



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ESTUDIO DFT DEL REARREGLO TÉRMICO DE
 α -AMINOCICLOPENTILARILCETONAS SUSTITUIDAS

JESÚS DANIEL RODRÍGUEZ MARÍN

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

CUMANÁ, 2016



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ESTUDIO DFT DEL REARREGLO TÉRMICO DE
 α -AMINOCICLOPENTILARILCETONAS SUSTITUIDAS
(Modalidad: Tesis de Grado)

JESÚS DANIEL RODRÍGUEZ MARÍN

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

CUMANÁ, 2016

ESTUDIO DFT DEL REARREGLO TÉRMICO DE
 α -AMINOCICLOPENTILARILCETONAS SUSTITUIDAS

APROBADO POR

Prof. Jesús Lezama *D. Sc.*
Asesor UDO

Dr. Gabriel Chuchani
Asesor IVIC

Dr. Carlos Rivas
Jurado Principal

Dr. Edgar Márquez
Jurado Principal

ÍNDICE

	Pág.
LISTA DE TABLAS	I
LISTA DE FIGURAS.....	II
LISTA DE ABREVIATURAS	III
RESUMEN	IV
INTRODUCCIÓN	1
Métodos computacionales.....	2
Métodos de la mecánica molecular.....	3
Métodos semiempíricos	3
Métodos <i>ab initio</i>	3
Teoría del funcional de la densidad	4
Funciones de base	6
Teoría del estado de transición (TET)	9
Superficie de energía potencial (SEP)	10
Análisis poblacional de orbitales naturales de enlace.....	13
Ecuación de Hammett.....	15
Paquete computacional Gaussian 09W	16
α -aminocetonas	16
Objetivos	19
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos	19
METODOLOGÍA	21
Cálculos computacionales.....	21
Análisis de orden de enlace	22
Efecto de sustituyentes.....	23
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
Parámetros cinéticos y termodinámicos	24
Estados de transición y mecanismo	27
Análisis de las cargas NBO	30
Análisis de los órdenes de enlace	31
Efecto de sustituyentes.....	32
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44
HOJAS DE METADATOS	47

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros cinéticos y termodinámicos del rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona en fase gaseosa a 508,15 K y 0,1 atm.....	24
Tabla 2. Energía libre de isomerización de la interconversión conformacional entre II y II' , a 508,15 K y 0,1 atm.	27
Tabla 3. Parámetros geométricos obtenidos para la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (II'), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	28
Tabla 4. Parámetros geométricos obtenidos para la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (III), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	28
Tabla 5. Cargas NBO calculadas para la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (II'), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	30
Tabla 6. Cargas NBO calculadas para la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (III), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	31
Tabla 7. Índices de enlace de Wiberg, porcentajes de evolución y sincronicidad de la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (II'), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	32
Tabla 8. Índices de enlace de Wiberg, porcentajes de evolución y sincronicidad de la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (III), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	32
Tabla 9. Parámetros cinéticos y termodinámicos de la formación de II' en el rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC ₅ H ₈ -NPh-R), a 508,15 K y 0,1 atm.	33
Tabla 10. Parámetros cinéticos y termodinámicos de la formación de III en el rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC ₅ H ₈ -NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p), a 508,15 K y 0,1 atm.	36
Tabla 11. Parámetros geométricos obtenidos para la formación de II' en el rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC ₅ H ₈ -NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	37
Tabla 12. Cargas NBO calculadas para la formación de II' en el rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC ₅ H ₈ -NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p)	38
Tabla 13. Índices de enlace de Wiberg, porcentajes de evolución y sincronicidad para la formación de II' en el rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC ₅ H ₈ -NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Superficie de energía potencial, con la identificación de mínimos globales correspondientes a reactantes y productos, y punto de silla correspondiente al estado de transición.....	12
Figura 2. Estructura general de una α -aminocetona.	17
Figura 3. Mecanismo propuesto para el rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona (27).	18
Figura 4. Mecanismo estudiado para el rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona.	25
Figura 5. Interconversión conformacional entre II y II'	26
Figura 6. Estructuras optimizadas de I , II , II' , III y estados de transición (ET 1 y 2) para el rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona, al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	27
Figura 7. Numeración de los átomos involucrados en la formación de los ET, en el rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona.	28
Figura 8. Gráfica IRC para la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (II'), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	29
Figura 9. Gráfica IRC para la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (III), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	30
Figura 10. Gráfica de Hammett del paso lento del rearrreglo térmico de α -aminocetonas sustituidas (PhCOC ₅ H ₈ -NPh-R).	34
Figura 11. Sustitución en el fenil enlazado al carbonilo.....	35
Figura 12. Gráfica de Hammett del paso lento del rearrreglo térmico de α -aminocetonas sustituidas en el fenil enlazado al carbonilo (R-PhCOC ₅ H ₈ -NCH ₃).	35
Figura 13. Numeración de los átomos involucrados en la formación del ET en el paso lento del rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas.....	36
Figura 14. Estructuras optimizadas para el paso lento del rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas, al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).	40
Figura 15. Mecanismo general para el rearrreglo térmico en fase gaseosa de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas.	42

LISTA DE ABREVIATURAS

CGTF: Función tipo gaussiana contraída (Siglas en inglés)
DFT: Teoría del funcional de la densidad (Siglas en inglés)
DZ: Doble zeta
ET: Estado de Transición
IRC: Coordenada Intrínseca de Reacción (Siglas en inglés)
MP: Moller-Plesset
NAO: Orbitales atómicos naturales (Siglas en inglés)
NBO: Orbitales naturales de enlace (Siglas en inglés)
NHO: Orbitales naturales híbridos (Siglas en inglés)
QST: Tránsito sincrónico cuadrático (Siglas en inglés)
SE: Semiempíricos
SEP: Superficie de Energía Potencial
STO: Orbitales tipo Slater (Siglas en inglés)
SV: Valencia desdoblada (Siglas en inglés)
TET: Teoría del Estado de Transición
TZ: Triple zeta
VDZ: Doble zeta de valencia (Siglas en inglés)
VTZ: Triple zeta de valencia (Siglas en inglés)
ZPVE: Energía de punto cero (Siglas en inglés)

RESUMEN

Se estudió computacionalmente el rearrreglo térmico unimolecular en fase gaseosa de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NCH}_3$), a través de diferentes métodos de la Teoría del Funcional de la Densidad (B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, MPW1PW91, PBEPBE, HSEH1PBE y HCTH407) con los conjuntos bases 6-31G(d,p) y 6-31++G(d,p), empleándose el software Gaussian 09W. Los resultados de los cálculos de estructura electrónica, frecuenciales y de coordenada intrínseca de reacción, apoyan un mecanismo de dos pasos en sentido directo, con dos estados de transición cíclicos de seis miembros, no planares y de naturaleza polar. El análisis NBO del proceso de ruptura y formación de enlaces muestra que, en el paso lento de la reacción, la coordenada con mayor porcentaje de evolución corresponde a la ampliación del ciclopentil a un anillo de seis miembros, la cual es asistida por la polarización del carbonilo en sentido $\text{C}_6^{\delta+} \cdots \text{O}_5^{\delta-}$ y la consecuente abstracción del hidrógeno de la amina por parte del oxígeno. Establecido esto, se evaluó la posible relación de estructura-reactividad, variando el sustituyente en el grupo amino ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NPh-R}$, $\text{R} = \text{H}$, $p\text{-NO}_2$, $m\text{-Cl}$, $p\text{-CH}_3$, $p\text{-OCH}_3$) y aplicando la ecuación de Hammett. Los resultados predicen una correlación positiva entre los grupos electroattractores y la rapidez de la reacción. Este hecho indica que la formación del estado de transición se ve favorecida por la presencia de sustituyentes que sustraigan densidad electrónica al nitrógeno. El signo de la pendiente indica que en el ET existe un carbono con carga parcial negativa, y el valor de la constante de reacción señala que el efecto de los sustituyentes sobre la rapidez del proceso es moderadamente marcado. Al hacer la sustitución sobre el fenil enlazado al carbonilo ($\text{R-PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NCH}_3$, $\text{R} = \text{H}$, $p\text{-NO}_2$, $m\text{-Cl}$, $p\text{-CH}_3$, $p\text{-OCH}_3$) se encontró la misma tendencia pero más pronunciada, lo que sugiere que los sustituyentes en esa posición tendrían mayor influencia sobre la velocidad de la reacción, al afectar más directamente la formación de enlace $\text{C}_6\text{-C}_1$.

INTRODUCCIÓN

La química computacional surge como una evolución de la química teórica, con el objetivo de investigar el comportamiento de la materia a nivel molecular mediante computadores. Es una disciplina que utiliza la simulación por computadoras para el estudio de átomos, moléculas y macromoléculas, como herramienta de apoyo a la investigación en el laboratorio (1). Incluye aspectos como: el modelado molecular, los métodos computacionales, el diseño molecular asistido por un computador, las bases de datos químicos, el diseño de síntesis orgánica, entre otros. Mientras que con el modelado molecular se obtiene un modelo en dos o tres dimensiones de la estructura de una molécula y sus propiedades, los métodos computacionales optimizan la estructura y calculan los datos apropiados necesarios para realizar el modelo (2).

El principal objetivo de la química computacional es predecir propiedades moleculares de sistemas químicos, así como proporcionar información útil para racionalizar o interpretar tendencias y establecer relaciones de estructura-reactividad. Para ello, se emplea una amplia gama de técnicas teóricas en constante desarrollo y mejora. Las características del modelo molecular de interés, y del problema o propiedad a estudiar, condiciona la selección del método a utilizar (3).

Existen aplicaciones de la química computacional en casi todas las áreas de la química, en las que cumplen dos funciones fundamentales. Por un lado, sus métodos permiten explicar comportamientos observados experimentalmente. Esto es de gran interés para diseñar sistemas nuevos y modular su comportamiento (4). Por otra parte, la simulación computacional proporciona instrumentos predictivos, lo que permite generar nuevos conocimientos en situaciones en las cuales sería más costoso o difícil hacerlo experimentalmente (1).

Más concretamente, la implementación y aplicación de sus técnicas permite investigar múltiples propiedades y comportamientos moleculares como son (2):

- La geometría molecular en un sentido amplio. Además de distancias y ángulos de enlace, es posible caracterizar la forma y tamaños relativos de moléculas, macromoléculas y conjuntos de conformeros representativos.

- La energía de distintas especies químicas. Es posible, además, estimar distintos tipos de magnitudes termodinámicas tanto en fase gaseosa como en fases condensadas.
- La reactividad química, así como la geometría y estabilidad relativa de intermediarios y estados de transición, es decir, caracterizar los mecanismos de reacción. Más aún, la química computacional dispone de herramientas sofisticadas para el cálculo de todo tipo de magnitudes cinéticas como constantes de rapidez, efectos isotópicos cinéticos, secciones eficaces de reacción, factores de efecto túnel, entre otros.
- Las propiedades espectroscópicas y todo tipo de propiedades eléctricas y magnéticas de moléculas individuales. Es posible predecir los espectros de infrarrojo, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear, siendo en muchos casos una herramienta indispensable para la correcta interpretación y asignación de los datos experimentales.
- Las propiedades físicas de las fases condensadas y materiales. La descripción correcta de las interacciones intermoleculares es un desafío que, en muchos casos, es posible afrontar con éxito con la ayuda de varios métodos. Así, por ejemplo, la química computacional puede caracterizar la estructura de polímeros complejos y sus propiedades mecánicas y térmicas.

La química computacional dispone de varios métodos para llevar a cabo el estudio de átomos, moléculas y macromoléculas, los cuales se comentan a continuación.

Métodos computacionales

La química computacional abarca un amplio rango de métodos matemáticos que pueden dividirse en dos grandes categorías (5):

1. La mecánica molecular: que aplica las leyes de la física clásica al núcleo molecular sin considerar explícitamente a los electrones.
2. La mecánica cuántica: se basa en la resolución de la ecuación de Schrödinger para describir una molécula con un tratamiento directo de la estructura electrónica, y se subdivide a su vez en tres clases según el tratamiento realizado:

métodos semiempíricos, métodos *ab initio* y la teoría del funcional de la densidad (DFT por sus siglas en inglés).

Métodos de la mecánica molecular

Son aquellos cuya formulación práctica requiere la adopción *a priori* de potenciales de interacción que contienen parámetros optimizados a partir de información experimental o teórica (6). Su gran ventaja reside en la rapidez de los cálculos, lo que permite modelar sistemas con gran número de átomos, como por ejemplo proteínas. Mediante la aplicación de condiciones periódicas, los métodos de la mecánica molecular permiten simular el comportamiento dinámico y las propiedades termodinámicas de las fases condensadas. Sus principales limitaciones son que no proporcionan ninguna información o propiedad electrónica y su ámbito de aplicación viene predeterminado por los potenciales y parámetros empleados.

Métodos semiempíricos

Los métodos semiempíricos (SE) simplifican los cálculos al reemplazar valores esperados de la función de onda o de funcionales de la densidad electrónica por formas paramétricas ajustadas estadísticamente, empleando grandes conjuntos de datos experimentales (geometrías moleculares y calores de formación), y/o datos teóricos generados por métodos *ab initio* o de la teoría del funcional de la densidad (7). De esta manera, los cálculos semiempíricos son casi tan rápidos como los cálculos de la mecánica molecular, hasta el punto que es posible realizar cálculos SE en sistemas de miles de átomos. Por su naturaleza, la fiabilidad de los métodos SE es baja si se estudian moléculas poco representativas (por ejemplo, con metales de transición) y/o propiedades moleculares que no se han tenido en cuenta en la parametrización. Por lo tanto, el uso satisfactorio de estas técnicas está condicionado a la experiencia computacional previa y su validación frente a métodos más exactos.

Métodos *ab initio*

Estos métodos resuelven de modo aproximado la ecuación de Schrödinger para

obtener la energía y la función de onda electrónica del sistema de interés (8). Se denominan *ab initio* porque no emplean otra información empírica que no sea la de las constantes físicas fundamentales.

