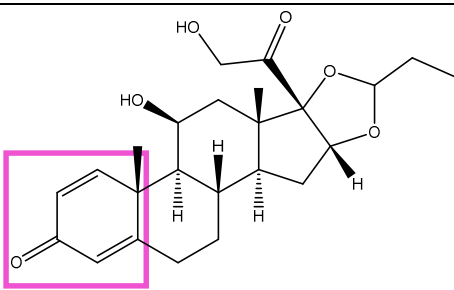


Amitriptilina



<p><u>Antidepresivo</u></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 2.84 \Delta G_{rx} = -13.28</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 6.45 \Delta G_{rx} = -1.48</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 17.89 \Delta G_{rx} = 12.56</math></p> <p>Densidad de espín: <b>N=(0.677)</b></p>	<p><u>Antidepresivo</u></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 3.01 \Delta G_{rx} = -14.35</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 6.52 \Delta G_{rx} = -2.55</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 17.74 \Delta G_{rx} = 11.49</math></p> <p>Densidad de espín: <b>N=(0.649)</b></p>
<p>Eprosartan</p>  <p><u>Inhibidor de los receptores de la angiotensina II</u></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 1.79 \Delta G_{rx} = -9.33</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 5.82 \Delta G_{rx} = 2.47</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 18.40 \Delta G_{rx} = 16.52</math></p> <p>Densidad de espín: <b>Imidazol</b></p>	<p>Ciproheptadina</p>  <p><u>Antihistamínico</u></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 3.33 \Delta G_{rx} = -11.99</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 7.18 \Delta G_{rx} = -0.19</math></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 18.83 \Delta G_{rx} = 13.86</math></p> <p>Densidad de espín: <b>N=(0.650)</b></p>
<p>Pizotifeno</p>  <p><u>Antagonista de la serotonina</u></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 4.99 \Delta G_{rx} = -0.80</math></p>	<p>Memantina</p>  <p><u>Antagonista no competitivo del receptor NMDA</u></p> <p><math>\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 8.38 \Delta G_{rx} = 0.24</math></p>

$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^\ddagger = 11.64 \Delta G_{rx} = 11.00$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^\ddagger = 25.40 \Delta G_{rx} = 25.05$ Densidad de espín: <b>Sistema conjugado</b>	$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^\ddagger = 14.57 \Delta G_{rx} = 12.04$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^\ddagger = 27.80 \Delta G_{rx} = 26.09$ Densidad de espín: <b>N=(0.666)</b>
<p>Alprozolam</p>  <p><u>Ansicolítico</u></p> $\Delta G_{SET \cdot OH}^\ddagger = 23.13 \Delta G_{rx} = 23.09$ $\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^\ddagger = 38.28 \Delta G_{rx} = 34.89$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^\ddagger = 51.36 \Delta G_{rx} = 48.93$ Densidad de espín: <b>Anillo (-Cl)</b>	<p>Trimetoprima</p>  <p><u>Antibiótico</u></p> $\Delta G_{SET \cdot OH}^\ddagger = 4.44 \Delta G_{rx} = -2.85$ $\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^\ddagger = 10.34 \Delta G_{rx} = 8.95$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^\ddagger = 23.80 \Delta G_{rx} = 23.00$ Densidad de espín: <b>Pyrimidina</b>
<p>Bezafibrato</p>  <p><u>Antilipémico (regulador lípidos)</u></p> $\Delta G_{SET \cdot OH}^\ddagger = 25.10 \Delta G_{rx} = 24.84$ $\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^\ddagger = 42.85 \Delta G_{rx} = 36.64$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^\ddagger = 54.03 \Delta G_{rx} = 50.68$ Densidad de espín: <b>Anillo (-Cl)</b>	<p>Beclometasona</p>  <p><u>Esteroides sintéticos</u></p> $\Delta G_{SET \cdot OH}^\ddagger = 23.13 \Delta G_{rx} = 23.09$ $\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^\ddagger = 38.28 \Delta G_{rx} = 34.89$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^\ddagger = 51.36 \Delta G_{rx} = 48.93$ Densidad de espín: <b>Ciclohexadienona</b>
<p>Budenósida</p>	<p>Bisoprolol</p>



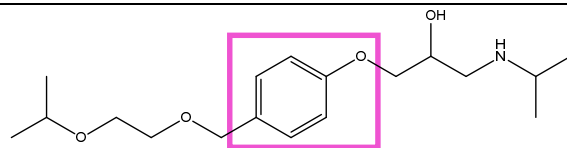
Esteroides sintético

$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 21.77 \quad \Delta G_{rx} = 20.80$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 32.79 \quad \Delta G_{rx} = 32.60$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 46.77 \quad \Delta G_{rx} = 46.65$$

Densidad de espín: **Ciclohexadienona**



Bloqueador  $\beta$  cardioselectivo

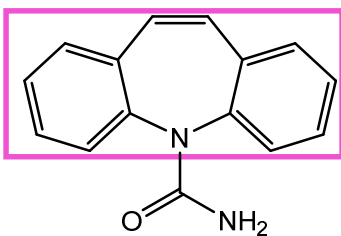
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 10.13 \quad \Delta G_{rx} = 3.09$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 16.84 \quad \Delta G_{rx} = 14.89$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 30.27 \quad \Delta G_{rx} = 28.93$$

Densidad de espín: **Anillo (-OR, -R)**

Carbamazepina



Antiepiléptico

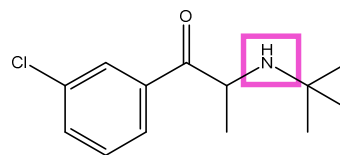
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 7.83 \quad \Delta G_{rx} = 4.00$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 15.92 \quad \Delta G_{rx} = 15.80$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 29.91 \quad \Delta G_{rx} = 29.85$$

Densidad de espín: **Anillos**

Bupropión



Antidepresivo

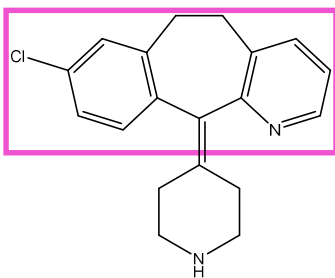
$$\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 6.25 \quad \Delta G_{rx} = -3.24$$

$$\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 11.78 \quad \Delta G_{rx} = 8.56$$

$$\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 24.73 \quad \Delta G_{rx} = 22.60$$

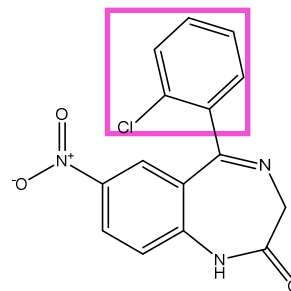
Densidad de espín: **N = (0.697)**

Desloratadina

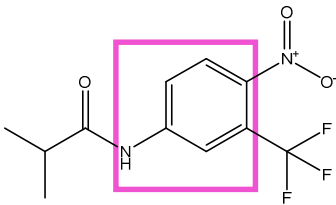
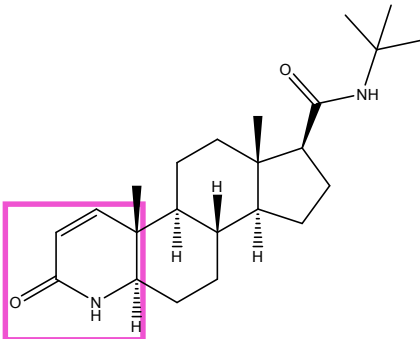
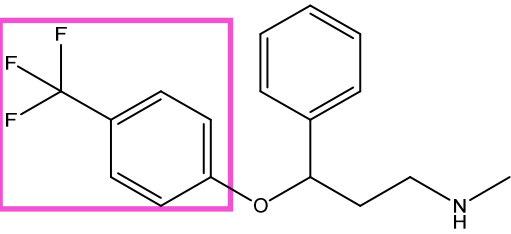
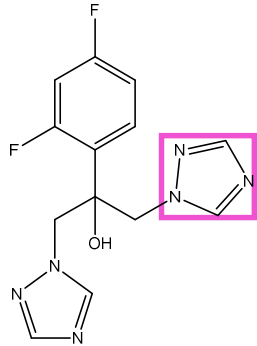


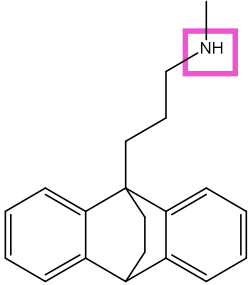
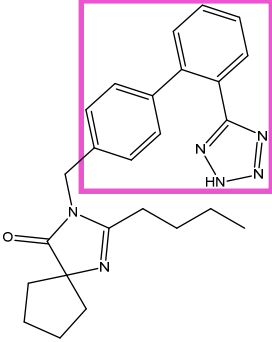
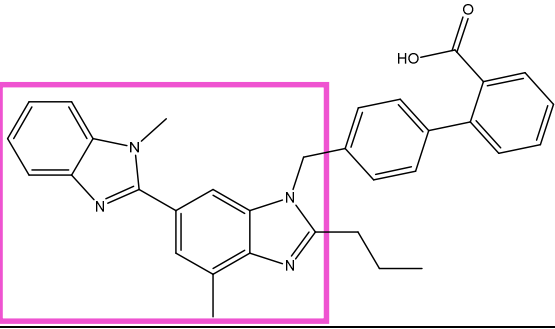
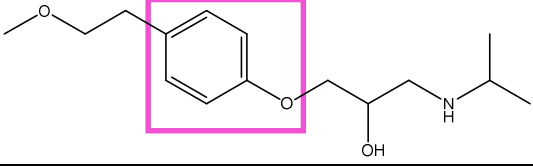
Antihistaminico

Clonazepam

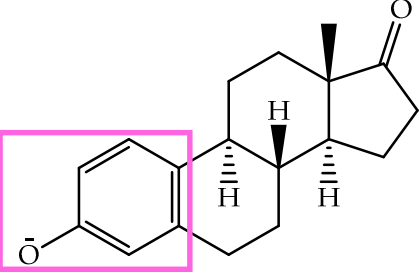
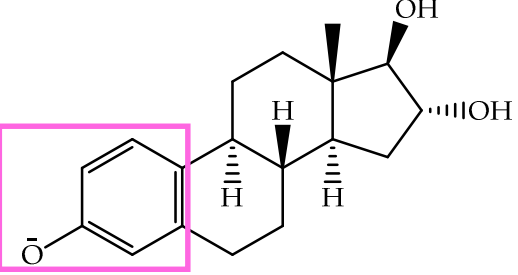
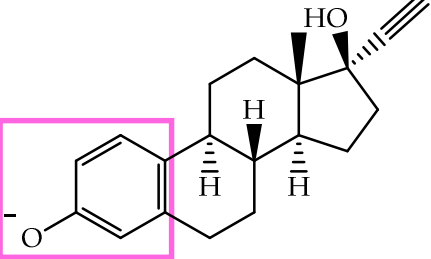


Antiparkinson

$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 7.81 \Delta G_{rx} = 3.51$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 15.57 \Delta G_{rx} = 15.32$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 29.51 \Delta G_{rx} = 29.36$ Densidad de espín: <b>Anillos</b>	$\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 23.23 \Delta G_{rx} = 23.16$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 39.65 \Delta G_{rx} = 34.96$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 51.58 \Delta G_{rx} = 49.01$ Densidad de espín: <b>Anillo (-Cl)</b>
<p>Flutamida</p>  <p><u>Antiandrógeno</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 19.29 \Delta G_{rx} = 19.19$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 33.15 \Delta G_{rx} = 31.00$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 46.26 \Delta G_{rx} = 45.04$ Densidad de espín: <b>Anillo (-NH-C(O)R)</b>	<p>Finasterida</p>  <p><u>Antiandrógeno</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 20.05 \Delta G_{rx} = 19.86$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 33.23 \Delta G_{rx} = 31.66$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 46.63 \Delta G_{rx} = 45.70$ Densidad de espín: <b>N = (0.558)</b>
<p>Fluoxetina</p>  <p><u>Antidepresivo</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 13.85 \Delta G_{rx} = 13.31$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 26.39 \Delta G_{rx} = 25.11$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 39.84 \Delta G_{rx} = 39.16$ Densidad de espín: <b>Anillo (-CF<sub>3</sub>, -OR)</b>	<p>Fluconazol</p>  <p><u>Antifúngico</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 28.27 \Delta G_{rx} = 28.81$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 44.27 \Delta G_{rx} = 40.61$

	$\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 56.90$ $\Delta G_{rx} = 54.66$ Densidad de espín: <b>Triazol</b>
<p>Maprotilina</p>  <p><u>Antidepressivo</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 4.95$ $\Delta G_{rx} = -7.71$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 9.59$ $\Delta G_{rx} = 4.09$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 21.87$ $\Delta G_{rx} = 18.14$ Densidad de espín: <b>N = (0.700)</b>	<p>Irbesartán</p>  <p><u>Antagonista del receptor angiotensina II</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 7.97$ $\Delta G_{rx} = 3.81$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 15.84$ $\Delta G_{rx} = 15.61$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 29.79$ $\Delta G_{rx} = 29.66$ Densidad de espín: <b>Tetrazol</b>
<p>Telmisartán</p>  <p><u>Antihipertensivo</u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 4.95$ $\Delta G_{rx} = -1.07$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 11.47$ $\Delta G_{rx} = 10.73$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 25.19$ $\Delta G_{rx} = 24.77$ Densidad de espín: <b>Benzo[d]imidazol</b>	<p>Metoprolol</p>  <p><u>Bloqueador <math>\beta</math></u></p> $\Delta G_{SET\cdot OH}^{\ddagger} = 5.93$ $\Delta G_{rx} = 1.50$ $\Delta G_{SET\cdot ClO_2}^{\ddagger} = 13.48$ $\Delta G_{rx} = 13.30$ $\Delta G_{SET\cdot OOH}^{\ddagger} = 27.45$ $\Delta G_{rx} = 27.34$ Densidad de espín: <b>Anillo (-R, -OR)</b>



<p>Anión estrona</p>  <p><u>Hormona</u></p> $\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 1.78 \quad \Delta G_{rx} = -29.67$ $\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 0.20 \quad \Delta G_{rx} = -17.87$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 5.34 \quad \Delta G_{rx} = -3.82$ <p>Densidad de espín: <b>Fenóxido</b></p>	<p>Anión estriol</p>  <p><u>Hormona</u></p> $\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 1.81 \quad \Delta G_{rx} = -30.03$ $\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 0.22 \quad \Delta G_{rx} = -18.23$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 5.24 \quad \Delta G_{rx} = -4.19$ <p>Densidad de espín: <b>Fenóxido</b></p>
<p>Anión etinil estradiol</p>  <p><u>Hormona</u></p> $\Delta G_{SET \cdot OH}^{\ddagger} = 1.80 \quad \Delta G_{rx} = 30.02$ $\Delta G_{SET \cdot ClO_2}^{\ddagger} = 0.22 \quad \Delta G_{rx} = -18.22$ $\Delta G_{SET \cdot OOH}^{\ddagger} = 5.24 \quad \Delta G_{rx} = -4.18$ <p>Densidad de espín: <b>Fenóxido</b></p>	

Los resultados anteriormente mostrados tienen coincidencias de comportamiento con los hallazgos de Hey y colaboradores, como los siguientes:

- Las moléculas ricas en electrones como la prometazina, exhiben una mayor reactividad frente a dióxido de cloro que aquellas deficientes en electrones

como la finasterida. Este hecho está basado en las barreras de activación SET, donde prometazina exhibe una barrera menor a la encontrada con finasterida.

- Además, encontramos que los medicamentos menos reactivos coinciden con aquellos que presentaron la menor oxidación para Hey y colaboradores. Dichos medicamentos son los siguientes: alprazolam, beclometasona, bezafibrato, bisoprolol, budenósida, bupropión, carbamazepina, desloratadina, finasterida, flutamida, fluconazol, fluoxetina, irbesartán, metoprolol y telmisartán. Este hecho es confirmado con las barreras de activación más altas para estos medicamentos comparadas con los demás.

Por lo tanto, de forma general, la descripción de la reactividad de los diferentes APIs a través de reacciones SET soporta los hallazgos encontrados de Hey y colaboradores. Sin embargo, es importante hacer notar ciertas diferencias entre sus resultados y los nuestros:

1. Existen asignaciones de grupos reactivos propuestos (GRP) distintos entre Hey y colaboradores y nuestra investigación, los cuales se resumen en la siguiente tabla (7.8):

Tabla 7.8 Grupos funcionales reactivos propuestos por Hey y colaboradores y en la presente investigación para diversos medicamentos

Medicamento	GRP Hey et. al	GRP presente investigación
Naloxona	Fenol	Amina terciaria
Prometazina	Amina terciaria	Fenotiazina
Alfuzocina	Amina terciaria	Quinazolina

Codeína	Amina terciaria	Anillo (-OCH <sub>3</sub> )
Paroxetina	Amina secundaria	Benzodioxol
Zolpidem	Amina terciaria	Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina

Estos resultados sugieren que para los medicamentos anteriormente descritos, existen grupos que son más reactivos que los propuestos por Hey y colaboradores, los cuales podrían ser candidatos para mejorar la reactividad SET de distintas moléculas, pero se debe aclarar que en el caso de la naloxona, esta diferencia puede ser debida a que sólo se estudió la especie donde la amina está desprotonada. La naloxona presenta una  $pka_1 = 7.84^{244}$  para el grupo amino, y un  $pka_2 = 10.07^{244}$  para el grupo fenol, que a un pH = 6.8, el cual fue usado por Hey y colaboradores, coexisten varias especies que deben ser tomadas en cuenta para obtener la reactividad de la naloxona a dicho pH.

- Hey y colaboradores no mencionan en su trabajo la importancia de los pka de los distintos medicamentos, lo cual es de suma importancia, ya que especies más reactivas pueden estar presentes a un pH determinado. Este es el caso del estriol, la estrona, el etinil estradiol, la naloxona, y la buprenorfina, que poseen el grupo fenol en su estructura, el cual al desprotonarse forma el grupo fenóxido. Este grupo es altamente reactivo para la reacción SET como puede observarse por las barreras de activación que son menores a 0.30 kcal/mol, siendo dichas reacciones controladas por difusión.
- El medicamento maprotilina, el cual exhibe un grupo reactivo de amina secundaria con base en su densidad de espín de su catión radical, es descrito como no oxidable por Hey y colaboradores. Esto llega a ser contradictorio, ya que la memantina, una amina primaria que es menos reactiva, como se mencionó en los antecedentes, es descrita por Hey et. al como poco oxidable. Así

que, nuestra suposición es que la maprotilina es realmente más reactiva que la memantina, hecho que puede verificarse por una barrera de activación menor de la maprotilina comparada con la memantina.

4. Tenemos la sospecha de que la hidroxicina está mal descrita, ya que las barreras de activación SET de las aminas terciarias, las cuales están presentes en la hidroxicina, son menores al grupo reactivo encontrado (sistema conjugado de anillos aromáticos), por lo que esta reacción entre dióxido de cloro e hidroxicina debe ser repetida.

Por otra parte, es relevante decir que nuestra investigación complementa los descubrimientos de Hey y colaboradores como lo son las siguientes observaciones:

- El grupo funcional más frecuente es el de las aminas terciarias para la serie de APIs investigados.
- Los medicamentos descritos como no oxidables, tienen una característica particular al comparar sus energías libres de activación SET y sus energías libres de reacción: a) los valores de dichas energías libres es prácticamente el mismo para dióxido de cloro, el radical hidroxilo y el radical peroxilo;
- b) los medicamentos descritos como poco oxidables: amitriptilina, citalopram, ciproheptadina, eprosartan, memantina, pizotifeno y trimetoprima, presentan energías de reacción mayoritariamente endergónicas, pero sin llegar a igualar a sus barreras de activación SET.
- c) los medicamentos descritos como moderadamente oxidables por Hey y colaboradores: alfuzosina, biperideno, cilazapril, codeína, dicicloverina, diltiazem, difenhidramina, fexofenadina, mianserina, mirtazapina, orfenadrina, risperidona, sotalol, sulfametoxazol, tramadol, trihexilfenidilo, venlafaxina, paroxetina y zolpídem, presentan energías libres de reacción ligeramente endergónicas o exergónicas;

d) los medicamentos descritos como fácilmente oxidables como: ciprofloxacina, diclofenaco, estriol, estrona, etinil, prometazina, naloxona, clindamicina y repaglinida, tienen las barreras de activación SET más pequeñas y todas sus energías libres de reacción son exergónicas.

**Este grupo de observaciones nos indica que las energías libres de activación SET y las energías libres de reacción pueden ser utilizadas para conocer la reactividad de los distintos medicamentos.**

- El estudio de las densidades de espín es útil para proponer grupos funcionales reactivos para reacciones SET y así, conocer las partes más susceptibles de una molécula para una transferencia electrónica entre la misma y un radical libre.
- El dióxido de cloro es menos reactivo que el radical hidroxilo, pero es mucho más reactivo que el radical peroxilo como puede observarse en las barreras de activación SET de la tabla 2.

Una de las observaciones más importantes de este trabajo de investigación, fue encontrar que puede existir un efecto del disolvente importante en las aminas que están presentes en los distintos medicamentos. Esta observación parte del hecho de que al comparar los datos cinéticos experimentales de las aminas terciarias, secundarias y primarias con los derivados de nuestros cálculos, existe una subestimación de las barreras de activación SET.

Las aminas terciarias presentan barreras de activación SET entre: 9.13 – 10.70 kcal/mol; las aminas secundarias, de entre: 12.84 kcal/mol - 14.00 kcal/mol; y las aminas primarias, de alrededor de: 19.37 kcal/mol.<sup>39</sup> En el anexo 1 se presentan las estructuras utilizadas para la modelación de aminas con constantes de velocidad experimentales, las cuales fueron estudiadas usando moléculas explícitas de agua.

De los resultados obtenidos, es notorio que para obtener energías libres de activación más precisas podría ser necesario modelar las aminas presentes en los medicamentos con moléculas explícitas de agua. Sin embargo, hay que mencionar que también podría haber un cambio en la reactividad, debido a que los pka de las distintas aminas terciarias presentes en los medicamentos, podrían mostrar que en el caso de que haya una fracción molar importante de la amina protonada, esto disminuiría la reactividad de las reacciones SET con las distintas aminas. Debido a que sólo existen algunos valores experimentales para los distintos medicamentos, se ha dejado para una posterior investigación, el cálculo de pkas para los medicamentos y así obtener las fracciones molares para obtener la reactividad de cada medicamento. Así que, en la presente investigación se tomaron las aminas desprotonadas para el modelaje de las reacciones SET.

Finalmente, tomando el orden de Hey y colaboradores en su clasificación de los distintos APIs derivada de la dosis de dióxido de cloro, añadiremos las barreras de activación SET que calculamos con  $\text{ClO}_2^\bullet$ . Estos resultados se muestran en tabla 7.9:

Tabla 7.9 Barreras de activación SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) de los APIs estudiados

Medicamento	$\Delta G_{SET}^\ddagger$
Prometazina	0.68
Clindamicina	10.75
Naloxona	5.50
Ciprofloxacina	4.44
Estrona	11.24 (fenol), 0.20 (fenóxido)
Estriol	11.04 (fenol), 0.22 (fenóxido)

Etinil estradiol	11.24 (fenol), 0.20 (fenóxido)
Repaglinida	8.97
Diclofenaco	4.82
Mianserina	5.62
Sulfametoxazole	14.26
Sotalol	18.51
Mirtazapina	7.99
Paroxetina	6.24
Dicicloverina	5.21
Diltiazem	16.79
Orfenadrina	7.92
Tramadol	8.02
Cilazapril	3.00
Alfuzozina	3.55
Difenhidramina	7.79
Venlafaxina	5.97
Risperidona	5.86
Fexofenadina	7.06
Trihexilfenidil	6.43
Zolpidem	6.80
Codeína	9.64
Biperideno	6.54
Hidroxicina	25.44
Citalopram	6.45
Eprosartán	5.82

Pizotifeno	11.64
Amitriptilina	6.55
Trimetoprima	10.34
Ciproheptadina	7.18
Memantina	14.57
Finasterida	33.28
Alprazolam	38.28
Fluoxetina	26.39
Beclometasona	38.28
Desloratadina	15.57
Maprotilina	9.59
Metoprolol	13.48
Fluconazol	44.27
Benzafibrato	42.85
Flutamida	33.15
Telmisartán	11.47
Budenósida	32.79
Bisoprolol	16.84
Irbesartán	15.84
Clonazepam	39.65
Bupropión	11.78
Carbamazepina	15.92

Verde: Fácilmente oxidable, turquesa: moderadamente oxidable, amarillo: difícilmente oxidable, gris: no oxidable, fucsia: aminas.

Cualitativamente observamos que la mayoría de las aminas se encuentran en lo que Hey y colaboradores clasifican como moderadamente oxidable y difícilmente



oxidable, por lo que el modelo de reacciones SET es el indicado cuando se tiene al dióxido de cloro como oxidante.

En el grupo de los APIs no oxidables, encontramos de forma general, las barreras más altas de reacción dentro de los distintos APIs estudiados, con la excepción de las aminas secundarias presentes en maprotilina y bupropión, pero como se ha dicho requieren corrección estas barreras. Otro punto importante es que sólo observando las barreras de activación SET, no es posible dar características que clasifiquen los hallazgos de Hey y colaboradores con los nuestros. Sin embargo, como se mencionó en los puntos de nuestra investigación que complementan la hecha por Hey et. al, el uso de las energías libres de reacción para reacciones SET, a su vez con las energías libres de activación, proporcionan un mejor panorama sobre la reactividad de los APIs frente a dióxido de cloro. El siguiente paso en el estudio de las APIs es la corrección de las distintas aminas, para tener resultados cuantitativos para ampliar la visión de la reactividad de los APIs frente a  $\text{ClO}_2^\bullet$ .

Finalmente, tomando el ejemplo de la estrona, el estriol y el etinil estradiol, cuyas  $\text{pK}_a$ 's para el fenol estimadas son: 10.33,<sup>244</sup> tendríamos que a  $\text{pH} = 6.8$ , la fracción molar de los fenóxidos sería:  $2.95 \times 10^{-4}$ , que aunque es una fracción pequeña, aporta a su constante de velocidad. Por ejemplo, si la constante de velocidad del fenóxido está en el límite de difusión ( $10^9 - 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ), multiplicado por la fracción molar obtendríamos constantes de velocidad en el orden de:  $10^5 - 10^4$ , mientras que los valores de activación SET del grupo fenol para estrona, estriol y etinil estradiol: (11.24 kcal/mol, 11.04 kcal/mol y 11.24 kcal/mol, respectivamente), presentan constantes de velocidad en el orden de  $10^4$ , el cual está en el mismo orden que lo encontrado para la fracción molar de los fenóxidos. Por lo tanto, la obtención de las distintas fracciones molares es necesaria para la adecuada asignación de reactividad de los APIs.

#### 7.4 Tioamidas aromáticas

Las tioamidas aromáticas pueden interactuar con especies activas de yodo, protegiendo al cuerpo de un imbalance en la función tiroidea y pueden tener función antioxidante al reaccionar con radicales libres<sup>245</sup>. Debido a esta propiedad antioxidante propuesta, nos dimos a la tarea de estudiar las reacciones HT y SET de la 2-mercaptopiridina, así como derivados de la misma. El estudio para las reacciones HT se divide en dos partes: el estudio termodinámico y el estudio cinético utilizando los radicales libres:  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OOH}$  y  $\cdot\text{ClO}_2$ .

La estructura base para las 2-mercaptopiridinas sustituidas se muestra en la Figura 7.22:

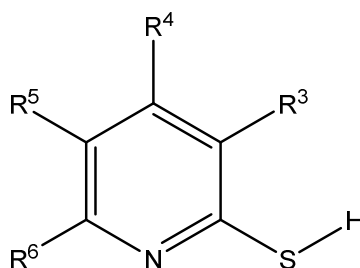


Figura 7.22 Estructura de las 2-mercaptopiridinas sustituidas

La reacción HT entre los radicales libres escogidos para reaccionar con las 2-mercaptopiridinas sustituidas siguen el siguiente esquema (7.22):

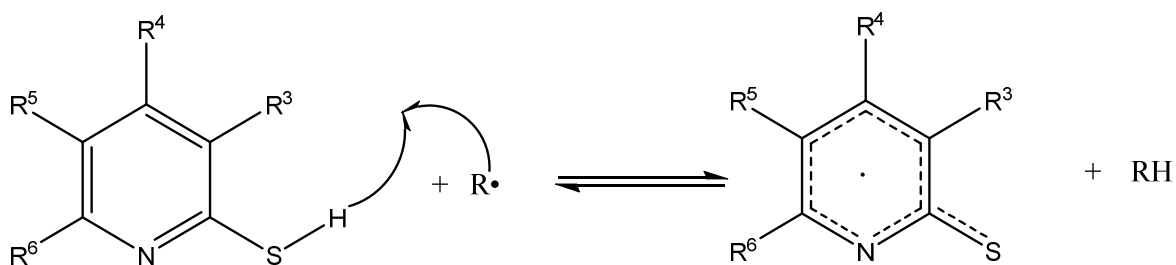


Figura 7.23 Reacción HT entre 2-mercaptopiridinas y radicales libres.

#### 7.4.1 Estudio termodinámico

##### Posición 6

Todas las reacciones con el radical  $\bullet\text{OH}$  son exergónicas, lo cual sugiere que las transferencias de un átomo de hidrógeno están favorecidas termodinámicamente entre el radical hidroxilo y la 2-mercaptopiridina sustituida en la posición A. Esta tendencia del radical hidroxilo se mantiene para todas las posiciones como era esperado, ya que el  $\bullet\text{OH}$  es el radical más reactivo y menos selectivo.

Por otra parte las reacciones con  $\bullet\text{OOH}$  se encuentran en el margen de la isoenergicidad, mientras que para  $\bullet\text{ClO}_2$  todas sus reacciones son endergónicas. Este resultado muestra que las reacciones HT con dióxido de cloro no son viables termodinámicamente, mientras que el radical peroxilo muestra mayor viabilidad termodinámica que el dióxido de cloro.

Tabla 7.10 Energías libres de Gibbs de reacción ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) para la posición 6 a 298.15

K

Sustituyente/Radical	$\bullet\text{OH}$	$\bullet\text{OOH}$	$\bullet\text{ClO}_2$
$-\text{NH}_2$	-32.77	-0.22	3.54
$-\text{OCH}_3$	-32.49	-0.06	3.82
$-\text{CH}_3$	-32.68	-0.13	3.63
$-\text{H}$	-32.14	0.42	4.17
$-\text{F}$	-32.21	0.35	4.10
$-\text{Cl}$	-32.67	-0.12	3.64
$-\text{Br}$	-32.07	0.49	4.24
$-\text{CN}$	-32.59	-0.04	3.72
$-\text{NO}_2$	-32.42	0.14	3.90

## Posición 5

A diferencia de la posición 6, podemos observar que dióxido de cloro y el radical peroxilo presentan una mayor cantidad de reacciones exergónicas con los siguientes sustituyentes: -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -F y -Cl. Las reacciones presentan una mayor endergonicidad con los sustituyentes más electroattractores: -CN y NO<sub>2</sub>, a diferencia de los sustituyentes más electrodonadores que presentan la mayor exergonicidad: -OCH<sub>3</sub> y NH<sub>2</sub>. A diferencia de •OOH, •ClO<sub>2</sub> tiene comparativamente valores más endergónicos cuando la 2-mercaptopiridina en la posición 5 presenta: -Br, -CN y NO<sub>2</sub>, lo cual las hace poco viables termodinámicamente. Para dióxido de cloro, las únicas reacciones viables a suceder serían cuando están presentes los sustituyentes: -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -F y -Cl.

Tabla 7.11 Energías libres de Gibbs de reacción (kcal mol<sup>-1</sup>) para la posición 5 a 298.15

K

Sustituyente/Radical	•OH	•OOH	•ClO <sub>2</sub>
-NH <sub>2</sub>	-45.47	-12.91	-9.16
-OCH <sub>3</sub>	-41.13	-8.57	-4.81
-CH <sub>3</sub>	-33.43	-0.87	2.88
-H	-32.14	0.42	4.17
-F	-37.49	-4.93	-1.17
-Cl	-36.82	-4.26	-0.50
-Br	-32.40	0.15	3.91
-CN	-32.36	0.20	3.96
-NO <sub>2</sub>	-32.26	0.29	4.05

#### Posición 4

Al igual que se encontró en la sección de la posición 6,  $\bullet\text{OOH}$  presenta un mayor número de reacciones viables termodinámicamente a comparación de  $\bullet\text{ClO}_2$ , ya que todas sus reacciones son endergónicas para este último.

Tabla 7.12 Energías libres de Gibbs de reacción ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) para la posición 4 a 298.15

K

Sustituyente/Radical	$\bullet\text{OH}$	$\bullet\text{OOH}$	$\bullet\text{ClO}_2$
-NH <sub>2</sub>	-33.11	-0.55	3.21
-OCH <sub>3</sub>	-32.60	-0.05	3.71
-CH <sub>3</sub>	-33.50	-0.94	2.82
-H	-32.14	-0.42	4.17
-F	-32.73	-0.17	3.58
-Cl	-32.20	0.36	4.11
-Br	-32.37	0.19	3.95
-CN	-32.08	0.48	4.23
-NO <sub>2</sub>	-32.27	0.29	4.04

#### Posición 3

La única reacción exergónica para dióxido de cloro es con el grupo amino, mientras que para el radical hidroxilo además del grupo amino, los grupos: metoxilo, metilo, cloro, bromo, ciano y nitro muestran reacciones exergónicas. En esta posición los grupos electroattractores presentan el mayor número de reacciones endergónicas en comparación de las posiciones anteriores.

Tabla 7.13 Energías libres de Gibbs de reacción (kcal mol<sup>-1</sup>) para la posición 3 a 298.15

K

Sustituyente/Radical	•OH	•OOH	•ClO <sub>2</sub>
-NH <sub>2</sub>	-45.92	-13.37	-9.61
-OCH <sub>3</sub>	-32.98	-0.42	3.33
-CH <sub>3</sub>	-33.81	-1.26	2.50
-H	-32.14	0.42	4.17
-F	-32.10	0.46	4.22
-Cl	-33.21	-0.65	3.10
-Br	-32.96	-0.40	3.36
-CN	-35.22	-2.66	1.09
-NO <sub>2</sub>	-35.90	-3.35	0.41

Los resultados anteriormente mostrados sugieren tentativamente que las reacciones, donde la 2-mercaptopiridina tiene sustituyentes en la posición 5 y en la posición 3 poseen una viabilidad termodinámica similar con: •OH, •OOH y ClO<sub>2</sub>•. Por su parte, cuando hay sustituyentes en las posiciones 6 y 4, se encuentran el mayor número de reacciones exergónicas para los tres radicales y en estas posiciones existe similitud como en el caso de 6 y 4.

Los sustituyentes más electrodonadores (-NH<sub>2</sub> y -OCH<sub>3</sub>), en general presentan una mayor exergonicidad en comparación con los más electroattractores (-CN y NO<sub>2</sub>), siendo la única excepción cuando los sustituyentes están en la posición D, donde se observó que los grupos ciano y nitro igualmente poseen reacciones exergónicas.