Partiendo del método variacional Hartree-Fock de cálculo de orbitales moleculares, es posible formular familias de métodos *ab initio*, como las Møller-Plesset (MP) y Coupled-Cluster, que están organizadas jerárquicamente en términos de su capacidad para describir la correlación electrónica, de modo que, en principio, es posible predecir cualquier propiedad molecular con una exactitud controlable. En la práctica, no solo la implementación, sino también la aplicación de los métodos *ab initio* más exactos puede ser muy complicada, así como requerir hardware de altas prestaciones y una gran cantidad de tiempo de cálculo (2).

Teoría del funcional de la densidad

La teoría del funcional de la densidad se centra en la densidad electrónica ρ , y no en la función de onda ψ (9). La denominación “funcional” (función de otra función) se debe a que la energía de la molécula es función de la densidad electrónica, que se expresa como $E[\rho]$, y la densidad electrónica a su vez es función de la posición, $\rho(r)$. Su origen se remonta a la década de 1920, cuando las primeras nociones de la teoría fueron desarrolladas por Thomas y Fermi. Sin embargo, es a mediados de la década de 1960 que Hohenberg, Kohn y Sham establecen el formalismo teórico en el que se basa el método usado actualmente (1).

Hohenberg y Kohn, en 1964, demostraron que para el estado fundamental existe una relación uno a uno entre la densidad electrónica y el potencial externo, $v(r)$. Es decir, la densidad electrónica en el estado fundamental contiene la información de un sistema electrónico. Se demostró que la energía es un funcional de la densidad a través de la relación:

$$E[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r) v(r) dr, \quad [1]$$

donde $F[\rho]$ representa al funcional universal que contiene a la energía cinética, $T[\rho]$, y la interacción electrón-electrón, $V_{ee}[\rho]$; y $\int \rho(r) v(r) dr$ se corresponde a la densidad del

estado fundamental, asociada al potencial externo (1).

Con un segundo teorema, Hohenberg y Kohn establecieron que la densidad electrónica del estado basal es aquella que minimiza al funcional de energía $E[\rho]$. Desde el punto de vista numérico, la densidad es más fácil de manejar que la función de onda, pues es siempre una función de 3 variables, independientemente del número de partículas.

Kohn y Sham presentaron una forma de aproximar al funcional universal $E[\rho]$. Para ello, consideraron un sistema ficticio constituido por N electrones no interactuantes. Por tanto, tal sistema se puede expresar en términos de un determinante de Slater, cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (orbitales, ϕ_i). En consecuencia, la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales:

$$T_s = \sum_{i=1}^N \int \phi_i^*(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad [2]$$

y la densidad electrónica a la suma de un conjunto de N orbitales (ϕ_i):

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \rho_i(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2. \quad [3]$$

Como aproximación a la interacción electrón-electrón, se propone como parte principal de ésta la interacción coulombica $J[\rho]$, según la ecuación:

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}'. \quad [4]$$

De forma tal, que el funcional universal es descrito como:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad [5]$$

donde $E_{xc}[\rho]$ se define como la energía de correlación e intercambio, término para el cual se han propuesto aproximaciones bastante satisfactorias (1).

Los funcionales de correlación e intercambio más empleados en el estudio de reacciones orgánicas son MPW1PW91, HCTH407, PBE/PBE, entre otros, los cuales, en combinación con funciones base de tamaño mediano como 6-31G(d,p) y 6-31++G(d,p),

han demostrado reproducir satisfactoriamente los parámetros experimentales de diversos compuestos orgánicos estudiados (10,11). Las funciones base son fundamentales, por cuanto constituyen la representación matemática de los orbitales moleculares, aspecto necesario para llevar a cabo los cálculos computacionales, por lo que a continuación se explica este tema.

Funciones de base

Los métodos mecanocuánticos moleculares, comienzan el cálculo de la estructura electrónica con la elección de funciones de base X_r , que se usan para expresar los orbitales moleculares Φ_i , como $\Phi_i = \sum_r C_{ri} X_r$. El uso de una base adecuada es un requerimiento esencial para el éxito del cálculo (12).

Para la base $X_1, X_2 \dots X_b$, hay b posibilidades diferentes para cada función de base en las integrales de repulsión electrónica $rs tu$, y usando las identidades $rs tu = sr tu = rs ut = sr ut = tu rs = ut rs = tu sr = ut sr$, se muestra que hay que evaluar en torno a $b^4/8$ integrales de repulsión electrónica diferentes. La evaluación computacional de integrales de tres y cuatro centros con funciones de base de orbitales tipo Slater (STO por sus siglas en inglés), consume mucho tiempo.

Para acelerar la evaluación de las integrales moleculares, Boys, en 1950, propuso usar para la combinación lineal de orbitales atómicos, las funciones de tipo gaussiana (GFT por sus siglas en inglés), en lugar de los STO. Una gaussiana cartesiana (g_{ijk}) centrada en el átomo b se define como:

$$g_{ijk} = N x_b^i y_b^j z_b^k e^{-\alpha r_b^2}, \quad [6]$$

donde i, j y k son enteros no negativos, α es un exponente orbital positivo, y x_b, y_b y z_b son coordenadas cartesianas con el origen en el núcleo b . La constante de normalización gaussiana cartesiana es:

$$N = \frac{2\alpha^{3/4}}{\pi} \frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{2i! 2j! 2k!}^{1/2}. \quad [7]$$

Cuando $i + j + k = 0$ (esto es, $i = 0, j = 0, k = 0$), la GFT se denomina gaussiana de tipo s ; cuando $i + j + k = 1$, se tiene la gaussiana tipo p , que contiene el factor x_b, y_b o z_b . Cuando $i + j + k = 2$, se tiene una gaussiana de tipo d .

El comportamiento del factor exponencial de la gaussiana, sitúa el origen en el núcleo b . Una función gaussiana no tiene la cúspide deseada sobre el núcleo y, por tanto, da una representación pobre de un orbital atómico para valores pequeños de r_b . Para representar precisamente un orbital atómico, se debe usar una combinación lineal de varias gaussianas (13).

Sobre la terminología usada para describir las bases STO, es necesario señalar que una base mínima consta de un STO para cada orbital atómico de capa interna y de capa de valencia de cada átomo. Los números de las funciones de base en una serie STO mínimos para la primera parte de la tabla periódica, son 1 para el H y el He, 5 del Li al Ne, 9 del Na al Ar y 18 del Sc al Kr.

Una base doble zeta (DZ) se obtiene reemplazando cada STO de una base mínima, por dos STO que difieren en sus exponentes orbitales ζ (zeta), ya que un STO simple no es una representación precisa de un orbital atómico, el uso de dos STO da mejoras sustanciales. Ya que cada función de base X_r en $\Phi_i = \sum_i C_{ri} X_r$ tiene sus propios coeficientes variacionales determinados independientemente, C_{ri} , el número de parámetros variacionales en una función de onda, en una base doble zeta es dos veces los de la función de onda en una base mínima. En una base triple zeta (TZ) se reemplaza cada STO de una base mínima por tres STO, que difieren en sus exponentes orbitales (12).

Una base de valencia desdoblada (SV) usa dos o más STO para cada orbital atómico de valencia, pero solamente un STO para cada orbital atómico de capa interna. Una base SV es mínima para los orbitales atómicos de capa interna, y doble zeta para cada orbital atómico de valencia. Las series de valencia desdoblada se denominan doble zeta de valencia (VDZ), triple zeta de valencia (VTZ), etc., de acuerdo con el número de STO empleado para cada orbital atómico de valencia (12).

Respecto a la terminología de las bases gaussianas, en lugar de emplear las funciones gaussianas individuales como funciones de base, la práctica corriente es tomar

cada función de base como una combinación lineal normalizada de unas cuantas gaussianas, de acuerdo con:

$$X_r = \sum_u d_{ur} g_u, \quad [8]$$

donde las g_u son las gaussianas cartesianas normalizadas centradas en el mismo átomo y con los mismos valores i, j, k que las otras, pero diferentes α . Los coeficientes de contracción d_{ur} son constantes que se mantienen fijas durante el cálculo. X_r en la ecuación [8] se llama función tipo gaussiana contraída (CGTF por sus siglas en inglés), y las g_u se llaman gaussianas primitivas (13).

La serie 3-21G (definida para los átomos comprendidos entre H y Xe) y la serie 6-31G (definida para los átomos comprendidos entre H y Zn) son series de bases de valencia desdoblada de CGTF. En la serie 3-21G, cada orbital atómico de capa interna se representa por una simple CGTF, que es combinación lineal de tres gaussianas primitivas; para cada orbital atómico de la capa de valencia hay dos funciones de base, una de las cuales es una CGTF, que es una combinación lineal de dos primitivas gaussianas y una gaussiana difusa simple. La serie 6-31G usa seis primitivas en cada CGTF de capa interna, y representa cada orbital atómico de la capa de valencia por una CGTF con tres primitivas y una gaussiana con una primitiva.

La base 6-31G (d) (definida para los átomos comprendidos entre H y Zn) es una base doble zeta polarizada que añade a la serie 6-31G seis funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo d a cada uno de los átomos desde el Li hasta el Ca, y diez funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo f para cada uno de los átomos desde el Sc hasta el Zn (12).

Las bases STO-3G, 3-21G, 3-21G (d), 6-31G (d), fueron desarrolladas por Pople y sus colaboradores (13), y están disponibles en el paquete computacional Gaussian 09W.

Debido al ahorro de tiempo en la evaluación de las integrales multicéntricas con gaussianas, la mayor parte de los cálculos *ab initio* usan bases de gaussianas contraídas. En esta investigación se utilizaron las bases 6-31G(d,p), 6-31++G(d,p) y 6-31++G(d,dp), debido a que representan adecuadamente los orbitales de los átomos que conforman los

compuestos estudiados.

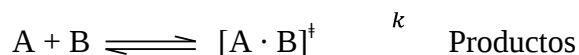
A fin de investigar el mecanismo de una reacción, es necesario considerar los posibles estados de transición, es decir, las disposiciones que deben lograr los átomos para convertirse en productos, lo cual se discute a continuación.

Teoría del estado de transición (TET)

Cuando los reactivos colisionan, se origina un complejo activado que puede conllevar a la formación de un estado de transición (ET) entre ellos, y se comienzan a asegurar las configuraciones nucleares y electrónicas características de los productos (14). El cambio de energía potencial, asociado a la formación del ET, se relaciona con la energía de activación de la reacción.

La teoría del estado de transición se basa en la mecánica estadística y representa otra aproximación a la cinética de las reacciones. Esta teoría postula que si una molécula A se combina con otra B (en el caso de una reacción bimolecular), a medida que la reacción evoluciona, las especies entran en contacto, se distorsionan y comienzan a intercambiar o a desechar átomos, y la energía potencial crece hasta un máximo, después del cual los átomos se reordenan y la energía disminuye hasta llegar al valor característico de los productos (1).

El punto culminante de la reacción está en el pico de la energía potencial, que corresponde a la energía de activación. Aquí, las dos moléculas reaccionantes han llegado a tal grado de proximidad y de distorsión, que cualquier otro pequeño cambio las llevará en la dirección de los productos. Esta configuración crucial es lo que se conoce como el ET. Las etapas de una reacción que postula la teoría del ET, pueden representarse mediante el siguiente esquema:



El ET se supone que posee ciertas propiedades de una molécula ordinaria, y está en equilibrio con los reactivos. Con estas ideas básicas, Eyring (15) fue capaz de demostrar que el coeficiente de rapidez k de cualquier reacción, sin distinción del grado

molecular u orden, está dada por la expresión:

$$k = \frac{RT}{Nh} K^\ddagger, \quad [9]$$

En la ecuación anterior, R es la constante de los gases, N es el número de Avogadro, h la constante de Planck, T la temperatura absoluta, y $K^\ddagger$ la constante de equilibrio para la formación del ET desde los reactivos.

Si se tiene en cuenta la termodinámica, se puede escribir:

$$\ln K^\ddagger = -\frac{\Delta G^\ddagger}{RT} = -\frac{\Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger}{RT}, \quad [10]$$

donde $\Delta G^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$ y $\Delta S^\ddagger$ son respectivamente, la energía libre, entalpía y entropía de activación.

Al introducir la ecuación [10] en la [9], resulta para k :

$$k = \frac{RT}{Nh} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} = \frac{RT}{Nh} e^{-\frac{(\Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger)}{RT}}. \quad [11]$$

La ecuación de arriba es la relación fundamental de la teoría del estado de transición. El conocimiento de los ET es fundamental en la investigación de un mecanismo. En este sentido, también es relevante hacer una representación de la energía potencial en función de la posición relativa de todos los átomos que participan en la reacción, lo cual se conoce como superficie de energía potencial (1).

Superficie de energía potencial (SEP)

La superficie de energía potencial es un concepto central en química computacional. Una SEP es la relación, matemática o gráfica, entre la energía de una molécula (o un conjunto de moléculas) y su geometría. Se puede construir una SEP a partir de datos experimentales, empleando técnicas como quimioluminiscencia infrarroja, fluorescencia inducida por láser, ionización multifotónica, imágenes del producto de reacción, e ionización multifotónica resonante (1), y a partir de resultados de

cálculos de mecánica cuántica.

El método teórico requiere el cálculo sistemático de las energías del sistema en un gran número de disposiciones geométricas. Para ello, se utilizan técnicas computacionales especiales para tener en cuenta la correlación electrónica, que surge de la interacción instantánea entre los electrones a medida que se acercan o se alejan entre sí en una molécula o una agrupación molecular. Las técnicas que incorporan la correlación electrónica requieren mucho tiempo de cálculo y, por lo tanto, se pueden utilizar solo para reacciones entre moléculas relativamente pequeñas. Otra alternativa son los métodos semiempíricos, en los que se utilizan los resultados de los cálculos y de parámetros experimentales para construir la superficie de energía potencial (14).

La SEP contribuye a visualizar y comprender la relación entre la energía potencial y la geometría molecular, así como a entender la forma en la que los programas de química computacional localizan y caracterizan estructuras de interés: determinando la estructura y energía de las moléculas y los ET que participan en una reacción.

Estas estructuras de interés (reactivos, intermediarios, productos y ET) son denominadas puntos estacionarios, los cuales se definen como puntos en los cuales la superficie es plana, es decir, paralela al eje horizontal correspondiente a un parámetro geométrico. Si se coloca una bola sobre un punto estacionario, ésta se mantendrá equilibrada, es decir, estacionaria. En cualquier otro punto de la SEP, la bola rodará hacia una región de menor energía potencial (12).