Otra observación relevante es que la posición 5 y 3, que corresponden a la posición *para*- y *orto*- respecto al azufre, es donde se encuentra la mayor cantidad de reacciones HT exergónicas, lo cual sugiere que son las reacciones termodinámicamente son las más viables a suceder.

#### 7.4.2 Estudio cinético

Puede observarse que los sustituyentes en la posición 5, poseen las constantes de velocidad más altas para las reacciones HT, seguido de la posición 3. La presencia de sustituyentes electrodonadores (-CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>) coincide con una mayor reactividad frente al radical peroxilo frente a las diferentes 2-mercaptopiridinas sustituidas.

Los sustituyentes halogenados presentan una reactividad variable. Mientras -Br presenta una reactividad similar a la de la 2-mercaptopiridina, -Cl exhibe más reactividad en las posiciones 6, 5 y 3 al tener constantes de velocidad superiores a -Br. Por su parte, -F tiene una mayor reactividad que -Cl sólo cuando el sustituyente está en la posición 5 y 4.

La presencia de los sustituyentes -NO<sub>2</sub> y -CN pueden asociarse con una menor reactividad al exhibir menores constantes de velocidad que los grupos electrodonadores. Sólo cuando -CN se encuentra en la posición 4, presenta una constante de velocidad menor a -NO<sub>2</sub>.

Tabla 7.14 Constantes de velocidad (M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>) entre •OOH y las 2-mercaptopiridinas sustituidas.

Sustituyente/Posición	6	5	4	3
-NH <sub>2</sub>	1.45	1.01 X 10 <sup>5</sup>	2.53	6.28 X 10 <sup>5</sup>
-OCH <sub>3</sub>	0.904	1.63 X 10 <sup>4</sup>	1.09	2.04
-CH <sub>3</sub>	1.25	4.42	4.89	8.23
-H	0.744	0.744	0.744	0.744
-F	0.564	4.58 X 10 <sup>3</sup>	1.33	0.462
-Cl	1.23	2.58 X 10 <sup>3</sup>	0.547	3.00
-Br	0.437	0.765	0.727	13.4
-CN	1.07	0.713	0.453	887

-NO <sub>2</sub>	0.777	0.602	0.613	26.3
------------------	-------	-------	-------	------

Por lo tanto el orden de reactividad para las diferentes 2-mercaptopiridinas sería:

**Reactividad: 5 > 3 > 4 ~ 6**

#### 7.4.2.1 Estados de transición

En la figura 7.24 se muestran parámetros geométricos importantes del estado de transición entre 2-mercaptopiridina y <sup>•</sup>OOH. De forma general, este estado de transición es la base para toda las demás reacciones de transferencia de hidrógeno con las diferentes tioamidas sustituidas.

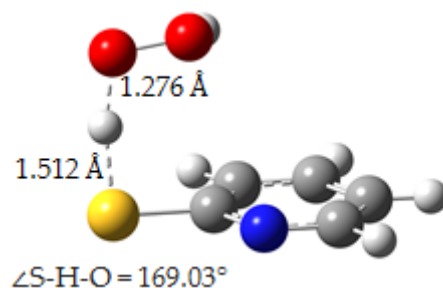


Figura 7.24 Estado de transición para la reacción HT entre 2-mercaptopiridina y el radical peroxilo.

Sin embargo, en el transcurso del modelado de los distintos estados de transición, la reacción HT entre 3-aminopiridina-2-tiol (grupo amino en la posición 3) y <sup>•</sup>OOH dio como resultado un estado de transición, donde el hidrógeno del radical peroxilo se orienta hacia el nitrógeno del grupo amino como se muestra en la figura 3:

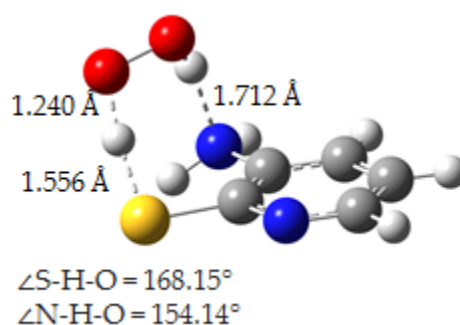




Figura 7.25 Estado de transición para la reacción HT entre 3-aminopiridina-2-tiol y el radical peroxilo.

Esta reacción exhibió la constante de velocidad más rápida entre todas las reacciones HT estudiadas para  $\bullet\text{OOH}$ , cuyo valor es igual a:  $6.28 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Esta interacción de enlace entre el hidrógeno del peroxilo y el nitrógeno de la tioamida puede disminuir la barrera de reacción HT como sucede en el caso del peroxilo con la molécula de glutatión, donde las interacciones fuertes de enlace H aumentan la reactividad de  $\bullet\text{OOH}$ .<sup>246</sup>

Debido al hecho anterior, recalculamos la reacción entre 2-mercaptopiridina y  $\bullet\text{OOH}$ , dirigiendo en esta ocasión el hidrógeno del radical peroxilo hacia el nitrógeno de la tioamida. El estado de transición resultante se muestra en la figura 7.26:

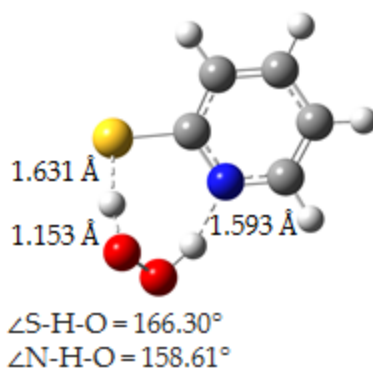
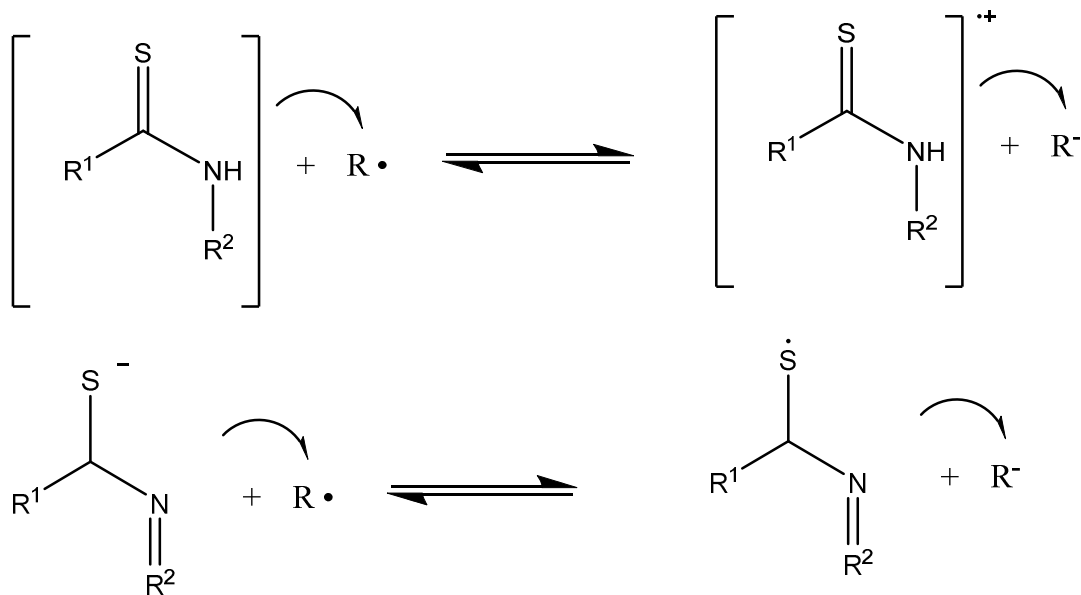


Figura 7.26 Segundo estado de transición para la reacción HT entre 2-mercaptopiridina y el radical peroxilo.

Los cálculos para la barrera de reacción del anterior estado de transición es de: **15.11 kcal/mol**, el cual es menor al valor del estado de transición de la figura 2 que es de: 16.00 kcal/mol. Por ello, el siguiente paso en la investigación es recalcular los estados de transición tomando en cuenta la importancia de la interacción entre nitrógeno e hidrógeno, para obtener constantes de velocidad más precisas.

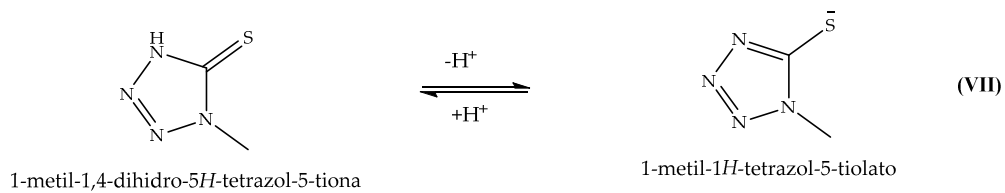
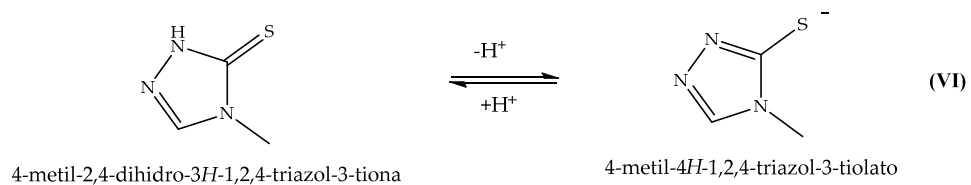
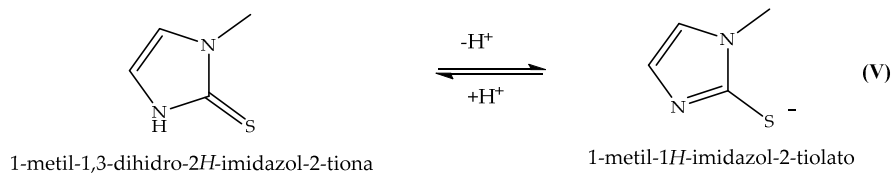
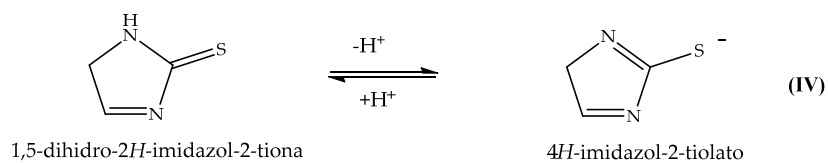
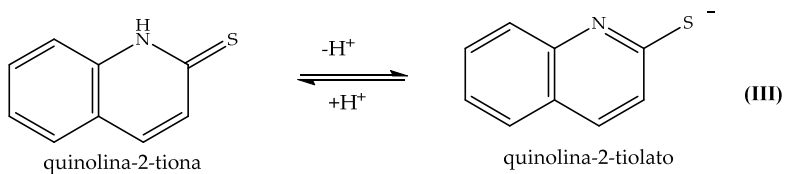
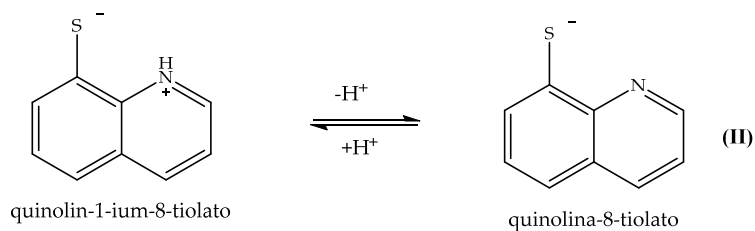
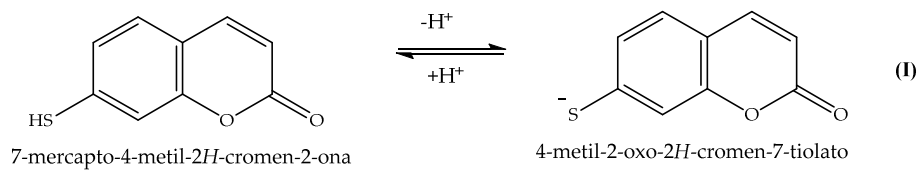
En la siguiente sección, se modelarán las reacciones SET para distintas tioamidas y tiolatos, las cuales fueron estudiadas por Chernov'yants y colaboradores. Dichas reacciones SET seguirán el siguiente esquema:



Esquema 7.27 Reacciones SET entre tioamidas y radicales libres (arriba), reacciones SET entre tiolatos y radicales libres (abajo).

#### 7.4.3 Reacciones SET entre tioamidas y radicales libres

Para modelar las distintas reacciones de transferencia de un electrón de las tioamidas y tiol (compuesto I) en la figura 7.28 hacia los radicales libres, se tomó como la especie reactiva a los distintos tiolatos correspondientes de cada tiona que se muestran a continuación:



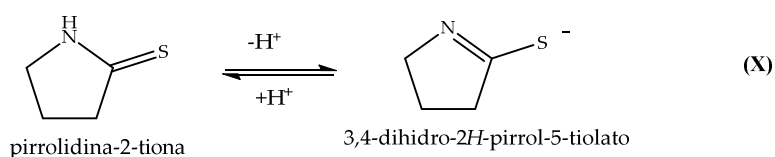
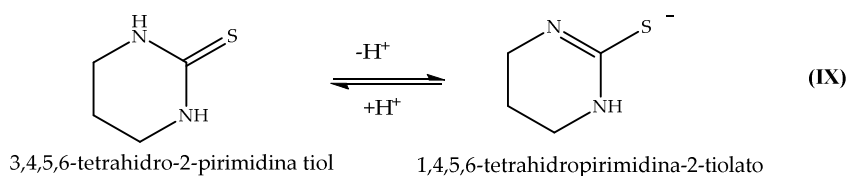
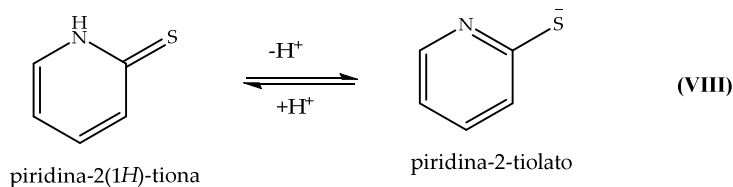


Figura 7.28 Disociación ácida de las distintas tioamidas

Se calcularon las energías libres de activación SET tanto para las tionas y tiol ( $\Delta G_{SET}^{\ddagger n}$ ) como para los tiolatos correspondientes ( $\Delta G_{SET}^{\ddagger a}$ ) con el propósito de conocer la reactividad de las diferentes especies de las tionas con los siguientes radicales libres:  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{ClO}_2$ ,  $\cdot\text{OOH}$  y  $\text{SO}_3^{\cdot-}$ . En la Tabla 7.15 se muestran las energías libres de activación para cada reacción entre tionas y tiol; y radicales libres:

Tabla 7.15 Energías libres de activación SET ( $\Delta G_{SET}^{\ddagger n}$  y  $\Delta G_{SET}^{\ddagger a}$ , kcal/mol) entre tioamidas y tiolatos.

Rxn	Radical $\cdot\text{OH}$		Radical $\cdot\text{ClO}_2$		Radical $\cdot\text{OOH}$		Radical $\text{SO}_3^{\cdot-}$	
	$\Delta G_{SET}^{\ddagger n}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger a}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger n}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger a}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger n}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger a}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger n}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger a}$
I	9.43	0.06	20.91	0.77	33.68	10.07	46.75	17.67
II	0.06	0.97	0.73	0.0006	9.86	6.27	17.29	12.24
III	5.38	0.05	14.47	0.74	27.4	9.78	39.57	17.10
IV	5.05	1.95	12.34	0.31	25.07	4.07	35.70	8.75
V	2.38	0.74	4.31	0.51	15.82	3.67	24.85	8.18
VI	5.21	0.25	14.43	0.26	27.37	8.12	39.69	14.69

VII	11.31	0.31	25.70	3.17	37.67	14.39	52.32	23.27
VIII	4.23	0.16	12.36	0.43	25.30	8.92	37.04	15.94
IX	6.97	0.13	14.08	0.31	26.58	7.49	26.42	13.30
X	4.72	0.33	13.47	0.29	26.42	8.98	38.51	16.42

Podemos observar que las reacciones con las barreras de activación SET más pequeñas son aquellas entre los tiolatos y los radicales libres. Además, tanto dióxido de cloro como el radical hidroxilo presentan barreras similares en las reacciones con los tiolatos, pero difieren en sus barreras energéticas con las tionas, lo cual es un resultado esperado ya que el radical hidroxilo es el más reactivo de los radicales libres. Por otro lado, el radical peroxilo tiene barreras de activación más altas comparadas con dióxido de cloro y el radical hidroxilo, pero menores a las que presenta el radical sulfito. Por lo tanto, la reactividad de mayor a menor de los radicales libres antes mencionados frente a las tionas y tiolatos será:



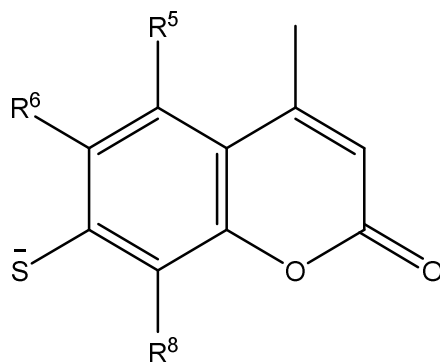
Analizando las diferentes reacciones de tionas y tiolatos con los radicales libres antes mencionados, puede encontrarse que la tendencia de reactividad de menor a mayor es la siguiente:



Los compuestos II, VIII y I; resaltados en naranja, que corresponden a: quinolin-1-ilo-8 tiolato, piridina-2(1*H*)-tiona y 7-mercapto-4-metil-2*H*-cromen-2-ona, fueron elegidos para agregar sustituyentes electroattractores y electrodonadores para conocer el cambio en la reactividad que podrían presentar frente a los radicales libres. Para dicho propósito, se tomarán los tiolatos correspondientes de los compuestos II, VIII y I.

#### 7.4.3.1 Reacciones SET entre los 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos sustituidos y radicales libres

Para conocer el cambio de reactividad que podrían presentar sustituyentes electroattractores (-F y -NO<sub>2</sub>) y electrodonadores (-CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y NH<sub>2</sub>) en diferentes posiciones dentro del anillo aromático en el compuesto I, nos dimos a la tarea de calcular las diferentes barreras de activación SET para las posiciones 5, 6 y 8 que están localizadas como se muestra en el esquema 7.28:



Esquema 7.28 Posiciones de sustitución para los 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos  
Para facilitar la visualización de los resultados de las barreras SET, se usarán superíndices que indican la posición del sustituyente deseado. En la tabla 7.28 se presentan los resultados de las barreras de activación SET entre el tiolato del compuesto I y los radicales libres ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{ClO}_2$ ,  $\cdot\text{OOH}$  y  $\text{SO}_3\cdot^-$ ):

Tabla 7.16 Energías libres de activación SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) entre los 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos y radicales libres

Sustituyente	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ ( $\cdot\text{OH}$ )	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ ( $\cdot\text{ClO}_2$ )	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ ( $\cdot\text{OOH}$ )	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ ( $\text{SO}_3\cdot^-$ )
-NH <sub>2</sub> <sup>8</sup>	0.09	0.64	9.69	17.11
-NH <sub>2</sub> <sup>7</sup>	1.40	0.11	4.56	9.37
-NH <sub>2</sub> <sup>6</sup>	1.66	0.20	4.22	8.87
-OCH <sub>3</sub> <sup>8</sup>	0.02	0.36	10.48	18.17
-OCH <sub>3</sub> <sup>7</sup>	0.25	0.25	7.99	14.47

-OCH <sub>3</sub> <sup>6</sup>	0.95	6.00 X 10 <sup>-6</sup>	6.52	12.70
-CH <sub>3</sub> <sup>8</sup>	0.07	0.74	10.00	17.57
-CH <sub>3</sub> <sup>7</sup>	0.16	0.45	9.08	16.23
-CH <sub>3</sub> <sup>6</sup>	0.20	0.42	9.14	16.44
<b>-H</b>	<b>0.06</b>	<b>0.77</b>	<b>10.07</b>	<b>17.67</b>
-F <sup>8</sup>	2.90 X 10 <sup>-5</sup>	1.36	11.39	19.43
-F <sup>7</sup>	0.01	1.64	11.86	19.98
-F <sup>6</sup>	0.54	0.08	7.60	14.22
-NO <sub>2</sub> <sup>8</sup>	0.10	2.24	12.92	17.11
-NO <sub>2</sub> <sup>7</sup>	0.20	2.00	11.21	9.37
-NO <sub>2</sub> <sup>6</sup>	0.71	4.25	15.76	8.87

Podemos observar que tanto el dióxido de cloro como el radical hidroxilo reaccionan rápidamente con los distintos tiolatos sustituidos, ya que presentan las energías libres de activación SET más bajas. Sin embargo, dada su alta reactividad frente a los tiolatos no queda claro el efecto de los distintos sustituyentes en el 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos, por ello es que incluimos radicales menos reactivos como: los radicales peroxilo y sulfito.

De forma general, podemos notar que las posiciones 8 y 6 son las más reactivas, siendo la posición 8 más reactiva que la posición 6. Estas posiciones son las que se encuentran adyacentes al átomo de azufre. Por otro lado, la posición con menor reactividad es la 5, la cual es la más alejada del átomo de azufre, en la mayoría de los casos. Al estar presente el sustituyente flúor en la posición 8, la barrera de activación presenta una barrera de activación SET menor al compararla con las posiciones 6 y 5, lo cual podría sugerir que el flúor está actuando como un donador de densidad electrónica y/o resonante.

El sustituyente  $-\text{NO}_2$  sólo presenta su efecto electroattractor al estar presente en la posición 5, ya que la barrera de activación es más alta con respecto a las posiciones 6 y 8. Esta observación, igualmente es válida para flúor, que presenta el mismo comportamiento. Por su parte, los sustituyentes electrodonadores:  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , y  $-\text{NH}_2$ , disminuyen las barreras de activación SET como se esperaba, ya que donan densidad electrónica facilitando la transferencia de un electrón. Sin embargo, en la posición 5, parece nulo el efecto electrodonador, ya que las barreras de activación SET, se encuentran cercanas al valor de 17.67 kcal/mol, el cual pertenece al 4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-tiolato, que es la especie no sustituida.

Las observaciones antes mencionadas, sugieren que el átomo de azufre es crucial en la reactividad de los 4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-tiolatos sustituidos. Este hecho puede apoyarse en el valor de densidad de espín que queda en el azufre después de la reacción SET, ya que su valor de: **0.922**, sugiere la formación de un radical centrado en el azufre.

#### 7.4.3.2 Reacciones SET entre los quinolina-8-tiolatos sustituidos y radicales libres

Para calcular las barreras de activación SET de los quinolina-8-tiolatos sustituidos con los distintos radicales libres, se tomó como base las posiciones 5,6 y 7 como se muestra en el esquema 7.29:

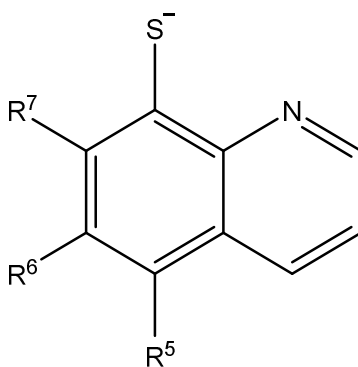


Figura 7.29 Posiciones de sustitución para los quinolina-8-tiolatos sustituidos



Al igual que para el caso de los 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos sustituidos se usaron los sustituyentes: --CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -F y -NO<sub>2</sub>, y los radicales libres: •OH, •ClO<sub>2</sub>, •OOH y SO<sub>3</sub>•-. Los resultados de las barreras de activación SET de los quinolina-8-tiolatos sustituidos frente a los radicales libres antes mencionados, se encuentran en la tabla 7.17:

Tabla 7.17 Energías libres de activación SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) entre los quinolina-8-tiolatos sustituidos y radicales libres

Sustituyente	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ (•OH)	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ (•ClO <sub>2</sub> )	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ (•OOH)	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ (SO <sub>3</sub> •-)
-NH <sub>2</sub> <sup>7</sup>	4.34	1.88	1.72	4.86
-NH <sub>2</sub> <sup>6</sup>	0.99	2.0 X 10 <sup>-3</sup>	6.16	12.04
-NH <sub>2</sub> <sup>5</sup>	5.23	2.60	1.18	3.83
-OCH <sub>3</sub> <sup>7</sup>	2.92	0.77	3.56	8.19
-OCH <sub>3</sub> <sup>6</sup>	0.80	0.01	6.61	12.70
-OCH <sub>3</sub> <sup>5</sup>	2.69	0.81	2.47	5.94
-CH <sub>3</sub> <sup>7</sup>	1.51	0.09	5.31	10.85
-CH <sub>3</sub> <sup>6</sup>	0.76	4.0 X 10 <sup>-3</sup>	4.73	9.21
-CH <sub>3</sub> <sup>5</sup>	4.04	1.49	2.75	6.93
<b>-H</b>	<b>0.97</b>	<b>6.0 X 10<sup>-4</sup></b>	<b>6.27</b>	<b>12.24</b>
-F <sup>7</sup>	2.19	0.37	4.34	9.39
-F <sup>6</sup>	0.48	0.10	7.48	7.85
-F <sup>5</sup>	3.18	0.93	3.34	13.92
-NO <sub>2</sub> <sup>7</sup>	0.22	0.29	8.23	14.85
-NO <sub>2</sub> <sup>6</sup>	0.19	0.23	7.25	13.02
-NO <sub>2</sub> <sup>5</sup>	0.02	1.38	10.72	17.92

Nuevamente, podemos notar que ClO<sub>2</sub>• y •OH son los radicales más reactivos como sucedió en el caso de los 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos sustituidos. Para los

quinolina-8-tiolatos sustituidos. Puede observarse que las posiciones más reactivas son la 7 y la 5, siendo esta última más reactiva que la 7, ya que presenta de forma general barreras de activación SET menores. Por otro lado, la posición 6 es la menos reactiva comparativamente frente a las posiciones 7 y 5.

Los efectos electrodonadores y electroattractores de los sustituyentes son más notorios cuando están presentes en la posición 5, ya que es donde se observan las mayores diferencias más notorios de las barreras de activación SET. Por ejemplo, para  $-\text{SO}_3^-$  con el radical  $\cdot\text{OOH}$  tenemos que la posición 5 tiene una barrera de: 17.92 kcal/mol, la cual es mayor a 14.85 kcal/mol y 13.02 kcal/mol, que corresponden a la posición 7 y 6, respectivamente.

El flúor presenta un efecto electroattractor al estar presente en la posición 5, ya que la barrera de activación SET es más grande al compararse con el quinolina-8-tiolato, pero al parecer electrodonador con respecto a las posiciones 6 y 7. Por otro lado, los sustituyentes:  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$  y  $\text{CH}_3$ , presentan un menor efecto en las barreras de activación SET en la posición 6, ya que sus barreras de activación se encuentran cercanas a la barrera de activación SET de la quinolina-8-tiolato.

Las observaciones hechas para los quinolina-8-tiolatos sustituidos sugieren que las posiciones que tienen un efecto resonante con el átomo de azufre son aquellas que tienen un efecto más marcado en la reactividad. Este hecho es apoyado por el valor de densidad de espín sobre el azufre, el cual es de: 0.906. Dicho valor, sugiere que después de la transferencia de electrón, se forma un radical centrado en el átomo de azufre.

#### 7.4.3.3 Reacciones SET entre los piridina-2-tiolatos sustituidos y radicales libres

Dado los resultados anteriormente descritos para los 4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-tiolatos y los quinolina-8-tiolatos sustituidos, decidimos extender la cantidad de radicales libres y el número de sustituyentes estudiados, para llevar a cabo los

estudios de las barreras energéticas SET con el propósito de extender el panorama de la reactividad de los radicales libres con los tiolatos. Para ello, usamos los piridina 2-tiolatos sustituidos en las posiciones mostradas en el esquema 7.30:

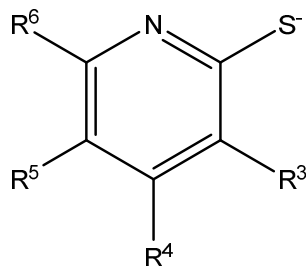


Figura 7.30 Posiciones de sustitución para los piridina-8-tiolatos sustituidos

Los radicales libres utilizados son los siguientes:  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{ClO}_2\cdot$ ,  $\text{CO}_3\cdot^-$ ,  $\text{NO}_2\cdot$ ,  $\text{NCS}\cdot^-$ ,  $\text{NH}_2\cdot$ ,  $\cdot\text{OOH}$  y  $\text{SO}_3\cdot^-$ . Además, se modeló el yodo molecular ( $\text{I}_2$ ) para las diferentes reacciones SET, ya que Chernov'yants y colaboradores, proporcionaron constantes de velocidad de la reacción entre yodo molecular y las tioamidas del esquema 1. Además, debido al tamaño del yodo y los efectos relativistas que podría presentar, se usaron dos conjuntos de base para su modelado: QZP-DKH y UGBS. Los sustituyentes utilizados fueron:  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$ . Además, del cálculo de las barreras de activación SET, se calcularon las constantes de velocidad aparente para cada reacción SET, las cuales se presentan en las tablas 7.18-7.21.

Los radicales: hidroxilo, dióxido de cloro, carbonato y nitrito presentan la reactividad más alta, ya que presentan las constantes de velocidad más altas para todas las posiciones y todos los sustituyentes, las cuales se encuentran en el límite de difusión. El radical tiocianato igualmente presenta constantes de velocidad en el límite de difusión, pero en la posición 5 para los sustituyentes ciano y nitro, con una notoria disminución de las constantes de velocidad. A partir del radical amino, puede observarse cambios en las constantes de velocidad para las distintas posiciones y sustituyentes.

En el caso del radical amino, puede notarse que las constantes de velocidad para las posiciones 5 y 3, siguen una tendencia similar, la cual es que los sustituyentes electrodonadores ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ) proporcionan las constantes de velocidad más altas, flúor y cloro presentan barreras de activación más bajas que la piridina-8-tiolato, lo cual sugeriría que estos sustituyentes ceden densidad electrónica a la molécula. Los sustituyentes bromo, ciano y nitro tienen las constantes de velocidad más bajas, lo cual correspondería al carácter electroattractor que presentan estos sustituyentes. Lo anteriormente dicho se cumple en la posición 5, mientras que la posición 3 difiere de la posición 5 en que el grupo ciano presenta una constante de velocidad más baja para el grupo nitro. Este hecho del grupo ciano se mantiene para los demás radicales ( $\cdot\text{OOH}$  y  $\text{SO}_3\cdot^-$ ) y el yodo molecular para la posición 3. En cuanto a la posición 4 y 6, los sustituyentes electrodonadores no presentan un efecto tan marcado como en las posiciones 3 y 5, ya que las constantes de velocidad están cercanas a la piridina-2-tiolato. Los sustituyentes electroattractores a medida que su efecto aumenta, se observa una disminución de las constantes de velocidad.

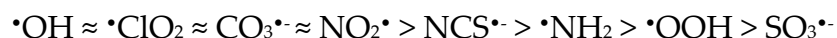
El radical  $\cdot\text{OOH}$  exhibe una tendencia similar al radical amino, al observarse sólo constantes de velocidad en el límite de difusión para los siguientes casos: con los sustituyentes  $-\text{NH}_2$  y  $-\text{OCH}_3$  en la posición 5, y  $-\text{NH}_2$  para la posición 3. Mientras que, para las posiciones 4 y 6, podemos observar que a medida que aumenta el carácter electroattractor de los sustituyentes, disminuyen las constantes de velocidad, mientras que los sustituyentes electroattractores tienen un efecto menor en las constantes de velocidad, ya que sólo aumentan las constantes de velocidad de la piridina-8-tiolato o su valor está cercano al de la misma.

El radical  $\text{SO}_3\cdot^-$  es el menos reactivo de todos los radicales libres presentados, ya que exhibe las constantes de velocidad menores para todos los sustituyentes y todas las posiciones. Su comportamiento es similar al que tuvieron el radical peroxilo y el radical amino. El caso del yodo molecular se encuentra en la disyuntiva entre el

conjunto de base utilizado, ya que al utilizar UGBS, la tendencia del yodo molecular es similar a la del radical peroxilo, pero utilizando QZP-DKH, esto a cambio a tener similitudes con el radical sulfito. Tomando en cuenta las parejas redox y sus potenciales de  $I_2/I_2^{\cdot-}$  y  $SO_3^{\cdot-}/SO_3^{2-}$ , encontramos que estos son: 0.19 V y 0.73 V REF; con base en estos valores es más oxidante el radical sulfito que el yodo molecular, por lo que el yodo molecular presentaría constantes de velocidad menores al sulfito, pero los resultados muestran que son similares no menores. Cabe destacar que las reacciones redox del yodo son complejas, así que podría suceder que haya más de una especie reactiva formándose como es el radical  $I^{\cdot}$ . Por estos hechos, los cálculos para yodo sólo serán tomados como provisionales, ya que no podemos definir, por el momento, cuál conjunto de base es el que describe correctamente al yodo.

Un hecho importante a destacar, es que similarmente a lo observado con los quinolina-8-tiolatos sustituidos y los 4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-tiolatos, el efecto más marcado de los sustituyentes es en las posiciones adyacentes al átomo de azufre o en la posición *para*- al mismo. Nuevamente, el valor de la densidad de espín para el radical resultante de la reacción SET entre la piridina-8-tiolato y los radicales libres, presenta un valor sobre el átomo de azufre de: **0.932**, sugiriendo un radical centrado en azufre.

La reactividad de los radicales libres es por lo tanto la siguiente:



Mientras que, la reactividad de las posiciones es la siguiente:

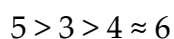


Tabla 7.18 Barreras de energía libre de Gibbs para las reacciones SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) y constantes de velocidad aparente ( $k_{app}$ ,  $M^{-1} s^{-1}$ ) entre los piridina-8-tiolatos sustituidos en la posición 5 y los radicales libres.

	Radical $\cdot OH$		Radical $ClO_2\cdot$		Radical $CO_3^{\cdot-}$		Radical $NO_2\cdot$		Radical $NCS^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	2.87	7.88 X 10 <sup>9</sup>	0.86	7.56 X 10 <sup>9</sup>	1.22	7.45 X 10 <sup>9</sup>	0.17	7.61 X 10 <sup>9</sup>	0.59	7.40 X 10 <sup>9</sup>
-OCH <sub>3</sub>	2.34	7.44 X 10 <sup>9</sup>	0.44	7.60 X 10 <sup>9</sup>	0.74	7.51 X 10 <sup>9</sup>	0.47	7.63 X 10 <sup>9</sup>	1.13	7.37 X 10 <sup>9</sup>
-CH <sub>3</sub>	0.25	7.91 X 10 <sup>9</sup>	0.28	7.60 X 10 <sup>9</sup>	0.18	7.52 X 10 <sup>9</sup>	2.19	7.28 X 10 <sup>9</sup>	3.46	5.26 X 10 <sup>9</sup>
-H	0.16	7.80 X 10 <sup>9</sup>	0.43	7.53 X 10 <sup>9</sup>	0.32	7.47 X 10 <sup>9</sup>	2.45	7.04 X 10 <sup>9</sup>	3.80	4.29 X 10 <sup>9</sup>
-F	1.00	7.81 X 10 <sup>9</sup>	1.00 X 10 <sup>-3</sup>	7.58 X 10 <sup>9</sup>	0.03	7.50 X 10 <sup>9</sup>	1.25	7.53 X 10 <sup>9</sup>	2.25	7.04 X 10 <sup>9</sup>
-Cl	0.92	7.90 X 10 <sup>9</sup>	4.00 X 10 <sup>-3</sup>	7.62 X 10 <sup>9</sup>	0.01	7.54 X 10 <sup>9</sup>	1.46	7.55 X 10 <sup>9</sup>	2.56	6.81 X 10 <sup>9</sup>
-Br	0.02	7.99 X 10 <sup>9</sup>	0.90	7.62 X 10 <sup>9</sup>	0.78	7.54 X 10 <sup>9</sup>	3.10	6.25 X 10 <sup>9</sup>	4.61	1.92 X 10 <sup>9</sup>
-CN	0.06	7.87 X 10 <sup>9</sup>	1.95	7.35 X 10 <sup>9</sup>	1.86	7.31 X 10 <sup>9</sup>	4.23	2.99 X 10 <sup>9</sup>	5.97	2.52 X 10 <sup>8</sup>
-NO <sub>2</sub>	0.38	7.95 X 10 <sup>9</sup>	3.24	5.92 X 10 <sup>9</sup>	3.22	5.91 X 10 <sup>9</sup>	5.43	5.99 X 10 <sup>8</sup>	7.36	2.49 X 10 <sup>7</sup>
	Radical $NH_2\cdot$		Radical $\cdot OOH$		I <sub>2</sub> Base: UGBS		I <sub>2</sub> Base: QZP-DKH		Radical $SO_3^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	2.26	7.41 X 10 <sup>9</sup>	2.74	6.88 X 10 <sup>9</sup>	2.79	6.57 X 10 <sup>9</sup>	5.96	2.57 X 10 <sup>8</sup>	6.53	1.01 X 10 <sup>8</sup>
-OCH <sub>3</sub>	3.24	6.05 X 10 <sup>9</sup>	4.15	3.27 X 10 <sup>9</sup>	4.26	2.88 X 10 <sup>9</sup>	8.20	6.06 X 10 <sup>6</sup>	9.09	1.35 X 10 <sup>6</sup>
-CH <sub>3</sub>	6.29	1.49 X 10 <sup>8</sup>	8.33	4.87 X 10 <sup>6</sup>	8.59	3.14 X 10 <sup>6</sup>	13.62	6.45 X 10 <sup>2</sup>	15.09	54.0

-H	6.69	$7.67 \times 10^7$	8.92	$1.80 \times 10^6$	9.20	$1.12 \times 10^6$	14.37	$1.82 \times 10^2$	15.94	12.9
-F	4.80	$1.52 \times 10^9$	6.33	$1.39 \times 10^8$	6.52	$1.02 \times 10^8$	11.14	$4.24 \times 10^4$	12.38	$5.23 \times 10^3$
-Cl	5.23	$8.17 \times 10^8$	7.03	$4.35 \times 10^7$	7.26	$2.95 \times 10^7$	12.18	$7.33 \times 10^3$	13.61	656
-Br	7.64	$1.56 \times 10^7$	10.25	$1.91 \times 10^5$	10.58	$1.09 \times 10^5$	16.02	11.2	17.77	0.59
-CN	9.14	$1.24 \times 10^6$	12.30	$5.99 \times 10^3$	12.70	$3.05 \times 10^3$	18.45	0.19	20.43	$6.58 \times 10^{-3}$
-NO <sub>2</sub>	10.64	$9.86 \times 10^4$	14.28	$2.12 \times 10^2$	14.74	97.4	20.73	$3.96 \times 10^{-3}$	22.89	$1.03 \times 10^{-4}$

Tabla 7.19 Barreras de energía libre de Gibbs para las reacciones SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) y constantes de velocidad aparente ( $k_{app}$ ,  $M^{-1} s^{-1}$ ) entre los piridina-8-tiolatos sustituidos en la posición 4 y los radicales libres.

	Radical $\cdot OH$		Radical $ClO_2\cdot$		Radical $CO_3^{\cdot-}$		Radical $NO_2\cdot$		Radical $NCS^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	0.33	7.89 X 10 <sup>9</sup>	0.20	7.59 X 10 <sup>9</sup>	0.11	7.52 X 10 <sup>9</sup>	2.02	7.36 X 10 <sup>9</sup>	3.24	5.78 X 10 <sup>9</sup>
-OCH <sub>3</sub>	0.15	7.97 X 10 <sup>9</sup>	0.46	7.63 X 10 <sup>9</sup>	0.34	7.55 X 10 <sup>9</sup>	2.49	7.09 X 10 <sup>9</sup>	3.85	4.14 X 10 <sup>9</sup>
-CH <sub>3</sub>	0.24	7.87 X 10 <sup>9</sup>	0.30	7.58 X 10 <sup>9</sup>	0.20	7.50 X 10 <sup>9</sup>	2.24	7.23 X 10 <sup>9</sup>	3.53	5.08 X 10 <sup>9</sup>
-H	0.16	7.80 X 10 <sup>9</sup>	0.43	7.53 X 10 <sup>9</sup>	0.32	7.47 X 10 <sup>9</sup>	2.45	7.04 X 10 <sup>9</sup>	3.80	4.29 X 10 <sup>9</sup>
-F	0.02	7.92 X 10 <sup>9</sup>	0.93	7.58 X 10 <sup>9</sup>	0.80	7.51 X 10 <sup>9</sup>	3.13	6.15 X 10 <sup>9</sup>	4.65	1.83 X 10 <sup>9</sup>
-Cl	0.01	7.93 X 10 <sup>9</sup>	1.06	7.57 X 10 <sup>9</sup>	0.93	7.50 X 10 <sup>9</sup>	3.28	5.83 X 10 <sup>9</sup>	4.83	1.44 X 10 <sup>9</sup>
-Br	3.00 X 10 <sup>-3</sup>	7.91 X 10 <sup>9</sup>	1.13	7.55 X 10 <sup>9</sup>	1.00	7.49 X 10 <sup>9</sup>	3.37	5.60 X 10 <sup>9</sup>	4.93	1.25 X 10 <sup>9</sup>
-CN	0.01	7.89 X 10 <sup>9</sup>	1.46	7.50 X 10 <sup>9</sup>	1.35	7.44 X 10 <sup>9</sup>	3.73	4.59 X 10 <sup>9</sup>	5.37	6.55 X 10 <sup>8</sup>
-NO <sub>2</sub>	0.04	7.94 X 10 <sup>9</sup>	1.82	7.44 X 10 <sup>9</sup>	1.72	7.39 X 10 <sup>9</sup>	4.10	3.42 X 10 <sup>8</sup>	5.82	3.22 X 10 <sup>8</sup>
	Radical $NH_2\cdot$		Radical $\cdot OOH$		I <sub>2</sub> Base: UGBS		I <sub>2</sub> Base: QZP-DKH		Radical $SO_3^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	6.01	2.37 X 10 <sup>8</sup>	7.95	9.23 X 10 <sup>6</sup>	8.19	6.16 X 10 <sup>6</sup>	13.13	1.48 X 10 <sup>3</sup>	14.54	137
-OCH <sub>3</sub>	6.75	6.95 X 10 <sup>7</sup>	9.00	1.57 X 10 <sup>6</sup>	9.29	9.63 X 10 <sup>5</sup>	14.49	1.49 X 10 <sup>2</sup>	16.06	10.5
-CH <sub>3</sub>	6.37	1.31 X 10 <sup>8</sup>	8.47	3.84 X 10 <sup>6</sup>	8.74	2.44 X 10 <sup>6</sup>	13.82	4.60 X 10 <sup>2</sup>	15.33	36.0



-H	6.69	$7.67 \times 10^7$	8.92	$1.80 \times 10^6$	9.20	$1.12 \times 10^6$	14.37	$1.82 \times 10^2$	15.94	12.9
-F	7.68	$1.46 \times 10^7$	10.30	$1.75 \times 10^5$	10.63	$1.00 \times 10^5$	16.08	10.2	17.83	0.53
-Cl	7.87	$1.06 \times 10^7$	10.55	$1.15 \times 10^5$	10.89	$6.47 \times 10^4$	16.36	6.33	18.13	0.32
-Br	8.00	$8.49 \times 10^6$	10.74	$8.33 \times 10^4$	11.08	$4.69 \times 10^4$	16.61	4.15	18.41	0.20
-CN	8.49	$3.72 \times 10^6$	11.42	$2.64 \times 10^4$	11.79	$1.42 \times 10^4$	17.42	1.06	19.31	$4.35 \times 10^{-2}$
-NO <sub>2</sub>	8.98	$1.63 \times 10^6$	12.09	$8.54 \times 10^3$	12.49	453	18.22	0.27	20.19	$9.86 \times 10^{-3}$

Tabla 7.20 Barreras de energía libre de Gibbs para las reacciones SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) y constantes de velocidad aparente ( $k_{app}$ ,  $M^{-1} s^{-1}$ ) entre los piridina-8-tiolatos sustituidos en la posición 3 y los radicales libres.

	Radical $\cdot OH$		Radical $ClO_2\cdot$		Radical $CO_3^{\cdot-}$		Radical $NO_2\cdot$		Radical $NCS^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	1.50	7.80 X 10 <sup>9</sup>	0.16	7.60 X 10 <sup>9</sup>	0.30	7.52 X 10 <sup>9</sup>	0.60	7.62 X 10 <sup>9</sup>	1.27	7.35 X 10 <sup>9</sup>
-OCH <sub>3</sub>	0.24	7.97 X 10 <sup>9</sup>	0.23	7.64 X 10 <sup>9</sup>	0.14	7.56 X 10 <sup>9</sup>	2.02	7.41 X 10 <sup>9</sup>	3.20	5.87 X 10 <sup>9</sup>
-CH <sub>3</sub>	0.35	7.88 X 10 <sup>9</sup>	0.18	7.59 X 10 <sup>9</sup>	0.10	7.52 X 10 <sup>9</sup>	1.99	7.37 X 10 <sup>9</sup>	3.21	5.85 X 10 <sup>9</sup>
-H	0.16	7.80 X 10 <sup>9</sup>	0.43	7.53 X 10 <sup>9</sup>	0.32	7.47 X 10 <sup>9</sup>	2.45	7.04 X 10 <sup>9</sup>	3.80	4.29 X 10 <sup>9</sup>
-F	6.20 X 10 <sup>-6</sup>	7.80 X 10 <sup>9</sup>	1.25	7.48 X 10 <sup>9</sup>	1.13	7.43 X 10 <sup>9</sup>	3.51	5.20 X 10 <sup>9</sup>	5.10	9.81 X 10 <sup>8</sup>
-Cl	0.03	7.93 X 10 <sup>9</sup>	0.82	7.59 X 10 <sup>9</sup>	0.70	7.52 X 10 <sup>9</sup>	2.99	6.42 X 10 <sup>9</sup>	4.46	2.30 X 10 <sup>9</sup>
-Br	0.10	7.99 X 10 <sup>9</sup>	0.53	7.64 X 10 <sup>9</sup>	0.41	7.56 X 10 <sup>9</sup>	2.58	7.02 X 10 <sup>9</sup>	3.95	3.83 X 10 <sup>9</sup>
-CN	0.16	7.91 X 10 <sup>9</sup>	2.18	7.27 X 10 <sup>9</sup>	2.08	7.25 X 10 <sup>9</sup>	4.46	2.32 X 10 <sup>9</sup>	6.16	1.85 X 10 <sup>8</sup>
-NO <sub>2</sub>	0.01	7.93 X 10 <sup>9</sup>	1.23	7.55 X 10 <sup>9</sup>	1.10	7.49 X 10 <sup>9</sup>	3.42	5.48 X 10 <sup>9</sup>	4.89	1.33 X 10 <sup>9</sup>
	Radical $NH_2\cdot$		Radical $\cdot OOH$		I <sub>2</sub> Base: UGBS		I <sub>2</sub> Base: QZP-DKH		Radical $SO_3^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	3.33	5.83 X 10 <sup>9</sup>	4.12	3.37 X 10 <sup>9</sup>	4.21	3.03 X 10 <sup>9</sup>	7.85	1.09 X 10 <sup>7</sup>	8.59	3.14 X 10 <sup>6</sup>
-OCH <sub>3</sub>	5.91	2.79 X 10 <sup>8</sup>	7.66	1.51 X 10 <sup>7</sup>	7.87	1.51 X 10 <sup>7</sup>	12.60	3.61 X 10 <sup>3</sup>	13.86	430
-CH <sub>3</sub>	5.98	2.49 X 10 <sup>8</sup>	7.91	9.88 X 10 <sup>6</sup>	8.15	6.59 X 10 <sup>6</sup>	13.10	1.55 X 10 <sup>3</sup>	14.51	144

-H	6.69	$7.67 \times 10^7$	8.92	$1.80 \times 10^6$	9.20	$1.12 \times 10^6$	14.37	$1.82 \times 10^2$	15.94	12.9
-F	8.19	$6.17 \times 10^6$	11.00	$5.37 \times 10^4$	11.35	$2.98 \times 10^4$	16.91	2.50	18.75	0.11
-Cl	7.44	$2.18 \times 10^7$	9.92	$3.35 \times 10^5$	10.23	$1.97 \times 10^5$	15.56	24.4	17.22	1.48
-Br	6.85	$5.88 \times 10^7$	9.08	$1.37 \times 10^6$	9.36	$8.56 \times 10^5$	14.52	141	16.06	10.5
-CN	9.30	$9.57 \times 10^5$	12.19	$7.21 \times 10^3$	12.54	$3.99 \times 10^3$	18.05	0.36	19.80	$1.90 \times 10^{-2}$
-NO <sub>2</sub>	7.86	$1.08 \times 10^7$	10.16	$2.25 \times 10^5$	10.43	$1.41 \times 10^5$	15.52	26.1	16.98	2.22

Tabla 7.21 Barreras de energía libre de Gibbs para las reacciones SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) y constantes de velocidad aparente ( $k_{app}$ ,  $M^{-1} s^{-1}$ ) entre los piridina-8-tiolatos sustituidos en la posición 6 y los radicales libres.

	Radical $\cdot OH$		Radical $ClO_2\cdot$		Radical $CO_3^{\cdot-}$		Radical $NO_2\cdot$		Radical $NCS^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	0.27	7.92 X 10 <sup>9</sup>	0.26	7.61 X 10 <sup>9</sup>	0.17	7.51 X 10 <sup>9</sup>	2.16	7.30 X 10 <sup>9</sup>	3.43	5.34 X 10 <sup>9</sup>
-OCH <sub>3</sub>	0.10	7.98 X 10 <sup>9</sup>	0.56	7.63 X 10 <sup>9</sup>	0.44	7.55 X 10 <sup>9</sup>	2.64	6.95 X 10 <sup>9</sup>	4.02	3.61 X 10 <sup>9</sup>
-CH <sub>3</sub>	0.24	7.95 X 10 <sup>9</sup>	0.32	7.62 X 10 <sup>9</sup>	0.22	7.54 X 10 <sup>9</sup>	2.28	7.25 X 10 <sup>9</sup>	3.59	4.91 X 10 <sup>9</sup>
-H	0.16	7.80 X 10 <sup>9</sup>	0.43	7.53 X 10 <sup>9</sup>	0.32	7.47 X 10 <sup>9</sup>	2.45	7.04 X 10 <sup>9</sup>	3.80	4.29 X 10 <sup>9</sup>
-F	1.00 X 10 <sup>-3</sup>	7.88 X 10 <sup>9</sup>	1.17	7.53 X 10 <sup>9</sup>	1.05	7.47 X 10 <sup>9</sup>	3.42	5.46 X 10 <sup>9</sup>	4.99	1.16 X 10 <sup>9</sup>
-Cl	1.00 X 10 <sup>-4</sup>	7.97 X 10 <sup>9</sup>	1.23	7.58 X 10 <sup>9</sup>	1.11	7.51 X 10 <sup>9</sup>	3.48	5.34 X 10 <sup>9</sup>	5.06	1.04 X 10 <sup>9</sup>
-Br	4.69 X 10 <sup>-4</sup>	7.94 X 10 <sup>9</sup>	1.21	7.57 X 10 <sup>9</sup>	1.09	7.49 X 10 <sup>9</sup>	3.46	5.38 X 10 <sup>9</sup>	5.04	1.08 X 10 <sup>9</sup>
-CN	0.01	7.93 X 10 <sup>9</sup>	1.48	7.51 X 10 <sup>9</sup>	1.37	7.45 X 10 <sup>9</sup>	3.76	4.50 X 10 <sup>9</sup>	5.41	6.17 X 10 <sup>8</sup>
-NO <sub>2</sub>	0.06	7.93 X 10 <sup>9</sup>	2.05	7.34 X 10 <sup>9</sup>	1.96	7.30 X 10 <sup>9</sup>	4.32	2.72 X 10 <sup>9</sup>	6.09	2.07 X 10 <sup>8</sup>
	Radical $NH_2\cdot$		Radical $\cdot OOH$		I <sub>2</sub> Base: UGBS		I <sub>2</sub> Base: QZP-DKH		Radical $SO_3^{\cdot-}$	
-R	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$k_{app}$
-NH <sub>2</sub>	6.24	1.63 X 10 <sup>8</sup>	8.27	5.39 X 10 <sup>6</sup>	8.52	3.53 X 10 <sup>6</sup>	13.54	739	15.00	62.8
-OCH <sub>3</sub>	6.95	4.97 X 10 <sup>7</sup>	9.24	1.05 X 10 <sup>6</sup>	9.53	6.42 X 10 <sup>5</sup>	14.75	95.8	16.33	6.66
-CH <sub>3</sub>	6.45	1.43 X 10 <sup>8</sup>	8.62	2.98 X 10 <sup>6</sup>	8.89	1.89 X 10 <sup>6</sup>	14.04	318	15.59	23.2

-H	6.69	$7.67 \times 10^7$	8.92	$1.80 \times 10^6$	9.20	$1.12 \times 10^6$	14.37	182	15.94	12.9
-F	8.07	$7.54 \times 10^6$	10.82	$7.28 \times 10^4$	11.17	$4.03 \times 10^4$	16.71	3.51	18.52	0.16
-Cl	8.15	$6.59 \times 10^6$	10.84	$5.95 \times 10^4$	11.29	$3.29 \times 10^4$	16.84	2.81	18.67	0.13
-Br	8.12	$6.93 \times 10^6$	10.91	$6.25 \times 10^4$	11.26	$3.46 \times 10^4$	16.81	2.96	18.64	0.13
-CN	8.53	$3.47 \times 10^6$	11.49	$2.35 \times 10^4$	11.87	$1.24 \times 10^4$	17.52	0.89	19.43	$2.56 \times 10^{-2}$
-NO <sub>2</sub>	9.29	$9.63 \times 10^5$	12.57	$9.80 \times 10^3$	12.99	$1.87 \times 10^3$	18.84	0.10	20.90	$2.97 \times 10^{-3}$

#### 7.4.4 Cálculo del pKa de las diferentes piridinas-2-tiol sustituidas

Para conocer las constantes de velocidad de reacción de los diferentes radicales libres con las piridinas-2-tiol sustituidas, es necesario saber las fracciones molares del tiolato correspondiente, ya que esta fracción es la que presente en la reacción SET entre radicales libres y piridinas-2-tiol.

Para dicho fin, implementamos el método de Galano y colaboradores,<sup>247</sup> el cual hace uso de la aproximación de parámetros ajustados (FPA, fitted parameters approximation, por sus siglas en inglés). Se eligió esta aproximación, ya que ha mostrado desviaciones de los experimentos que son sistemáticamente menos a 0.5 unidades de pKa, en términos de errores promedios cuadrados.

La metodología antes mencionada usa una regresión lineal estándar necesaria para obtener los parámetros empíricos ( $m$  y  $C_0$ ) para el FPA fueron obtenidos de un conjunto de entrenamiento de distintos tioles seleccionados, de acuerdo a la siguiente expresión:

$$pK_a^{exp} = m\Delta G_{s(BA)} + C_0 \quad \text{Ecuación 7.5}$$

Donde:  $\Delta G_{s(BA)}$  representa la diferencia en energía libre de Gibbs, en disolución acuosa, calculados con el modelo de solvatación SMD, entre cada ácido (A) y su correspondiente base conjugada (B):

$$\Delta G_{s(BA)} = G_{s(B)} - G_{s(A)} \quad \text{Ecuación 7.6}$$

$\Delta G_{s(BA)}$  es calculada a 298.15 K y expresada en kcal/mol.

Los dos parámetros ajustados ( $m$  y  $C_0$ ) fueron obtenidos a un nivel de teoría y conjunto base específicos. Entonces, estos fueron usados para evaluar el desempeño del FPA, usando el conjunto de prueba de tioles correspondiente. Para tal propósito, los valores calculados de pKa fueron obtenidos con la siguiente expresión:

$$pK_a^{calc} = m\Delta G_{s(BA)}^{Conjunto\ prueba} + C_0 \quad \text{Ecuación 7.7}$$

El nivel de teoría elegido para modelar las piridinas-2-tiol sustituidos fue: LC- $\omega$ PBE y se uso el conjunto de base: 6-311++G(d,p), ya que presentan las desviaciones

cuadráticas promedio más bajas. Los valores de  $m$  y  $C_0$  para LC- $\omega$ PBE/: 6-311++G(d,p), 0.381 y -103.420 correspondientemente.

Para llevar a cabo el cálculo de las pka de las diferentes piridinas-2-tiol sustituidas, se tomaran en cuenta las dos especies tautoméricas: piridina-2-tiol y piridina-2(1H)-tiona. En la figura A se representa la disociación ácida del hidrógeno del grupo tiol de la piridina-2-tiol y en la tabla 8 se muestran las pka's calculadas de las diferentes piridinas-2-tiol sustituidas:

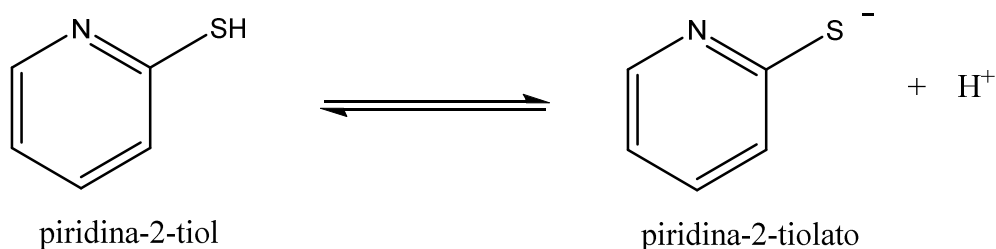


Figura 7.30 Disociación ácida de la piridina-2-tiol

Puede notarse que a medida que se aumenta el carácter electrodonador en la piridina-2-tiol de los sustituyentes, hay un aumento del pka, y por su parte, el aumento del carácter electroattractor disminuye el valor de pka. El valor experimental para la piridina-2-tiol es de:  $-1.38^{248}$  y el calculado es de -1.18, lo cual es solo una diferencia de 0.2 unidades de pka, por lo tanto, podemos confiar en las pka calculadas.

Tabla 7.22 Valores de pka para la disociación ácida de las diferentes piridinas-2-tiol sustituidas en la posición *para*- al azufre.

Sustituyente	pka calculadas
-NH <sub>2</sub>	-0.10
-OCH <sub>3</sub>	-0.79
-CH <sub>3</sub>	-1.17

-H	-1.18
-F	-1.68
-Cl	-2.01
-Br	-2.20
-CN	-3.10
-NO <sub>2</sub>	-3.67

El nivel de teoría elegido para modelar las piridinas-2(1*H*)-tionas sustituidos fue:  $\omega$ B97X y se uso el conjunto de base: 6-311+G(d), ya que muestran un buen desempeño para aminas como se muestra en el trabajo de Galano y colaboradores.<sup>247</sup> Los valores de  $m$  y  $C_0$  para LC- $\omega$ PBE/: 6-311++G(d,p), 0.514 y -135.622 correspondientemente.

En la siguiente figura 7.31 puede apreciarse la disociación ácida de la piridina-2(1*H*)-tiona y en la tabla 7.23 se muestran las pka calculadas de las diferentes piridinas-2(1*H*)-tionas sustituidas en la posición *para*- al azufre:

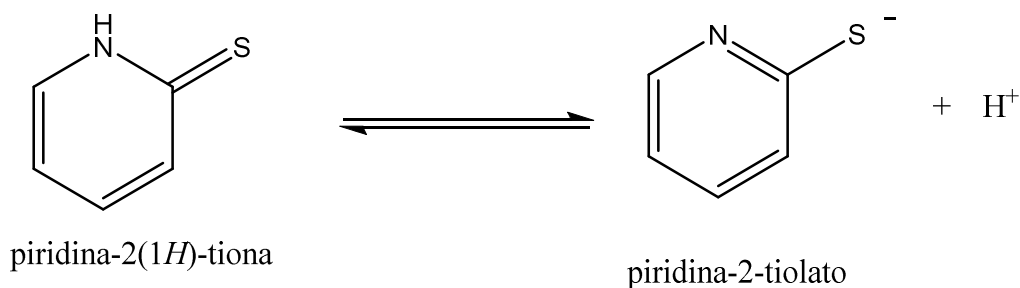


Figura 7.31 Disociación ácida de la piridina-2(1*H*)-tiona

Puede observarse que al ir descendiendo en la tabla 9, lo cual correspondiente a sustituyentes más electroattractores, los valores de pka van disminuyendo. Por su parte, los sustituyentes electrodonadores, parecen no tener un efecto tan notorio como con los sustituyentes electroattractores, ya que las pka se encuentran alrededor del valor de 12.76 correspondientes a la piridina-2(1*H*)-tiona.

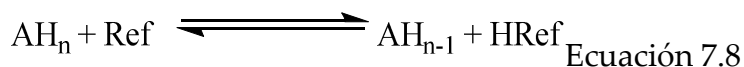


Tabla 7.23 Valores de pka para la disociación ácida de las diferentes piridinas-2(1H)-tionas sustituidas en la posición *para*- al azufre.

Sustituyente	pka calculadas
-NH <sub>2</sub>	12.79
-OCH <sub>3</sub>	11.80
-CH <sub>3</sub>	12.76
-H	12.62
-F	10.78
-Cl	10.61
-Br	10.52
-CN	9.67
-NO <sub>2</sub>	8.71

Jones y Katritzky<sup>248</sup> proporcionaron los pka experimentales para la piridina-2-tiona tanto para el grupo tiol como para el grupo amino: **-1.38** y **9.81**, respectivamente. Al compararlo con los pka calculados para el grupo amino: 12.62, es notorio que hay una diferencia mayor para el grupo amino. Este resultado indica tentativamente que el conjunto de prueba requiere una cantidad de compuestos similares a la piridina-2(1H)-tiona para obtener mejores resultados. Sin embargo, los valores obtenidos pueden utilizarse de forma cualitativa, por ello las observaciones en las tendencias pueden tomarse para describir la reactividad que presentarían las tioamidas sustituidas.

Igualmente para calcular las pka de las piridinas-2(1H)-tionas sustituidas se usó el método isodésmico, el cual sigue la siguiente ecuación:



Donde:  $AH_n$  y  $AH_{n-1}$  son el ácido y la base de las especies de interés correspondientemente, mientras que  $HRef$  y  $Ref$  son el ácido y la base de las especies de referencia.

Del esquema anterior podemos remarcar que la pareja  $HRef$  es el ácido conjugado y  $Ref$  la base conjugada de  $AH_n$  y  $AH_{n-1}$ . El diseño de la reacción está con base en tener las mismas cargas formales en ambos lados de la ecuación.

Para calcular la energía libre de la reacción ( $\Delta G_{soln}$ ) es calculada usando las energías libres en solución de los reactivos y productos:

$$\Delta G_{soln} = G_{soln}(HRef) + G_{soln}(AH_{n-1}) - G_{soln}(Ref) - G_{soln}(AH_n) \quad \text{Ecuación 7.9}$$

Al obtener el valor de  $\Delta G_{soln}$  podemos proceder al cálculo de  $AH_n$ , nuestro ácido de interés siguiendo la siguiente ecuación:

$$pK_a(AH) = \frac{\Delta G_{soln}}{2.303RT} + pK_a(HRef) \quad \text{Ecuación 7.10}$$

Para el cálculo de las energías libres se siguió la metodología de Rebollar-Zepeda y Galano<sup>249</sup>, donde es utilizado el funcional de la densidad M05-2X con el conjunto de base 6-311++g(2d,2p). Además, se optimizan las estructuras en fase gas, y los efectos del disolvente son incluidos por cálculos de punto simple usando el método de solvatación continuo polarizable (IEF-PCM) y construyendo la cavidad del soluto con el método UAHF (United atom model for Hartree Fock, por sus siglas en inglés). Los resultados del cálculo de las pka por el método isodésmico se presentan en la siguiente tabla (7.24):

Tabla 7.24 pka calculadas para las diferentes piridinas-2(1H)-tionas sustituidas usando el método isodésmico

Sustituyente	pka calculadas
-NH <sub>2</sub>	10.49
-OCH <sub>3</sub>	10.09
-CH <sub>3</sub>	10.27

<b>-H</b> <b>(Referencia)</b>	9.81
-F	8.97
-Cl	8.48
-Br	8.26
-CN	6.22
-NO <sub>2</sub>	5.84

La aplicación del método isodésmico en conjunto con el uso de un pka de referencia da como resultado las tendencias antes encontradas por el método FPA. Por lo tanto, tentativamente pueden usarse estas pka calculadas para conocer las fracciones molares de los tiolatos correspondientes y así, calcular las constantes de velocidad de reacción de las diferentes piridinas-2(1*H*)-tionas.

Cabe destacar que si bien las pka calculadas podrían estar replicando las pka reales, este método es sumamente dependiente de la pka experimental utilizada y de la existencia de la misma, y a su vez, de la semejanza del compuesto de referencia para los cálculos, por ello si la pka experimental tomada posee un error, este se reflejará en las pka que se calculen a partir de este.

Una prueba de este hecho es que mientras Chernov'yants y colaboradores<sup>245</sup> proporcionan un valor experimental de pka de 8.36 para la 5-trifluorometil-piridina-2-tiona, al usar el método isodésmico se obtiene un valor de 6.84, difiriendo en 1.52 unidades de pka, quedando en duda si el error experimental de Chernov'yants y colaboradores ha sido apreciable o si el cálculo con el método isodésmico tiene un error de 1.52 unidades de pka. Sin embargo, dado que muestran una tendencia clara los datos del método isodésmico, lo tomaremos como punto de referencia.

Además del uso del método de solvatación continuo polarizable (IEF-PCM), utilizamos el método de solvatación SMD para comparar las diferencias que

podieran existir entre el uso de uno u otro. Los resultados de los cálculos de las pka por el método isodésmico aplicando SMD se presentan en la tabla 7.25:

Tabla 7.25 pka calculadas para las diferentes piridinas-2(1*H*)-tionas sustituidas usando el método isodésmico y SMD

Sustituyente	Pka calculadas
-NH <sub>2</sub>	10.13
<b>-OCH<sub>3</sub></b>	<b>8.84</b>
<b>-CH<sub>3</sub></b>	<b>9.42</b>
-H (Referencia)	9.81
-F	7.24
-Cl	6.94
-Br	6.61
-CN	5.32
-NO <sub>2</sub>	3.55

El uso de SMD replica la tendencia para los sustituyentes electroattractores que se observó para el uso de IEF-PCM y FPA, pero con diferencias para las piridinas-2(1*H*)-tiona sustituidas con -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>, los cuales muestran una disminución de pka en comparación a la referencia, resultado contrario a FPA y el uso de IEF-PCM donde se observa los sustituyentes electrodonadores tienen sólo un ligero aumento en sus valores de pka. Además, cuando está presente el sustituyente flúor y nitro, el cambio de valor de pka es más brusco a comparación del uso del método de solvatación IEF-PCM.

Es relevante mencionar que si bien el método FPA no predijo correctamente el valor de pka para la piridina-2(1*H*)-tiona, si replica la tendencia del método isodésmico usando como método de solvatación IEF-PCM, donde la piridina-2(1*H*)-tiona junto

con sus sustituyentes electrodonadores se encuentran en valores cercanos de pka y a medida que aumenta el carácter electroatractor de los distintos sustituyentes, hay una disminución en los valores de pka. Además, no hay que descartar el método FPA, ya que una de sus ventajas es que puede mejorarse, al usar el conjunto de las piridinas-2(1H)-tionas sustituidas como conjunto de prueba para predecir de mejor manera los valores de pka.

Dado el desempeño del método isodésmico y el hecho de tener la constante experimental para el grupo tiol para la piridina-2-tiol (pka = -1.38), se calcularon las pka de las diferentes tioamidas sustituidas correspondientes. Los resultados se muestran en la tabla 7.26:

Tabla 7.26 pka calculadas para los diferentes piridinas-2-tioles sustituidas usando el método isodésmico

Sustituyente	pka calculadas
-NH <sub>2</sub>	0.19
-OCH <sub>3</sub>	0.49
-CH <sub>3</sub>	-0.74
<b>-H</b> <b>(Referencia)</b>	<b>-1.38</b>
-F	-1.66
-Cl	-2.14
-Br	-2.35
-CN	-4.25
-NO <sub>2</sub>	-5.35

A medida que los sustituyentes son más electroattractores, hay una mayor disminución de los valores de pka. Mientras que, para los sustituyentes electrodonadores, la variación de valores es menor que para los electroattractores, habiendo un aumento en los valores de pka. Con los datos anteriormente obtenidos,

pueden calcularse las fracciones molares de los tiolatos correspondientes a los pH deseados.

Por otro lado, el uso del método de solvatación SMD para el cálculo de las piridinas-2-tiolo sustituidas, presenta los siguientes resultados mostrados en la tabla 7.27:

Tabla 7.27 pka calculadas para los diferentes piridinas-2-tiolo sustituidas usando el método isodésmico y SMD

Sustituyente	pka calculadas
-NH <sub>2</sub>	-2.90
-OCH <sub>3</sub>	-4.28
-CH <sub>3</sub>	-4.35
<b>-H</b> <b>(Referencia)</b>	<b>-1.38</b>
-F	-5.49
-Cl	-6.17
-Br	-6.41
-CN	-8.20
-NO <sub>2</sub>	-10.15

Nuevamente, encontramos que con sustituyentes electrodonadores el uso de SMD parece tener un comportamiento errático para el cálculo de las pka si lo comparamos con el uso de IEF-PCM y FPA, ya que presentan valores menores de pka con respecto a la referencia. Si bien es cierto que el uso de SMD, replican la tendencia para los sustituyentes electroattractores, predicen pka con valores más negativos a los de IEF-PCM.

Dado los hechos anteriormente descritos, se aplicarán los valores calculados de pka del método isodésmico en conjunto con IEF-PCM para calcular las fracciones de tiolato y de este modo, calcular las constantes de velocidad a un pH determinado de las reacciones SET para el tiolato derivado de la piridina-(1H)-tiona.