Matemáticamente, un punto estacionario es aquel cuya primera derivada de la energía potencial respecto a cada parámetro geométrico es cero ($dE/dq_1 = dE/dq_2 = \dots = dE/dq_n = 0$). Los puntos estacionarios que se correspondan a moléculas con un tiempo de vida finito se denominan mínimos, porque ocupan el punto de menor energía en su respectiva región de la SEP, y cualquier pequeño cambio en la geometría incrementará la energía. Se tienen los mínimos globales, que son los de menor energía en toda la SEP, y los mínimos locales, que son aquellos que poseen menor energía comparados con los puntos cercanos de la superficie. En contraste, un máximo global es el punto de mayor energía en toda la SEP, mientras que un máximo local es aquel de mayor energía comparado con puntos circundantes (1).

El camino de menor energía que une dos mínimos globales se denomina Coordenada Intrínseca de Reacción (IRC, por sus siglas en inglés), y es el camino que sería seguido por una molécula al pasar de un mínimo global a otro, en caso de adquirir suficiente energía para superar la barrera de activación y atravesar el ET.

El ET representa un máximo en la dirección del IRC, pero en todas las demás direcciones es un mínimo. Esto da como resultado que en ese punto la SEP adquiera la forma de una silla de montar, por lo que el ET también es llamado punto de silla (o punto de ensilladura). Matemáticamente, a pesar de que un mínimo y un punto de silla son puntos estacionarios, difieren en que el primero es un mínimo en todas las direcciones, y el segundo es un máximo en la dirección de la coordenada de reacción y un mínimo en todas las otras direcciones. Considerando las segundas derivadas, se tiene que para un mínimo $d^2E/dq^2 > 0$ para todas las direcciones, mientras que para un ET $d^2E/dq^2 > 0$ para todas las direcciones, excepto en la coordenada de reacción, donde $d^2E/dq^2 < 0$.

En la figura 1, se observa un modelo de superficie de energía potencial según lo expuesto.



Figura 1. Superficie de energía potencial, con la identificación de mínimos globales correspondientes a reactantes y productos, y punto de silla correspondiente al estado de transición.

Existen dos tipos de SEP: atractivas y repulsivas. En una superficie atractiva, el punto de silla (el punto máximo) aparece al comienzo de la coordenada de reacción, en una repulsiva, al final (1).

El cálculo computacional de la estructura electrónica de los compuestos objeto de estudio, permite caracterizar los mínimos globales, locales, o puntos de ensilladura en el caso de los ET, lo que hace posible investigar el mecanismo (12).

Análisis poblacional de orbitales naturales de enlace

Otro aspecto relevante a considerar es que, como la reacción analizada es un rearreglo unimolecular en fase gaseosa, no hay efecto de solvente o de catálisis, sino que el factor es la polarización de los enlaces, por lo que es importante conocer la distribución de cargas a medida que la reacción transcurre, principalmente en los átomos involucrados en la formación de los ET. Para tal fin, se efectúa un análisis poblacional de orbitales naturales de enlace (NBO por sus siglas en inglés).

Los orbitales naturales de enlace son orbitales localizados de pocos centros (1 o 2 centros) que describen el patrón de enlace molecular tipo Lewis de pares electrónicos (o electrones individuales en el caso de los sistemas abiertos). Más precisamente, los orbitales naturales son un juego de orbitales ortonormales localizados con "ocupación máxima", lo que lleva a $N/2$ orbitales y que da la descripción más acertada a la estructura de Lewis y sus pares electrónicos. Este tipo de cálculos es muy utilizado en la actualidad en trabajos de investigación que persiguen la comprensión de los factores que controlan la conformación molecular (16).

En este tipo de análisis poblacional, que utiliza ideas relacionadas con los orbitales naturales, primero se calculan una serie de orbitales atómicos naturales ortonormales (NAO) a partir de bases de orbitales atómicos X_r . Los NAO se emplean entonces para calcular la serie de orbitales de enlace naturales ortonormales (NBO), donde cada NBO ocupado se clasifica como core, par solitario u orbital de enlace. Usando estos NBO, se lleva a cabo el análisis de población.

El análisis de población electrónica NBO se originó como una técnica para el estudio de efectos como la hibridación, enlaces covalentes e iónicos, en funciones de onda poliatómicas. Representa un método óptimo para transformar una función de onda en una forma localizada, correspondiente a la estructura de Lewis de la molécula. En este método el conjunto base de orbitales atómicos se transforma, vía orbitales atómicos

naturales (NAO) y orbitales naturales híbridos (NHO) (17), en orbitales naturales de enlace (NBO) (16,18). Estos NBO corresponden a la representación de Lewis comúnmente utilizada, en la cual tanto los enlaces como los pares libres están localizados en átomos específicos. Por ejemplo, dentro del paradigma NBO, un enlace del tipo σ localizado entre los átomos A y B, con una función de onda Φ_{AB} está formado por los orbitales naturales híbridos (obtenidos a partir de un conjunto de orbitales atómicos naturales optimizados) h_A y h_B :

$$\Phi_{AB} = c_A h_A + c_B h_B. \quad [12]$$

Estos orbitales NBO están máximamente ocupados (casi doblemente ocupados). La energía total del sistema está dada por la suma de las contribuciones covalentes (E_{Lewis}) y de los efectos no covalentes ($E_{No-Lewis}$), que pueden ser determinados numéricamente:

$$E = E_{Lewis} + E_{No-Lewis}. \quad [13]$$

Las contribuciones no covalentes son típicamente mucho menores del 1% de las contribuciones de Lewis. Por tanto, los orbitales NBO (Φ_{AB}) son adecuados para describir los efectos covalentes dentro de una molécula, mientras que los efectos de no covalencia pueden tratarse con una aproximación de perturbaciones de segundo orden. Así, la generación de orbitales de enlace también conduce a orbitales que están desocupados que pueden utilizarse para la descripción de los efectos no covalentes. Los orbitales más importantes de este tipo son los NBO antienlazantes, denotados por Φ_{AB}^* , y se originan en la combinación de orbitales híbridos según:

$$\Phi_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B. \quad [14]$$

El nexo de los NBO con el modelo donante $\rightarrow$ aceptor es inmediato (18), la interacción que involucra el orbital lleno Φ_{AB} (donante) y el orbital antienlazante Φ_{AB}^* (aceptor), viene dada de acuerdo con la teoría de perturbaciones según la siguiente expresión:

$$\Delta E_{\phi\phi^*}^{(2)} = -2 \frac{\phi F \phi^{*2}}{\varepsilon_{\phi^*} - \varepsilon_{\phi}}, \quad [15]$$

donde F es el operador de Fock y ε_{ϕ} y ε_{ϕ^*} son las energías orbitales NBO (36).

Una vez que se tiene establecido el mecanismo de una reacción, tras la caracterización de los puntos estacionarios de la SEP y la determinación de las cargas NBO, las cuales permiten seguir la polarización de los enlaces a medida que la reacción transcurre; es de interés estudiar el efecto de diferentes sustituyentes sobre la rapidez de la reacción, utilizando para ello una relación lineal de energía libre.

Ecuación de Hammett

Es una relación lineal de energía libre empleada para estudiar muchas reacciones que involucran compuestos con anillos aromáticos, sustituidos en las posiciones meta y para, que asocia constantes de rapidez y de equilibrio con otros parámetros: las constantes de los sustituyentes y de la reacción. Esta ecuación fue desarrollada y publicada por Louis Hammett en 1937 (19).

La idea básica es que, para dos o más reacciones con reactantes aromáticos que difieran únicamente en el tipo de sustituyente, el cambio en la energía de activación es proporcional al cambio de la energía libre de Gibbs. Esta noción no proviene de la termoquímica elemental o de la cinética química, sino que fue introducida por Hammett intuitivamente tras estudiar la rapidez de hidrólisis de ésteres y correlacionarla con los valores de pKa de sus ácidos correspondientes.

La ecuación puede escribirse de la siguiente manera:

$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma \rho, \quad [16]$$

donde k_0 es la constante de rapidez del reactante no sustituido, k la del reactante sustituido, σ es la constante del sustituyente, que depende únicamente del sustituyente específico y ρ la constante de la reacción, que depende exclusivamente del tipo de reacción que se produce.

La ecuación de Hammett permite cuantificar el efecto de sustituyentes aromáticos sobre la rapidez de una reacción, lo que aporta información sobre cómo son realmente los ET involucrados. En la presente investigación, con el uso de la química computacional como herramienta predictiva, se empleó esta ecuación para analizar el cambio del valor de la constante de rapidez en el paso determinante de la reacción en estudio, considerando sustituyentes tanto atractores como donadores de densidad electrónica, por efecto inductivo así como por resonancia.

Paquete computacional Gaussian 09W

Todos los cálculos computacionales que se llevaron a cabo en esta investigación, se efectuaron con el paquete computacional Gaussian 09 para Windows, el cual es un sistema de programas conectados para ejecutar una variedad de cálculos de estructura electrónica. El nombre se origina de la utilización de orbitales gaussianos para acelerar los cálculos en comparación con aquellos que utilizan orbitales de tipo Slater (20).

Este software es capaz de simular reacciones químicas y predecir muchas propiedades moleculares, incluyendo: energías, estructuras moleculares, estructuras de estado de transición, frecuencias vibracionales, espectros infrarrojo y Raman, propiedades termodinámicas, energías de reacción y de enlace, trayectorias de reacción, orbitales moleculares, cargas atómicas, apantallamiento en resonancia magnética nuclear, afinidades electrónicas y potenciales de ionización, polarización e hiperpolarización, potenciales electrostáticos y densidades electrónicas. Está diseñado para estudiar sistemas en fase gaseosa y en solución, en el estado fundamental y estados excitados; lo que permite explorar áreas de interés químico como efectos de sustituyentes, mecanismos de reacción, SEP, energías de excitación, entre otros.

α -aminocetonas

Son compuestos orgánicos caracterizados por poseer un grupo cetona y un grupo amino enlazado al carbono alfa al carbonilo. Poseen amplias aplicaciones, principalmente como bioactivos (21): antibióticos, anestésicos, anticancerígenos, nicotínicos, antinicotínicos, herbicidas, pesticidas, entre otros. También, tienen utilidad

como reactivos o intermediarios en la síntesis de otros compuestos con propiedades bioactivas, como los imidazoles (22). Presentan la estructura general que se muestra en la figura 2:

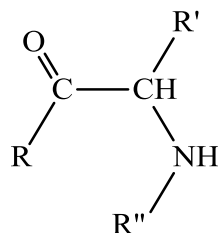


Figura 2. Estructura general de una α -aminocetona.

Adicional a su utilidad farmacológica, algunas α -aminocetonas simétricas, bencénicas y furánicas, se han empleado como sustrato para el estudio del intercambio de hidrógeno por deuterio (21), dada la labilidad de los átomos de hidrógeno del grupo amino. Ello ha permitido el establecimiento de procedimientos generales mediante espectroscopia infrarroja para la estimación de masas molares, a través de la determinación del número de protones enlazados al átomo de nitrógeno.

También, se han empleado α -aminocetonas como sustrato para la determinación de los índices de retención en cromatografía gaseosa, basándose tanto en los incrementos estructurales como en el análisis de la reacción química que da lugar al producto analizado (23).

Las α -aminocetonas son importantes para la química bioinorgánica, ya que su conocimiento estructural como ligandos, mono o bidentados, es de interés con vistas a mimetizar sitios metálicos en metalbiomoléculas (24).

En los seres humanos se han descubierto dos α -aminocetonas: el ácido 5-aminolevulínico y la aminoacetona (25). Los productos de las reacciones de oxidación de ambas α -aminocetonas, están relacionados con el desarrollo de ciertas enfermedades: el ácido 4,5-dioxovalérico, producto de la oxidación del ácido 5-aminolevulínico, se ha encontrado en concentraciones excesivas en la sangre y los tejidos de los pacientes con enfermedades como la porfiria y el saturnismo. Similarmente, el metilglioxal, producto de la oxidación de la aminoacetona, se ha hallado en grandes concentraciones en la sangre y los tejidos de los pacientes diabéticos (26). Por tal motivo, se han relacionado

ambas enfermedades con desórdenes en las reacciones de oxidación de las α -aminocetonas mencionadas. En condiciones térmicas, las α -aminocetonas pueden sufrir rearrreglos unimoleculares. Un estudio cinético del rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona, propone el mecanismo mostrado en la figura 3 (27).

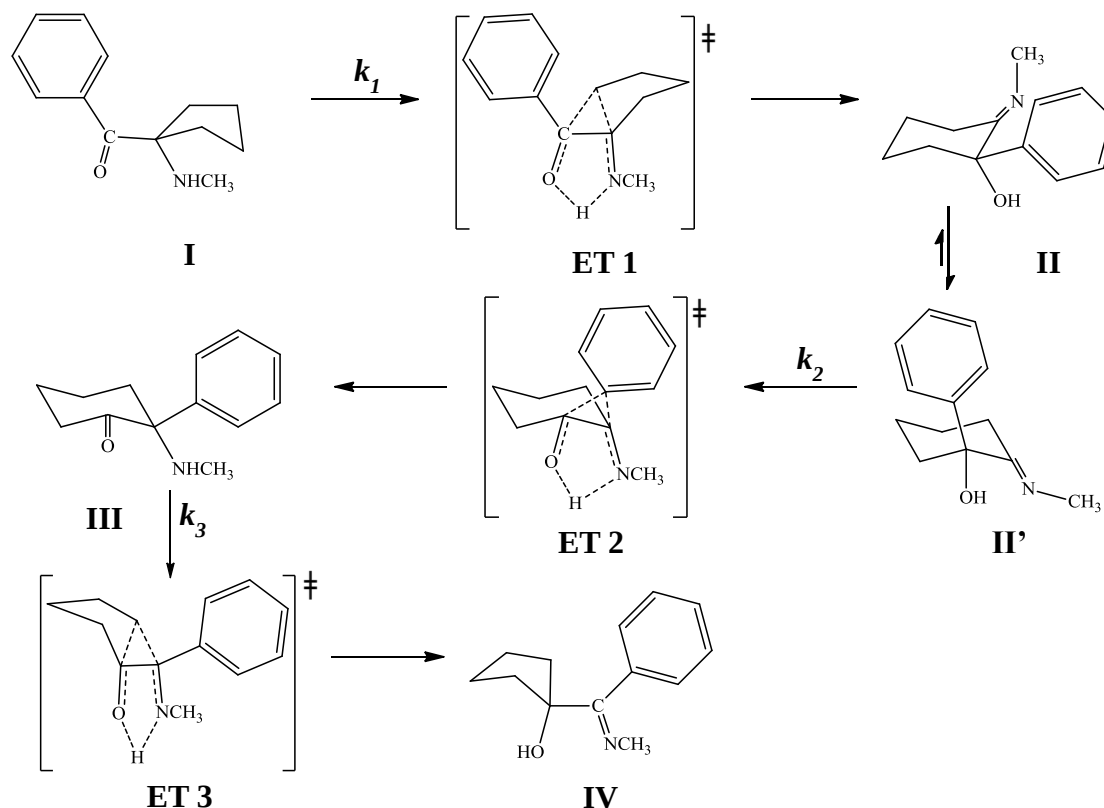


Figura 3. Mecanismo propuesto para el rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona (27).

Dicha reacción consta de tres pasos: en el primero hay una ampliación del anillo que pasa a tener seis miembros y migra el protón de la amina, obteniéndose una imina alcohólica. Luego, hay una interconversión conformacional, migran el fenil y el hidrógeno del alcohol y se produce una α -aminocetona, que vuelve a convertirse en una imina alcohólica tras una reducción del anillo de seis a cinco miembros con otra migración de protón (27).

Como las α -aminocetonas son compuestos de gran importancia, dado su amplio campo de aplicaciones como fármacos, ligandos e intermediarios en la síntesis de otros compuestos, es de interés estudiar computacionalmente el rearrreglo térmico en fase

gaseosa de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas, puesto que se contribuirá al conocimiento de la cinética y el mecanismo de reacción, permitiendo contrastar los datos experimentales y obtener información que no se haya recabado experimentalmente, como posibles correlaciones de estructura y reactividad en el paso lento de la misma.

Con la química computacional, es posible verificar los mecanismos propuestos para una reacción determinada. Por ejemplo, para la síntesis de α -aminocetonas, a partir de la reacción entre α -hidroxicetonas y aminas, se planteaba un mecanismo que involucraba la formación de cinco ET, de acuerdo con los resultados experimentales. Mediante un estudio computacional, se encontró que la reacción solo involucraba cuatro ET, en lugar de los cinco propuestos inicialmente, con lo que se obtuvo un mayor conocimiento del mecanismo analizado (28).

Esta investigación se llevó a cabo con el propósito de realizar un estudio computacional de la cinética y el mecanismo de la reacción del rearreglo térmico en fase gaseosa de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas en el anillo bencénico, utilizando distintos métodos de correlación electrónica de la teoría del funcional de la densidad, así como determinar los posibles estados de transición, el paso determinante, la formación de cargas parciales presentes en cada uno de los ET y la relación estructura-reactividad al variar los sustituyentes del grupo amino en el paso lento de la reacción. A continuación se muestran los objetivos que fueron planteados en el presente estudio.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar computacionalmente el rearreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NHR}$; $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, p\text{-PhOCH}_3, p\text{-PhCH}_3, m\text{-PhCl}, p\text{-PhNO}_2$), mediante la Teoría del Funcional de Densidad (DFT).

Objetivos específicos

Optimizar las estructuras de reactivos y productos, a través de los funcionales: B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, MPW1PW91, HCTH407, HSEH1PBE y PBEPBE, con las funciones base 6-31G(d,p) y 6-31++G(d,p).

Determinar las estructuras de los estados de transición, por medio de tránsito sincrónico cuadrático (QST2 y QST3), empleando los funcionales: B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, MPW1PW91, HCTH407, HSEH1PBE y PBEPBE, con las funciones base 6-31G(d,p) y 6-31++G(d,p).

Caracterizar los puntos estacionarios, a través de cálculos frecuenciales, utilizando los funcionales: B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, MPW1PW91, HCTH407, HSEH1PBE y PBEPBE con las funciones base 6-31G(d,p) y 6-31++G(d,p).

Caracterizar los estados de transición, evaluando los cambios energéticos en la coordenada de reacción intrínseca (IRC).

Analizar los cambios en los órdenes de enlace, y la distribución de cargas en la formación de los estados de transición, usando cálculos de orbitales naturales de enlace (NBO) e índices de Wiberg.

Estudiar las posibles relaciones de estructura-reactividad, para la serie de α -aminociclopentilfenilcetonas analizadas.

METODOLOGÍA

Cálculos computacionales

El cálculo de las estructuras electrónicas de reactivos, estados de transición y productos de reacción, fue llevado a cabo utilizando la teoría del funcional de la densidad, para lo que se emplearon varias combinaciones de funcionales de correlación/intercambio y conjuntos base. Entre estos destacan la formulación de tres parámetros de Becke en combinación con el funcional de Lee, Yang y Parr (29) [B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-31G++(d,p)], el mismo funcional combinado con el método de Coulomb Atenuado (30) [CAM-B3LYP/6-31G(d,p) y CAM-B3LYP/6-31G++(d,p)], la correlación no local de Perdew-Wang de 1991 (31), [B3PW91/6-31G(d,p), B3PW91/6-31G++(d,p)], el funcional de correlación de Perdew y Wang, modificado por Adamo y Barone (32) [MPW1PW91/6-31G(d,p), MPW1PW91/6-31G++(d,p)], el de Perdew, Burke y Ernzerhof (33) [PBE/PBE/6-31G(d,p), PBE/PBE/6-31G++(d,p)], el funcional de Handy, que incluye la corrección del gradiente de correlación ajustado para 407 conjuntos de sistemas (34) [HCTH407/6-31G(d,p), HCTH407/6-31G++(d,p)], y la versión completa del funcional de Heyd-Scuseria-Ernzerhof (26) [HSEH1PBE/6-31G(d,p), HSEH1PBE/6-31G++(d,p)], todos incluidos en el paquete computacional G09W (35).

El criterio de convergencia utilizado en la matriz densidad fue de 10^{-9} unidades atómicas, el valor para el desplazamiento máximo fue 0,0018 Å, y para la fuerza máxima 0,00045 Hartree/Bohr.

Los puntos estacionarios, los mínimos de energía y los correspondientes estados de transición fueron verificados usando cálculos de frecuencia. Para obtener los estados de transición, se usó el protocolo de tránsito sincrónico cuadrático (QST, por sus siglas en inglés). Dichas estructuras fueron identificadas a través del análisis normal de los modos vibracionales, caracterizado por una frecuencia negativa, y confirmadas por los cálculos IRC (36).

Las magnitudes termodinámicas como las energías de punto cero (ZPVE) y entropías absolutas, $S_{(T)}$, se determinaron a partir de cálculos de frecuencias, haciendo

uso de la mecánica cuántica y la mecánica estadística, para obtener las funciones de partición de las especies involucradas y así calcular el coeficiente de rapidez (37), el cual se determinó mediante la teoría del estado de transición (TET), asumiendo que el coeficiente de transmisión es igual a 1. Los parámetros cinéticos y termodinámicos de activación, tales como $\Delta G^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$ y $\Delta S^\ddagger$, se obtuvieron usando la teoría del estado de transición canónica (TET) (38).

Análisis de orden de enlace

Los cálculos NBO se utilizaron para estudiar el progreso de la reacción a lo largo de la superficie de energía potencial. Para esto, se calcularon los índices de enlace de Wiberg empleando Gaussian 09W. A través de estos índices se estimaron los órdenes de enlaces a partir del análisis poblacional electrónico. El proceso de formación y rompimiento de enlaces en el mecanismo de la reacción fue seguido utilizando el concepto de sincronidad (Sy) (39), definido por la siguiente expresión:

$$S_y = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n \frac{\delta B_i - \delta B_{av}}{\delta B_{av}}}{2n - 2}, \quad [17]$$

donde n es el número de enlaces directamente involucrados en la formación del ET, δB_i es la variación relativa del índice de enlace y está definido por:

$$\delta B_i = B_i^{ET} - B_i^R \quad B_i^P - B_i^R, \quad [18]$$

los superíndices R, ET, P representan al reactante, estado de transición y productos, respectivamente.

El valor promedio de evolución, δB_{av} , fue calculado por:

$$\delta B_{av} = 1/n \sum_{i=1}^n \delta B_i. \quad [19]$$

El parámetro de sincronidad se utilizó para explicar si una reacción procede de forma sincrónica, ($S_y = 1$), o es asincrónica ($0 \leq S_y < 1$).

La evolución del enlace se calculó empleando la siguiente expresión:

$$\%Ev = \delta B_i 100. \quad [20]$$

Efecto de sustituyentes

Se evaluó el efecto sobre la formación del ET de la presencia de grupos aromáticos con sustituyentes en posiciones meta y para ($R = \text{Ph}, p\text{-Ph-NO}_2, m\text{-Ph-Cl}, p\text{-Ph-CH}_3, p\text{-Ph-OCH}_3$), enlazados al átomo de nitrógeno, verificando la influencia que ejercen sobre la rapidez de la reacción. Se utilizaron los valores de las constantes de rapidez, obtenidos a partir de cálculos frecuenciales, para construir la gráfica de la ecuación de Hammett y analizar la relación estructura-reactividad en el ET.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se estudió computacionalmente, a través de la Teoría del Funcional de la Densidad, el rearreglo térmico unimolecular en fase gaseosa de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas, comenzando por la reacción de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona, de acuerdo al mecanismo mostrado en la figura 3.

Parámetros cinéticos y termodinámicos

En la Tabla 1 se muestran las magnitudes cinéticas y termodinámicas obtenidas mediante cálculos de frecuencias.

Tabla 1. Parámetros cinéticos y termodinámicos del rearreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona en fase gaseosa a 508,15 K y 0,1 atm.

MÉTODO	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/mol K)	Ea (kJ/mol)	$\times 10^2 k$ (min ⁻¹)	Log A (s ⁻¹)
<i>Primer paso de la reacción, formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (II')</i>						
Experimental	104,2	149,8	-98,7	107,9	8,4	15,7
B3LYP/6-31G(d,p)	140,9	138,9	3,9	145,1	0,03	13,7
B3LYP/6-31++G(d,p)	132,5	130,6	3,9	136,7	0,24	13,7
CAM-B3LYP/6-31G(d,p)	159,0	157,2	3,6	163,2	0	13,6
CAM-B3LYP/6-31++G(d,p)	149,6	146,7	5,6	153,8	0	13,8
B3PW91/6-31G(d,p)	138,5	136,3	4,2	142,7	0,06	13,7
B3PW91/6-31++G(d,p)	131,2	128,3	5,6	135,4	0,41	13,8
HCTH/6-31G(d,p)	112,9	115,2	-15,0	117,2	2,5	12,7
HCTH/6-31++G(d,p)	107,5	111,8	-10,5	111,7	16,2	12,9
HSEH1PBE/6-31G(d,p)	108,4	105,1	-3,2	112,6	31,2	13,3
HSEH1PBE/6-31++G(d,p)	101,0	101,7	-6,7	105,3	116,3	13,1
MPW1PW91/6-31G(d,p)	143,7	141,4	4,5	147,9	0,02	13,7
MPW1PW91/6-31++G(d,p)	135,9	132,1	7,5	140,1	0,17	13,9
PBEPBE/6-31G(d,p)	116,6	113,1	6,9	120,8	15,9	13,8
PBEPBE/6-31++G(d,p)	109,8	104,3	10,7	114,0	119,6	14,0
<i>Segundo paso de la reacción, formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (III)</i>						
Experimental	69,5	153,6	-181,6	73,2	1,6	11,5
B3LYP/6-31G(d,p)	115,1	123,1	-15,7	119,3	1,4	12,6
B3LYP/6-31++G(d,p)	113,0	123,8	-21,4	117,2	1,2	12,3
CAM-B3LYP/6-31G(d,p)	129,7	138,0	-16,2	134,0	0,04	12,6
CAM-B3LYP/6-31++G(d,p)	127,0	136,6	-19,0	131,2	0,05	12,5
B3PW91/6-31G(d,p)	110,9	119,4	-16,7	115,1	3,4	12,6

Tabla 1. Continuación

MÉTODO	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/mol K)	Ea (kJ/mol)	$\times 10^2 k$ (min ⁻¹)	Log A (s ⁻¹)
B3PW91/6-31++G(d,p)	109,6	117,7	-16,1	113,8	5,0	2,6
HCTH/6-31G(d,p)	80,4	94,2	-30,7	84,7	844,5	11,9
HCTH/6-31++G(d,p)	75,2	87,9	-31,4	79,5	2698,2	11,8
HSEH1PBE/6-31G(d,p)	75,7	84,3	-36,4	80,0	1310,7	11,6
HSEH1PBE/6-31++G(d,p)	71,4	80,4	-34,5	75,6	4608,0	11,7
MPW1PW91/6-31G(d,p)	114,8	123,4	-16,9	119,0	1,3	12,6
MPW1PW91/6-31++G(d,p)	113,2	121,8	-16,9	117,4	1,9	12,6
PBEPBE/6-31G(d,p)	112,1	107,9	8,1	116,3	51,1	13,9
PBEPBE/6-31++G(d,p)	107,9	114,1	-12,2	112,2	11,70	12,8

Los resultados computacionales soportan un mecanismo de reacción de dos pasos en sentido directo, a diferencia de lo que proponían los investigadores, quienes planteaban un tercer paso adicional en sentido directo. Computacionalmente se determinó que dicha etapa solamente ocurre en sentido inverso, ya que para el paso directo se obtiene una energía de activación de aproximadamente 170 kJ/mol al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p), notablemente mayor que las de las otras dos etapas, por lo que la reacción se detiene en **III**, al ser el producto más estable. En consecuencia, se investigó el mecanismo de la reacción considerando solamente dos pasos en sentido directo, tal como se muestra en la figura 4.