#### 7.4.5 Constantes de velocidad de la piridina-2-tiolato a pH fisiológico

Con las  $pK_{a\text{calc}}$  en la tabla 10, se calcularon las constantes de velocidad a  $\text{pH} = 7.4$ , para los radicales libres:  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{ClO}_2\cdot$ ,  $\text{CO}_3\cdot^-$ ,  $\text{NO}_2\cdot$ ,  $\text{NCS}\cdot^-$ ,  $\text{NH}_2\cdot$ ,  $\cdot\text{OOH}$  y  $\text{SO}_3\cdot^-$ , así como las fracciones molares para cada piridina-2-tiolato sustituida (abreviadas como  $\chi(\text{RS}^-)$ ) en la posición 5, es decir, *para-* al átomo de azufre. Los resultados se muestran en la tabla 7.28:

Tabla 7.28  $pK_{a\text{calc}}$  calculadas, fracciones molares y constantes de velocidad ( $k_{app}$ ,  $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) de los piridina-2-tiolatos sustituidos a  $\text{pH} = 7.4$

Sustituyente	$pK_{a\text{calc}}$	$\chi(\text{RS}^-)$	$k_{app} \cdot\text{OH}$	$k_{app} \cdot\text{ClO}_2$	$k_{app} \text{CO}_3\cdot^-$	$k_{app} \text{NO}_2\cdot$
-NH <sub>2</sub>	10.49	$8.12 \times 10^{-4}$	$6.40 \times 10^6$	$6.14 \times 10^6$	$6.05 \times 10^6$	$6.18 \times 10^6$
-OCH <sub>3</sub>	10.09	$2.04 \times 10^{-3}$	$1.52 \times 10^7$	$1.55 \times 10^7$	$1.53 \times 10^7$	$1.56 \times 10^7$
-CH <sub>3</sub>	10.27	$1.35 \times 10^{-3}$	$1.07 \times 10^7$	$1.03 \times 10^7$	$1.02 \times 10^7$	$9.83 \times 10^6$
<b>-H (Referencia)</b>	9.81	$3.88 \times 10^{-3}$	$3.03 \times 10^7$	$2.92 \times 10^7$	$2.90 \times 10^7$	$2.73 \times 10^7$
-F	8.97	$2.62 \times 10^{-2}$	$2.05 \times 10^8$	$1.98 \times 10^8$	$1.97 \times 10^8$	$1.97 \times 10^8$
-Cl	8.48	$7.68 \times 10^{-2}$	$6.07 \times 10^8$	$5.85 \times 10^8$	$5.79 \times 10^8$	$5.80 \times 10^8$
-Br	8.26	0.12	$9.67 \times 10^8$	$9.32 \times 10^8$	$9.13 \times 10^8$	$7.56 \times 10^8$
-CN	6.22	0.94	$7.38 \times 10^9$	$6.89 \times 10^9$	$6.86 \times 10^9$	$2.81 \times 10^9$
-NO <sub>2</sub>	5.84	0.97	$7.74 \times 10^9$	$5.76 \times 10^9$	$5.75 \times 10^9$	$5.83 \times 10^8$
Sustituyente	$pK_{a\text{calc}}$	$\chi(\text{RS}^-)$	$k_{app} \text{NCS}\cdot^-$	$k_{app} \cdot\text{NH}_2$	$k_{app} \cdot\text{OOH}$	$k_{app} \text{SO}_3\cdot^-$
-NH <sub>2</sub>	10.49	$8.12 \times 10^{-4}$	$6.01 \times 10^6$	$6.02 \times 10^6$	$5.59 \times 10^6$	$8.17 \times 10^4$
-OCH <sub>3</sub>	10.09	$2.04 \times 10^{-3}$	$1.50 \times 10^7$	$1.23 \times 10^7$	$6.68 \times 10^6$	$2.75 \times 10^3$
-CH <sub>3</sub>	10.27	$1.35 \times 10^{-3}$	$7.11 \times 10^6$	$2.01 \times 10^5$	$6.57 \times 10^3$	$7.29 \times 10^{-2}$
<b>-H (Referencia)</b>	9.81	$3.88 \times 10^{-3}$	$1.67 \times 10^7$	$2.98 \times 10^5$	$6.98 \times 10^3$	$5.01 \times 10^{-2}$
-F	8.97	$2.62 \times 10^{-2}$	$1.85 \times 10^8$	$3.97 \times 10^7$	$3.65 \times 10^6$	$1.37 \times 10^2$
-Cl	8.48	$7.68 \times 10^{-2}$	$5.23 \times 10^8$	$6.27 \times 10^6$	$3.34 \times 10^6$	$5.04 \times 10^1$
-Br	8.26	0.12	$2.32 \times 10^8$	$1.88 \times 10^6$	$2.31 \times 10^4$	$7.09 \times 10^{-2}$
-CN	6.22	0.94	$2.36 \times 10^8$	$1.16 \times 10^6$	$5.62 \times 10^3$	$6.17 \times 10^{-3}$
-NO <sub>2</sub>	5.84	0.97	$2.42 \times 10^7$	$9.59 \times 10^4$	$2.06 \times 10^2$	$1.00 \times 10^{-4}$

Los resultados mostrados en la tabla 7.28, muestran de forma general para los radicales libres: hidroxilo, dióxido de cloro, carbonato y nitrito, que las constantes de velocidad van en aumento al aumentar el carácter electroatractor de los sustituyentes. Esta observación podría ser contraintuitiva, dado que se ha mencionado que los sustituyentes electrodonadores facilitan la transferencia de electrón. Sin embargo, esto no es una contradicción, sino que depende de la disponibilidad de la fracción de la especie reactiva para la reacción SET, en este caso los distintos tiolatos, hay una cantidad disponible mayor para los sustituyentes electroattractores que para los electrodonadores debido a sus pka, por este motivo es que se observan constantes de velocidad mayores para los tiolatos sustituidos con sustituyentes electroattractores.

Por otro lado, los radicales libres: tiocianato, amino, peroxilo y sulfito, exhiben la tendencia de que el aumento del carácter electrodonador de los sustituyentes, aumenta la reactividad de los tiolatos para la reacción SET. También hay que destacar que debido a que los radicales anteriormente mencionados, están gobernados por sus constantes de velocidad termales están sujetas a la barrera de activación SET que presentan, y no tanto a la fracción molar del tiolato. En contraste, los radicales libres más reactivos  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{ClO}_2\cdot$ ,  $\text{CO}_3\cdot^-$  y  $\text{NO}_2\cdot$ , los cuales presentan constantes de velocidad en el límite de difusión al tomar en cuenta sus barreras de activación SET solamente, dependen de las fracciones molares del tiolato para saber las constantes de velocidad que exhibirán a un pH determinado como se ha mostrado en este ejemplo.



## 7.5 Benzodioxoles

A raíz de la investigación realizada con las reacciones SET entre  $\text{ClO}_2^\bullet$  y medicamentos, tomamos al grupo reactivo benzodioxol y derivados del mismo, para conocer su comportamiento en la transferencia de un electrón con dióxido de cloro.

### 7.5.1 Reacciones SET de benzodioxol y sus derivados

El benzodioxol es una molécula que consta de la fusión de un anillo de benceno con el 1,3-dioxolano (Figura 7.32):

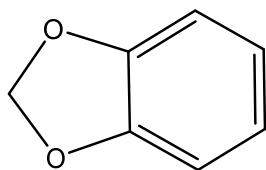
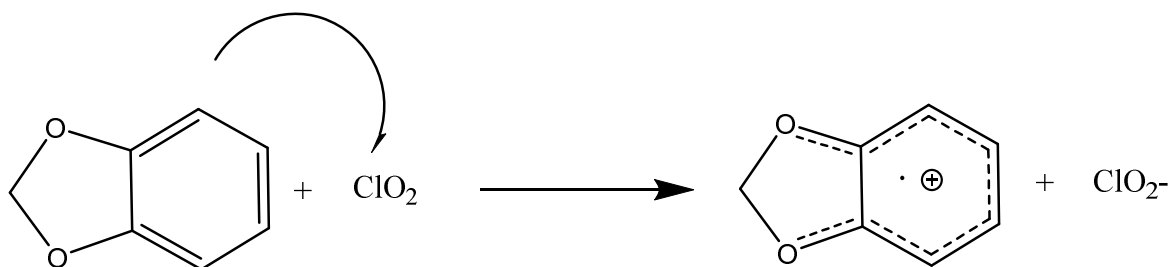


Figura 7.32 Estructura de benzodioxol

La reacción SET entre benzodioxol y  $\text{ClO}_2^\bullet$  se lleva a cabo cuando un electrón del benzodioxol se transfiere al dióxido de cloro, para producir un catión radical sobre benzodioxol y el anión cloroso (Figura 7.33):



$$\Delta G_{SET}^\ddagger = 10.44 \text{ Kcal/mol}$$

Figura 7.33 Reacción SET entre benzodioxol y  $\text{ClO}_2$

La constante de velocidad de la reacción es igual a:  $1.38 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , similar a los valores de constante de velocidad de aminas terciarias ( $1.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} - 8.71 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). Entonces, aminas terciarias y el benzodioxol poseen una reactividad similar, pero a diferencia de las aminas terciarias, podemos hacer modificaciones en el

benzodioxol para aumentar o disminuir su reactividad al incluir sustituyentes sobre el anillo aromático (Figura 7.34)

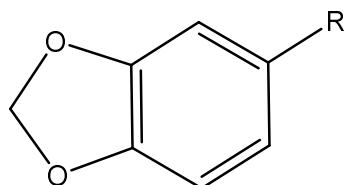


Figura 7.34 Estructura de benzodioxoles sustituidos

Se usaron 27 sustituyentes entre grupos activantes y grupos desactivantes en el anillo aromático del benzodioxol en la posición 5, para observar sus efectos en la constante de velocidad de la reacción entre los benzodioxoles sustituidos y el dióxido de cloro. Los resultados se muestran en la tabla 7.29:

Tabla 7.29. Energía libre de Gibbs de activación SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , Kcal/mol), energías libres de reacción ( $\Delta G_{rx}$ , kcal/mol), constantes de velocidad termodinámicas ( $k$ ,  $M^{-1} s^{-1}$ ) para las reacciones de benzodioxoles sustituidos y dióxido de cloro

Sustituyente	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$\Delta G_{rx}$	$k$
-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.64	-11.69	<b>3.90 X 10<sup>11</sup></b>
-NH(CH <sub>3</sub> )	1.27	-11.53	<b>7.28 X 10<sup>11</sup></b>
-NH <sub>2</sub>	2.15	-8.66	<b>1.65 X 10<sup>11</sup></b>
-NH-C(O)-CH <sub>3</sub>	6.46	1.88	<b>1.14 X 10<sup>8</sup></b>
-O <sup>-</sup> (fenóxido)	0.32	-22.49	<b>3.62 X 10<sup>12</sup></b>
-OH	6.22	2.55	<b>1.71 X 10<sup>8</sup></b>
-O-CH <sub>3</sub>	5.34	0.95	<b>7.57 X 10<sup>8</sup></b>
-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	5.26	0.86	<b>8.66 X 10<sup>8</sup></b>
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.62	6.80	2.98 X 10 <sup>6</sup>
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	8.90	7.03	1.86 X 10 <sup>6</sup>

-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8.03	5.20	8.08 X 10 <sup>6</sup>
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	9.17	7.68	1.18 X 10 <sup>6</sup>
-CH <sub>3</sub>	8.27	5.81	5.39 X 10 <sup>5</sup>
-CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	10.18	8.67	2.14 X 10 <sup>5</sup>
<b>-H</b>	<b>10.44</b>	9.14	<b>1.38 X 10<sup>5</sup></b>
-F	11.04	9.82	5.02 X 10 <sup>4</sup>
-Cl	12.30	11.61	5.99 X 10 <sup>3</sup>
-Br	12.87	12.30	2.29 X 10 <sup>3</sup>
-O-C(O)-CH <sub>3</sub>	12.13	11.29	7.98 X 10 <sup>3</sup>
-C(O)-NH <sub>2</sub>	14.65	14.10	1.13 X 10 <sup>-2</sup>
-C(O)-O-CH <sub>3</sub>	15.38	15.28	33.1
-C(O)-CH <sub>3</sub>	15.34	15.25	35.4
-CF <sub>3</sub>	16.33	16.24	6.66
-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	17.07	17.03	1.91
-CN	17.45	17.45	1.01
-NO <sub>2</sub>	20.41	20.28	6.92 X 10 <sup>-3</sup>
-S(O <sub>2</sub> )-CF <sub>3</sub>	22.51	22.22	1.96 X 10 <sup>-4</sup>
-N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	35.31	31.08	8.14 X 10 <sup>-14</sup>

Los grupos activantes (-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -OH, -O<sup>-</sup>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) aumentan la constante de velocidad de la reacción SET entre los benzodioxoles sustituidos y ClO<sub>2</sub><sup>•</sup>, debido a la presencia de una mayor densidad electrónica. Este resultado era esperado, ya que el dióxido de cloro ha mostrado reaccionar principalmente con

especies ricas en electrones (aniones, aminas terciarias, fenóxidos). El sustituyente  $\text{CO}^{2-}$  aumenta ligeramente la constante de velocidad.

Se ha resaltado en color rojo las constantes de velocidad que están por encima del límite de difusión, las cuales pertenecen a los sustituyentes:  $-\text{O}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . En azul se resaltaron las constantes de velocidad que podrían necesitar una corrección, ya que se encuentran cercanas al límites de difusión, las cuales son las que presentan los sustituyentes:  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ . Por lo tanto, los sustituyentes resaltados en rojo y azul son los más reactivos para reacciones de transferencia de un electrón con el dióxido de cloro. Otra observación pertinente es que dichos sustituyentes son también los que presentan las energías libres de reacción más exergónicas o con los valores de endergonicidad más pequeños.

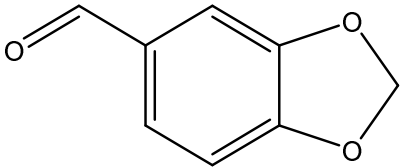
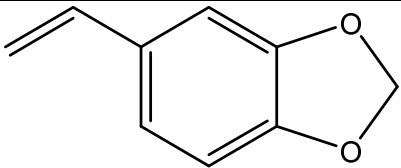
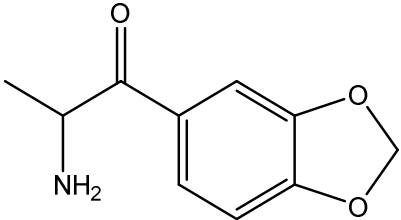
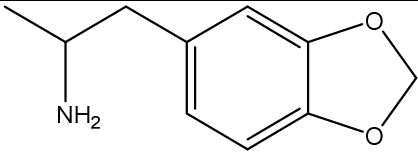
La serie de halógenos ( $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$  y  $-\text{Br}$ ) muestran una ligera disminución de la constante de velocidad, lo cual indica que estos sustituyentes están exhibiendo un carácter más electroattractor, que electrodonador para el benzodioxol. Las energías libres de reacción para la serie de halógenos es más endergónica que para el benzodioxol.

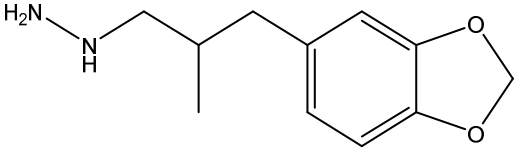
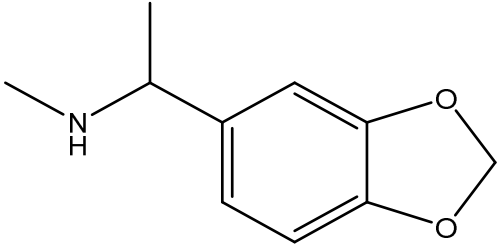
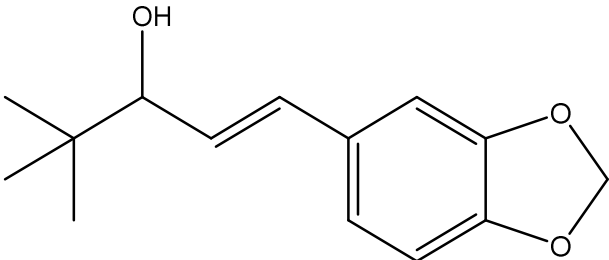
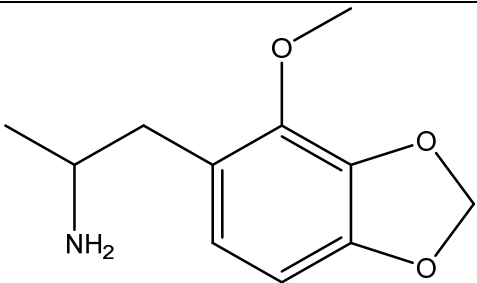
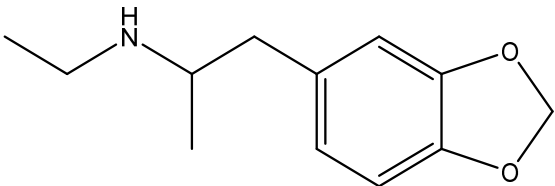
Por otra parte, los grupos desactivantes ( $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{CF}_3$ ,  $-\text{N}_2^+$ ) como se esperaba muestran disminución en la velocidad de reacción SET, debido a su carácter electroattractor, ya que esto dificulta la transferencia electrónica de los benzodioxoles sustituidos al dióxido de cloro. Además, puede observarse que las energías libres de reacción de los grupos desactivantes tienen los valores más endergónicas, y a su vez, dichos valores son casi iguales a los de sus barreras de activación SET.

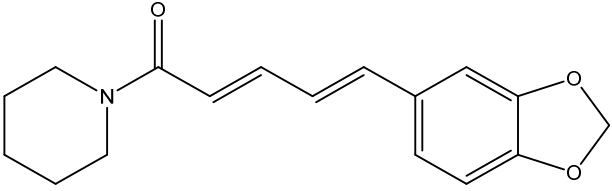
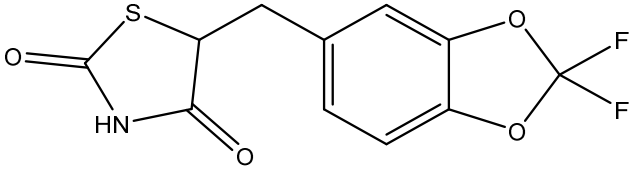
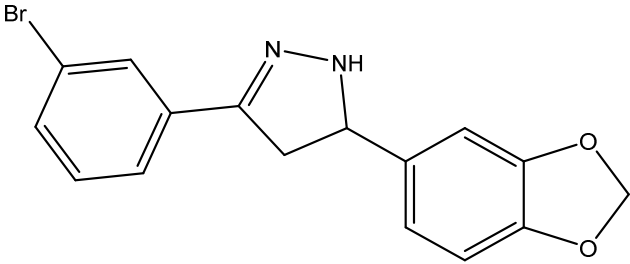
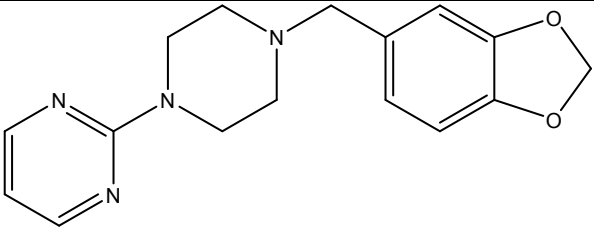
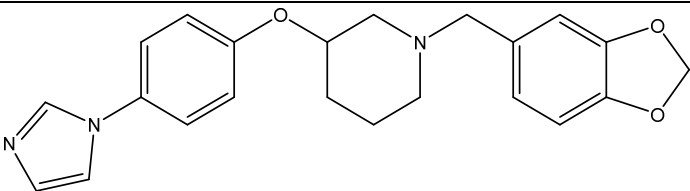
De los resultados anteriormente mencionados, hemos comprobado que modificaciones en el anillo aromático del benzodioxol afecta directamente la velocidad con la que se lleva la reacción entre el mismo y dióxido de cloro.

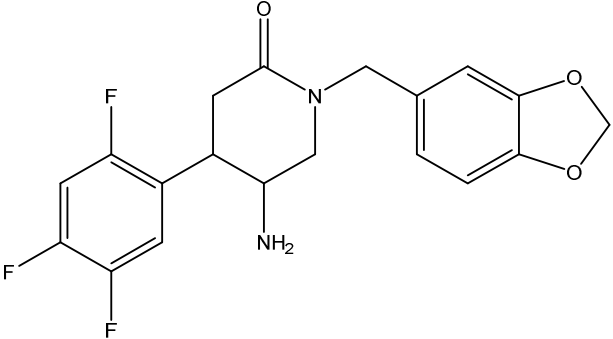
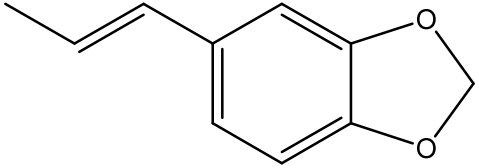
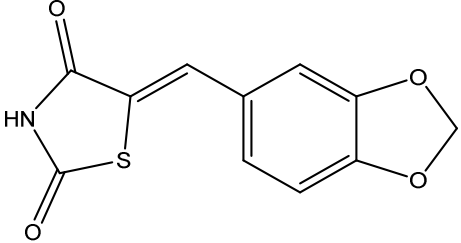
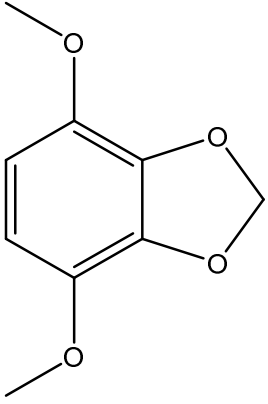
Además, tomando compuestos que contienen benzodioxol y/o forman parte de distintas moléculas, nos dimos a la tarea de calcular sus barreras de activación SET. Estos compuestos se encontraron en la base de datos ZINC (<https://zinc.docking.org/>). Dichos compuestos se resumen en la siguiente tabla 2:

Tabla 7.30 Energía libre de Gibbs de activación SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , Kcal/mol), energías libres de reacción ( $\Delta G_{rx}$ , kcal/mol), constantes de velocidad termodinámicas ( $k$ ,  $M^{-1} s^{-1}$ ) para las reacciones de benzodioxoles sustituidos y dióxido de cloro

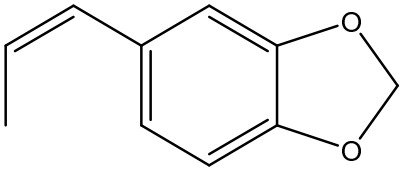
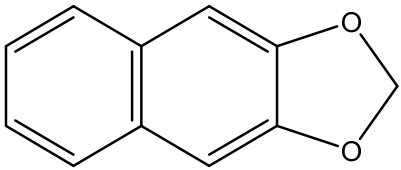
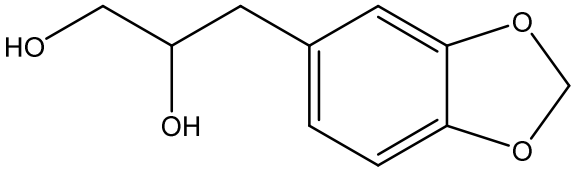
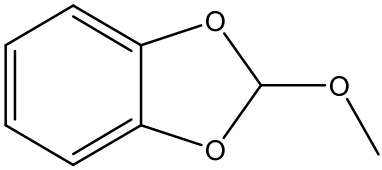
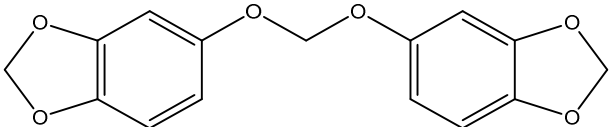
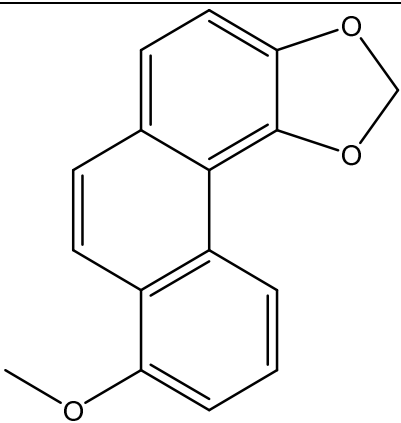
Benzodioxol	$\Delta G_{SET}^\ddagger$	$\Delta G_{rx}$	$k$
 Benzodioxol-5-carbaldehído	15.15	15.02	48.8
 5-vinilbenzodioxol	8.84	7.07	$2.06 \times 10^6$
 2-amino-1-(benzodioxol-5-il) propan-1-ona	15.14	14.98	49.6
 1-(benzodioxol-5-il) propan-2- amina	8.34	6.06	$4.79 \times 10^6$

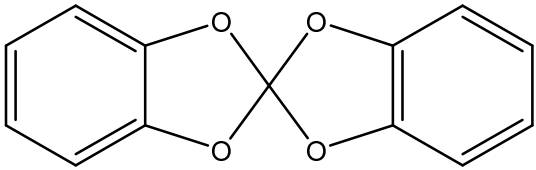
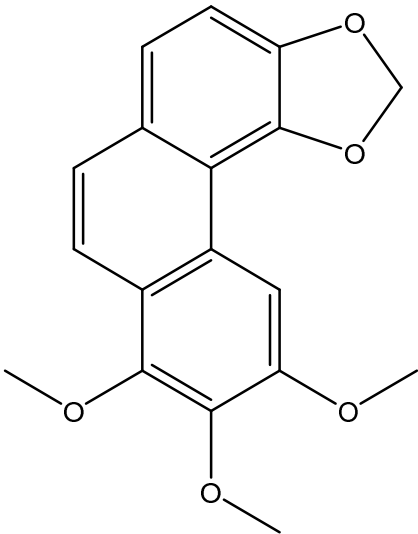
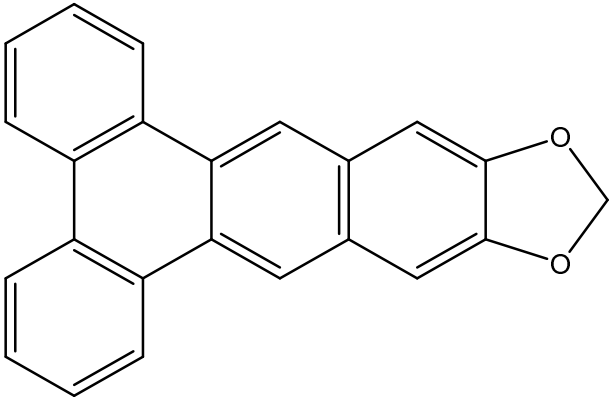
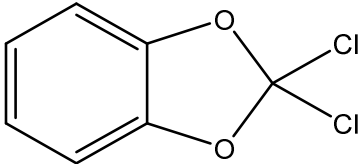
 <p>(3-(benzodioxol-5-il)-2-metilpropil)hidracina</p>	8.10	5.27	$7.18 \times 10^6$
 <p>1-(benzodioxol-5-il)-N-metiletan-1-amina</p>	8.47	6.32	$3.84 \times 10^6$
 <p>(E)-1-(benzodioxol-5-il)-4,4-dimetilpent-1-en-3-ol</p>	6.32	3.32	$1.45 \times 10^8$
 <p>1-(4-metoxibenzodioxol-5-il)propan-2-amina</p>	9.17	7.05	$1.18 \times 10^6$
 <p>1-(benzodioxol-5-il)-N-etilpropan-2-amina</p>	9.13	7.72	$1.26 \times 10^6$

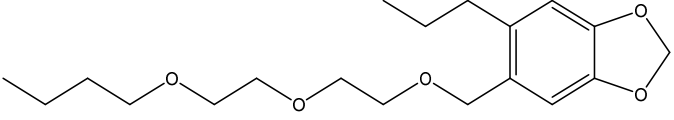
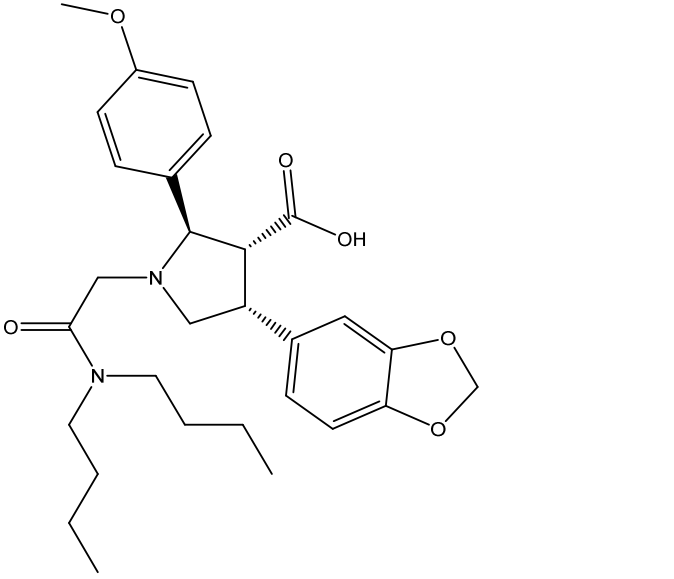
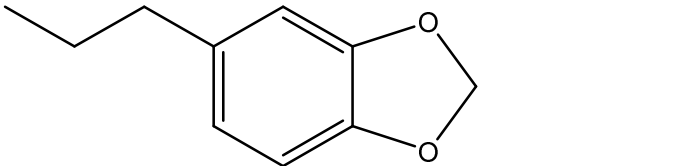
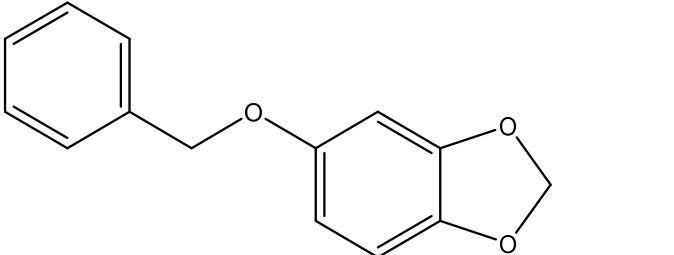
 <p>(2E,4E)-5-(benzodioxol-5-yl)-1-(piperidin-1-yl)penta-2,4-dien-1-ona</p>	6.74	4.50	7.13 X 10 <sup>7</sup>
 <p>5-((2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)methyl)thiazolidina-2,4-diona</p>	22.77	22.44	1.27 X 10 <sup>-4</sup>
 <p>5-(benzodioxol-5-yl)-3-(3-bromofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol</p>	9.27	7.89	9.96 X 10 <sup>5</sup>
 <p>2-(4-(benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)pirimidina</p>	9.62	8.10	5.52 X 10 <sup>5</sup>
 <p>5-(benzodioxol-5-yl)-1-(4-imidazol-2-ylphenoxy)piperidin-1-yl</p>	9.91	8.43	3.38 X 10 <sup>5</sup>

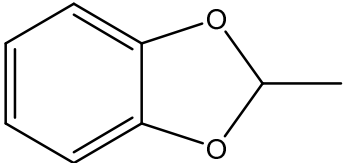
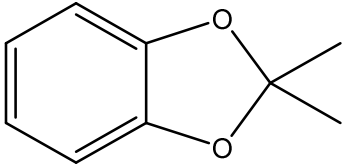
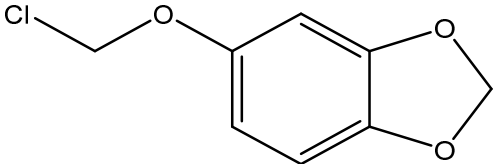
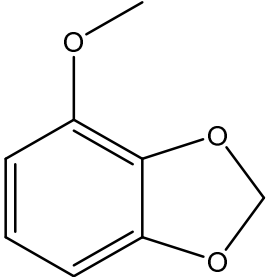
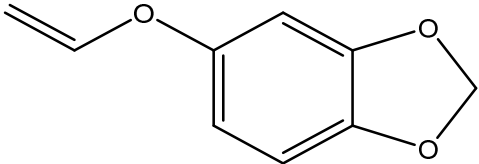
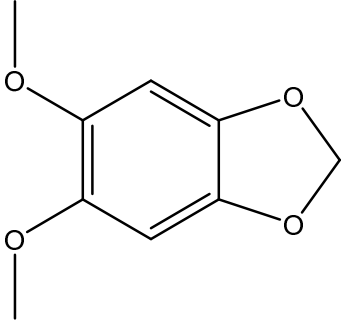
<p>3-(4-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)fenoksi)-1-(benzodioxol-5-ilmetil)piperidina</p>			
 <p>5-amino-1-(benzodioxol-5-ilmetil)4-(2,4,5-trifluoro-5-metilfenil)piperidin-2-ona</p>	8.99	6.98	1.60 X 10 <sup>6</sup>
 <p>(<i>E</i>)-5-(prop-1-en-1-il)benzodioxol</p>	6.05	2.90	2.28 X 10 <sup>5</sup>
 <p>(<i>Z</i>)-5-(benzodioxol-5-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona</p>	11.07	10.36	4.77 X 10 <sup>4</sup>
	10.58	8.93	1.09 X 10 <sup>5</sup>

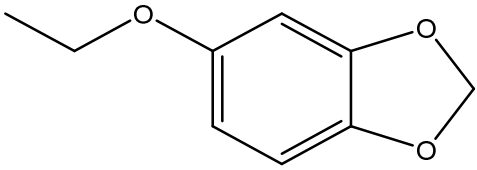


4,7-dimetoxibenzodioxol			
	7.52	5.04	1.91 X 10 <sup>7</sup>
(Z)-5-(prop-1-en-1-il)benzodioxol			
	13.10	12.56	1.55 X 10 <sup>3</sup>
Nafto[2,3- <i>d</i> ][1,3]dioxol			
	8.86	6.97	1.99 X 10 <sup>6</sup>
3-(benzodioxol-5-il)propano-1,2-diol			
	14.84	14.48	82.3
2-metoxibenzodioxol			
	16.21	16.21	8.15
Bis(benzodioxol-5-iloxi)metano			
	5.10	1.55	1.13 X 10 <sup>9</sup>

8-metoxifenantro[3,4- <i>d</i> ][1,3]dioxol			
	20.31	20.30	$8.05 \times 10^{-3}$
2,2'-espirobi[benzodioxol]			
	4.57	0.50	$2.78 \times 10^9$
8,9,10-trimetoxifenantro[3,4- <i>d</i> ][1,3]dioxol			
	10.27	8.48	$1.84 \times 10^5$
Benzo[5,6]tetrafeno[9,10- <i>d</i> ][1,3]dioxol			
	26.84	26.02	$1.32 \times 10^{-7}$
2,2-diclorobenzodioxol			

 <p>5-((2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)methyl)-6-propilbenzodioxol</p>	7.87	6.16	1.06 X 10 <sup>7</sup>
 <p>Ácido-3-(2R,3R,4R)-4-(benzodioxol-5-il)-1-(2-(dibutilamino)-2-oxoetil)-2-(4-metoxifenil)pirrolidina-carboxílico</p>	8.25	5.97	5.57 X 10 <sup>6</sup>
 <p>5-propilbenzodioxol</p>	8.57	6.45	3.25 X 10 <sup>6</sup>
 <p>5-(benciloxi)benzodioxol</p>	6.59	3.27	9.18 X 10 <sup>7</sup>

 <p>2-metilbenzodioxol</p>	9.59	8.20	5.80 X 10 <sup>5</sup>
 <p>2,2-dimetilbenzodioxol</p>	9.75	8.65	4.43 X 10 <sup>5</sup>
 <p>5-(clorometoxi)benzodioxol</p>	4.44	-0.05	3.46 X 10 <sup>9</sup>
 <p>4-metoxibenzodioxol</p>	9.70	7.94	4.82 X 10 <sup>5</sup>
 <p>5-(viniloxi)benzodioxol</p>	8.09	5.59	7.30 X 10 <sup>6</sup>
	2.33	-6.12	<b>1.22 X 10<sup>11</sup></b>

5,6-dimetoxibenzodioxol			
	13.51	12.66	$7.77 \times 10^2$
5-etoxibenzodioxol			

Podemos observar que, de forma general, las reacciones SET entre los distintos benzodioxoles y dióxido de cloro se encuentran en el orden de  $10^5$ - $10^7$   $M^{-1} s^{-1}$ . Hay casos que resaltan por sus constantes de velocidad altas como en el 5,6-dimetoxibenzodioxol, cuya constante de velocidad:  $1.22 \times 10^{11} M^{-1} s^{-1}$ , se encuentra en el límite de difusión. Otros ejemplos de constantes de velocidad en el límite de difusión son las exhibidas por los siguientes compuestos: 5-(clorometoxi)benzodioxol ( $3.46 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$ ), 8,9,10-trimetoxifenantro[3,4-*d*][1,3]dioxol ( $2.78 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$ ) y 8-metoxifenantro[3,4-*d*][1,3]dioxol ( $1.13 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$ ). Todos estos compuestos son los que facilitan en mayor medida la transferencia de un electrón hacia  $ClO_2^\bullet$ .

#### 7.5.1.1 Densidad de espín del catión radical benzodioxol

El catión radical benzodioxol muestra simetría en sus densidades de espín, ya que al crear un plano por la mitad de la molécula de forma horizontal, los valores de una de las mitades se repiten en el otro extremo. Podemos observar que la deslocalización del radical en los átomos de carbono es en las posiciones 5, 6, 3a, 7a, 2 y sobre los átomos de oxígeno como se observa en la figura 7.35:

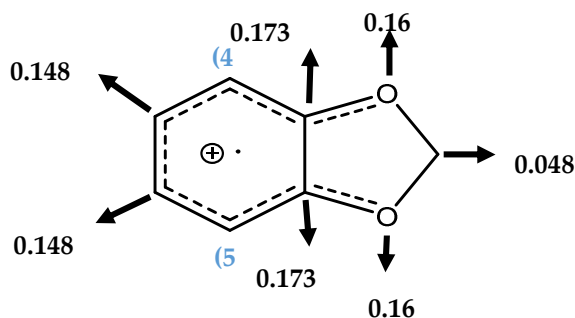


Figura 7.35 Densidades de espín del catión radical benzodioxol

Dada la deslocalización en la posición 5, los estudios de los compuestos electrodonadores y electrodonadores se hicieron en dicha posición. Por otro lado, ya que el dióxido de cloro puede formar aductos, y conociendo las posiciones viables para la formación del aducto, procedimos a hacer el estudio termodinámico de la formación de los posibles aductos con el catión radical benzodioxol y el dióxido de cloro.

#### 7.5.2 Estudio termodinámico de la formación de aductos entre el catión radical benzodioxol y $\text{ClO}_2^\bullet$

En la tabla 7.31 podemos encontrar los resultados del estudio termodinámico para la formación de aductos, donde podemos notar que en las posiciones 3a y 7a son reacciones endergónicas, las posiciones 5 y 6 exhiben exergonicidad, mientras que para las posiciones 4 y 5, no hay formación de aducto.

Tabla 7.31 Estudio termodinámico de la formación de aductos entre  $\text{ClO}_2^\bullet$  y el catión radical benzodioxol

Posición-aducto	$\Delta G_{rx}$
3a	5.46
7a	4.44
5	-2.79
6	-2.54
4	No hay formación aducto
5	No hay formación aducto

Por lo tanto, las reacciones más viables termodinámicamente serían en la posición 5 y 6, ya que son las únicas que presentan exergonicidad. De este modo, podemos visualizar la formación del aducto como se presenta en la figura 5:

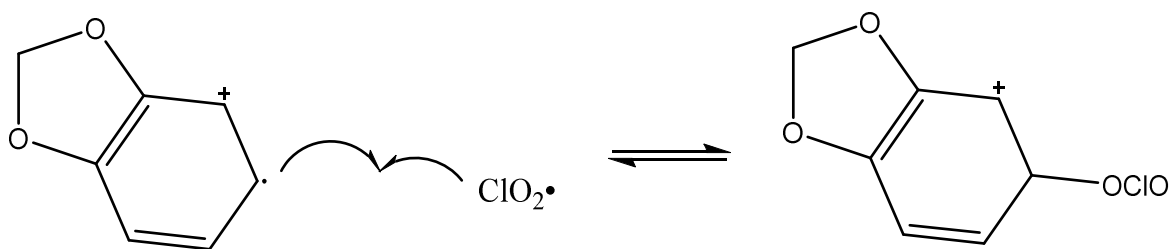


Figura 7.36 Formación de aducto entre el catión radical benzodioxol y  $\text{ClO}_2\cdot$

Por lo tanto, estos resultados sugerirían que después de la reacción SET entre el benzodioxol y el dióxido de cloro, podría haber una formación de un aducto con el catión radical benzodioxol y otra molécula de dióxido de cloro.

### 7.5.3 Propuestas mecanísticas para el tercer paso de reacción de la oxidación del benzodioxol

Para el siguiente paso de reacción proponemos tres posibles pasos, el primero en el que se forma un ciclo con el grupo  $-\text{OCIO}$  y el hidrógeno de la posición 5 para formar  $\text{HOCl}$  (ácido hipocloroso) y el 5-oxo-4,5-dihidrobenzodioxol-4-ilio; el segundo, donde existe una reacción HT entre una molécula de agua y el hidrógeno de la posición 5, produciendo el catión hidronio y el benzodioxol-5-il clorito; y el tercero, donde un anión hidróxido abstrae el hidrógeno de la posición 5, produciendo una molécula de agua y el benzodioxol-5-il clorito (Figura 7.37).

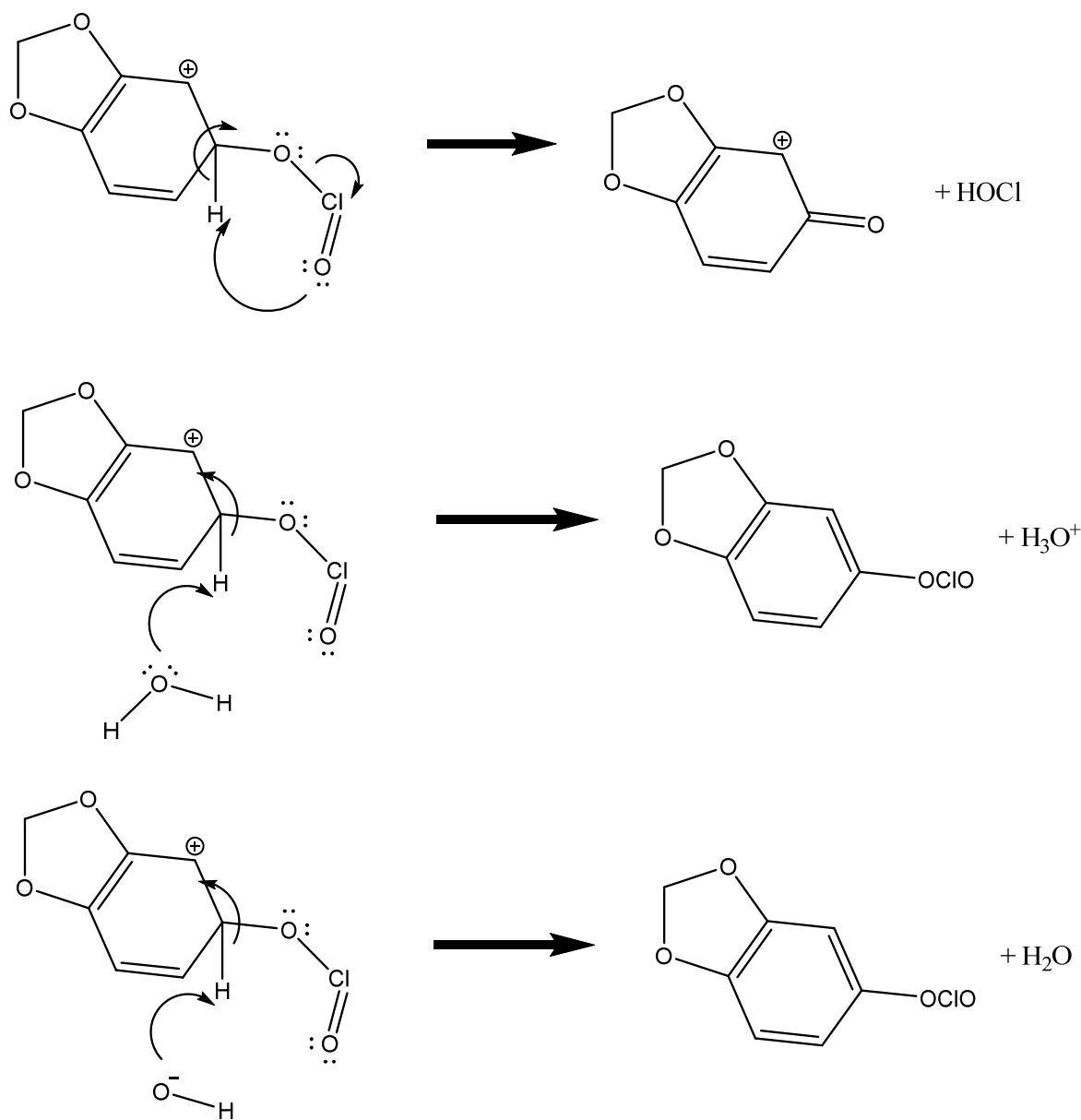
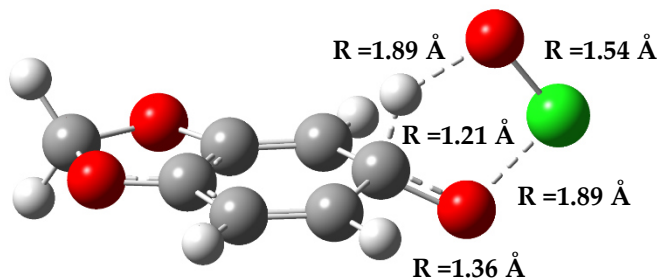


Figura 7.37 Rearreglo del aducto (superior), desprotonación a través de agua del hidrógeno de la posición 5 (en medio) y desprotonación a través del anión hidróxido de la posición 5 (inferior).

7.5.3.1 Mecanismos de reacción rearreglo de aducto y desprotonación a través de agua  
 De estos mecanismos propuestos, hemos modelado el rearreglo del aducto y la desprotonación a través de agua del hidrógeno de la posición 5, los cuales se muestran en las figuras 7.38 y 7.39, respectivamente.

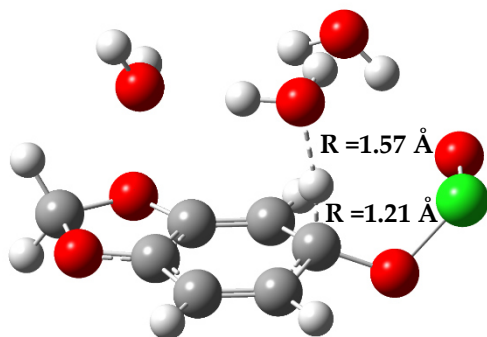




$$\Delta G_{rx} = -80.94 \frac{kcal}{mol} , \quad \Delta G^{\ddagger} = 3.71 \frac{kcal}{mol} , \quad k = 1.19 \times 10^{10} M^{-1}s^{-1}$$

Figura 7.38 Estado de transición del rearreglo del aducto

Puede observarse que esta reacción intramolecular está favorecida termodinámicamente por el valor de exergonicidad de la misma y por la baja barrera de activación para la formación del el 5-oxo-4,5-dihidrobenzodioxol-4-ilio y el ácido hipocloroso.



$$\Delta G_{rx} = -33.33 \frac{kcal}{mol} , \quad \Delta G^{\ddagger} = 4.48 \frac{kcal}{mol} , \quad k = 3.23 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$$

Figura 7.39 Estado de transición de la reacción HT de la desprotonación del hidrógeno de la posición 5

Puede notarse por el estado de transición que se utilizaron tres moléculas de agua para modelar la abstracción del átomo de hidrógeno de la posición 5 para la formación de hidronio y el benzodioxol-5-il clorito. La reacción HT es exergónica y

se encuentra en el límite de difusión, por lo que podrías estar compitiendo con el mecanismo del rearrreglo de aducto.

Por lo tanto, es necesario calcular el estado de transición, donde el anión hidróxido abstrae el hidrógeno de la posición 5, para obtener ambos mecanismos, para calcular los intervalos de ramificación y así conocer, en qué proporciones se están formando los distintos productos.

## 8. Conclusiones

### 8.1 Generales

Los estudios realizados en esta tesis muestran que el dióxido de cloro es un oxidante que reacciona principalmente por un mecanismo de transferencia de un electrón con especies ricas en electrones como: aminas, fenoles, fenóxidos, aniones, benzodioxoles, y/o anillos aromáticos con grupos electrodonadores. A su vez, los grupos con deficiencia electrónica, como anillos aromáticos con grupos electroattractores, dificultan las reacciones SET entre estas especies y el  $\text{ClO}_2^\bullet$ . Mientras que, las reacciones HT con dióxido de cloro, donde la reacción se lleva a cabo de forma homolítica, están en general, desfavorecidas termodinámicamente, ya que presentan valores endergónicos por encima de 2.5 kcal/mol. Por lo tanto, este mecanismo de reacción parece poco probable para el dióxido de cloro.

El comportamiento mostrado por el dióxido de cloro es similar en sus reacciones SET con los radicales libres:  $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{NO}_2^\bullet$ ,  $\text{CO}_3^{\bullet-}$ , y  $\text{NCS}^\bullet$ . Específicamente, el  $\text{ClO}_2^\bullet$  tiene una reactividad similar al radical carbonato, y es más reactivo que los radicales libres tiocianato y nitrito. Por otra parte, el radical peroxilo ( $\bullet\text{OOH}$ ) es menos reactivo en reacciones SET comparándolo con  $\text{ClO}_2^\bullet$ , pero es más reactivo para las reacciones HT.

### 8.2 Cisteína

El sitio de reacción preferido para las reacciones HT en la N-formilcisteinamida con dióxido de cloro es en el sitio  $\gamma$  con constantes de difusión en el límite de difusión para los radicales libres:  $\bullet\text{OH}$ ,  $\bullet\text{OCHCl}_2$ , y  $\bullet\text{OCCl}_3$ , los cuales de los radicales estudiados, son los más dañinos para los residuos de cisteína en proteínas. Mientras que, los radicales libres:  $\bullet\text{OCH}_3$ ,  $\bullet\text{N}_3$ ,  $\bullet\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $\bullet\text{OCCl}_3$ ,  $\bullet\text{OOCHCl}_2$ ,  $\bullet\text{OOCHCH}_2$ ,  $\bullet\text{BrO}_2$ ,  $\bullet\text{OOCH}_2$ , y  $\bullet\text{OOH}$  podrían amenazar la integridad de los residuos de cisteína en ambientes hidrofílicos y/o hidrofóbicos.

Las reacciones HT de las distintas posiciones estudiadas no siguen el principio de Bells-Evans-Polanyi, por lo que puede aseverarse que la reactividad entre residuos de aminoácidos y radicales libres requieren *cálculos cinéticos apropiados, y no análisis termodinámicos o termoquímicos*.

Debido a las constantes de reacción en el límite de difusión o muy cerca del mismo, puede comprobarse que las reacciones SET son un mecanismo importante de daño para los residuos de cisteína en ambientes hidrofílicos. Por otro lado, las reacciones SET en medio lipídico están bloqueadas debido a la falta de solvatación apropiada para los aniones, los cuales son fundamentales para llevar a cabo la transferencia de electrones. Es importante resaltar el hecho de que las reacciones SET entre el anión de la N-formilcisteinamida y los radicales libres producen exclusivamente, radicales centrados en azufre, por lo tanto esta reacción de transferencia electrónica es selectiva.

### 8.3 Tirosina

La forma aniónica de la tirosina es más reactiva para la reacción SET con dióxido de cloro, ya que su constante de velocidad está en el límite de difusión, por lo que es necesario conocer su fracción molar para calcular adecuadamente la constante de velocidad a un pH determinado. Mientras que, la forma protonada de la tirosina presenta una constante de velocidad menor que para la tirosina aniónica de  $2.11 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , pero debe tomarse en cuenta para el cálculo final de la constante de velocidad, ya que a pHs bajos la especie protonada sería la predominante.

La formación de aducto entre tirosina y dióxido de cloro está favorecido termodinámicamente para las posiciones 3 y 5, ya que esta reacción muestra exergonicidad, siendo este un paso viable en el mecanismo de reacción. Las tres propuestas mecanísticas propuestas: desprotonación por el anión hidróxido, desprotonación por agua, y rearreglo de aducto son viables termodinámicamente,

por lo que las tres podrían estar aportando a la constante de velocidad observada a un pH determinado, donde la desprotonación del anión de hidróxido y rearreglo de aducto presentan constantes de velocidad más altas que la desprotonación por agua. En todos estos casos, el producto de oxidación final de la tirosina es la dopaquinona. A un pH suficientemente básico podría suceder una ciclación de la dopaquinona, por acción del grupo amino sobre uno de los dobles enlaces del anillo de la tirosina, produciendo 6-oxido-5-oxo-2,3,5,7a-tetrahidro-1*H*-indol-1-ilo-2-carboxilato). Dicha reacción exhibe La ciclación de la dopaquinona exhibe una constante de velocidad calculada de  $17.4 \text{ s}^{-1}$ , con una muy ligera exergonicidad de reacción.

#### *8.4 Medicamentos*

El principal grupo reactivo encontrado en los distintos medicamentos estudiados es el de las aminas. Por lo tanto, el conocimiento de los  $pK_a$  de cada amina dentro de los medicamentos, así como sus efectos de disolvente, es necesario para calcular adecuadamente la reactividad de cada una de ellas. Como se esperaba el dióxido de cloro reacciona con los medicamentos que tienen los grupos ricos en electrones, mientras que con los grupos pobres en electrones la reacción con dióxido de cloro es desfavorecida. De entre estos grupos funcionales benzodioxol, fenotiazina, quinazolina, imidazol, e imidazol[1,2-*a*]piridina, de especial interés ya que no se han descrito anteriormente como reductores del dióxido de cloro.

Durante el estudio de los medicamentos, pudimos observar que el de la densidad de espín, las barreras de activación SET y la energía libre de reacción otorgan un mejor panorama sobre la reactividad de los medicamentos en sus reacciones de transferencia electrónica.

## 8.5 Tioamidas

En la oxidación de los piridina-8-tiolatos se encontró que la tendencia de reactividad de los distintos radicales libres en las reacciones SET puede resumirse como:  $\cdot\text{OH} \approx \cdot\text{ClO}_2 \approx \text{CO}_3^{\cdot-} \approx \text{NO}_2^{\cdot} > \text{NCS}^{\cdot-} > \cdot\text{NH}_2 > \cdot\text{OOH} > \text{SO}_3^{\cdot-}$ , donde los radicales más reactivos (hidroxilo, dióxido de cloro, carbonato, nitrito y tiocianato) muestran constantes de velocidad en el límite de difusión, seguido por los radicales amina, hidroxilo y sulfato. De forma general, las posiciones 5 y 3 de los piridina-8-tiolatos son las más reactivas, las cuales son las posiciones *para*- y *orto* al azufre, mientras las posiciones 4 y 6 correspondientes a las posiciones *para*- y *orto* respecto al nitrógeno, son menos reactivas frente a los radicales libres, donde los sustituyentes electroattractores disminuyen la reactividad, mientras que los sustituyentes electrodonadores aumentan la reactividad de la reacción SET.

La implementación del cálculo de pka para las diferentes piridinas-2-tiol sustituidas con el método FPA mostró éxito al calcular el pka de la desprotonación del átomo de azufre de la piridina-2-tiol. Mientras que, el método isodésmico implementando el método de solvatación IEF-PCM fue el mejor calculando la desprotonación del nitrógeno. Mientras que, el uso del método de solvatación SMD presentó ciertas fallas en el cálculo en las pka de la desprotonación del nitrógeno.

El tiolato es la especie reactiva en las reacciones SET entre tioamidas y radicales libres siendo los radicales  $\cdot\text{OH}$  y  $\text{ClO}_2^{\cdot}$  los más reactivos en comparación a  $\cdot\text{OOH}$  y  $\text{SO}_3^{\cdot-}$ . Por otra parte, el estudio termodinámica de las reacciones HT de las 2-mercaptopiridinas muestra que para el radical hidroxilo es el más reactivo, ya que en todas las posiciones existe exergonicidad; seguido del radical  $\cdot\text{OOH}$  el cual exhibe reacciones exergónicas mayoritariamente en las posiciones 5 y 3; siendo el más desfavorecido el dióxido de cloro que presenta el mayor número de reacciones endergónicas.

La posición 5 es la que exhibe las constantes de velocidad más altas, seguido de la posición 3, donde la presencia de los sustituyentes electrodonadores coincide con una mayor reactividad frente al radical peroxilo para las diferentes 2-mercaptopiridinas. Un caso peculiar es la sustitución de las posiciones con halógenos, ya que su reactividad es variable, la cual puede resumirse en que el efecto electroatractor es más notorio en la posición 4, mientras el efecto electrodonador es más marcado en la posición 3. Mientras que el flúor, en las posiciones 5 y 4 presenta un efecto electrodonador, al presentar constantes de velocidad más altas que la 2-mercaptopiridina.

Por otra parte, los estados de transición HT entre el radical  $\bullet\text{OOH}$  y la 2-mercaptopiridina mostraron la importancia de la formación de un puente de hidrógeno entre el hidrógeno del radical  $\bullet\text{OOH}$  y el nitrógeno de la 2-mercaptopiridina, para estabilizar el estado de transición. Finalmente, como se esperaba, la especie más reactiva para la reacción HT entre radicales libres y la 2-mercaptopiridina es el grupo tiol y para las reacciones SET, el tiolato.

### *8.6 Benzodioxoles*

Los resultados de las reacciones SET entre benzodioxoles sustituidos y dióxido de cloro muestran que los sustituyentes electrodonadores como:  $-\text{NR}_3$ ,  $-\text{OH}$  y  $-\text{R}$ , aumentan la reactividad del benzodioxol con  $\text{ClO}_2\bullet$ , cuyas constantes de velocidad son las más altas. Mientras que los sustituyentes electroattractores como:  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{X}$ ,  $-\text{N}_2^+$ , disminuyen la reactividad del benzodioxol frente al dióxido de cloro al presentar constantes de velocidad más bajas. Por lo tanto, modificaciones en el anillo aromático del benzodioxol afecta directamente a las constantes de velocidad que se llevan a cabo para la transferencia electrónica. Los resultados de las constantes de velocidad de benzodioxoles sustituidos se encuentran en el orden de  $10^5$ - $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , por lo tanto, el dióxido de cloro oxida con facilidad a los benzodioxoles.

La formación de aducto entre el dióxido de cloro y el catión radical benzodioxol es favorable termodinámicamente en las posiciones 5 y 6, ya que esta reacción presenta exergonicidad, haciéndola viable termodinámicamente. Después, el aducto formado podría rearrreglarse o desprotonarse, siendo ambas reacciones exergónicas con constantes de velocidad en el límite de difusión, por lo que deben tomarse en cuenta para un adecuado cálculo de la constante de velocidad observada.



## 9. Perspectivas

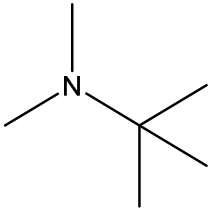
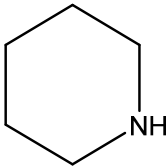
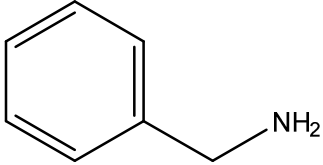
1. Ya que conocemos los radicales que pueden formarse en los residuos de cisteína, puede derivarse una investigación donde reparemos los radicales formados en la cisteína con especies antioxidantes.
2. Dentro de los medicamentos, puede implementarse el método FPA, para obtener los  $pK_a$  faltantes y así, tener las fracciones molares de los medicamentos para el cálculo de las constantes de velocidad a un pH determinado.
3. El estudio de las aminas en los distintos blancos biológicos debe modelarse con moléculas de agua explícito para describir mejor el efecto del solvente en medio acuoso.
4. Se propondrán mecanismos viables de reacción para la oxidación de la prolina, benzodioxol y el triptófano, para explorar los posibles productos de degradación a través de dióxido de cloro.
5. El ambiente no polar será modelado con el disolvente pentil etanoato para los distintos aminoácidos para conocer el efecto de la hidrofobicidad en la reactividad.
6. Es necesario hacer una corrección en las constantes de velocidad de las reacciones HT de las tioamidas, para ello se obtendrá el estado de transición de la interconversión de la 2-mercaptopiridina y la piridina-2*H*-tiona, ya que al ser la tiona el tautómero predominante, sólo existe una fracción de la 2-mercaptopiridina.
7. Se buscará mejorar el cálculo de las  $pK_a$  de la piridina-2*H*-tiona para obtener valores de  $pK_a$  más apegados a los experimentales en la desprotonación del átomo de nitrógeno.

## Apéndice A1

Uso de moléculas implícitas de agua para la modelación de las barreras de activación SET de las aminas: dimetil-t-butilamina (terciaria), piperidina (secundaria) y bencilamina (primaria).

Al calcular las barreras de activación SET ( $\Delta G_{SET}^\ddagger$ , kcal/mol) entre aminas y  $\text{ClO}_2\bullet$  se encontró que el uso del modelo de solvatación SMD produce una subestimación en las barreras de reacción como puede observarse en la siguiente tabla (I):

Tabla I. Barreras libres de activación SET SMD, aguas explícitas, y experimentales de la oxidación de aminas con dióxido de cloro.

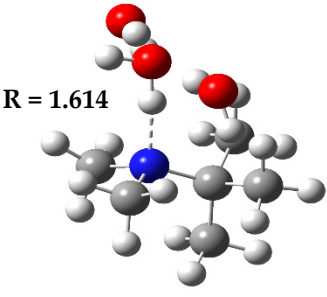
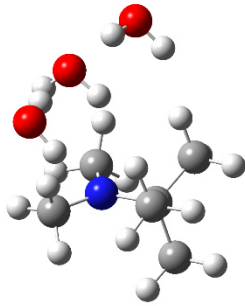
Amina	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ SMD	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ aguas explícitas	$\Delta G_{SET}^\ddagger$ experimental
Dimetil-t-butilamina  (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4.59	10.30	10.13
Piperidina  CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH	9.16	12.94	12.84
Bencilamina  C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> )NH <sub>2</sub>	17.18	20.35	19.37

Podemos observar que la diferencia entre el valor experimental y el calculado con SMD para la barrera de activación SET para dimetil-*t*-butilamina es de: **5.71 kcal/mol**, para piperidina es de: **3.78 kcal/mol** y para bencilamina es de: **3.17 kcal/mol**. Por otro lado, tomando en cuenta el efecto del solvente, en este caso los puentes de hidrógeno formados entre el nitrógeno de las aminas y las moléculas de agua.

El uso de moléculas explícitas de disolvente para describir las reacciones SET entre aminas y moléculas de agua mejora notablemente las barreras de activación SET, donde podemos observar que las diferencias entre las energías libres de activación SET experimentales y las de aguas explícitas, son pequeñas: para dimetil-*t*-butilamina la diferencia es de sólo **0.17 kcal/mol**; para piperidina la variación es de sólo **0.10 kcal/mol**; y para bencilamina la diferencia es de sólo **0.95 kcal/mol**. Este hecho prueba el efecto del solvente en las aminas.

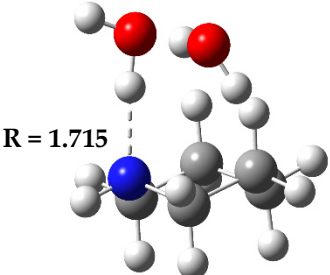
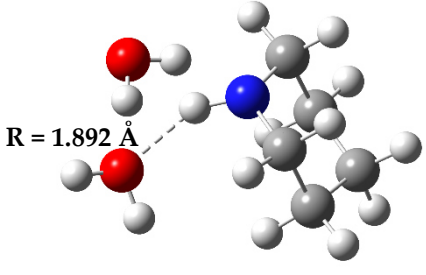
En las siguientes tablas (II-IV) se muestran las geometrías encontradas de las diferentes aminas y los cationes radicales de las mismas, así como las energías libres de activación SET calculadas y las experimentales.

Tabla II. Estructuras de dimetil-*t*-butilamina y su catión radical junto con sus energías libres de Gibbs calculadas y experimental.

Dimetil- <i>t</i> -butilamina	Catión radical dimetil- <i>t</i> -butilamina
 <p>R = 1.614</p>	
$\Delta G_{SET}^{\ddagger} calc = 10.30 \text{ kcal/mol}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger} exp = 10.13 \text{ kcal/mol}$

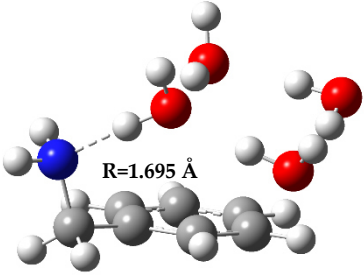
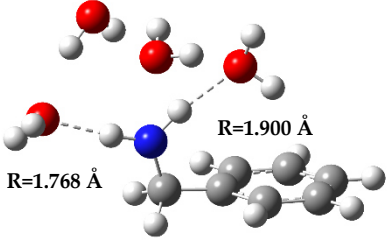
Podemos notar que en el arreglo de aguas con la dimetil-t-butilamina, se forma un puente de hidrógeno entre el agua que está asociada con otras dos moléculas de agua con el nitrógeno de la amina. Por su parte, en el catión radical de la dimetil-t-butilamina, las moléculas de agua se asocian entre ellas, el nitrógeno queda en una geometría plana y las moléculas de agua se alejan del catión radical de la amina.

Tabla III. Estructuras de piperidina y su catión radical junto con sus energías libres de Gibbs calculadas y experimental.

Piperidina	Catión radical piperidina
	
$\Delta G_{SET}^{\ddagger} \text{ calc} = 12.94 \text{ kcal/mol}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger} \text{ exp} = 12.84 \text{ kcal/mol}$

A diferencia de la dimetil-t-butilamina que necesitó de tres moléculas de agua, la piperidina sólo necesita de dos moléculas de agua para exhibir la barrera de activación SET experimental. En la estructura de piperidina con las moléculas de agua podemos observar el puente de hidrógeno que se forma entre una molécula de agua y el nitrógeno de la piperidina. Para la estructura del catión radical piperidina, hay formación de puente de hidrógeno entre el hidrógeno unido a nitrógeno y una molécula de agua, lo cual exhibe un cambio de conformación en la orientación de las moléculas de agua.

Tabla IV. Estructuras de bencilamina y su catión radical junto con sus energías libres de Gibbs calculadas y experimental.

Bencilamina	Cación radical bencilamina
	
$\Delta G_{SET}^{\ddagger}{}_{calc} = 20.35 \text{ kcal/mol}$	$\Delta G_{SET}^{\ddagger}{}_{exp} = 19.37 \text{ kcal/mol}$

El arreglo de bencilamina y 4 moléculas de agua, mejora notablemente la barrera de activación SET para la bencilamina, donde nuevamente observamos la aparición del puente de hidrógeno entre una molécula de agua y el nitrógeno de la bencilamina. El arreglo de moléculas de agua para el catión radical bencilamina se disponen de tal forma que se forman puentes de hidrógeno entre los hidrógenos de la amina y las moléculas de agua.

## Referencias

- (1) World Health Organization. *Trihalomethanes in Drinking Water. In Guidelines for Drinking-Water Quality.*; Geneva, Switzerland., 2005.
- (2) Madabhushi, B. S. What Are Trihalomethanes? *NESC* **1999**, 18–19.
- (3) Aieta, E. M.; Berg, J. D. A Review of Chlorine Dioxide in Drinking Water Treatment. *Journal - American Water Works Association* **1986**, 78 (6), 62–72. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1986.tb05766.x>.
- (4) Humprey Davy. VIII. On a Combination of Oxymuriatic Gas and Oxygene Gas. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1811**, 101, 155–162. <https://doi.org/10.1098/rstl.1811.0008>.
- (5) Jin, R.; Hu, S.; Zhang, Y.; Bo, T. Concentration-Dependence of the Explosion Characteristics of Chlorine Dioxide Gas. *Journal of Hazardous Materials* **2009**, 166 (2–3), 842–847. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.11.124>.
- (6) Gordon, G.; Kieffer, R. G.; Rosenblatt, D. H. The Chemistry of Chlorine Dioxide. In *Progress in Inorganic Chemistry*; Lippard, S. J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2007; pp 201–286. <https://doi.org/10.1002/9780470166161.ch3>.
- (7) Svenson, D. R.; Jameel, H.; Chang, H.; Kadla, J. F. Inorganic Reactions in Chlorine Dioxide Bleaching of Softwood Kraft Pulp. *Journal of Wood Chemistry and Technology* **2006**, 26 (3), 201–213. <https://doi.org/10.1080/02773810601023255>.
- (8) Aieta, E. M.; Roberts, P. V.; Hernandez, M. Determination of Chlorine Dioxide, Chlorine, Chlorite, and Chlorate in Water. *Journal - American Water Works Association* **1984**, 76 (1), 64–70. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1984.tb05263.x>.
- (9) Symons, James M. *Treatment Techniques for Controlling Trihalomethanes in Drinking Water.*, EPA-600/2-81-156.; Drinking Water Research Division, Municipal Environmental Research Laboratory, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency., 1981.
- (10) Wajon, J. Edmund.; Rosenblatt, D. H.; Burrows, E. P. Oxidation of Phenol and Hydroquinone by Chlorine Dioxide. *Environmental Science & Technology* **1982**, 16 (7), 396–402. <https://doi.org/10.1021/es00101a006>.
- (11) Kim, Y. J.; Kim, M. H.; Song, K. B. Efficacy of Aqueous Chlorine Dioxide and Fumaric Acid for Inactivating Pre-Existing Microorganisms and Escherichia Coli O157:H7, Salmonella Typhimurium, and Listeria Monocytogenes on Broccoli Sprouts. *Food Control* **2009**, 20 (11), 1002–1005. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.12.005>.
- (12) Ridenour, G. M.; Armbruster, E. H. Bactericidal Effect of Chlorine Dioxide. *Journal (American Water Works Association)* **1949**, 41 (6), 537–550.