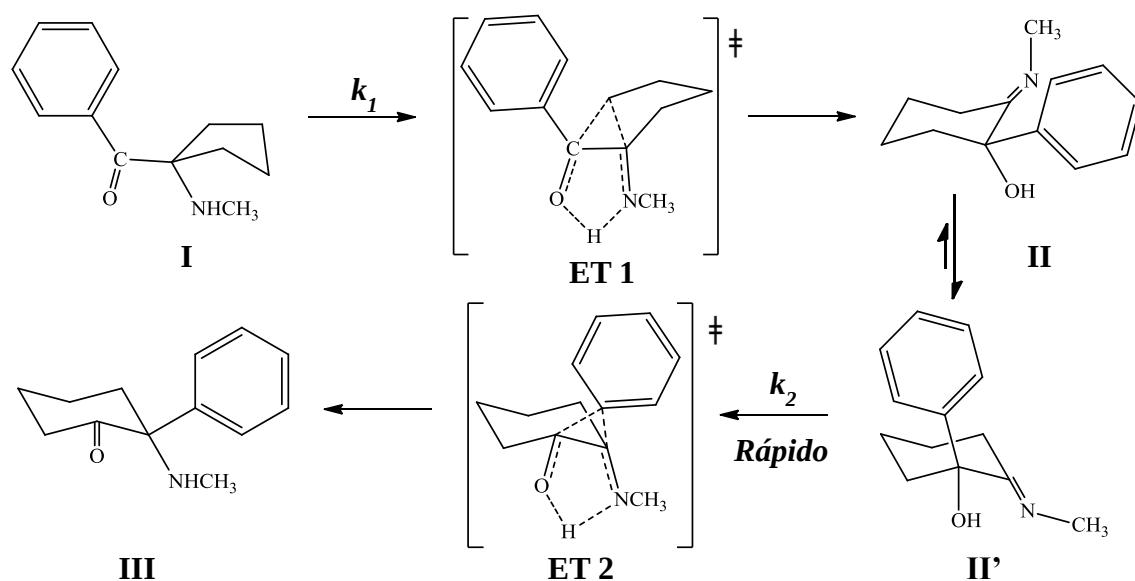


Figura 4. Mecanismo estudiado para el rearreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona.

La 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona (**I**) sufre un rearrreglo intramolecular consistente en la ampliación del anillo de cinco a seis miembros y la migración del protón de la amina, lo que produce la imina alcohólica 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (**II**), la cual experimenta una interconversión conformacional a fin de lograr una configuración más estable, dando lugar a la estructura **II'**, que sufre otro rearrreglo en el que migran el fenil y el hidrógeno del alcohol, obteniéndose como producto la α -aminocetona 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (**III**).

En la Tabla 1 se puede observar que, la combinación funcional/base que calculó los valores de E_a más acordes con respecto a los experimentales fue HSEH1PBE/6-31++G(d,p). Los valores de $\Delta H^\ddagger$ y E_a son relativamente bajos en comparación con los obtenidos típicamente para reacciones orgánicas similares, que oscilan en un rango entre 250 y 400 kJ/mol (40).

Los resultados obtenidos para el Log A (13,1 y 11,7) se corresponden con los esperados para un ET cíclico de seis miembros (41). El signo y el valor de las entropías de activación experimentales sugieren dos estados de transición cíclicos. Los resultados calculados para este parámetro difieren de los experimentales, lo cual puede deberse a que el algoritmo que efectúa los cálculos frecuenciales no toma en cuenta los efectos de anarmonicidad ni el acoplamiento roto-vibracional (1,20). El valor experimental del Log A para la formación de **II'** (15,7) excede al esperado, lo cual puede deberse a que el ET 1 contiene varias restricciones en sus grados de libertad, debido a la permanencia del enlace C₂-C₆, lo que da a la estructura la forma de un biciclo.

Los valores de $\Delta G^\ddagger$ reportados y calculados demuestran que las dos etapas son endergónicas.

Además, ya que experimentalmente no se reporta el ΔG de isomerización para la interconversión conformacional entre **II** y **II'**, tal como se muestra en la figura 5, se calculó dicho valor.

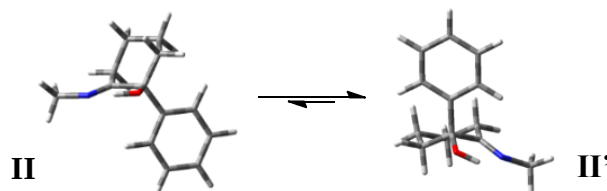


Figura 5. Interconversión conformacional entre **II** y **II'**.

En la Tabla 2 se observan los resultados obtenidos para este parámetro. El signo negativo del $\Delta G_{\text{isomerización}}$ señala que la interconversión conformacional es un proceso espontáneo.

Tabla 2. Energía libre de isomerización de la interconversión conformacional entre **II** y **II'**, a 508,15 K y 0,1 atm.

MÉTODO	$\Delta G_{\text{isomerización}}$ (kJ/mol)
HSEH1PBE/6-31++G(d,p)	-2,38
PBEPBE/6-31++G(d,p)	-2,12
B3LYP/6-31++G(d,p)	-2,46

De acuerdo con los valores de E_a , se considera que el paso lento de la reacción es el primero ($E_{a1} > E_{a2}$). Además, en general, los valores de k calculados, principalmente al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p), apoyan el hecho de que el primero es el paso lento de la reacción ($k_1 < k_2$).

Estados de transición y mecanismo

Las estructuras optimizadas para el reactivo, productos y ET fueron calculadas al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p), y se muestran en la figura 6

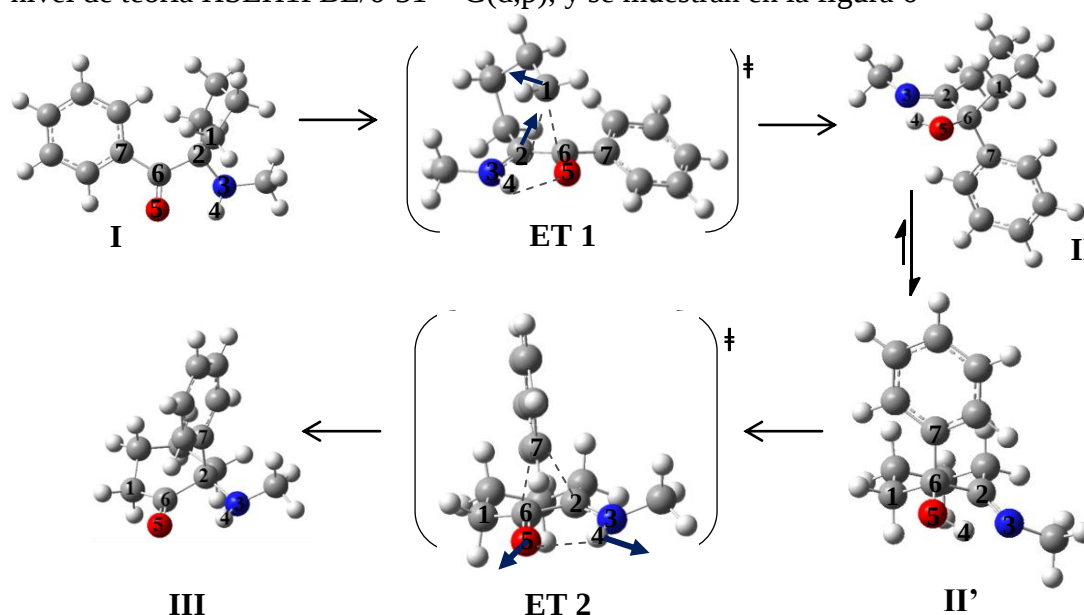


Figura 6. Estructuras optimizadas de **I**, **II**, **II'**, **III** y estados de transición (ET 1 y 2) para el rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona, al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Las estructuras de los ET se obtuvieron vía tránsito sincrónico cuadrático. Las flechas azul oscuro indican los vectores desplazamiento que representan los movimientos principales en el modo vibracional de la frecuencia imaginaria en los estados de transición. La numeración seguida para la descripción de los ET se muestra en la figura 7.

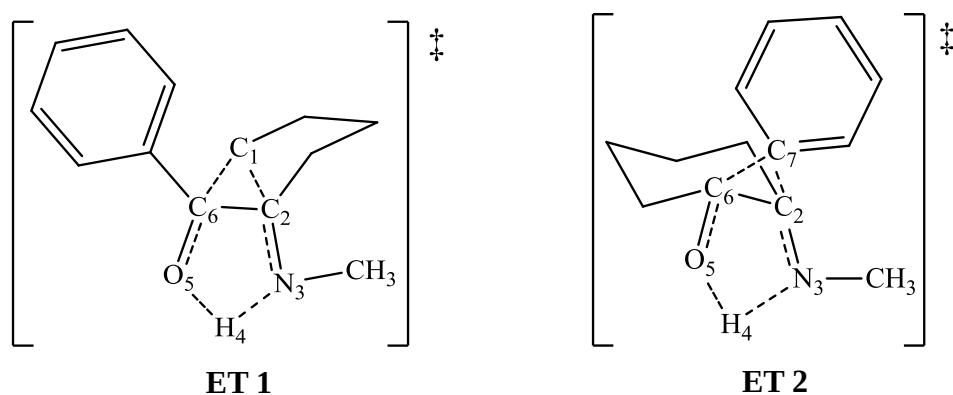


Figura 7. Numeración de los átomos involucrados en la formación de los ET, en el rearrreglo térmico de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona.

Los parámetros geométricos como distancias interatómicas, ángulos dihedrales y frecuencia imaginaria para ambos pasos de la reacción, se muestran en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Parámetros geométricos obtenidos para la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (**II'**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Especie	Distancias interatómicas (Å)					
	C ₁ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₆ -O ₅	C ₂ -N ₃	N ₃ -H ₄	O ₅ -H ₄
I	2,641	1,568	1,226	1,468	1,016	2,065
ET 1	2,022	2,208	1,281	1,341	1,048	1,814
II'	1,552	2,487	1,426	1,287	1,865	0,996
	Ángulos Dihedrales (°)					
	C ₁ -C ₆ -O ₅ -H ₄	C ₆ -O ₅ -H ₄ -N ₃	O ₅ -H ₄ -N ₃ -C ₂	H ₄ -N ₃ -C ₂ -C ₁	N ₃ -C ₂ -C ₁ -C ₆	C ₂ -C ₁ -C ₆ -O ₅
ET 1	84,953	-1,800	0,575	-67,292	101,745	-112,566
Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 291,616						

Tabla 4. Parámetros geométricos obtenidos para la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (**III**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Especie	Distancias interatómicas (Å)					
	C ₇ -C ₆	C ₇ -C ₂	C ₆ -O ₅	C ₂ -N ₃	N ₃ -H ₄	O ₅ -H ₄
II'	1,545	2,527	1,426	1,287	1,865	0,996
ET 2	1,848	2,136	1,270	1,325	1,032	1,940
III	2,500	1,551	1,229	1,471	1,026	2,161

Tabla 4. Continuación.

	Ángulos Dihedrales ($^{\circ}$)					
	$C_7-C_6-O_5-H_4$	$C_6-O_5-H_4-N_3$	$O_5-H_4-N_3-C_2$	$H_4-N_3-C_2-C_7$	$N_3-C_2-C_7-C_6$	$C_2-C_7-C_6-O_5$
ET 2	-81,492	-6,692	3,230	63,938	-104,891	114,639
Frecuencia imaginaria (cm^{-1}): 332,500						

Puede apreciarse que los ángulos dihedrales de ambos estados de transición sugieren que dichas estructuras no son planas. Las distancias interatómicas que más cambian en el paso de **I** a ET 1 son C_1-C_6 y C_1-C_2 con variaciones de 0,619 Å y 0,640 Å, respectivamente. En la formación del ET 2 a partir de **II'** las distancias N_3-H_4 y O_5-H_4 experimentan los mayores cambios, de 0,833 Å y 0,944 Å, respectivamente. Las frecuencias imaginarias se deben a modos vibracionales compuestos por varios movimientos, pero principalmente a las vibraciones correspondientes a la elongación del enlace C_1-C_2 en el ET 1, y al acercamiento entre O_5-H_4 en el ET 2, tal como indican los vectores desplazamiento señalados en cada ET en la figura 6.

En las figuras 8 y 9 se observan las gráficas que se obtuvieron como resultado de los cálculos IRC para ambos ET.

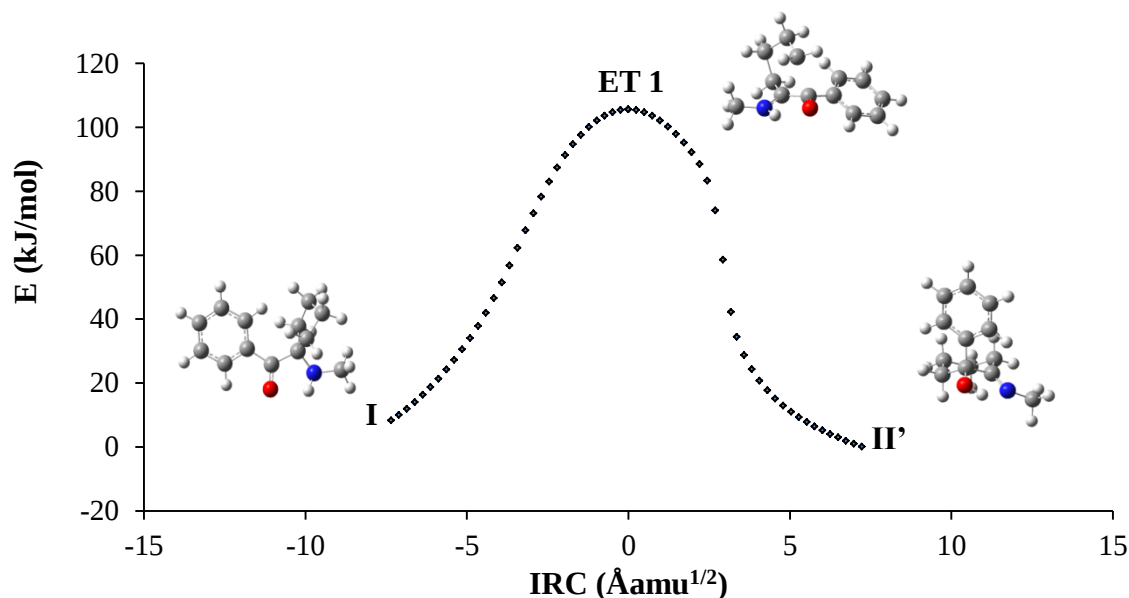


Figura 8. Gráfica IRC para la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (**II'**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