- (13) Young, S. B.; Setlow, P. Mechanisms of Killing of *Bacillus Subtilis* Spores by Hypochlorite and Chlorine Dioxide. *Journal of Applied Microbiology* **2003**, *95* (1), 54–67. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.01960.x>.
- (14) Francois Jooste. Sterilizing or Disinfecting Composition. US5389384A, February 14, 1995.
- (15) Foegeding, P. M.; Hemstapat, V.; Giesbrecht, F. G. Chlorine Dioxide Inactivation of *Bacillus* and *Clostridium* Spores. *Journal of Food Science* **1986**, *51* (1), 197–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1986.tb10869.x>.
- (16) Thiessen, G. P.; Osborne, W. R.; Orr, H. L. The Efficacy of Chlorine Dioxide in Controlling *Salmonella* Contamination and Its Effect on Product Quality of Chicken Broiler Carcasses. *Poultry Science* **1984**, *63* (4), 647–653. <https://doi.org/10.3382/ps.0630647>.
- (17) Lillard, H. S. LEVELS OF CHLORINE AND CHLORINE DIOXIDE OF EQUIVALENT BACTERICIDAL EFFECT IN POULTRY PROCESSING WATER. *Journal of Food Science* **1979**, *44* (6), 1594–1597. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1979.tb09097.x>.
- (18) Zhang, Z.; McCann Deceased, C.; Hanrahan, J.; Jencson, A.; Joyce, D.; Fyffe, S.; Piesczynski, S.; Hawks, R.; Stout, J. E.; Yu, V. L.; et al. *Legionella* Control by Chlorine Dioxide in Hospital Water Systems. *Journal - American Water Works Association* **2009**, *101* (5), 117–127. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2009.tb09894.x>.
- (19) Longley, K. E.; Moore, B. E.; Sorber, C. A. Disinfection Efficiencies of Chlorine and Chlorine Dioxide in a Gravity Flow Contactor. *Journal (Water Pollution Control Federation)* **1982**, *54* (2), 140–145.
- (20) Geisser, D. F.; Garver, S. R.; Murphy, C. B. Design Optimization of High-Rate Disinfection Using Chlorine and Chlorine Dioxide. *Journal (Water Pollution Control Federation)* **1979**, *51* (2), 351–357.
- (21) Akin, E. W.; Hoffft, J. C.; Lippy, E. C. Waterborne Outbreak Control: Which Disinfectant? 6.
- (22) Anderson, A. C.; Reimers, R. S.; Dekernion, P. A Brief Review of the Current Status of Alternatives to Chlorine Disinfection of Water. **1982**, *72* (11), 4.
- (23) Bull, R. J. Health Effects of Drinking Water Disinfectants and Disinfectant By-Products. *Environmental Science & Technology* **1982**, *16* (10), 554A-559A. <https://doi.org/10.1021/es00104a719>.
- (24) Condie, L. W. Toxicological Problems Associated With Chlorine Dioxide. *Journal (American Water Works Association)* **1986**, *78* (6), 73–78.
- (25) Couri, D.; Abdel-Rahmant, M. S.; Bull, R. J. Toxicological Effects of Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate. 5.
- (26) Odeh, I. N.; Francisco, J. S.; Margerum, D. W. New Pathways for Chlorine Dioxide Decomposition in Basic Solution. *Inorganic Chemistry* **2002**, *41* (24), 6500–6506. <https://doi.org/10.1021/ic0204676>.

- (27) Kopitzky, R.; Grothe, H.; Willner, H. Chlorine Oxide Radicals ClO<sub>x</sub> (X=1-4) Studied by Matrix Isolation Spectroscopy. *Chemistry - A European Journal* **2002**, *8* (24), 5601–5621. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20021216\)8:24<5601::AID-CHEM5601>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20021216)8:24<5601::AID-CHEM5601>3.0.CO;2-Z).
- (28) Buxton, G. V.; Subhani, M. S. Radiation Chemistry and Photochemistry of Oxychlorine Ions. Part 3.—Photodecomposition of Aqueous Solutions of Chlorite Ions. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* **1972**, *68* (0), 970. <https://doi.org/10.1039/f19726800970>.
- (29) Rand, J. L.; Gagnon, G. A. Loss of Chlorine, Chloramine or Chlorine Dioxide Concentration Following Exposure to UV Light. *Journal of Water Supply: Research and Technology-Aqua* **2008**, *57* (2), 127–132. <https://doi.org/10.2166/aqua.2008.027>.
- (30) Richardson, S. D.; Thruston, A. D.; Collette, T. W.; Patterson, K. Schenck.; Lykins, B. W.; Majetich, George.; Zhang, Yong. Multispectral Identification of Chlorine Dioxide Disinfection Byproducts in Drinking Water. *Environmental Science & Technology* **1994**, *28* (4), 592–599. <https://doi.org/10.1021/es00053a010>.
- (31) Hoigne, J.; Bader, H. KINETICS OF REACTIONS OF CHLORINE DIOXIDE (OC10) IN WATER--I. RATE CONSTANTS FOR INORGANIC AND ORGANIC COMPOUNDS. 11.
- (32) Stevens, A. A. Reaction Products of Chlorine Dioxide. 10.
- (33) Grimley, E.; Gordon, G. The Kinetics and Mechanism of the Reaction between Chlorine Dioxide and Phenol in Acidic Aqueous Solution. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1973**, *35* (7), 2383–2392. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(73\)80304-5](https://doi.org/10.1016/0022-1902(73)80304-5).
- (34) Tratnyek', P. KINETICS OF REACTIONS OF CHLORINE DIOXIDE (OC10) IN WATER--II. QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR PHENOLIC COMPOUNDS. 10.
- (35) Alfassi, Z. B.; Huie, R. E.; Neta, P.; Shoute, L. C. T. Temperature Dependence of the Rate Constants for Reaction of Inorganic Radicals with Organic Reductants. *The Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94* (25), 8800–8805. <https://doi.org/10.1021/j100388a011>.
- (36) Ganiev, I. M.; Suvorkina, E. S.; Kabalnova, N. N. Reaction of Chlorine Dioxide with Phenol. **2003**, *52* (5), 6.
- (37) Ganiev, I. M.; Ganieva, E. S.; Kabalnova, N. N. Oxidation of Phenols with Chlorine Dioxide. 4.
- (38) Loginova, I. V.; Chukicheva, I. Yu.; Kuchin, A. V. Oxidation of Substituted Phenols with Chlorine Dioxide. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2011**, *47* (10), 1501–1503. <https://doi.org/10.1134/S1070428011100083>.



- (39) Rosenblatt, D. H.; Hull, L. A.; Luca, D. C. D.; Davis, T.; Weglein, R. C.; Williams, H. K. R. Oxidations of Amines. 11. Substituent Effects in Chlorine Dioxide Oxidations' p2. 6.
- (40) Sharma, C. B. Kinetics of Oxidation of Methanol by Chlorine Dioxide. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **1982**, *19* (1–2), 167–173. <https://doi.org/10.1007/BF02065079>.
- (41) Ganieva, E. S.; Ganiev, I. M.; Grabovskiy, S. A.; Kabalnova, N. N. Oxidation of Alcohols by Chlorine Dioxide in Organic Solvents. *Russian Chemical Bulletin* **2008**, *57* (11), 2328–2331. <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0330-2>.
- (42) Ganieva, E. S.; Ganiev, I. M.; Grabovskiy, S. A.; Kabalnova, N. N. Oxidation of Valeraldehyde by Chlorine Dioxide. *Russian Chemical Bulletin* **2008**, *57* (11), 2332–2334. <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0331-1>.
- (43) Kastner, J. R.; Das, K. C.; Hu, C.; McClendon, R. Effect of PH and Temperature on the Kinetics of Odor Oxidation Using Chlorine Dioxide. *Journal of the Air & Waste Management Association* **2003**, *53* (10), 1218–1224. <https://doi.org/10.1080/10473289.2003.10466282>.
- (44) Rav-Acha, Ch. The Reactions of Chlorine Dioxide with Aquatic Organic Materials and Their Health Effects. *Water Research* **1984**, *18* (11), 1329–1341. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(84\)90001-0](https://doi.org/10.1016/0043-1354(84)90001-0).
- (45) Handoo, K. L.; Handoo, S. K.; Gadru, K.; Kaul, A. Reactions of Chlorine Dioxide in Dichloromethane I. Formation of Radical Cations in Acid Media. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26* (14), 1765–1768. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98333-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98333-3).
- (46) Rav-Acha, C. H.; Blits, R. The Different Reaction Mechanisms by Which Chlorine and Chlorine Dioxide React with Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) in Water. *Water Research* **1985**, *19* (10), 1273–1281. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(85\)90182-4](https://doi.org/10.1016/0043-1354(85)90182-4).
- (47) (Goldstein), E. C.; Elits, R.; Rav-Acha, C. The Formation of Cation-Radicals by the Action of Chlorine Dioxide on p-Substituted Styrenes and Other Alkenes. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (49), 5989–5992. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85380-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85380-0).
- (48) Rav-Acha, C.; Choshen (Goldstein), E.; Sarel, S. Chlorine Dioxide as an Electron-Transfer Oxidant of Olefins. Preliminary Communication. *Helvetica Chimica Acta* **1986**, *69* (7), 1728–1733. <https://doi.org/10.1002/hlca.19860690729>.
- (49) Rav-Acha, Chaim.; Choshen, Ehud. Aqueous Reactions of Chlorine Dioxide with Hydrocarbons. *Environmental Science & Technology* **1987**, *21* (11), 1069–1074. <https://doi.org/10.1021/es00164a004>.
- (50) Abushakhmina, G. M.; Khalizov, A. F.; Zlotskii, S. S.; Shereshovets, V. V.; Imashev, U.B. Kinetics and Products of Oxidation of 2-Isopropyl-1,3-Dioxolane by Chlorine Dioxide. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2000**, *70* (1), 177–182.

- (51) Abdрахmanova, A. R.; Kabalnova, N. N.; Rolnik, L. Z.; Yagafarova, G. G.; Shereshovets, V. V. Oxidative Transformation of 1,3-Dioxacycloalkanes Induced by Chlorine Dioxide. **2004**, *53* (8), 6.
- (52) Kuchin, A. V.; Rubtsova, S. A.; Karmanova, L. P.; Subbotina, S. N.; Loginova, I. V. Selective Oxidation of Dialkyl Sulfides into Dialkyl Sulfoxides by Chlorine Dioxide. *Russian Chemical Bulletin* **1998**, *47* (10), 2051–2052. <https://doi.org/10.1007/BF02494537>.
- (53) Kutchin, A. V.; Rubtsova, S. A.; Sudarikov, D. V.; Demakova, M. Ya. Chlorine Dioxide in Chemo- and Stereoselective Oxidation of Sulfides. *Russian Chemical Bulletin* **2013**, *62* (1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0001-9>.
- (54) Reactions of Chlorine Dioxide with Organic Compounds. Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides by Chlorine Dioxide. **2001**, *50* (3), 4.
- (55) Loginova, I. V.; Ashikhmina, E. V.; Rubtsova, S. A.; Krymskaya, Yu. V.; Kuchin, A. V. Oxidation of  $\gamma$ -Oxo Sulfides with Chlorine Dioxide. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2008**, *44* (12), 1773–1775. <https://doi.org/10.1134/S1070428008120087>.
- (56) Ashikhmina, E. V.; Rubtsova, S. A.; Dvornikova, I. A.; Kuchin, A. V. Asymmetric Sulfoxidation of Phenacyl Phenyl Sulfide Using Chiral Vanadium(IV) Complexes. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2009**, *45* (10), 1509–1514. <https://doi.org/10.1134/S1070428009100145>.
- (57) Loginova, I. V.; Rodygin, K. S.; Rubtsova, S. A.; Slepukhin, P. A.; Kuchin, A. V.; Polukeev, V. A. Oxidation of Polyfunctional Sulfides with Chlorine Dioxide. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2011**, *47* (1), 124–130. <https://doi.org/10.1134/S1070428011010167>.
- (58) Krymskaya, Yu. V.; Loginova, I. V.; Rubtsova, S. A.; Kuchin, A. V. Synthesis of Polyfunctional  $\beta$ -Ketosulfides and Their Reactions with *m*-Chloroperbenzoic Acid and Chlorine Dioxide. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2013**, *49* (2), 204–207. <https://doi.org/10.1134/S107042801302005X>.
- (59) Reactions of Chlorine Dioxide with Organic Compounds. 2. Oxidation of Thiols. 2.
- (60) Yakupov, M. Z.; Shereshovets, V. V.; Imashev, U. B.; Ismagilov, F. R. Liquid-Phase Oxidation of Thiols with Chlorine Dioxide. 4.
- (61) Lezina, O. M.; Rubtsova, S. A.; Kuchin, A. V. New Synthesis of Alkane- and Arylsulfonyl Chlorides by Oxidation of Thiols and Disulfides with Chlorine Dioxide. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2011**, *47* (8), 1249–1251. <https://doi.org/10.1134/S1070428011080239>.
- (62) Lezina, O. M.; Rubtsova, S. A.; Belykh, D. V.; Slepukhin, P. A.; Kutchin, A. V. Oxidation of 1-Methyl-1H-Imidazole-2-Thiol with Chlorine Dioxide. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2013**, *49* (1), 112–118. <https://doi.org/10.1134/S1070428013010193>.

- (63) Lezina, O. M.; Grebenkina, O. N.; Sudarikov, D. V.; Krymskaya, Yu. V.; Rubtsova, S. A.; Kutchin, A. V. Reaction of Monoterpene Hydroxy Thiols with Chlorine Dioxide. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2015**, *51* (10), 1359–1367. <https://doi.org/10.1134/S1070428015100012>.
- (64) Ganiev, I. M.; Timergazin, Q. K.; Kabalnova, N. N.; Shereshovets, V. V.; Tolstikov, G. A. Reactions of Chlorine Dioxide with Organic Compounds. **2005**, 31.
- (65) Huie, R. E. Kinetics of One-Electron Transfer Reactions Involving ClO, and NO,? 6.
- (66) Alfassi, Z. B.; Huie, R. E.; Neta, P. Substituent Effects on Rates of One-Electron Oxidation of Phenols by the Radicals ClO, NO<sub>2</sub>, and SO<sub>3</sub>-. 3.
- (67) Marcus, R. A. On the Theory of Oxidation-Reduction Reactions Involving Electron Transfer. I. *The Journal of Chemical Physics* **1956**, *24* (5), 966–978. <https://doi.org/10.1063/1.1742723>.
- (68) Marcus, R. A. On the Theory of Oxidation-Reduction Reactions Involving Electron Transfer. II. Applications to Data on the Rates of Isotopic Exchange Reactions. *The Journal of Chemical Physics* **1957**, *26* (4), 867–871. <https://doi.org/10.1063/1.1743423>.
- (69) Hull, L. A.; Davis, T.; Rosenblatt, D. H.; Williams, H. K. R.; Weglein, R. C. Oxidations of Amines. 111. Duality of Mechanism in the Reaction of Amines with Chlorine Dioxide'. **1967**, 8.
- (70) Dennis, W. H.; Hull, L. A.; Rosenblatt, D. H. Oxidations of Amines. IV. Oxidative Fragmentation. *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32* (12), 3783–3787. <https://doi.org/10.1021/jo01287a012>.
- (71) Hull, L. A.; Davis, G. T.; Rosenblatt, D. H.; Mann, C. K. Oxidations of Amines. VII. Chemical and Electrochemical Correlations. *The Journal of Physical Chemistry* **1969**, *73* (7), 2142–2146. <https://doi.org/10.1021/j100727a007>.
- (72) Hull, L. A.; Giordano, W. P.; Rosenblatt, D. H.; Davis, G. T.; Mann, C. K.; Milliken, S. B. Oxidations of Amines. VIII. Role of the Cation Radical in the Oxidation of Triethylenediamine by Chlorine Dioxide and Hypochlorous Acid. *The Journal of Physical Chemistry* **1969**, *73* (7), 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/j100727a008>.
- (73) Hull, L. A.; Davis, G. T.; Rosenblatt, D. H. Oxidations of Amines. IX. Correlation of Rate Constants for Reversible One-Electron Transfer in Amine Oxidation with Reactant Potentials. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91* (23), 6247–6250. <https://doi.org/10.1021/ja01051a009>.
- (74) Davis, G. T.; Demek, M. M.; Rosenblatt, D. H. Oxidations of Amines. X. Detailed Kinetics in the Reaction of Chlorine Dioxide with Triethylenediamine. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94* (10), 3321–3325. <https://doi.org/10.1021/ja00765a008>.

- (75) Merenyi, G.; Lind, J.; Shen, X.; Eriksen, T. E. Oxidation Potential of Luminol: Is the Autooxidation of Singlet Organic Molecules an Outer-Sphere Electron Transfer? *The Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94* (2), 748–752. <https://doi.org/10.1021/j100365a043>.
- (76) Rosenblatt, D. H.; Hayes, A. J.; Harrison, B. L.; Streaty, R. A.; Moore, K. A. The Reaction of Chlorine Dioxide with Triethylamine in Aqueous Solution <sup>1</sup>. *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28* (10), 2790–2794. <https://doi.org/10.1021/jo01045a072>.
- (77) Noss, C. I.; Hauchman, F. S.; Olivieri, V. P. Chlorine Dioxide Reactivity with Proteins. *Water Research* **1986**, *20* (3), 351–356. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(86\)90083-7](https://doi.org/10.1016/0043-1354(86)90083-7).
- (78) Taymaz, K.; Williams, D. T.; Benoit, F. F. Reactions of Aqueous Chlorine Dioxide with Amino Acids Found in Water. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **1979**, *23* (1), 456–463. <https://doi.org/10.1007/BF01769987>.
- (79) Tan, H.; Wheeler, W. B.; Wei, C. Reaction of Chlorine Dioxide with Amino Acids and Peptides: Kinetics and Mutagenicity Studies. *Mutation Research/Genetic Toxicology* **1987**, *188* (4), 259–266. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(87\)90002-4](https://doi.org/10.1016/0165-1218(87)90002-4).
- (80) Tan, H.; Sen, A. C.; Wheeler, W. B.; Cornell, J. A.; Wei, C. I. A Kinetic Study of the Reaction of Aqueous Chlorine and Chlorine Dioxide with Amino Acids, Peptides and Proteins. *Journal of Food Science* **1987**, *52* (6), 1706–1711. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1987.tb05910.x>.
- (81) Loginova, I. V.; Rubtsova, S. A.; Kuchin, A. V. Oxidation by Chlorine Dioxide of Methionine and Cysteine Derivatives to Sulfoxides. *Chemistry of Natural Compounds* **2008**, *44* (6), 752–754. <https://doi.org/10.1007/s10600-009-9182-8>.
- (82) Sharma, V. K.; Sohn, M. Reactivity of Chlorine Dioxide with Amino Acids, Peptides, and Proteins. *Environmental Chemistry Letters* **2012**, *10* (3), 255–264. <https://doi.org/10.1007/s10311-012-0355-5>.
- (83) Ison, A.; Odeh, I. N.; Margerum, D. W. Kinetics and Mechanisms of Chlorine Dioxide and Chlorite Oxidations of Cysteine and Glutathione. *Inorganic Chemistry* **2006**, *45* (21), 8768–8775. <https://doi.org/10.1021/ic0609554>.
- (84) Napolitano, M. J.; Green, B. J.; Nicoson, J. S.; Margerum, D. W. Chlorine Dioxide Oxidations of Tyrosine, *N*-Acetyltyrosine, and Dopa. *Chemical Research in Toxicology* **2005**, *18* (3), 501–508. <https://doi.org/10.1021/tx049697i>.
- (85) Stewart, D. J.; Napolitano, M. J.; Bakhmutova-Albert, E. V.; Margerum, D. W. Kinetics and Mechanisms of Chlorine Dioxide Oxidation of Tryptophan. *Inorganic Chemistry* **2008**, *47* (5), 1639–1647. <https://doi.org/10.1021/ic701761p>.
- (86) Ogata, N. Denaturation of Protein by Chlorine Dioxide: Oxidative Modification of Tryptophan and Tyrosine Residues <sup>†</sup>. *Biochemistry* **2007**, *46* (16), 4898–4911. <https://doi.org/10.1021/bi061827u>.

- (87) Alfassi, Z. B. Selective Oxidation of Tyrosine—Oxidation by NO<sub>2</sub> and ClO<sub>2</sub> at Basic PH. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry* **1987**, 29 (5), 405–406. [https://doi.org/10.1016/1359-0197\(87\)90014-2](https://doi.org/10.1016/1359-0197(87)90014-2).
- (88) Navalon, S.; Alvaro, M.; Garcia, H. Chlorine Dioxide Reaction with Selected Amino Acids in Water. *Journal of Hazardous Materials* **2009**, 164 (2–3), 1089–1097. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.09.010>.
- (89) Sen, A. C.; Owusu-Yaw, J.; Wheeler, W. B.; Wei, C. I. Reactions of Aqueous Chlorine and Chlorine Dioxide with Tryptophan, N-Methyltryptophan, and 3-Indolelactic Acid: Kinetic and Mutagenicity Studies. *Journal of Food Science* **1989**, 54 (4), 1057–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1989.tb07942.x>.
- (90) Postigo, C.; Richardson, S. D. Transformation of Pharmaceuticals during Oxidation/Disinfection Processes in Drinking Water Treatment. *Journal of Hazardous Materials* **2014**, 279, 461–475. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.07.029>.
- (91) Wang, Y.; Liu, H.; Liu, G.; Xie, Y. Oxidation of Diclofenac by Aqueous Chlorine Dioxide: Identification of Major Disinfection Byproducts and Toxicity Evaluation. *Science of The Total Environment* **2014**, 473–474, 437–445. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.056>.
- (92) Wang, Y.; Liu, H.; Liu, G.; Xie, Y.; Ni, T. Oxidation of Diclofenac with Chlorine Dioxide in Aquatic Environments: Influences of Different Nitrogenous Species. *Environmental Science and Pollution Research* **2015**, 22 (12), 9449–9456. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4118-2>.
- (93) Wang, Y.; Liu, H.; Liu, G.; Xie, Y.; Liu, X. Kinetics for Diclofenac Degradation by Chlorine Dioxide in Aqueous Media: Influences of Natural Organic Matter Additives. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* **2015**, 56, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2015.04.015>.
- (94) Wang, Y.; Liu, H.; Xie, Y.; Ni, T.; Liu, G. Oxidative Removal of Diclofenac by Chlorine Dioxide: Reaction Kinetics and Mechanism. *Chemical Engineering Journal* **2015**, 279, 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.05.046>.
- (95) Navalon, S.; Alvaro, M.; Garcia, H. Reaction of Chlorine Dioxide with Emergent Water Pollutants: Product Study of the Reaction of Three  $\beta$ -Lactam Antibiotics with ClO<sub>2</sub>. *Water Research* **2008**, 42 (8–9), 1935–1942. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.11.023>.
- (96) Li, Q.; Yu, J.; Chen, W.; Ma, X.; Li, G.; Chen, G.; Deng, J. Degradation of Triclosan by Chlorine Dioxide: Reaction Mechanism, 2,4-Dichlorophenol Accumulation and Toxicity Evaluation. *Chemosphere* **2018**, 207, 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.05.065>.
- (97) Wang, P.; He, Y.-L.; Huang, C.-H. Oxidation of Antibiotic Agent Trimethoprim by Chlorine Dioxide: Reaction Kinetics and Pathways. *Journal*

- of *Environmental Engineering* **2012**, 138 (3), 360–366. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)EE.1943-7870.0000420](https://doi.org/10.1061/(ASCE)EE.1943-7870.0000420).
- (98) Jia, X.-H.; Feng, L.; Liu, Y.-Z.; Zhang, L.-Q. Oxidation of Antipyrine by Chlorine Dioxide: Reaction Kinetics and Degradation Pathway. *Chemical Engineering Journal* **2017**, 309, 646–654. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.10.062>.
- (99) Hey, G.; Grabic, R.; Ledin, A.; la Cour Jansen, J.; Andersen, H. R. Oxidation of Pharmaceuticals by Chlorine Dioxide in Biologically Treated Wastewater. *Chemical Engineering Journal* **2012**, 185–186, 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.01.093>.
- (100) Hey, G.; Ledin, A.; Jansen, J. la C.; Andersen, H. R. Removal of Pharmaceuticals in Biologically Treated Wastewater by Chlorine Dioxide or Peracetic Acid. *Environmental Technology* **2012**, 33 (9), 1041–1047. <https://doi.org/10.1080/09593330.2011.606282>.
- (101) Willach, S.; Lutze, H. V.; Eckey, K.; Löppenber, K.; Lüling, M.; Terhalle, J.; Wolbert, J.-B.; Jochmann, M. A.; Karst, U.; Schmidt, T. C. Degradation of Sulfamethoxazole Using Ozone and Chlorine Dioxide - Compound-Specific Stable Isotope Analysis, Transformation Product Analysis and Mechanistic Aspects. *Water Research* **2017**, 122, 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.06.001>.
- (102) Kosjek, T.; Andersen, H. R.; Kompare, B.; Ledin, A.; Heath, E. Fate of Carbamazepine during Water Treatment. *Environmental Science & Technology* **2009**, 43 (16), 6256–6261. <https://doi.org/10.1021/es900070h>.
- (103) Zhang, A.; Li, Y.; Song, Y.; Lv, J.; Yang, J. Characterization of Pharmaceuticals and Personal Care Products as N-Nitrosodimethylamine Precursors during Disinfection Processes Using Free Chlorine and Chlorine Dioxide. *Journal of Hazardous Materials* **2014**, 276, 499–509. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.05.069>.
- (104) Wang, P.; He, Y.-L.; Huang, C.-H. Oxidation of Fluoroquinolone Antibiotics and Structurally Related Amines by Chlorine Dioxide: Reaction Kinetics, Product and Pathway Evaluation. *Water Research* **2010**, 44 (20), 5989–5998. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.07.053>.
- (105) Wang, P.; He, Y.-L.; Huang, C.-H. Reactions of Tetracycline Antibiotics with Chlorine Dioxide and Free Chlorine. *Water Research* **2011**, 45 (4), 1838–1846. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.11.039>.
- (106) Sharma, V. K. Oxidative Transformations of Environmental Pharmaceuticals by Cl<sub>2</sub>, ClO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, and Fe(VI): Kinetics Assessment. *Chemosphere* **2008**, 73 (9), 1379–1386. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.08.033>.
- (107) Huber, M. M.; Korhonen, S.; Ternes, T. A.; von Gunten, U. Oxidation of Pharmaceuticals during Water Treatment with Chlorine Dioxide. *Water Research* **2005**, 39 (15), 3607–3617. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.05.040>.

- (108) McWeeny, R. *Methods of Molecular Quantum Mechanics*, 2. Aufl.; Theoretical chemistry; Academic Press: London, 1992.
- (109) *A Primer in Density Functional Theory*; Fiolhais, C., Nogueira, F., Marques, M. A. L., Eds.; Lecture notes in physics; Springer: Berlin ; New York, 2003.
- (110) Born, M.; Oppenheimer, R. Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik* **1927**, 389 (20), 457–484. <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>.
- (111) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, FRG, 2001. <https://doi.org/10.1002/3527600043>.
- (112) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, 1. iss. as ... paperback.; International series of monographs on chemistry; Oxford Univ. Press [u.a.]: New York, NY, 1994.
- (113) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim ; New York, 2001.
- (114) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* **1964**, 136 (3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- (115) Levy, M.; March, N. H.; Handy, N. C. On the Adiabatic Connection Method, and Scaling of Electron–Electron Interactions in the Thomas–Fermi Limit. *J. Chem. Phys.* **2014**, 104 (5), 5.
- (116) Levy, M. Universal Variational Functionals of Electron Densities, First-Order Density Matrices, and Natural Spin-Orbitals and Solution of the v-Representability Problem. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1979**, 76 (12), 6062–6065. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.12.6062>.
- (117) Teller, E. On the Stability of Molecules in the Thomas-Fermi Theory. *Reviews of Modern Physics* **1962**, 34 (4), 627–631. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.34.627>.
- (118) Lieb, E. H.; Simon, B. The Thomas-Fermi Theory of Atoms, Molecules and Solids. *Advances in Mathematics* **1977**, 23 (1), 22–116. [https://doi.org/10.1016/0001-8708\(77\)90108-6](https://doi.org/10.1016/0001-8708(77)90108-6).
- (119) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* **1965**, 140 (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- (120) Barth, U. von; Hedin, L. A Local Exchange–Correlation Potential for the Spin Polarized Case. i. *Journal of Physics C: Solid State Physics* **1972**, 5 (13), 1629–1642. <https://doi.org/10.1088/0022-3719/5/13/012>.
- (121) Bloch, F. Bemerkung zur Elektronentheorie des Ferromagnetismus und der elektrischen Leitfähigkeit. *Zeitschrift für Physik* **1929**, 57 (7–8), 545–555. <https://doi.org/10.1007/BF01340281>.
- (122) Dirac, P. A. M. Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1930**, 26 (03), 376. <https://doi.org/10.1017/S0305004100016108>.

- (123) Perdew, J. P.; Zunger, A. Self-Interaction Correction to Density-Functional Approximations for Many-Electron Systems. *Physical Review B* **1981**, *23* (10), 5048–5079. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.23.5048>.
- (124) Perdew, J. P.; Wang, Y. Accurate and Simple Analytic Representation of the Electron-Gas Correlation Energy. *Physical Review B* **1992**, *45* (23), 13244–13249. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.45.13244>.
- (125) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis. *Canadian Journal of Physics* **1980**, *58* (8), 1200–1211. <https://doi.org/10.1139/p80-159>.
- (126) Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Physical Review A* **1988**, *38* (6), 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- (127) Langreth, D. C.; Mehl, M. J. Beyond the Local-Density Approximation in Calculations of Ground-State Electronic Properties. *Physical Review B* **1983**, *28* (4), 1809–1834. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.28.1809>.
- (128) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Physical Review B* **1988**, *37* (2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- (129) Perdew, J. P. Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review B* **1986**, *33* (12), 8822–8824. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>.
- (130) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical Review Letters* **1996**, *77* (18), 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>.
- (131) Perdew, J. P.; Kurth, S.; Zupan, A.; Blaha, P. Accurate Density Functional with Correct Formal Properties: A Step Beyond the Generalized Gradient Approximation. *Physical Review Letters* **1999**, *82* (12), 2544–2547. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.82.2544>.
- (132) Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids. *Physical Review Letters* **2003**, *91* (14). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.91.146401>.
- (133) Van Voorhis, T.; Scuseria, G. E. A Novel Form for the Exchange-Correlation Energy Functional. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109* (2), 400–410. <https://doi.org/10.1063/1.476577>.
- (134) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125* (19), 194101. <https://doi.org/10.1063/1.2370993>.



- (135) Becke, A. D. A New Mixing of Hartree–Fock and Local Density-functional Theories. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98* (2), 1372–1377. <https://doi.org/10.1063/1.464304>.
- (136) Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98* (7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- (137) Cohen, A. J.; Handy, N. C. Dynamic Correlation. *Molecular Physics* **2001**, *99* (7), 607–615. <https://doi.org/10.1080/00268970010023435>.
- (138) Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. Rationale for Mixing Exact Exchange with Density Functional Approximations. *The Journal of Chemical Physics* **1996**, *105* (22), 9982–9985. <https://doi.org/10.1063/1.472933>.
- (139) Mori-Sánchez, P.; Cohen, A. J.; Yang, W. Self-Interaction-Free Exchange-Correlation Functional for Thermochemistry and Kinetics. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *124* (9), 091102. <https://doi.org/10.1063/1.2179072>.
- (140) Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E. Assessment of the Perdew–Burke–Ernzerhof Exchange–Correlation Functional. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110* (11), 5029–5036. <https://doi.org/10.1063/1.478401>.
- (141) Adamo, C.; Barone, V. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110* (13), 6158–6170. <https://doi.org/10.1063/1.478522>.
- (142) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *The Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98* (45), 11623–11627. <https://doi.org/10.1021/j100096a001>.
- (143) Zhao, Y.; 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. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120* (1–3), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (144) Boese, A. D.; Martin, J. M. L. Development of Density Functionals for Thermochemical Kinetics. *The Journal of Chemical Physics* **2004**, *121* (8), 3405–3416. <https://doi.org/10.1063/1.1774975>.
- (145) Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. Atoms, Molecules, Solids, and Surfaces: Applications of the Generalized Gradient Approximation for Exchange and Correlation. *Physical Review B* **1992**, *46* (11), 6671–6687. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.46.6671>.
- (146) Hamprecht, F. A.; Cohen, A. J.; Tozer, D. J.; Handy, N. C. Development and Assessment of New Exchange–Correlation Functionals. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109* (15), 6264–6271. <https://doi.org/10.1063/1.477267>.

- (147) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. V. Systematic Optimization of Exchange-Correlation Functionals. *The Journal of Chemical Physics* **1997**, *107* (20), 8554–8560. <https://doi.org/10.1063/1.475007>.
- (148) Schmider, H. L.; Becke, A. D. Optimized Density Functionals from the Extended G2 Test Set. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *108* (23), 9624–9631. <https://doi.org/10.1063/1.476438>.
- (149) Zhao, Y.; Lynch, B. J.; Truhlar, D. G. Doubly Hybrid Meta DFT: New Multi-Coefficient Correlation and Density Functional Methods for Thermochemistry and Thermochemical Kinetics. *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108* (21), 4786–4791. <https://doi.org/10.1021/jp049253v>.
- (150) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Design of Density Functionals That Are Broadly Accurate for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Nonbonded Interactions. *The Journal of Physical Chemistry A* **2005**, *109* (25), 5656–5667. <https://doi.org/10.1021/jp050536c>.
- (151) Zhang, Y.; Yang, W. Comment on “Generalized Gradient Approximation Made Simple.” *Physical Review Letters* **1998**, *80* (4), 890–890. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.80.890>.
- (152) Xu, X.; Goddard, W. A. The Extended Perdew-Burke-Ernzerhof Functional with Improved Accuracy for Thermodynamic and Electronic Properties of Molecular Systems. *The Journal of Chemical Physics* **2004**, *121* (9), 4068–4082. <https://doi.org/10.1063/1.1771632>.
- (153) Xu, X.; Iii, W. A. G. The X3LYP Extended Density Functional for Accurate Descriptions of Nonbond Interactions, Spin States, and Thermochemical Properties. **5**.
- (154) Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Tao, J.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Csonka, G. I. Prescription for the Design and Selection of Density Functional Approximations: More Constraint Satisfaction with Fewer Fits. *The Journal of Chemical Physics* **2005**, *123* (6), 062201. <https://doi.org/10.1063/1.1904565>.
- (155) Furche, F.; Perdew, J. P. The Performance of Semilocal and Hybrid Density Functionals in 3d Transition-Metal Chemistry. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *124* (4), 044103. <https://doi.org/10.1063/1.2162161>.
- (156) Lagowski, J. B.; Vosko, H. An Analysis of Local and Gradient-Corrected correlation Energy Functionals Using Electron Removal Energies? **27**.
- (157) Clementi, E.; Chakravorty, S. J. A Comparative Study of Density Functional Models to Estimate Molecular Atomization Energies. *The Journal of Chemical Physics* **1990**, *93* (4), 2591–2602. <https://doi.org/10.1063/1.458899>.
- (158) Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. Challenges for Density Functional Theory. *Chemical Reviews* **2012**, *112* (1), 289–320. <https://doi.org/10.1021/cr200107z>.

- (159) Ciofini, I.; Adamo, C.; Chermette, H. Self-Interaction Error in Density Functional Theory: A Mean-Field Correction for Molecules and Large Systems. *Chemical Physics* **2005**, *309* (1), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2004.05.034>.
- (160) Gritsenko, O. V.; Schipper, P. R. T.; Baerends, E. J. Exchange and Correlation Energy in Density Functional Theory: Comparison of Accurate Density Functional Theory Quantities with Traditional Hartree–Fock Based Ones and Generalized Gradient Approximations for the Molecules Li<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>. *The Journal of Chemical Physics* **1997**, *107* (13), 5007–5015. <https://doi.org/10.1063/1.474864>.
- (161) Langreth, D. C.; Perdew, J. P. Exchange-Correlation Energy of a Metallic Surface: Wave-Vector Analysis. *Physical Review B* **1977**, *15* (6), 2884–2901. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.15.2884>.
- (162) Adamo, C.; Barone, V. Toward Reliable Adiabatic Connection Models Free from Adjustable Parameters. *Chemical Physics Letters* **1997**, *274* (1–3), 242–250. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00651-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00651-9).
- (163) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; *Gaussian 03, Revision C.02.*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.
- (164) Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. IV. A New Dynamical Correlation Functional and Implications for Exact-exchange Mixing. *The Journal of Chemical Physics* **1996**, *104* (3), 1040–1046. <https://doi.org/10.1063/1.470829>.
- (165) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125* (19), 194101. <https://doi.org/10.1063/1.2370993>.

- (166) *Computational Methods in Band Theory Proceedings of a Conference Held at the IBM Thomas J. Watson Research Center, Yorktown Heights, New York, May 14-15, 1970, under the Joint Sponsorship.*; Springer Verlag, 2012.
- (167) Colle, R.; Salvetti, O. Approximate Calculation of the Correlation Energy for the Closed Shells. *Theoretica Chimica Acta* **1975**, 37 (4), 329–334. <https://doi.org/10.1007/BF01028401>.
- (168) Becke, A. D. Hartree-Fock Exchange Energy of an Inhomogeneous Electron Gas. *International Journal of Quantum Chemistry* **1983**, 23 (6), 1915–1922. <https://doi.org/10.1002/qua.560230605>.
- (169) Zhang, I. Y.; Xu, X. *A New-Generation Density Functional*; SpringerBriefs in Molecular Science; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-40421-4>.
- (170) Allison, R. D., P., D. L. *Handbook of Biochemical Kinetics*, First Edition.; Academic Press: London, 2000.
- (171) Purich, D. L. *Enzyme Kinetics: Catalysis & Control; a Reference of Theory and Best-Pratice Methods*, 1. ed.; Elsevier/AP: Amsterdam, 2010.
- (172) Purich, D. L. *Enzyme Kinetics: Catalysis & Control; a Reference of Theory and Best-Pratice Methods*, 1. ed.; Elsevier/AP: Amsterdam, 2010.
- (173) Hammett, L. P. INTERNATIONAL CHEMICAL SERIES. 310.
- (174) Eyring, Henry. The Activated Complex and the Absolute Rate of Chemical Reactions. *Chemical Reviews* **1935**, 17 (1), 65–77. <https://doi.org/10.1021/cr60056a006>.
- (175) Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *The Journal of Chemical Physics* **1935**, 3 (2), 107–115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>.
- (176) WynneJones, W. F. K.; Eyring, H. The Absolute Rate of Reactions in Condensed Phases. 12.
- (177) Pelzer, H.; Wigner, E. P. Uber die Geschwindigkeitskonstante von Austauschreaktionen. 27.
- (178) Evans, M. G.; Polanyi, M. Some Applications of the Transition State Method to the Calculation of Reaction Velocities, Especially in Solution. *Transactions of the Faraday Society* **1935**, 31, 875. <https://doi.org/10.1039/tf9353100875>.
- (179) Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*; 1973.
- (180) Present, R. D. Chapman–Enskog Method in Chemical Kinetics. *The Journal of Chemical Physics* **1968**, 48 (11), 4875–4877. <https://doi.org/10.1063/1.1668101>.
- (181) Laidler, K. J. A Glossary of Terms Used in Chemical Kinetics, Including Reaction Dynamics (IUPAC Recommendations 1996). *Pure and Applied Chemistry* **1996**, 68 (1), 149–192. <https://doi.org/10.1351/pac199668010149>.
- (182) Bishop, D. M.; Laidler, K. J. Statistical Factors for Chemical Reactions. *Transactions of the Faraday Society* **1970**, 66, 1685. <https://doi.org/10.1039/tf9706601685>.

- (183) Schlag, E. W. Symmetry Numbers and Reaction Rates. *The Journal of Chemical Physics* **1963**, *38* (10), 2480–2482. <https://doi.org/10.1063/1.1733529>.
- (184) Forst, W. *Theory of Unimolecular Reactions*; Physical chemistry, a series of monographs; Academic Press: New York, 1973.
- (185) Wilson, E. Bright. The Present Status of the Statistical Method of Calculating Thermodynamic Functions. *Chemical Reviews* **1940**, *27* (1), 17–38. <https://doi.org/10.1021/cr60086a002>.
- (186) Mayer, M. G., M., J. E. *Statistical Mechanics*; John Wiley and Sons Inc., 1940.
- (187) Laidler, K. J. *Chemical Kinetics*, Third edition.; Pearson Education, Inc., 1987.
- (188) Fernández-Ramos, A.; Ellingson, B. A.; Meana-Pañeda, R.; Marques, J. M. C.; Truhlar, D. G. Symmetry Numbers and Chemical Reaction Rates. *Theoretical Chemistry Accounts* **2007**, *118* (4), 813–826. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0328-0>.
- (189) Herzberg, G. *Molecular Spectra and Molecular Structure*, Seventh.; D. Van Nostrand Company, Inc.: Princeton, N.J., 1945; Vol. II.
- (190) Pollak, E.; Pechukas, P. Symmetry Numbers, Not Statistical Factors, Should Be Used in Absolute Rate Theory and in Brønsted Relations. 8.
- (191) Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J.; Burrows, H. *Chemical Kinetics: From Molecular Structure to Chemical Reactivity*, 1st ed.; Elsevier: Amsterdam ; Boston, 2007.
- (192) Willock, D. J. *Molecular Symmetry*; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2009.
- (193) Wentzel, V. G. Eine Verallgemeinerung der Quantenbedingungen für die Zwecke der Wellenmechanik. 12.
- (194) Kramers, H. A. Wellenmechanik und halbzahlige Quantisierung. *Zeitschrift für Physik* **1926**, *39* (10–11), 828–840. <https://doi.org/10.1007/BF01451751>.
- (195) Brillouin, L. Remarques sur la mécanique ondulatoire. *Journal de Physique et le Radium* **1926**, *7* (12), 353–368. <https://doi.org/10.1051/jphysrad:01926007012035300>.
- (196) Eckart, C. The Penetration of a Potential Barrier by Electrons. *Physical Review* **1930**, *35* (11), 1303–1309. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.35.1303>.
- (197) Atkins, P. W.; Friedman, R. *Molecular Quantum Mechanics*, 4th ed.; Oxford University Press: New York, 2005.
- (198) *Comprehensive Chemical Kinetics*; Bamford, C. H., Tipper, C. F. H., Compton, R. G., Eds.; Elsevier Pub. Co: Amsterdam, New York, 1969.
- (199) Grant, K. L.; Klinman, J. P. Evidence That Both Protium and Deuterium Undergo Significant Tunneling in the Reaction Catalyzed by Bovine Serum Amine Oxidase. *Biochemistry* **1989**, *28* (16), 6597–6605. <https://doi.org/10.1021/bi00442a010>.
- (200) Sikorski, R. S.; Wang, L.; Markham, K. A.; Rajagopalan, P. T. R.; Benkovic, S. J.; Kohen, A. Tunneling and Coupled Motion in the *Escherichia Coli* Dihydrofolate Reductase Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (15), 4778–4779. <https://doi.org/10.1021/ja031683w>.

- (201) Seymour, S. L.; Klinman, J. P. Comparison of Rates and Kinetic Isotope Effects Using PEG-Modified Variants and Glycoforms of Glucose Oxidase: The Relationship of Modification of the Protein Envelope to C–H Activation and Tunneling †. *Biochemistry* **2002**, *41* (27), 8747–8758. <https://doi.org/10.1021/bi020054g>.
- (202) Bahnson, B. J.; Park, D. H.; Kim, K.; Plapp, B. V.; Klinman, J. P. Unmasking of Hydrogen Tunneling in the Horse Liver Alcohol Dehydrogenase Reaction by Site-Directed Mutagenesis. *Biochemistry* **1993**, *32* (21), 5503–5507. <https://doi.org/10.1021/bi00072a003>.
- (203) Jonsson, T. Hydrogen Tunneling in the Flavoenzyme Monoamine Oxidase Bt. *Biochemistry* **1994**, *33*, 14871–14878.
- (204) Francisco, W. A.; Knapp, M. J.; Blackburn, N. J.; Klinman, J. P. Hydrogen Tunneling in Peptidylglycine  $\alpha$ -Hydroxylating Monooxygenase. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (28), 8194–8195. <https://doi.org/10.1021/ja025758s>.
- (205) Jonsson, T.; Glickman, M. H.; Sun, S.; Klinman, J. P. Experimental Evidence for Extensive Tunneling of Hydrogen in the Lipoygenase Reaction: Implications for Enzyme Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (42), 10319–10320. <https://doi.org/10.1021/ja961827p>.
- (206) Kohen, A.; Klinman, J. P. Hydrogen Tunneling in Biology. *Chemistry & Biology* **1999**, *6* (7), R191–R198. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(99\)80058-1](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(99)80058-1).
- (207) Maglia, G.; Allemann, R. K. Evidence for Environmentally Coupled Hydrogen Tunneling during Dihydrofolate Reductase Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (44), 13372–13373. <https://doi.org/10.1021/ja035692g>.
- (208) Agrawal, N.; Hong, B.; Mihai, C.; Kohen, A. Vibrationally Enhanced Hydrogen Tunneling in the *Escherichia Coli* Thymidylate Synthase Catalyzed Reaction †. *Biochemistry* **2004**, *43* (7), 1998–2006. <https://doi.org/10.1021/bi036124g>.
- (209) Basran, J.; Sutcliffe, M. J.; Scrutton, N. S. Deuterium Isotope Effects during Carbon–Hydrogen Bond Cleavage by Trimethylamine Dehydrogenase: IMPLICATIONS FOR MECHANISM AND VIBRATIONALLY ASSISTED HYDROGEN TUNNELING IN WILD-TYPE AND MUTANT ENZYMES. *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276* (27), 24581–24587. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101178200>.
- (210) Cha, Y.; Murray, C.; Klinman, J. Hydrogen Tunneling in Enzyme Reactions. *Science* **1989**, *243* (4896), 1325–1330. <https://doi.org/10.1126/science.2646716>.
- (211) Atkins, P. W.; De Paula, J. *Atkins' Physical Chemistry*, Tenth edition.; Oxford University Press: Oxford ; New York, 2014.
- (212) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the

- Assessment of Primary Antioxidant Activity. *Journal of Computational Chemistry* **2013**, 34 (28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>.
- (213) Benson, S. W. *The Foundations of Chemical Kinetics*; R.E. Krieger: Malabar, Fla, 1982.
- (214) Marcus, R. A. Electron Transfer Reactions in Chemistry: Theory and Experiment (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, 32 (8), 1111–1121. <https://doi.org/10.1002/anie.199311113>.
- (215) Marcus, R. A.; Sutin, N. Electron Transfers in Chemistry and Biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Bioenergetics* **1985**, 811 (3), 265–322. [https://doi.org/10.1016/0304-4173\(85\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0304-4173(85)90014-X).
- (216) Asperger, S. *Chemical Kinetics and Inorganic Reaction Mechanisms.*; Springer: Place of publication not identified, 2012.
- (217) Ebersson, L. *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1987.
- (218) Gold, V.; Bethell, D. *Advances in Physical Organic Chemistry. Volume 18 Volume 18*; Academic Press: New York; London, 1982.
- (219) Cordes, M. *How Do Amino Acids Transport Electrons through Peptides?*, 1. Aufl.; Cuvillier: Göttingen, 2008.
- (220) Corchado, J. C.; Coitiño, E. L.; Chuang, Y.-Y.; Fast, P. L.; Truhlar, D. G. Interpolated Variational Transition-State Theory by Mapping. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, 102 (14), 2424–2438. <https://doi.org/10.1021/jp9801267>.
- (221) Nelsen, S. F.; Blackstock, S. C.; Kim, Y. Estimation of Inner Shell Marcus Terms for Amino Nitrogen Compounds by Molecular Orbital Calculations. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, 109 (3), 677–682. <https://doi.org/10.1021/ja00237a007>.
- (222) Nelsen, S. F.; Weaver, M. N.; Luo, Y.; Pladziewicz, J. R.; Ausman, L. K.; Jentsch, T. L.; O’Konek, J. J. Estimation of Electronic Coupling for Intermolecular Electron Transfer from Cross-Reaction Data. *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, 110 (41), 11665–11676. <https://doi.org/10.1021/jp064406v>.
- (223) *Chemical Kinetics and Mechanism*; Mortimer, M., Taylor, P. G., Royal Society of Chemistry, The Open University, Eds.; Open University course S205, molecular world; Royal Soc. of Chemistry: Cambridge, 2002.
- (224) Von Smoluchowski, M. Versucheiner Mathematischen Theorie Der Koagulations Kinetik Kolloider Lousungen. *Z. Phys. Chem.* **1917**, 92, 129–168.
- (225) Clark, I. D.; Wayne, R. P. The Theory of Elementary Reactions in Solution. In *Comprehensive Chemical Kinetics*; Elsevier, 1969; Vol. 2, pp 302–376. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-40674-3.50010-9>.
- (226) Cooksy, A. *Physical Chemistry: Thermodynamics, Statistical Mechanics & Kinetics*; Pearson: Boston, 2014.

- (227) Espenson, J. H. *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*, 2. ed.; McGraw Hill series in advanced chemistry; McGraw Hill: New York, 1995.
- (228) Cussler, E. L. *Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems*, 3rd ed.; Cambridge University Press: Cambridge ; New York, 2009.
- (229) Taft, C. A. *New Developments in Medicinal Chemistry Volume 2.*; Bentham Science Publishers: Sharjah, 2014.
- (230) Truhlar, D. G. Nearly Encounter-Controlled Reactions: The Equivalence of the Steady-State and Diffusional Viewpoints. *Journal of Chemical Education* **1985**, *62* (2), 104. <https://doi.org/10.1021/ed062p104>.
- (231) Collins, F. C.; Kimball, G. E. Diffusion-Controlled Reaction Rates. *Journal of Colloid Science* **1949**, *4* (4), 425–437. [https://doi.org/10.1016/0095-8522\(49\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0095-8522(49)90023-9).
- (232) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. 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. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113* (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- (233) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41* (2), 157–167. <https://doi.org/10.1021/ar700111a>.
- (234) Eckart, C. The Penetration of a Potential Barrier by Electrons. *Physical Review* **1930**, *35* (11), 1303–1309. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.35.1303>.
- (235) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the Assessment of Primary Antioxidant Activity. *Journal of Computational Chemistry* **2013**, *34* (28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>.
- (236) Napolitano, M. J.; Green, B. J.; Nicoson, J. S.; Margerum, D. W. Chlorine Dioxide Oxidations of Tyrosine, N-Acetyltyrosine, and Dopa. *Chemical Research in Toxicology* **2005**, *18* (3), 501–508. <https://doi.org/10.1021/tx049697i>.
- (237) Hoigne, J.; Bader, H. Kinetics of Reactions of Chlorine Dioxide (OCIO) in Water I. Rate Constants for Inorganic and Organic Compounds. *Water Research* **1993**, *28*, 45–55.
- (238) Vieno, N. M.; Tuhkanen, T.; Kronberg, L. Seasonal Variation in the Occurrence of Pharmaceuticals in Effluents from a Sewage Treatment Plant and in the Recipient Water. *Environmental Science & Technology* **2005**, *39* (21), 8220–8226. <https://doi.org/10.1021/es051124k>.
- (239) Fent, K.; Weston, A.; Caminada, D. Ecotoxicology of Human Pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* **2006**, *76* (2), 122–159. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009>.
- (240) Hey, G.; Grabic, R.; Ledin, A.; la Cour Jansen, J.; Andersen, H. R. Oxidation of Pharmaceuticals by Chlorine Dioxide in Biologically Treated Wastewater.



- Chemical Engineering Journal* **2012**, 185–186, 236–242.  
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.01.093>.
- (241) Ternes, T. A. OCCURRENCE OF DRUGS IN GERMAN SEWAGE TREATMENT PLANTS AND RIVERS. 16.
- (242) Huber, M. M.; Korhonen, S.; Ternes, T. A.; von Gunten, U. Oxidation of Pharmaceuticals during Water Treatment with Chlorine Dioxide. *Water Research* **2005**, 39 (15), 3607–3617. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.05.040>.
- (243) Navalon, S.; Alvaro, M.; Garcia, H. Reaction of Chlorine Dioxide with Emergent Water Pollutants: Product Study of the Reaction of Three  $\beta$ -Lactam Antibiotics with ClO<sub>2</sub>. *Water Research* **2008**, 42 (8–9), 1935–1942. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.11.023>.
- (244) *DrugBank*.
- (245) Chernov'yants, M. S.; Kolesnikova, T. S.; Karginova, A. O. Thioamides as Radical Scavenging Compounds: Methods for Screening Antioxidant Activity and Detection. *Talanta* **2016**, 149, 319–325. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.11.069>.
- (246) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. Glutathione: Mechanism and Kinetics of Its Non-Enzymatic Defense Action against Free Radicals. *RSC Advances* **2011**, 1 (9), 1763. <https://doi.org/10.1039/c1ra00474c>.
- (247) Galano, A.; Pérez-González, A.; Castañeda-Arriaga, R.; Muñoz-Rugeles, L.; Mendoza-Sarmiento, G.; Romero-Silva, A.; Ibarra-Escutia, A.; Rebollar-Zepeda, A. M.; León-Carmona, J. R.; Hernández-Olivares, M. A.; et al. Empirically Fitted Parameters for Calculating p K<sub>a</sub> Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2016**, 56 (9), 1714–1724. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00310>.
- (248) Jones, R. A.; Katritzky, A. R. 721. Tautomeric Pyridines. Part I. Pyrid-2- and -4-Thione. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1958**, 3610. <https://doi.org/10.1039/jr9580003610>.
- (249) Rebollar-Zepeda, A. M.; Galano, A. First Principles Calculations of p K<sub>a</sub> Values of Amines in Aqueous Solution: Application to Neurotransmitters. *International Journal of Quantum Chemistry* **2012**, 112 (21), 3449–3460. <https://doi.org/10.1002/qua.24048>.

## Publicación

# Theoretical Study of the Reactivity and Selectivity of Various Free Radicals with Cysteine Residues

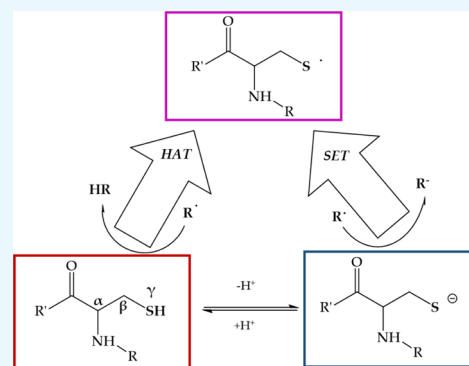
Antonio Romero-Silva,<sup>†</sup> Nelaine Mora-Diez,<sup>\*,‡</sup> and J. Raul Alvarez-Idaboy<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF 4510, Mexico

<sup>‡</sup>Department of Chemistry, Thompson Rivers University, Kamloops, British Columbia V2C 0C8, Canada

## Supporting Information

**ABSTRACT:** Radicals in biochemical environments can lead to protein damage. Theoretical studies can help us to understand the observed radical selectivity. In this work, the kinetics and thermodynamics of the hydrogen-transfer (HT) and single-electron transfer (SET) reactions between a cysteine derivative and 17 free radicals of biological significance have been theoretically investigated in aqueous and lipid media. With the exception of the reaction with  $\bullet\text{OCCl}_3$ , all SET reactions in aqueous medium have rate constants in the diffusion-limited regime. The  $\gamma$  site of cysteine was found to be the most reactive for the HT reactions with all the radicals, with rate constants in the diffusion limit for  $\bullet\text{OH}$ ,  $\bullet\text{OCHCl}_2$ , and  $\bullet\text{OCCl}_3$ . The HT reactions from the  $\alpha$  and  $\gamma$  positions have very similar  $\Delta G^\circ$  values and even though the  $\beta$  position is the least thermodynamically favored, when the HT from  $\beta$  is exergonic it is a more reactive site than  $\alpha$ . The results obtained confirm that the Bell–Evans–Polanyi principle does not apply to the reactions between amino acid residues and free radicals and that reactivity comparisons demand proper kinetic calculations.



## 1. INTRODUCTION

Oxidative stress (OS) is a recognized contributing factor in the development of numerous diseases such as cancer,<sup>1–4</sup> cardiovascular disorders,<sup>5–8</sup> atherosclerosis,<sup>9–13</sup> fetal growth restriction and preeclampsia,<sup>14–17</sup> and several neurological disorders including Parkinson's and Alzheimer's diseases.<sup>18–21</sup> OS is caused by an imbalance between the production and accumulation of oxidative species, including reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), which leads to cell and tissue damage.<sup>22</sup> Most ROS are free radicals such as the hydroxyl ( $\bullet\text{OH}$ ), alkoxyl ( $\bullet\text{OR}$ ), peroxy ( $\bullet\text{OOR}$ ), superoxide radical anion ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), and hydroperoxyl ( $\bullet\text{OOH}$ ) radicals. These species are frequently capable of oxidizing essential biological molecules such as fatty acids, proteins, and DNA, causing cell damage.

The reaction of free radicals with cysteine leads to the formation of thiyl radicals ( $\text{RS}\bullet$ ) and carbon-centered radicals,<sup>23,24</sup> which could produce hydroperoxides resulting in cell damage.<sup>25</sup> The hydrogen-transfer (HT) reaction between the thiol group ( $-\text{SH}$ ) in free cysteine and the  $\bullet\text{OH}$  radical has a rate constant of  $1.9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,<sup>26</sup> while the HT reaction between the thiol group in  $\text{RCH}_2\text{SH}$  and the  $\text{R}-\text{CH}_2$  radical has a rate constant of  $2 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .<sup>27</sup> This indicates the high reactivity of the thiol group and suggests that ROS could be reacting mainly with it.

Following the general structure of previously used molecular models to study the damage (and repair) of amino acids by radicals (and antioxidants) in a protein environment,<sup>28–32</sup> we are using *N*-formylcysteineamide (see Figure 1) to mimic

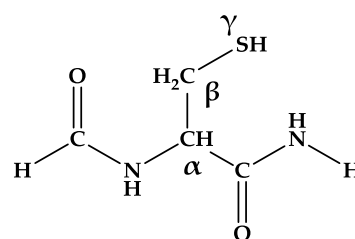


Figure 1. Structure of *N*-formylcysteineamide.

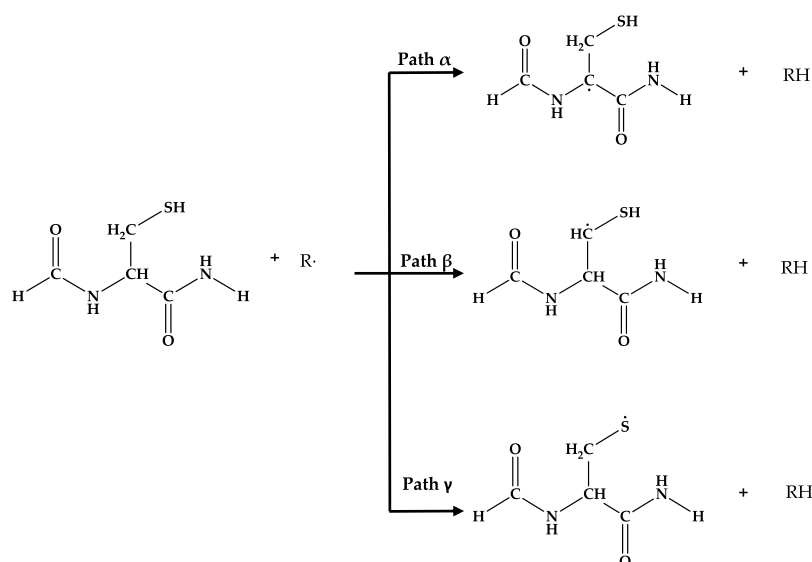
cysteine in a protein environment. Proteins are not the target of usual oxidants, but oxidation can involve residues, located in any protein region. Hence, no specific protein orientation or conformation is necessary for oxidation to take place. Furthermore, the oxidative attack provided by  $\bullet\text{OH}$  radicals (the most common radical for protein damage in biological systems) is random and nonspecific because of their very high reactivity and low selectivity. Moreover, because of the lack of unsaturation in the protein backbone, electronic effects cannot propagate farther than two sigma bonds.

The reactivity of amino acids in a protein environment could be studied theoretically using reaction barriers. However, an alternative and perhaps more complete approach is that of calculating the rate constants ( $k$ ) of the possible reactions,

Received: October 26, 2018

Accepted: November 20, 2018

Published: December 4, 2018



**Figure 2.** Reaction channels for the HT between free radicals and cysteine.

which has the additional advantage of being directly comparable with experimental data. Unfortunately, kinetic data available for the reactions of free radicals with amino acid residues in peptide environments are very scarce.

The main goal of the present work is to provide theoretical kinetic data for the reactions of cysteine residues with various biologically relevant free radicals in both aqueous and lipid environments. Cysteine, one of the most easily oxidized residues in proteins, has been chosen because of the lack of experimental and computational studies about its site reactivity. The ROS and RNS chosen for our systematical investigation due to their different intrinsic reactivity are  $\cdot\text{N}_3$ ,  $\cdot\text{NO}_2$ ,  $\cdot\text{OR}$ , and  $\cdot\text{OOR}$ , with  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ , and  $\text{CHCH}_2$ .<sup>33</sup> Furthermore, the radicals  $\cdot\text{DPPH}$  (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl),  $\cdot\text{ClO}_2$ , and  $\cdot\text{BrO}_2$  were also considered, for a total of 17 radicals.

Because the  $\text{pK}_a$  values for cysteine residues vary in enzymes,<sup>34</sup> it is important to take into account the population of the thiol and the thiolate anion at physiological pH, in order to adequately model the kinetics of the reaction between cysteine and free radicals. Hence, we have studied two different reaction mechanisms, the HT from neutral cysteine (which involves three reaction channels from positions  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ , see Figure 1) and the single-electron transfer (SET) from the anionic (thiolate) form of cysteine to the chosen radical.

## 2. COMPUTATIONAL METHODOLOGY

Electronic calculations were performed using the Gaussian 09 software package.<sup>35</sup> Geometry optimization and frequency calculations were carried out using the M06-2X functional<sup>36</sup> and the 6-311+G(2d,2p) basis set, in conjunction with the SMD continuum solvation model,<sup>37</sup> using water and pentyl ethanoate (PE) as solvents. Because fats are esters of glycerin with fatty acids and PE is the largest ester for which solvent parameters are available in Gaussian 09, it has been chosen to mimic a lipid environment. PE has been used in this role in several computational biochemical studies.<sup>40,42,56–58</sup>

The M06-2X functional has been recommended for thermodynamic and kinetic calculations by its developers,<sup>38</sup> and it has been successfully used (other than by the developers) for that purpose.<sup>39–42</sup> It is also one of the best

performing functionals for modeling reaction energies involving free radicals.<sup>43</sup> However, it could fail if the transition state (TS) presents multireference character, which is not to be expected in this work. SMD is considered a universal and reliable solvation model because of its applicability to any charged or uncharged solute in any solvent or liquid medium,<sup>37</sup> and it can be successfully used for optimization and frequency calculations in solution.<sup>44</sup> However, other continuum solvation methods, such as COSMO or IEF-PCM, could lead to artificial inconsistencies and their use for thermodynamic corrections in solution has thus been discouraged.<sup>45</sup>

Unrestricted calculations were used for open shell systems. TSs and local minima were identified by the number of imaginary frequencies (1 and 0, respectively). Relative energies were calculated with respect to the isolated reactants. Thermodynamic corrections at 298.15 K were included in the calculation of relative energies, which correspond to the 1 M standard state. Furthermore, the solvent cage effects have been included according to the corrections proposed by Okuno,<sup>46a</sup> taking into account the free volume theory.<sup>46b</sup> Because of the cage effect of the solvent, there is an entropy loss associated with any chemical reaction with molecularity equal or higher than two. Reactant complexes were not included in this study because they rarely have an effect on the rate constant of a reaction.

Rate constants were calculated using conventional TS theory (TST).<sup>47–49</sup> Reaction path degeneracies were assigned the value of 2 for attacks to the  $\beta$  position of the cysteine residue and 1 for attacks to the  $\alpha$  and  $\gamma$  positions (see Figure 1). Tunneling was calculated assuming an unsymmetrical, one-dimensional Eckart function barrier<sup>50</sup> using Brown's<sup>51</sup> numerical integration program, which requires the reaction and activation energies at 0 K, the imaginary frequency of the corresponding TS and the absolute temperature.

When the calculated TST rate constants were in the diffusion-limited regime ( $k > 1.0 \times 10^8$ ), apparent rate constants ( $k_{\text{app}}$ ) were calculated using the rate constant of the diffusion-controlled reaction ( $k_{\text{D}}$ ) applying the Collins–Kimball theory<sup>52</sup> in conjunction with the steady-state von Smoluchowski<sup>53</sup> and the Stokes–Einstein approaches.<sup>54,55</sup> For

Table 1. Gibbs Energies ( $\Delta G^\circ$ , kcal mol<sup>-1</sup>) in Aqueous and Lipid Media for the HT Reactions Studied at 298.15 K

radical	aqueous media			lipid media		
	path $\alpha$	path $\beta$	path $\gamma$	path $\alpha$	path $\beta$	path $\gamma$
•DPPH	9.46	17.91	8.68	6.12	15.30	5.73
•N <sub>3</sub>	-7.49	0.96	-8.27	-9.94	-0.76	-10.33
•NO <sub>2</sub>	0.75	9.19	-0.04	2.33	11.51	1.94
•ClO <sub>2</sub>	3.18	11.63	2.40	4.11	13.30	3.72
•BrO <sub>2</sub>	-4.54	3.91	-5.33	-4.38	4.80	-4.77
•OH	-33.13	-24.68	-33.92	-33.71	-24.53	-34.10
•OCH <sub>3</sub>	-18.15	-9.70	-18.93	-18.48	-9.30	-18.87
•OCH <sub>2</sub> Cl	-18.87	-10.43	-19.66	-18.85	-9.67	-19.24
•OCHCl <sub>2</sub>	-24.53	-16.09	-25.32	-24.77	-15.58	-25.15
•OCCl <sub>3</sub>	-26.63	-18.19	-27.42	-26.74	-17.56	-27.13
•OCHCH <sub>2</sub>	2.01	10.46	1.23	0.94	10.12	0.55
•OOH	-0.57	7.87	-1.36	-0.69	8.49	-1.08
•OOCH <sub>3</sub>	0.76	9.21	-0.02	-0.46	8.72	-0.85
•OOCH <sub>2</sub> Cl	-4.36	4.08	-5.15	-3.62	5.57	-4.01
•OOCHCl <sub>2</sub>	-7.29	1.16	-8.08	-10.56	-1.38	-10.95
•OCCl <sub>3</sub>	-8.24	0.20	-9.03	-7.69	1.49	-8.08
•OOCHCH <sub>2</sub>	-0.65	7.79	-1.44	-0.38	8.81	-0.77

details on the expressions used, please refer to our previous publications on this subject.<sup>29–32,56–58</sup>

Branching ratios ( $\Gamma_i$ ) for each HT channel (i) considered were calculated using eq 1

$$\Gamma_i = \frac{k_i}{k_{\text{total}}} \times 100 \quad (1)$$

Marcus Theory<sup>59,60</sup> was used to estimate the reaction barriers of SET reactions, where the SET activation barrier ( $\Delta G_{\text{SET}}^\ddagger$ ) was calculated using eq 2 in terms of two dynamic parameters, the Gibbs energy of reaction ( $\Delta G_{\text{ET}}^0$ ), and the nuclear reorganization energy ( $\lambda$ ):

$$\Delta G_{\text{SET}}^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left( 1 + \frac{\Delta G_{\text{ET}}^0}{\lambda} \right)^2 \quad (2)$$

The value of  $\lambda$  could be calculated as indicated by eq 3, where  $\Delta E_{\text{ET}}$  is the nonadiabatic energy difference between reactants and vertical products. This approach is similar to that previously used by Nelsen and co-workers for a large set of reactions.<sup>61,62</sup>

$$\lambda \approx \Delta E_{\text{ET}} - \Delta G_{\text{ET}}^0 \quad (3)$$

The methodology used in this work has been previously shown to accurately reproduce experimental rate constants in solution<sup>56</sup> and has been applied in a number of theoretical kinetic studies.<sup>29–32</sup>

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

**3.1. HT Reactions.** **3.1.1. Thermodynamic Study.** The HT reactions considered in this study are shown in Figure 2, and the corresponding  $\Delta G^\circ$  values in aqueous and lipid media are displayed in Table 1. In general, it was found that as the electrophilicity of the radical increases, so does the exergonicity of the reactions studied.<sup>63</sup>

The three HT reactions of 5 of the 17 radicals studied ( $\bullet\text{OH} > \bullet\text{OCCl}_3 > \bullet\text{OCHCl}_2 > \bullet\text{OCH}_2\text{Cl} > \bullet\text{OCH}_3$ ) are exergonic, with similar  $\Delta G^\circ$  values for the  $\alpha$  and  $\gamma$  reactions in both media. Among these radicals,  $\bullet\text{OH}$  produces the most

exergonic reactions (followed by  $\bullet\text{OCCl}_3$  and  $\bullet\text{OCHCl}_2$ ). In general, it was found that the HT reactions from the  $\beta$  site are the least exergonic when compared to those from the  $\alpha$  and  $\gamma$  sites, which tend to show similar  $\Delta G^\circ$  values, in all cases (although slightly more exergonic for the HT reactions from  $\gamma$ ). These observations, based on thermodynamic considerations, might (wrongly) lead us to conclude that the  $\alpha$  and  $\gamma$  sites of cysteine residues have similar reactivity toward HT reactions or that the reactivity toward the  $\alpha$  position is much greater than that of  $\beta$ . This point will be further addressed below.