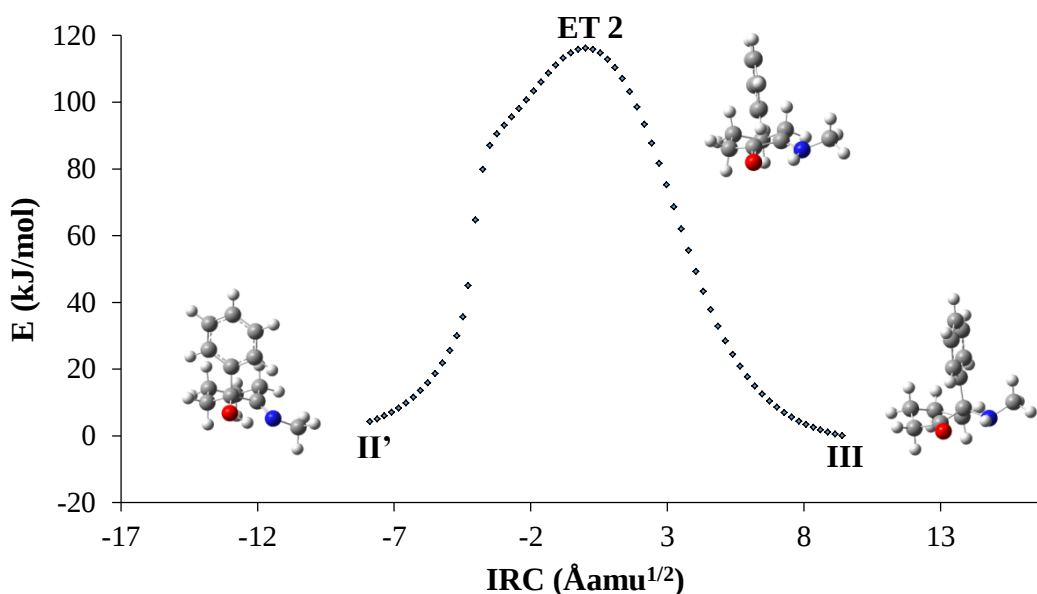


Figura 9. Gráfica IRC para la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (**III**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Los resultados expresados gráficamente apoyan el mecanismo estudiado, al corroborar que las estructuras de los ET planteados se corresponden a puntos de ensilladura que enlazan a los reactivos con los productos.

Análisis de las cargas NBO

La distribución de cargas y, por lo tanto, el análisis poblacional electrónico de los átomos involucrados en la formación de los estados de transición, fue estudiada usando cálculos NBO. Las cargas NBO de los átomos participantes en el centro de reacción para reactivos, estados de transición y productos, obtenidas en cada paso estudiado, se muestran en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Cargas NBO calculadas para la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (**II'**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Especie	C ₁	C ₂	N ₃	H ₄	O ₅	C ₆
I	-0,477	0,032	-0,722	0,422	-0,566	0,598
ET 1	-0,492	0,281	-0,616	0,473	-0,764	0,371
II'	-0,481	0,311	-0,508	0,518	-0,770	0,203

Tabla 6. Cargas NBO calculadas para la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (**III**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Especie	C ₇	C ₂	N ₃	H ₄	O ₅	C ₆
II'	-0,049	0,311	-0,508	0,518	-0,770	0,203
ET 2	-0,082	0,309	-0,587	0,463	-0,787	0,354
III	-0,054	0,018	-0,712	0,418	-0,572	0,624

En el paso lento del mecanismo (Tabla 5) se aprecia el aumento de la densidad electrónica de 0,198 en el O₅, que corresponde a la polarización del enlace carbonilo en sentido C₆^{δ+}...O₅^{δ-}, lo cual es el factor que da inicio a la reacción, ya que facilita la ampliación del ciclopentil para formar un anillo de seis miembros, haciendo posible que el C₆, electrofílico, se enlace al C₁, el cual mantiene prácticamente la misma densidad electrónica durante el proceso (sólo varía en 0,015). También, se observa la disminución de la carga del C₂ en 0,249, a medida que se forma el ET 1. La disminución de la carga del C₂ corresponde a la polarización del enlace con C₁ que se va rompiendo, lo cual es acorde con el aumento de la distancia interatómica entre ambos átomos al ir de **I** a ET 1, que se refleja en la Tabla 3.

En la Tabla 6, para el segundo paso de la reacción, a medida que se forma el producto se observa el aumento de la densidad electrónica del átomo de nitrógeno (en 0,079 unidades), lo que hace más lábil al hidrógeno que está enlazado al O₅, y facilita su migración. Esto se relaciona con la polarización del enlace O₅-H₄ a medida que se rompe, lo que se corresponde con el aumento de la distancia interatómica entre el oxígeno y el hidrógeno mostrado en la Tabla 4, al ir de **II'** a ET 2.

Análisis de los órdenes de enlace

Los índices de enlace de Wiberg fueron calculados para todos los enlaces que intervienen en la formación de los ET, siguiendo la numeración de la figura 6. Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7. Índices de enlace de Wiberg, porcentajes de evolución y sincronicidad de la formación de 2-metilimino-1-fenilciclohexanol (**II'**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Especie	C ₁ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₆ -O ₅	C ₂ -N ₃	O ₅ -H ₄	N ₃ -H ₄	Sy
I	0,010	0,9687	1,7668	1,0018	0,7777	0,0163	
ET 1	0,440	0,2907	1,3800	1,3547	0,6729	0,0693	0,710
II	0,972	0,0108	0,9559	1,8458	0,0590	0,6568	
%Evolución	44,8	70,8	47,7	41,8	14,6	8,3	

Tabla 8. Índices de enlace de Wiberg, porcentajes de evolución y sincronicidad de la formación de 2-metilamino-2-fenil-1-ciclohexanona (**III**), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

Especie	C ₇ -C ₆	C ₇ -C ₂	C ₆ -O ₅	C ₂ -N ₃	O ₅ -H ₄	N ₃ -H ₄	Sy
II	0,9632	0,0114	0,9559	1,8458	0,0590	0,6568	
ET 2	0,5390	0,2747	1,3503	1,3825	0,6918	0,0552	0,787
III	0,0180	0,9559	1,8085	0,9852	0,7823	0,0146	
%Evolución	44,9	27,9	46,3	53,8	87,5	93,7	

Para el paso lento de la reacción (Tabla 7), se encontró que el enlace que más evoluciona es el C₁-C₂, lo que apunta a que la etapa determinante vendría siendo la ruptura de dicho enlace para ampliar el anillo de cinco a seis miembros. Para que ello ocurra, debe polarizarse el carbonilo a fin de volver electrofílico al C₆ y pueda enlazarse al C₂. Dicho factor asiste la formación del ET, así como también lo hace la ruptura del enlace N₃-H₄, pese a que esa coordenada muestra el menor porcentaje de evolución. Lo descrito está acorde con el hecho de que el enlace C₁-C₂ es la coordenada que muestra mayor elongación en la distancia interatómica al pasar de **I** a ET 1 (Tabla 3).

En el segundo paso de la reacción (Tabla 8), se observa que el enlace con mayor porcentaje de evolución es el N₃-H₄, lo que permite establecer que la coordenada más importante de esa etapa es la atracción del hidrógeno por parte de la imina. Ello se corresponde con la marcada variación en la distancia interatómica que muestra dicha coordenada de reacción, al pasar de **II'** a ET 2, tal como se muestra en la Tabla 4. Se aprecia que el proceso de formación de ambos ET es no sincrónico.

Efecto de sustituyentes

Tomando en cuenta que la ampliación del anillo a través de la ruptura del enlace

C₁-C₂, considerada como el paso lento de la reacción, se ve facilitada por la polarización del carbonilo y, asistida por la ruptura del enlace N-H; se estudió la posible relación de estructura-reactividad en la reacción, variando los sustituyentes en el grupo amino. Se emplearon sustituyentes aromáticos a fin de poder aplicar la ecuación de Hammett y verificar una tendencia reportada experimentalmente (42). Los parámetros cinéticos y termodinámicos de activación calculados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Parámetros cinéticos y termodinámicos de la formación de **II'** en el rearreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC₅H₈-NPh-R), a 508,15 K y 0,1 atm.

R	σ	MÉTODO	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/mol K)	Ea (kJ/mol)	$\times 10^2 k$ (min ⁻¹)
H	0,000	HSEHS1PBE/ 6-31G(d,p)	95,1	100,2	-10,1	99,4	314,5
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,p)	83,4	100,1	-32,8	87,7	326,2
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,dp)	89,6	95,1	-10,7	93,9	1067,0
<i>p</i> -NO ₂	0,778	HSEHS1PBE/ 6-31G(d,p)	98,2	106,5	-16,4	102,4	71,7
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,p)	76,3	97,7	-42,1	80,5	574,2
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,dp)	91,3	101,7	-20,4	95,5	223,9
<i>m</i> -Cl	0,373	HSEHS1PBE/ 6-31G(d,p)	102,2	114,2	-23,5	106,5	11,6
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,p)	80,7	98,9	-35,8	84,9	436,7
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,dp)	94,1	111,8	-34,8	98,3	20,6
<i>p</i> -CH ₃	-0,170	HSEHS1PBE/ 6-31G(d,p)	107,4	111,3	-7,8	111,6	22,7
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,p)	88,3	101,4	-26,0	92,5	233,8
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,dp)	96,9	107,5	-21,0	101,2	54,8
<i>p</i> -OCH ₃	-0,268	HSEHS1PBE/ 6-31G(d,p)	120,7	129,2	-16,8	124,9	0,3
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,p)	92,4	102,4	-19,5	96,7	190,0
		HSEHS1PBE/ 6-31++G(d,dp)	109,2	119,5	-20,3	113,4	3,3

Se escogieron los resultados obtenidos al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p) para aplicar la ecuación de Hammett, ya que esta combinación funcional/base es la que ofreció la mayor concordancia entre los parámetros de activación calculados y los experimentales para el compuesto base. La gráfica de Hammett se muestra en la figura 10.

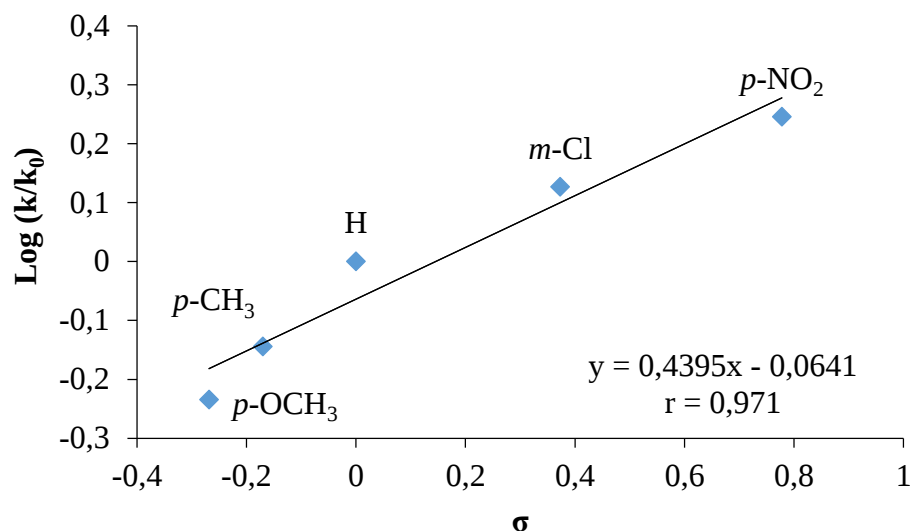


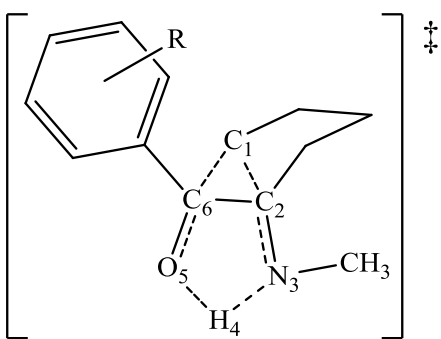
Figura 10. Gráfica de Hammett del paso lento del rearrreglo térmico de α -aminocetonas sustituidas ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NPh-R}$).

El signo positivo de la pendiente indica que en el ET 1 existe un carbono con carga negativa, lo que reafirma los resultados de los cálculos NBO para C_1 mostrados en la Tabla 5.

El comportamiento descrito por la gráfica predice una correlación positiva entre la presencia de sustituyentes aromáticos electroattractores y la rapidez de la reacción; es decir, el proceso se agiliza por grupos que sustraigan densidad electrónica al N (el grupo -NO_2 en primer lugar por resonancia, seguido del -Cl en posición *meta* por efecto inductivo $-I$) y se ralentiza por sustituyentes que donen densidad electrónica (el grupo -CH_3 en posición *para* disminuye la rapidez por efecto inductivo $+I$, y en el caso del -OCH_3 el cambio es más significativo al sumarse efectos por resonancia. Este comportamiento se corresponde con la tendencia reportada experimentalmente (42).

El valor de la constante de la reacción, indicada por la pendiente de la recta ($0,4395 < 1$), señala que el efecto de los sustituyentes sobre la rapidez de la reacción es moderadamente marcado.

Este hecho se apoya en los resultados teóricos obtenidos al hacer la sustitución en una posición más cercana al centro reactivo de la formación del ET, en el fenil que está enlazado al carbonilo ($\text{R-PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NCH}_3$), según se muestra en la figura 11.



R = H, *p*-NO₂, *m*-Cl, *p*-CH₃, *p*-OCH₃

Figura 11. Sustitución en el fenil enlazado al carbonilo

La aplicación de la ecuación de Hammett en este caso, con los valores calculados al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p), se observa en la figura 12.