The  $\beta$  reactions with  $\bullet\text{DPPH}$ ,  $\bullet\text{NO}_2$ ,  $\bullet\text{ClO}_2$ ,  $\bullet\text{BrO}_2$ ,  $\bullet\text{OCHCH}_2$ ,  $\bullet\text{OOH}$ ,  $\bullet\text{OOCH}_3$ ,  $\bullet\text{OOCH}_2\text{Cl}$ ,  $\bullet\text{OOCHCH}_2$  are endergonic in both media. Thus, these radicals are not capable of directly damaging cysteine at the  $\beta$  site. The aqueous reactions involving  $\bullet\text{N}_3$ ,  $\bullet\text{OOCHCl}_2$ , and  $\bullet\text{OCCl}_3$  (also in lipid medium) at the  $\beta$  site are slightly endergonic with  $0 < \Delta G^\circ < 2.0$  kcal/mol. This is also the case of the  $\alpha$  and/or  $\gamma$  reactions involving  $\bullet\text{NO}_2$ ,  $\bullet\text{OCHCH}_2$ , and  $\bullet\text{OOCH}_3$  in one or both environments. From a thermodynamic point of view, the reactions with  $\bullet\text{DPPH}$  and  $\bullet\text{ClO}_2$  are the least viable in both environments, as they are the most endergonic.

**3.1.2. Kinetic Study.** Kinetic results in aqueous and lipid media are reported in Tables 2 and 3, respectively. The endergonic reactions were not included in the kinetic study of the different HT reaction paths, because if  $\Delta G^\circ$  is significantly positive, the equilibrium constant ( $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ ) is significantly smaller than 1 and in such cases product formation would not be observed. However, slightly endergonic reactions in which  $0 < \Delta G^\circ < 2.0$  kcal/mol should be considered for SET reactions. The Cartesian coordinates of the optimized geometries of the TSs calculated in water and PE are reported in the Supporting Information section together with their thermodynamic data at 298.15 K. The structures of the TSs in water are also reported in the Supporting Information.

Even though the exergonicities of the HT reactions from the  $\alpha$  and  $\gamma$  sites are very similar (with those from  $\gamma$  being only 0.79 kcal/mol more exergonic), in all cases, the most reactive site for HT is  $\gamma$  (the thiol hydrogen atom). Our results suggest that the  $\alpha$  hydrogen atom might be deactivated with respect to

Table 2. Gibbs Energies ( $\Delta^\circ G^\ddagger$ , kcal mol $^{-1}$ ) and Enthalpies of Activation ( $\Delta^\circ H^\ddagger$ , kcal mol $^{-1}$ ), Thermal Rate Constants ( $k$ , M $^{-1}$  s $^{-1}$ ), Tunneling Corrections ( $\kappa$ ), Diffusion Rate Constants ( $k_D$ , M $^{-1}$  s $^{-1}$ ), Apparent Rate Constants ( $k_{app}$ , M $^{-1}$  s $^{-1}$ ), and Branching Ratios ( $\Gamma$ , %) for the HT Reactions in Aqueous media at 298.15 K<sup>a</sup>

path	$\Delta^\circ G^\ddagger$	$\Delta^\circ H^\ddagger$	$k$	$\kappa$	$k_D$	$k_{app}$	$\Gamma$
				$\bullet N_3$			
$\alpha$	15.72	9.15	203	10.92			0.01
$\gamma$	10.45	5.37	$1.39 \times 10^6$	10.26			99.99
total			$1.39 \times 10^6$				
				$\bullet NO_2$			
$\gamma$	25.13	17.88	1.07	<sup>b</sup>			
total			1.07				
				$\bullet BrO_2$			
$\alpha$	21.93	12.69	$2.12 \times 10^{-2}$	40.62			0.00
$\gamma$	16.27	9.32	$1.66 \times 10^3$	225.41			100.00
total			$1.66 \times 10^3$				
				$\bullet OH$			
$\alpha$	7.09	1.23	$8.16 \times 10^7$	2.09		$8.16 \times 10^7$	3.59
$\beta$	6.49	0.93	$2.27 \times 10^8$	2.08	$3.13 \times 10^9$	$2.12 \times 10^8$	9.31
$\gamma$	4.24	-0.47	$4.79 \times 10^9$	1.00	$3.38 \times 10^9$	$1.98 \times 10^9$	87.11
total						$2.27 \times 10^9$	
				$\bullet OCH_3$			
$\alpha$	12.31	4.66	$3.25 \times 10^4$	5.51			0.38
$\beta$	12.32	4.76	$6.86 \times 10^4$	6.01			0.80
$\gamma$	8.43	0.68	$8.48 \times 10^6$	2.07			98.82
total			$8.58 \times 10^6$				
				$\bullet OCH_2Cl$			
$\alpha$	11.76	3.25	$3.53 \times 10^4$	2.37			3.92
$\beta$	17.63	9.13	2.76	1.86			0.00
$\gamma$	9.84	1.37	$8.65 \times 10^5$	2.27			96.08
total			$9.00 \times 10^5$				
				$\bullet OCHCl_2$			
$\alpha$	10.54	1.84	$1.65 \times 10^5$	1.41		$1.65 \times 10^5$	0.01
$\beta$	8.43	0.53	$9.83 \times 10^6$	1.20		$9.83 \times 10^6$	0.34
$\gamma$	0.24	-7.48	$4.14 \times 10^{12}$	1.00	$2.84 \times 10^9$	$2.84 \times 10^9$	99.65
total						$2.85 \times 10^9$	
				$\bullet OClCl_3$			
$\alpha$	7.61	-1.79	$1.63 \times 10^7$	1.00		$1.63 \times 10^7$	0.30
$\beta$	0.00	-10.58	$6.21 \times 10^{12}$	1.00	$2.59 \times 10^9$	$2.59 \times 10^9$	46.64
$\gamma$	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	1.00	$2.83 \times 10^9$	$2.83 \times 10^9$	52.06
total						$5.44 \times 10^9$	
				$\bullet OOH$			
$\alpha$	24.4	15.83	$2.56 \times 10^{-3}$	316.29			0.00
$\gamma$	16.38	8.92	$4.01 \times 10^2$	65.56			100.00
total			$4.01 \times 10^2$				
				$\bullet OCH_3$			
$\gamma$	15.95	8.19	0.962	54.02			
total			0.962				
				$\bullet OCH_2Cl$			
$\alpha$	21.62	12.21	$4.47 \times 10^{-2}$	50.73			0.00
$\gamma$	14.72	6.99	$3.76 \times 10^3$	37.26			100.00
total			$3.76 \times 10^3$				
				$\bullet OCHCl_2$			
$\alpha$	17.83	9.01	26.8	50.65			0.67
$\gamma$	14.54	6.20	$3.98 \times 10^3$	29.08			99.32
total			$4.01 \times 10^3$				
				$\bullet OClCl_3$			
$\alpha$	17.75	8.18	7.73	12.76			0.04
$\gamma$	13.45	5.16	$1.83 \times 10^4$	21.32			99.95
total			$1.83 \times 10^4$				
				$\bullet OCHCH_2$			
$\alpha$	21.67	12.08	0.132	163.12			0.00
$\gamma$	14.60	6.71	$4.23 \times 10^3$	34.41			100.00
total			$4.23 \times 10^3$				



**Table 3. Gibbs Energies ( $\Delta^\circ G^\ddagger$ , kcal mol<sup>-1</sup>) and Enthalpies of Activation ( $\Delta^\circ H^\ddagger$ , kcal mol<sup>-1</sup>), Thermal Rate Constants ( $k$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), Tunneling Corrections ( $\kappa$ ), Diffusion Rate Constants ( $k_D$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), Apparent Rate Constants ( $k_{app}$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), and Branching Ratios ( $\Gamma$ , %) for the HT Reactions in Lipid Media at 298.15 K<sup>a</sup>**

path	$\Delta^\circ G^\ddagger$	$\Delta^\circ H^\ddagger$	$k$	$\kappa$	$k_D$	$k_{app}$	$\Gamma$
				<b>•N<sub>3</sub></b>			
$\alpha$	11.64	5.45	$1.05 \times 10^5$	5.79			1.40
$\beta$	12.2	6.89	$1.29 \times 10^5$	9.12			1.71
$\gamma$	9.28	3.81	$7.29 \times 10^6$	7.48			96.89
total			$7.52 \times 10^6$				
				<b>•BrO<sub>2</sub></b>			
$\alpha$	19.46	11.15	0.853	25.23			0.12
$\gamma$	16.59	9.45	$7.24 \times 10^2$	168.69			99.88
total			$7.25 \times 10^2$				
				<b>•OH</b>			
$\alpha$	4.65	0.13	$3.18 \times 10^9$	1.31	$1.71 \times 10^9$	$1.11 \times 10^9$	31.62
$\beta$	5.13	1.43	$2.04 \times 10^9$	1.89	$1.69 \times 10^9$	$1.20 \times 10^9$	34.19
$\gamma$	4.29	-0.57	$4.45 \times 10^9$	1.00	$1.65 \times 10^9$	$1.20 \times 10^9$	34.19
total						$3.51 \times 10^9$	
				<b>•OCH<sub>3</sub></b>			
$\alpha$	9.86	2.94	$1.34 \times 10^6$	3.64			9.71
$\beta$	12.63	5.05	$6.23 \times 10^4$	9.08			0.45
$\gamma$	8.19	0.73	$1.24 \times 10^7$	2.02			89.84
total			$1.38 \times 10^7$				
				<b>•OCH<sub>2</sub>Cl</b>			
$\alpha$	10.27	2.20	$3.16 \times 10^5$	1.72			12.64
$\beta$	10.70	2.89	$3.90 \times 10^5$	2.19			15.60
$\gamma$	9.46	2.18	$1.79 \times 10^6$	2.90			71.60
total			$2.50 \times 10^6$				
				<b>•OCHCl<sub>2</sub></b>			
$\alpha$	8.43	0.38	$4.34 \times 10^6$	1.06		$4.34 \times 10^6$	0.29
$\beta$	7.72	1.41	$3.19 \times 10^7$	1.20		$3.19 \times 10^7$	2.11
$\gamma$	0.28	-7.23	$3.86 \times 10^{12}$	1.00	$1.47 \times 10^9$	$1.47 \times 10^9$	97.35
total						$1.51 \times 10^9$	
				<b>•OCCl<sub>3</sub></b>			
$\alpha$	4.98	-3.21	$1.39 \times 10^9$	1.00	$1.46 \times 10^9$	$7.11 \times 10^8$	20.31
$\beta$	1.92	-2.47	$2.43 \times 10^{11}$	1.00	$1.45 \times 10^9$	$1.44 \times 10^9$	41.14
$\gamma$	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	1.00	$1.35 \times 10^9$	$1.35 \times 10^9$	38.57
total						$3.50 \times 10^9$	
				<b>•OOH</b>			
$\alpha$	22.87	14.63	$3.98 \times 10^{-2}$	372.22			0.01
$\gamma$	16.06	9.02	$5.55 \times 10^2$	52.84			99.99
total			$5.55 \times 10^2$				
				<b>•OOCH<sub>3</sub></b>			
$\alpha$	21.01	12.66	0.834	337.65			0.01
$\gamma$	14.21	6.40	$6.57 \times 10^3$	27.61			99.99
total			$6.57 \times 10^3$				
				<b>•OOCH<sub>2</sub>Cl</b>			
$\alpha$	20.35	13.06	0.243	32.22			0.06
$\gamma$	15.04	7.32	$4.17 \times 10^2$	27.81			99.94
total			$4.17 \times 10^2$				
				<b>•OOCHCl<sub>2</sub></b>			
$\alpha$	12.9	4.99	$2.82 \times 10^4$	12.95			2.90
$\gamma$	10.57	3.32	$9.45 \times 10^5$	8.52			97.12
total			$9.73 \times 10^5$				
				<b>•OOCCl<sub>3</sub></b>			
$\alpha$	16.61	7.57	31.9	7.69			0.34
$\gamma$	14.87	6.53	$9.40 \times 10^3$	120.25			99.65
total			$9.43 \times 10^3$				
				<b>•OOCHCH<sub>2</sub></b>			
$\alpha$	19.64	11.4	2.60	104.53			0.18
$\gamma$	15.2	7.84	$1.44 \times 10^3$	32.12			99.82
total			$1.44 \times 10^3$				



Table 3. continued

<sup>a</sup> $k_D$  and  $k_{app}$  values are only reported when  $k$  is greater than  $1.00 \times 10^8$ . <sup>b</sup>There is no TS; this reaction is purely diffusion-controlled, as in the case of recombination reactions.

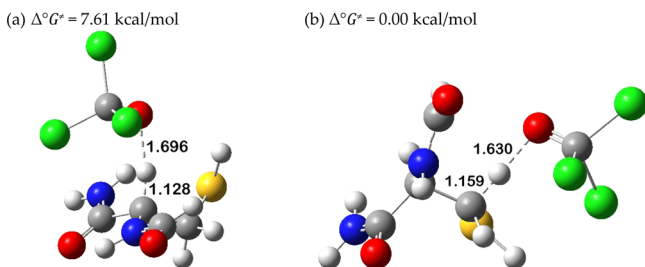


Figure 3. Structures of the TSs for (a)  $\alpha$  and (b)  $\beta$  attacks with  $\bullet\text{OCCl}_3$  in polar environment.

could take place and have been taken into account using the reactions indicated by Schemes 1 and 2 for aqueous and lipid media, respectively. The kinetic results obtained are reported in Table 4.

Very high  $\Delta^\circ G_{SET}^\ddagger$  values were calculated for the SET reactions in nonpolar environments, which suggests that this is not an important pathway in this medium. This was an expected result because SET reactions in general are more common in polar than in lipid environments. The fastest SET process in lipid medium involves  $\bullet\text{OCHCl}_2$  with a rate constant of  $2.81 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , which is too small for this reaction to be important.

With the exception of the reaction with  $\bullet\text{OCCl}_3$ , all SET reactions in aqueous medium have rate constants in the diffusion-limited regime. These results suggest that the thiolate anion of cysteine is very reactive toward SET reactions with free radicals in polar environments, leading to the formation of the anion derived from the free radical and the thiyl radical ( $\text{Cys-S}^\bullet$ ). Thus, the SET mechanism should be considered to properly investigate the reactivity of cysteine with free radicals in polar environments.

Finding that the most reactive radical via HT in aqueous medium,  $\bullet\text{OCCl}_3$ , is the least reactive via SET seems an apparent contradiction. However, this result is a consequence of the very large negative  $\Delta G_{ET}^0$  of the SET reaction with  $\bullet\text{OCCl}_3$ , which places it in the Marcus inverted region. This is one of the most surprising results of Marcus's theory.

To adequately model the kinetics of the SET reaction between cysteine residues and free radicals in hydrophilic environments, it is important to take into account the population of the thiolate anion ( $\text{Cys-S}^-$ ) at physiological pH. Its mole fraction ( $\chi$ ) depends on the  $K_a$  value of the cysteine residue and  $[\text{H}^+]$ , as shown in eq 4. A correct rate constant for this process must be multiplied by the corresponding  $\chi$  ( $\text{Cys-S}^-$ ).

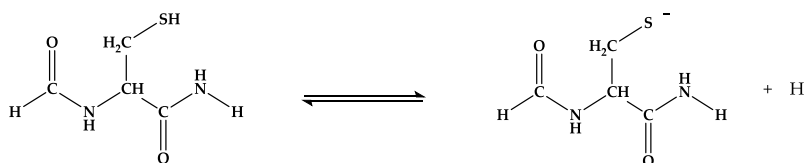
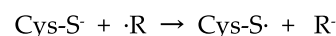
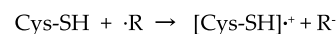


Figure 4. Acid dissociation of the cysteine residue in aqueous solution.

#### Scheme 1



#### Scheme 2



$$\chi(\text{Cys-S}^-) = \frac{k_a}{[\text{H}^+] + k_a} \quad (4)$$

The variability of  $pK_a$  values for cysteine residues in proteins depending on environment makes the SET kinetic results inconclusive. Using the  $pK_a$  value of 8.3 ( $K_a = 5.01 \times 10^{-9}$ ) previously reported for free cysteine,<sup>67</sup> at physiological pH (7.40),  $[\text{H}^+] = 3.98 \times 10^{-8} \text{ M}$ , and  $\chi(\text{Cys-S}^-)$  is calculated to be 0.11. Using this value, the previously calculated range of rate constants for the SET reactions (listed in Table 4), which goes from  $8.00 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (with  $\bullet\text{OH}$ ) to  $1.37 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (with  $\bullet\text{OCHCl}_2$ ), becomes  $8.80 \times 10^8$  to  $1.51 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . These results indicate that, in addition to the neutral pathways via HT, the ionized (SET) pathway plays an important role in hydrophilic environments.

## 4. CONCLUSIONS

The kinetic study of the HT and SET reactions between *N*-formylcysteinamide (the model used to mimic cysteine in a protein environment) and 17 free radicals in aqueous and lipid environments was carried out using density functional theory.

In all cases, the preferred HT reaction site is  $\gamma$  with rate constants in the diffusion limit for  $\bullet\text{OH}$ ,  $\bullet\text{OCHCl}_2$ , and  $\bullet\text{OCCl}_3$ , which, of the radicals studied, are the most damaging for cysteine residues in proteins. The radicals  $\bullet\text{OCH}_3$ ,  $\bullet\text{N}_3$ ,  $\bullet\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $\bullet\text{OCCl}_3$ ,  $\bullet\text{OCHCl}_2$ ,  $\bullet\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $\bullet\text{OCHCH}_2$ ,  $\bullet\text{BrO}_2$ ,  $\bullet\text{OCH}_3$ , and  $\bullet\text{OOH}$  are also predicted to threaten the integrity of cysteine residues in hydrophilic and/or hydrophobic environments. The HT reactions from the  $\alpha$  and  $\gamma$  positions have very similar  $\Delta G^\circ$  values, and even though the  $\beta$  position is the least thermodynamically favored, when the HT from  $\beta$  is exergonic it is a more reactive site than  $\alpha$ . The results obtained confirm that the Bell–Evans–Polanyi principle does not apply to the reactions between amino acid residues and free radicals and that reactivity comparisons demand proper kinetic calculations, not a thermodynamic- or thermochemical-based analysis making use of  $\Delta G^\circ$  values, bond dissociation, or reaction energies.

It has been shown that SET reactions are an important damaging mechanism for cysteine residues in hydrophilic environments with most of the rate constants in the diffusion-

**Table 4. Gibbs Energies of Activation ( $\Delta^{\circ}G_{\text{SET}}^{\ddagger}$ , kcal mol<sup>-1</sup>, in Lipid and Aqueous Media), Thermal Rate Constants ( $k$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), Diffusion Rate Constants ( $k_{\text{D}}$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), and Apparent Rate Constants ( $k_{\text{app}}$ , M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>) in Aqueous Media for the SET reaction at 298.15 K<sup>a</sup>**

N	$\Delta^{\circ}G_{\text{SET}}^{\ddagger}$ (lipid)	$\Delta^{\circ}G_{\text{SET}}^{\ddagger}$ (aqueous)	$k$	$k_{\text{D}}$	$k_{\text{app}}$
•DPPH	59.66	1.97	$2.23 \times 10^{11}$	$7.65 \times 10^9$	$7.64 \times 10^9$
•N <sub>3</sub>	54.20	4.66	$2.38 \times 10^9$	$7.61 \times 10^9$	$7.60 \times 10^9$
•NO <sub>2</sub>	64.36	1.18	$8.48 \times 10^{11}$	$7.68 \times 10^9$	$7.61 \times 10^9$
•ClO <sub>2</sub>	64.36	0.05	$5.71 \times 10^{12}$	$7.85 \times 10^9$	$7.84 \times 10^9$
•BrO <sub>2</sub>	57.89	0.00	$6.21 \times 10^{12}$	$7.55 \times 10^9$	$7.30 \times 10^9$
•OH	92.76	0.78	$1.67 \times 10^{12}$	$8.03 \times 10^9$	$8.00 \times 10^9$
•OCH <sub>3</sub>	105.65	0.00	$6.21 \times 10^{12}$	$7.71 \times 10^9$	$7.70 \times 10^9$
•OCH <sub>2</sub> Cl	28.16	1.36	$6.12 \times 10^{11}$	$7.58 \times 10^9$	$7.49 \times 10^9$
•OCHCl <sub>2</sub>	16.84	6.34	$1.40 \times 10^8$	$7.48 \times 10^9$	$1.37 \times 10^8$
•OCCl <sub>3</sub>	56.49	13.86	$4.30 \times 10^2$		
•OCHCH <sub>2</sub>	96.43	2.28	$1.32 \times 10^{11}$	$7.62 \times 10^9$	$7.20 \times 10^9$
•OOH	110.29	5.73	$3.92 \times 10^8$	$7.83 \times 10^9$	$3.73 \times 10^8$
•OOCH <sub>3</sub>	111.67	3.77	$1.07 \times 10^{10}$	$7.59 \times 10^9$	$4.44 \times 10^9$
•OOCH <sub>2</sub> Cl	74.70	0.92	$1.31 \times 10^{12}$	$7.51 \times 10^9$	$7.47 \times 10^9$
•OOCHCl <sub>2</sub>	64.79	0.27	$3.94 \times 10^{12}$	$7.47 \times 10^9$	$7.46 \times 10^9$
•OOCCL <sub>3</sub>	55.21	0.00	$6.21 \times 10^{12}$	$7.45 \times 10^9$	$7.44 \times 10^9$
•OOCHCH <sub>2</sub>	89.20	2.22	$1.47 \times 10^{11}$	$7.54 \times 10^9$	$7.17 \times 10^9$

<sup>a</sup> $k_{\text{D}}$  and  $k_{\text{app}}$  values are only reported when  $k$  is greater than  $1.00 \times 10^8$ .

limited regime, or very close to it. However, SET reactions are blocked in lipid media because of the lack of appropriate solvation for the anions, which are formed in the transfer of electrons. SET reactions produce exclusively S-centered radicals, so they are very selective despite the reactivity of the attacking radical.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: [10.1021/acsomega.8b02964](https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02964).

M06-2X-SMD/6-311+G(2d,2p) Cartesian coordinates, structures (with important bond distances shown in Å), and thermodynamic data (in hartrees at 298.15 K) of the optimized geometries of the TSs calculated in water; M06-2X-SMD/6-311+G(2d,2p) Cartesian coordinates and thermodynamic data (in hartrees at 298.15 K) of the optimized geometries of the TSs calculated in PE (PDF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Authors

\*E-mail: [nmora@tru.ca](mailto:nmora@tru.ca) (N.M.-D.).

\*E-mail: [jidaboy@unam.mx](mailto:jidaboy@unam.mx) (J.R.A.-I.).

### ORCID

J. Raul Alvarez-Idaboy: [0000-0002-2901-5412](https://orcid.org/0000-0002-2901-5412)

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was partially supported by a grant from the DGAPA UNAM PAPIIT IN223018 and LANCAD-UNAM-DGTIC-192 at Universidad Nacional Autónoma de México and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). A.R.-S. thanks CONACyT for doctoral fellowship.

## ■ REFERENCES

- Boyd, N. F.; McGuire, V. The Possible Role of Lipid Peroxidation in Breast Cancer Risk. *Free Radical Biol. Med.* **1991**, *10*, 185–190.
- Nelson, R. Dietary Iron and Colorectal Cancer Risk. *Free Radical Biol. Med.* **1992**, *12*, 161–168.
- Knekt, P.; Reunanen, A.; Takkinen, H.; Aromaa, A.; Heliövaara, M.; Hakuunen, T. Body Iron Stores and Risk of Cancer. *Int. J. Cancer* **1994**, *56*, 379–382.
- Blein, S.; Berndt, S.; Joshi, A. D.; Campa, D.; Ziegler, R. G.; Riboli, E.; Cox, D. G.; Gaudet, M. M.; Stevens, V. L.; et al. Factors Associated with Oxidative Stress and Cancer Risk in the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Free Radical Res.* **2014**, *48*, 380–386.
- Salonen, J. T.; Nyyssonen, K.; Korpela, H.; Tuomilehto, J.; Seppanen, R.; Salonen, R. High Stored Iron Levels Are Associated With Excess Risk of Myocardial Infarction in Eastern Finnish Men. *Circulation* **1992**, *86*, 803–811.
- Street, D. A.; Comstock, G. W.; Salkeld, R. M.; Schüep, W.; Klag, M. J. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* **1994**, *90*, 1154–1161.
- Stephens, N. G.; Parsons, A.; Brown, M. J.; Schofield, P. M.; Kelly, F.; Cheeseman, K.; Mitchinson, M. Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* **1996**, *347*, 781–786.
- Csányi, G.; Miller, F. J. Oxidative Stress in Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 6002–6008.
- Panasenko, O. M.; Vol'nova, T. V.; Azizova, O. A.; Vladimirov, Y. A. Free Radical Modification of Lipoproteins and Cholesterol Accumulation in Cells upon Atherosclerosis. *Free Radical Biol. Med.* **1991**, *10*, 137–148.
- Steinberg, D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation* **1991**, *84*, 1420–1425.
- Janero, D. R. Therapeutic Potential of Vitamin E in the Pathogenesis of Spontaneous Atherosclerosis. *Free Radical Biol. Med.* **1991**, *11*, 129–144.
- Rapola, J. M.; Virtamo, J.; Ripatti, S.; Haukka, J. K.; Huttunen, J. K.; Albanes, D.; Taylor, P. R.; Heinonen, O. P. Effects of alpha tocopherol and beta carotene supplements on symptoms, progression, and prognosis of angina pectoris. *Heart* **1998**, *79*, 454–458.

- (13) Harrison, D.; Griendling, K. K.; Landmesser, U.; Hornig, B.; Drexler, H. Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* **2003**, *91*, 7–11.
- (14) Braekke, K.; Harsem, N. K.; Staff, A. C. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Fetal Circulation in Preeclampsia. *Pediatr. Res.* **2006**, *60*, S60–S64.
- (15) Biri, A.; Bozkurt, N.; Turp, A.; Kavutcu, M.; Himmetoglu, Ö.; Durak, İ. Role of Oxidative Stress in Intrauterine Growth Restriction. *Gynecol. Obstet. Invest.* **2007**, *64*, 187–192.
- (16) Hracsko, Z.; Orvos, H.; Novak, Z.; Pal, A.; Varga, I. S. Evaluation of Oxidative Stress Markers in Neonates with Intra-Uterine Growth Retardation. *Redox Rep.* **2008**, *13*, 11–16.
- (17) Sánchez-Aranguren, L. C.; Prada, C. E.; Riaño-Medina, C. E.; Lopez, M. Endothelial Dysfunction and Preeclampsia: Role of Oxidative Stress. *Front. Physiol.* **2014**, *5*, 1–11.
- (18) Christen, Y. Oxidative Stress and Alzheimer Disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *71*, 621S–629S.
- (19) Halliwell, B. Role of Free Radicals in the Neurodegenerative Diseases. *Drugs Aging* **2001**, *18*, 685–716.
- (20) Butterfield, D.A. Amyloid  $\beta$ -peptide (1-42)-induced Oxidative Stress and Neurotoxicity: Implications for Neurodegeneration in Alzheimer's Disease Brain. A Review. *Free Radical Res.* **2002**, *36*, 1307–1313.
- (21) Blesa, J.; Trigo-Damas, I.; Quiroga-Varela, A.; Jackson-Lewis, V. R. Oxidative Stress and Parkinson's Disease. *Front. Neuroanat.* **2015**, *9*, 91.
- (22) Burton, G. J.; Jauniaux, E. Oxidative Stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2011**, *25*, 287–299.
- (23) Harman, L. S.; Mottley, C.; Mason, R. Free Radical Metabolites of L-Cysteine Oxidation. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, S606–S611.
- (24) Kooyman, E. C. Thyl Radicals. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *15*, 81–88.
- (25) Gebicki, J. M. Electrons Initiate Efficient Formation of Hydroperoxides from Cysteine. *Free Radical Res.* **2016**, *50*, 987–996.
- (26) Hoffman, M. Z.; Hayon, E. Pulse radiolysis study of sulfhydryl compounds in aqueous solution. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 990–996.
- (27) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. Thyl Radicals in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587–2693.
- (28) Chan, B.; O'Reilly, R. J.; Easton, C. J.; Radom, L. Reactivities of Amino Acid Derivatives Toward Hydrogen Abstraction by Cl and OH. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9807–9812.
- (29) Castañeda-Arriaga, R.; Mora-Diez, N.; Alvarez-Idaboy, J. R. Modelling the Chemical Repair of Protein Carbon-Centered Radicals Formed via Oxidative Damage with Dihydroliopic Acid. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 96714–96719.
- (30) Castañeda-Arriaga, R.; Domínguez-Castro, A.; Lee, J.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Mora-Diez, N. Chemical Repair of Protein Carbon-Centred Radicals: Long-Distance Dynamic Factors. *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 1119–1126.
- (31) Muñoz-Rugeles, L.; Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. The role of acid-base equilibria in formal hydrogen transfer reactions: tryptophan radical repair by uric acid as a paradigmatic case. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 15296–15309.
- (32) Muñoz-Rugeles, L.; Alvarez-Idaboy, J. R. A proton-electron sequential transfer mechanism: theoretical evidence about its biological relevance. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 28525–28528.
- (33) Graves, D. B. The Emerging Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Redox Biology and Some Implications for Plasma Applications to Medicine and Biology. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2012**, *45*, 263001.
- (34) Awoonor-Williams, E.; Rowley, C. N. Evaluation of Methods for the Calculation of the pKa of Cysteine Residues in Proteins. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 4662–4673.
- (35) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.
- (36) Zhao, Y.; 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.* **2008**, *120*, 215–241.
- (37) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. 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* **2009**, *113*, 6378–6396.
- (38) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
- (39) Hill, F. C.; Sviatenko, L. K.; Gorb, L.; Okovytyy, S. I.; Blaustein, G. S.; Leszczynski, J. DFT M06-2X Investigation of Alkaline Hydrolysis of Nitroaromatic Compounds. *Chemosphere* **2012**, *88*, 635–643.
- (40) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. Kinetics of Radical-Molecule Reactions in Aqueous Solution: A Benchmark Study of the Performance of Density Functional Methods. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 2019–2026.
- (41) Luo, S.; Wei, Z.; Spinney, R.; Villamena, F. A.; Dionysiou, D. D.; Chen, D.; Tang, C.-J.; Chai, L.; Xiao, R. Quantitative structure-activity relationships for reactivities of sulfate and hydroxyl radicals with aromatic contaminants through single-electron transfer pathway. *J. Hazard. Mater.* **2018**, *344*, 1165–1173.
- (42) Galano, A.; Mazzone, G.; Alvarez-Diduk, R.; Marino, T.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Russo, N. Food Antioxidants: Chemical Insights at the Molecular Level. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **2016**, *7*, 335–352.
- (43) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. How Well Can New-Generation Density Functionals Describe the Energetics of Bond-Dissociation Reactions Producing Radicals? *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1095–1099.
- (44) Ribeiro, R. F.; Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Use of Solution-Phase Vibrational Frequencies in Continuum Models for the Free Energy of Solvation. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 14556–14562.
- (45) Ho, J.; Klamt, A.; Coote, M. L. Comment on the Correct Use of Continuum Solvent Models. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 13442–13444.
- (46) (a) Okuno, Y. Theoretical Investigation of the Mechanism of the Baeyer-Villiger Reaction in Nonpolar Solvents. *Chem.—Eur. J.* **1997**, *3*, 212–218. (b) Benson, S. W. *The Foundations of Chemical Kinetics*; McGraw-Hill: New York, 1960; p 504.
- (47) Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107–115.
- (48) Evans, M. G.; Polanyi, M. Some Applications of the Transition State Method to the Calculation of Reaction Velocities, Especially in Solution. *Trans. Faraday Soc.* **1935**, *31*, 875–894.
- (49) Truhlar, D. G.; Hase, W. L.; Hynes, J. T. Current Status of Transition-State Theory. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 2664–2682.
- (50) Eckart, C. The Penetration of a Potential Barrier by Electrons. *Phys. Rev.* **1930**, *35*, 1303–1309.
- (51) Brown, R. L. A Method of Calculating Tunneling Corrections for Eckart Potential Barriers. *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **1981**, *86*, 357–359.

(52) Collins, F. C.; Kimball, G. E. Diffusion-Controlled Reaction Rates. *J. Colloid Sci.* **1949**, *4*, 425–437.

(53) von Smoluchowski, M. Versucheiner Mathematischen Theorie Der Koagulations Kinetik Kolloider Lousungen. *Z. Phys. Chem.* **1917**, *92*, 129–168.

(54) Einstein, A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann. Phys.* **1905**, *322*, 549–560.

(55) Stokes, G. G. *Mathematical and Physical Papers*; Cambridge University Press: Cambridge, 1903; Vol. 3, p 55.

(56) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the Assessment of Primary Antioxidant Activity. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 2430–2445.

(57) Medina, M. E.; Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. Site Reactivity in the Free Radicals Induced Damage to Leucine Residues: A Theoretical Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 4970–4976.

(58) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Francisco-Márquez, M. Physicochemical Insights on the Free Radical Scavenging Activity of Sesamol: Importance of the Acid/Base Equilibrium. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 13101–13109.

(59) Marcus, R. A. Chemical and Electrochemical Electron-Transfer Theory. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1964**, *15*, 155–196.

(60) Marcus, R. A. Electron Transfer Reactions in Chemistry. Theory and Experiment. *Rev. Mod. Phys.* **1993**, *65*, 599–610.

(61) Nelsen, S. F.; Blackstock, S. C.; Kim, Y. Estimation of Inner Shell Marcus Terms for Amino Nitrogen Compounds by Molecular Orbital Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 677–682.

(62) Nelsen, S. F.; Weaver, M. N.; Luo, Y.; Pladziewicz, J. R.; Ausman, L. K.; Jentzsch, T. L.; O’Konek, J. J. Estimation of Electronic Coupling for Intermolecular Electron Transfer from Cross-Reaction Data. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11665–11676.

(63) Hioe, J.; Zipse, H. Radical Stability and Its Role in Synthesis and Catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609–3617.

(64) O’Reilly, R. J.; Chan, B.; Taylor, M. S.; Ivanic, S.; Bacskay, G. B.; Easton, C. J.; Radom, L. Hydrogen Abstraction by Chlorine Atom from Amino Acids: Remarkable Influence of Polar Effects on Regioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16553–16559.

(65) Scheiner, S.; Kar, T. Analysis of the Reactivities of Protein C–H Bonds to H Atom Abstraction by OH Radical. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16450–16459.

(66) Bulaj, G.; Kortemme, T.; Goldenberg, D. P. Ionization–Reactivity Relationships for Cysteine Thiols in Polypeptides†. *Biochem* **1998**, *37*, 8965–8972.

(67) Tajc, S. G.; Tolbert, B. S.; Basavappa, R.; Miller, B. L. Direct Determination of Thiol pK<sub>a</sub> by Isothermal Titration Microcalorimetry. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10508–10509.

(68) Krekel, F.; Samland, A. K.; Macheroux, P.; Amrhein, N.; Evans, J. N. S. Determination of the pK<sub>a</sub> Value of C115 in MurA (UDP-N-Acetylglucosamine Enolpyruvyltransferase) from *Enterobacter cloacae*†. *Biochem* **2000**, *39*, 12671–12677.

(69) Tang, S.-S.; Chang, G.-G. Kinetic Characterization of the Endogenous Glutathione Transferase Activity of Octopus lens S-crystallin. *J. Biochem.* **1996**, *119*, 1182–1188.