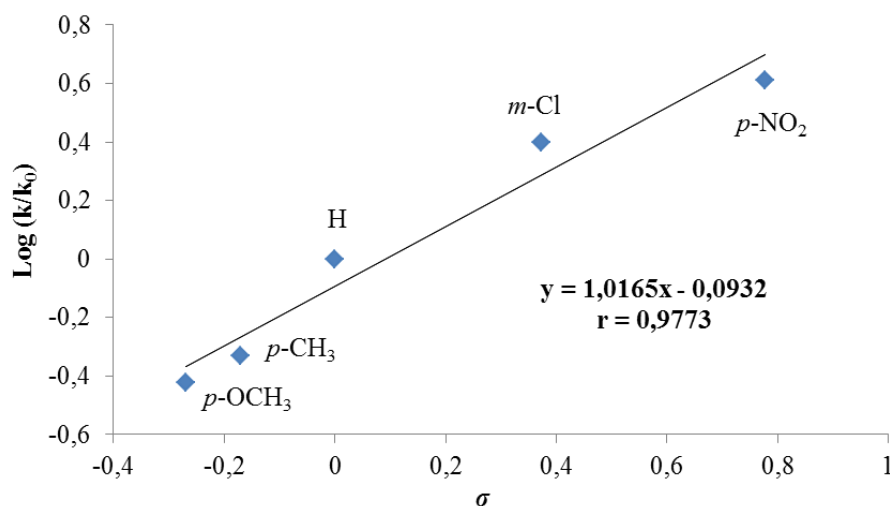


Figura 12. Gráfica de Hammett del paso lento del rearreglo térmico de α -aminocetonas sustituidas en el fenil enlazado al carbonilo (R-PhCOC₅H₈-NCH₃).

En la gráfica anterior, se aprecia el mismo comportamiento mostrado en la figura 11: los sustituyentes electroattractores aumentan la velocidad de la reacción, y los electrodonadores la disminuyen. No obstante la tendencia es más pronunciada, como lo refleja el mayor valor de la constante de reacción (1,0165), lo que señala que la sustitución en el fenil enlazado al carbonilo tiene un mayor efecto sobre la velocidad de la reacción, debido a que influye más en la formación del enlace C₆-C₁, y por ende en la ruptura de C₁-C₂. El signo positivo de la pendiente indica la presencia de un carbono con

carga negativa en el ET, el cual sería C₁ de acuerdo con los resultados de los cálculos NBO mostrados en la Tabla 5.

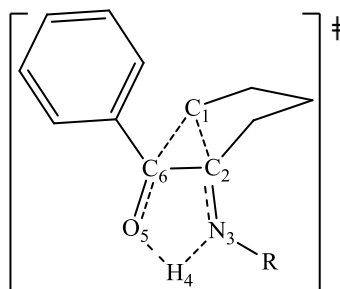
Cabe destacar que, en el paso rápido del mecanismo, la presencia de grupos aromáticos *para* y *meta* sustituidos en el grupo amino genera el efecto contrario que en el paso lento, lo que se aprecia en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros cinéticos y termodinámicos de la formación de **III** en el rearreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC₅H₈-NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p), a 508,15 K y 0,1 atm.

R	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/mol K)	Ea (kJ/mol)	$\times 10^2 k$ (min ⁻¹)
H	97,9	114,3	-32,2	102,1	11,44
<i>p</i> -NO ₂	113,2	132,4	-38,4	117,4	0,15
<i>m</i> -Cl	105,6	123,6	-35,7	109,8	1,21
<i>p</i> -CH ₃	95,2	110,3	-29,7	99,5	28,92
<i>p</i> -OCH ₃	84,2	99,7	-30,6	88,4	356,63

Los sustituyentes electroattractores disminuyen la rapidez del proceso mientras que los electrodonadores la aumentan, produciendo una tendencia contraria a la que se aprecia en el primer paso del mecanismo. Ello se debe a que, en la formación del ET 2, el incremento de la densidad electrónica del N facilita la atracción del protón y agiliza la reacción. En este caso, la pendiente de la gráfica tendría signo negativo, e indicaría la presencia de un carbono con carga parcial positiva en el ET 2, el cual sería C₂.

Los parámetros geométricos de las α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas, calculados al nivel teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p) se muestran en la Tabla 11, y fueron obtenidos siguiendo la numeración señalada en la figura 13.



R = Ph, *p*-Ph-NO₂, *m*-Ph-Cl, *p*-Ph-CH₃, *p*-Ph-OCH₃

Figura 13. Numeración de los átomos involucrados en la formación del ET en el paso lento del rearreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas.

Tabla 11. Parámetros geométricos obtenidos para la formación de **II'** en el rearreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC₅H₈-NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

R	Especie	Distancias interatómicas (Å)					
		C ₁ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₆ -O ₅	C ₂ -N ₃	N ₃ -H ₄	O ₅ -H ₄
H	I	2,577	1,567	1,221	1,441	1,012	1,954
	ET 1	1,880	2,125	1,279	1,335	1,036	1,882
	II'	1,550	2,459	1,428	1,289	1,928	0,991
<i>p</i> -NO ₂	I	2,474	1,551	1,218	1,451	1,010	1,904
	ET 1	1,899	2,134	1,278	1,345	1,041	1,803
	II'	1,535	2,457	1,413	1,274	2,107	0,970
<i>m</i> -Cl	I	2,559	1,564	1,221	1,444	1,013	1,938
	ET 1	1,868	2,124	1,281	1,335	1,039	1,856
	II'	1,537	2,451	1,408	1,271	1,938	0,972
<i>p</i> -CH ₃	I	2,637	1,549	1,223	1,472	1,017	2,187
	ET 1	1,886	2,124	1,278	1,334	1,035	1,892
	II'	1,539	2,456	1,410	1,275	1,925	0,976
<i>p</i> -OCH ₃	I	2,540	1,560	1,221	1,442	1,012	1,960
	ET 1	1,934	2,165	1,278	1,331	1,039	1,826
	II'	1,541	2,518	1,408	1,274	1,950	0,975
Ángulos Dihedrales (°) ET 1							
		C ₁ -C ₆ -O ₅ -H ₄	C ₆ -O ₅ -H ₄ -N ₃	O ₅ -H ₄ -N ₃ -C ₂	H ₄ -N ₃ -C ₂ -C ₁	N ₃ -C ₂ -C ₁ -C ₆	C ₂ -C ₁ -C ₆ -O ₅
H		90,27	-9,34	8,91	-70,88	100,82	-114,68
		Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 387,73					
<i>p</i> -NO ₂		86,42	-0,97	-0,07	-64,20	100,03	-114,48
		Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 391,67					
<i>m</i> -Cl		90,55	-9,31	8,96	-70,27	100,19	-114,40
		Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 390,16					
<i>p</i> -CH ₃		90,01	-9,07	8,55	-70,94	101,09	-114,77
		Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 387,33					
<i>p</i> -OCH ₃		87,01	-5,81	6,90	-71,20	101,90	-113,56
		Frecuencia imaginaria (cm ⁻¹): 357,14					

Los ángulos dihedrales de los ET sugieren que dichas estructuras no son planas. Las distancias interatómicas que muestran mayor variación al pasar de **I** a ET 1 son C₁-C₆ y C₁-C₂, en todos los casos. Los valores de las frecuencias imaginarias corresponden al modo vibracional causado por la elongación del enlace C₁...C₂. Esto se verifica en cada ET independientemente del sustituyente.

En la Tabla 12 se muestran los resultados de las cargas NBO para los átomos involucrados en la formación del ET en la serie de α -aminociclopentilarilcetonas

sustituidas analizadas.

Tabla 12. Cargas NBO calculadas para la formación de **II'** en el rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC₅H₈-NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p)

R	Especie	C ₁	C ₆	C ₂	N ₃	O ₅	H ₄
H	I	-0,498	0,681	0,181	-0,576	-0,664	0,526
	ET 1	-0,513	0,450	0,422	-0,466	-0,750	0,584
	II'	-0,504	0,290	0,470	-0,361	-0,852	0,637
<i>p</i> -NO ₂	I	-0,489	0,761	0,235	-0,423	-0,758	0,611
	ET 1	-0,508	0,534	0,487	-0,319	-0,866	0,656
	II'	-0,492	0,368	0,517	-0,207	-0,965	0,725
<i>m</i> -Cl	I	-0,498	0,730	0,206	-0,500	-0,701	0,579
	ET 1	-0,510	0,486	0,475	-0,397	-0,811	0,626
	II'	-0,504	0,323	0,495	-0,280	-0,908	0,675
<i>p</i> -CH ₃	I	-0,477	0,657	0,133	-0,612	-0,636	0,493
	ET 1	-0,494	0,422	0,379	-0,505	-0,739	0,543
	II'	-0,484	0,253	0,418	-0,399	-0,841	0,596
<i>p</i> -OCH ₃	I	-0,481	0,632	0,089	-0,655	-0,603	0,452
	ET 1	-0,510	0,405	0,310	-0,531	-0,697	0,503
	II'	-0,491	0,239	0,359	-0,430	-0,799	0,566

Se observa que, en la estructura **I**, la densidad electrónica en el átomo de N varía en función del sustituyente al cual está enlazado, y eso influye directamente en la carga de C₃ e indirectamente en la carga de los demás átomos (a excepción de la del C₁ que se mantiene prácticamente invariable en todos los casos, dentro de un rango de 0,487 $\pm$ 0,010). Para el caso de los sustituyentes electroattractores (*p*-Ph-NO₂ y *m*-Ph-Cl), la densidad electrónica de N₃ disminuye en 0,104 y 0,103; respectivamente, y la del C₂ se reduce en 0,252 y 0,269, a medida que se forma el ET. Con los sustituyentes electrodonadores (*p*-Ph-CH₃ y *p*-Ph-OCH₃) la densidad electrónica de N₃ disminuye en 0,107 y 0,124, y la de C₂ se reduce en 0,246 y 0,221 respectivamente, cuando el reactivo se convierte en ET.

El análisis NBO lleva a considerar una suma de dos efectos: por un lado la disminución de la carga de C₂ a medida que se forma el ET ralentizaría la reacción, pero

por otra parte el aumento de la densidad electrónica del N facilitaría la migración del átomo de hidrógeno, lo que agilizaría la reacción, lo que agilizaría el proceso. Los resultados de la correlación de Hammett mostrados en la figura 10 señalan que el segundo efecto es el que predomina: los sustituyentes *p*-Ph-NO₂ y *m*-Ph-Cl, que son los que sustraen más densidad electrónica al N (en ese orden), aceleran más la reacción, mientras que los sustituyentes *p*-Ph-CH₃ y *p*-Ph-OCH₃, que donan carga al átomo de nitrógeno, disminuyen el valor de la constante de rapidez, lo que confirma que la migración del hidrógeno de N a O asiste la formación del ET 1.

Las estructuras optimizadas para **I**, **ET 1** y **II'** de las α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas, fueron calculadas al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p), y se muestran en la figura 14.

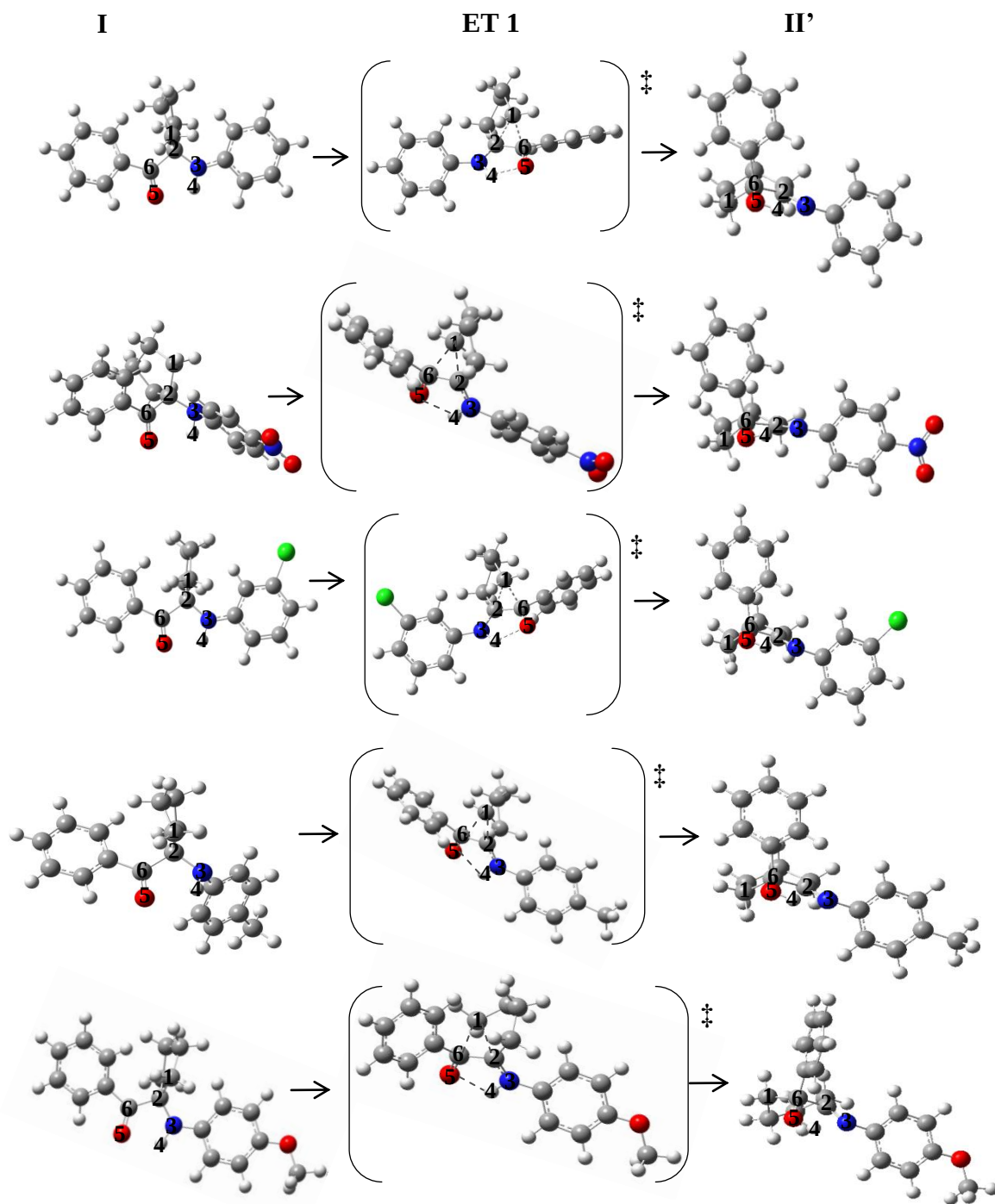


Figura 14. Estructuras optimizadas para el paso lento del rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas, al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

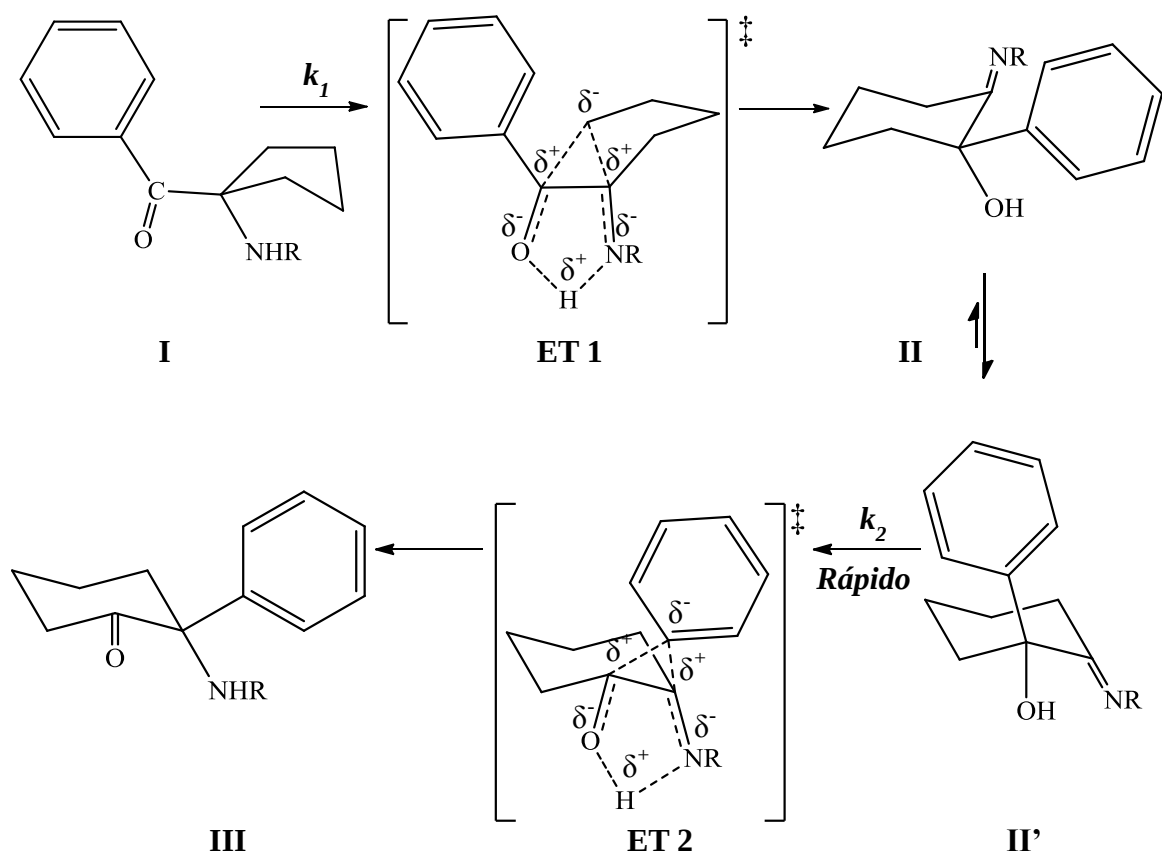
Los índices de enlace de Wiberg fueron calculados para los enlaces involucrados en la formación del ET, y se identificaron de acuerdo con la figura 13. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Índices de enlace de Wiberg, porcentajes de evolución y sincronidad para la formación de **II'** en el rearrreglo térmico de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas (PhCOC₅H₈-NPh-R), al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p).

R	Especie	C ₁ -C ₆	C ₁ -C ₂	C ₆ -O ₅	C ₂ -N ₃	O ₅ -H ₄	N ₃ -H ₄	Sy
H	I	0,015	0,952	1,764	0,989	0,027	0,742	0,7516
	ET 1	0,517	0,297	1,350	1,315	0,063	0,671	
	II'	0,868	0,024	0,951	1,817	0,672	0,043	
	%Evolución	58,9	70,7	50,9	39,4	5,6	10,1	
<i>p</i> -NO ₂	I	0,018	0,962	1,795	0,972	0,000	0,781	0,7553
	ET 1	0,495	0,313	1,352	1,272	0,078	0,656	
	II'	0,973	0,013	0,946	1,824	0,698	0,020	
	%Evolución	50,0	68,4	52,2	35,2	11,1	16,4	
<i>m</i> -Cl	I	0,015	0,956	1,749	0,984	0,029	0,738	0,7461
	ET 1	0,527	0,294	1,341	1,311	0,069	0,664	
	II'	0,973	0,014	0,953	1,815	0,679	0,039	
	%Evolución	53,5	70,3	51,3	39,3	6,2	10,6	
<i>p</i> -CH ₃	I	0,009	0,977	1,748	0,981	0,011	0,779	0,7496
	ET 1	0,512	0,299	1,355	1,316	0,061	0,674	
	II'	0,973	0,013	0,954	1,820	0,674	0,042	
	%Evolución	52,1	70,4	49,5	39,8	7,6	14,2	
<i>p</i> -OCH ₃	I	0,016	0,954	1,769	0,992	0,027	0,746	0,7424
	ET 1	0,483	0,281	1,354	1,326	0,072	0,664	
	II'	0,971	0,007	0,958	1,813	0,676	0,040	
	%Evolución	48,9	71,1	51,2	40,7	7,0	11,6	

La presencia de grupos aromáticos *para* y *meta* sustituidos, enlazados al N₃, no provoca grandes variaciones en los valores de los índices de Wiberg, porcentajes de evolución y sincronidad, en comparación con los resultados obtenidos para el compuesto base (1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona), ya que se observa que los resultados de estos parámetros son muy similares en todos los casos. La formación del ET en el paso lento del rearrreglo térmico unimolecular en fase gaseosa para la serie de α -aminocetonas sustituidas analizadas, es un proceso no sincrónico.

En función de lo discutido puede proponerse un mecanismo general para el rearrreglo térmico en fase gaseosa de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas, el cual se muestra en la figura 15.



R = CH₃, Ph, *p*-Ph-NO₂, *m*-Ph-Cl, *p*-Ph-CH₃, *p*-Ph-OCH₃

Figura 15. Mecanismo general para el rearrreglo térmico en fase gaseosa de α -aminociclopentilarilcetonas sustituidas.

CONCLUSIONES

Los resultados de los cálculos DFT apoyan un mecanismo de dos pasos en sentido directo para el rearrreglo térmico unimolecular en fase gas de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NCH}_3$), con dos ET cíclicos de seis miembros, no planares, y de naturaleza polar.

El nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p) es el que mejor reproduce los parámetros de activación en comparación con los valores experimentales.

El análisis NBO y los valores de los índices de Wiberg señalan que la coordenada que más evoluciona en el primer ET corresponde a la apertura del ciclopentil, y dicho proceso se ve asistido por la migración del hidrógeno y la polarización del carbonilo.

La aplicación de la ecuación de Hammett permitió estudiar la posible relación de estructura-reactividad en el paso lento, variando el sustituyente en el grupo amino ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NR}$, $\text{R} = \text{Ph}$, $p\text{-Ph-NO}_2$, $m\text{-Ph-Cl}$, $p\text{-Ph-CH}_3$, $p\text{-Ph-OCH}_3$). Al nivel de teoría HSEH1PBE/6-31++G(d,p) se encontró que existe correlación positiva entre la rapidez del proceso y sustituyentes electroattractores, lo que implica que la formación del ET se ve favorecida por la presencia de sustituyentes que sustraigan densidad electrónica al nitrógeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atkins, P. y De Paula, J. 2008. *Química Física*. Octava edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid.
2. Leiva, E. y Estrín, D. A. 2011. Química computacional: Simulaciones matemáticas del comportamiento de átomos y moléculas. *Ciencia hoy*, 21(124): 46-50.
3. Alemán, C. y Guerra, S. M. 2003. Aplicaciones de los Métodos Computacionales al Estudio de la Estructura y Propiedades de Polímeros. *Polímeros: Ciencia y Tecnología*, 13(4): 250-264.
4. Pouplana, R.; Barril, X. y Luque, F. J. 2009. Química computacional en el diseño de fármacos. *Lifescienceslab*, marzo-abril: 28-31.
5. Sartori, A. 2010. *Toxicidade de aminoacetona e células produtoras de insulina*. Doctoral dissertation. Universidade de São Paulo.
6. Leach, A. R. 2001. *Molecular modelling. Principles and applications*. Pearson Education Ltd.
7. Lewars, E. 2011. *Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*. Segunda edición, Springer.
8. Jensen, F. 2007. *Introduction to computational chemistry*. Segunda edición. John Wiley and Sons Ltd.
9. Guerra, C. F.; Snijders, J. G.; Te Velde, G., y Baerends, E. J. 1998. Towards an order-N DFT method. *Theoretical Chemistry Accounts*, 99(6): 391-403.
10. Mora, J. R.; Lezama, J.; Márquez, E.; Escalante, L.; Córdova, T. y Chuchani, G. 2011. Theoretical study of neighboring carbonyl group participation in the elimination kinetics of chloroketones in the gas phase. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 24(3): 229-240.
11. Lezama, J.; Márquez, E.; Mora, J. R.; Córdova, T. y Chuchani, G. 2009. Theoretical calculations on the mechanisms of the gas phase elimination kinetics of chlorocyclohexane, 3-chlorocyclohexene and 4-chlorocyclohexene. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 916(1): 17-22.
12. Levine, I. 2001. *Química Cuántica*. Quinta edición. Pearson Educación S. A., Madrid.
13. Hehre, W. J.; Ditchfield, R. y Pople, J. A. 1972. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 56(5): 2257-2261.
14. Maron, S., y Prutton C. 2002. *Fundamentos de Fisicoquímica*. Vigésimoctava edición. Editorial Limusa. México.
15. Eyring, H. 1935. The activated complex in chemical reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 3(2): 107-115.
16. Reed, A. E.; Weinstock, R. B. y Weinhold, F. 1985. Natural population analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 83(2): 735-746.
17. Foster, J. P. y Weinhold, F. 1980. Natural hybrid orbitals. *Journal of the American Chemical Society*, 102(24): 7211-7218.
18. Reed, A. E.; Curtiss, L. A. y Weinhold, F. 1988. Intermolecular interactions from a

- natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 88(6): 899-926.
19. Hammett, Louis P. 1937. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 59 (1): 96.
 20. Frisch, M. J. E. A.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R., ... y Cross, J. B. 2009. Gaussian 09, Revision A. 02, Gaussian. Inc., Wallingford, CT, 200.
 21. Hung, M. C. 2004. α -hidroxicetonas aromáticas y derivados. Aspectos sintéticos y funcionales. *Revista Cubana de Química*, 16(2): 3-14.
 22. Roth, H. J. y Eger, K. 1975. Synthese von 2-Amino-3-cyano-pyrrolen. *Archiv der Pharmazie*, 308(3): 179-185.
 23. Acevedo-Martínez, J.; Zenkevich, I. G. y Carrasco-Velar, R. 2010. Use of a Simple Additive Scheme to Predict the GC Retention Indices of Aromatic Compounds with Different Structures. *Chromatographia*, 71(9-10): 881-889.
 24. Ibers, J. A. y Holm, R. H. 1980. Modeling coordination sites in metallobiomolecules. *Science*, 209: 223-235.
 25. Dutra, F. y Bechara, E. J. 2005. Bioquímica e ação citotóxica de α -aminocetonas endógenas. *Química Nova*, 28(3): 483-491.
 26. Urata, G. y Granick, S. 1963. Biosynthesis of α -aminoketones and the metabolism of aminoacetone. *Journal of Biological Chemistry*, 238(2): 811-820.
 27. Stevens, C. L.; Hanson, H. T. y Taylor, K. G. 1966. Amino Ketone Rearrangements. V. A Kinetic Analysis. *Journal of the American Chemical Society*, 88(12): 2769-2774.
 28. García, A.; Díaz, G. M. y Cruz, E. M. 2003. Estudio teórico de la reacción entre α -hidroxicetonas y aminas para la síntesis de α -aminocetonas. *Revista Cubana de Química*, 15(1): 89-98.
 29. Lee, C., Yang, W., y Parr, R. 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785-793.
 30. Yanai, T.; Tew, D. P. y Handy, N. C. 2004. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters*, 393(1): 51-57.
 31. Perdew, J.; Chevary, J.; Vosko, S.; Jackson, K.; Pederson, M.; Singh, D. y Fiolhais, C. 1992. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Physical Review B*, 46: 6671-87.
 32. Adamo, C. y Barone, V. 1998. Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The mPW and mPW1PW models. *The Journal of Physical Chemistry*, 108: 664-75.
 33. Perdew, J.; Burke, K.; y Ernzerhof, M. 1996. Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 77: 3865-68.
 34. Hamprecht, A.; Cohen, D.; Tozer, J. y Handy, N. 1998. Development and assessment of new exchange-correlation functionals. *The Journal of Physical Chemistry*, 109: 6264-71.
 35. Heyd, J. y Scuseria, G. 2004. Efficient hybrid density functional calculations in

- solids: Assessment of the Heyd-Scuseria-Ernzerhof screened Coulomb hybrid functional. *The Journal of Physical Chemistry*, 121: 1187-92.
36. Fukui, K. 1970. The path of chemical reactions. The IRC approach. *Journal of Physical Chemistry*, 74: 4161-4173.
 37. McQuarrie, D. 1986. *Statistical Mechanics*. Harper & Row, New York.
 38. Truhlar, D.; Bruce, C.; Stephen, G. y Klippenstein, J. 1996. Current status of Transition-State theory. *Journal of Physical Chemistry*, 100: 12771-12800.
 39. Moyano, A.; Pericás, M. y Valenti, E. 1989. A theoretical study on the mechanism of the thermal and the acid-catalyzed decarboxylation of 2-oxetanones (betalactones). *Journal of the Organic Chemistry*, 54: 573-582.
 40. Anderson, A.; Blazek, J.; Garg, P.; Payne, B. y Mohan, R. 2000. Bismuth (III) oxide perchlorate promoted rearrangement of epoxides to aldehydes and ketones. *Tetrahedron Letters*, 41(10), 1527-1530.
 41. O'Neal, H. y Benson, S. 1967. A Method for estimating the Arrhenius A factors for four-and six-center unimolecular reactions. *Journal of Physical Chemistry*, 71(9), 2903-2921.
 42. Stevens, C.; Elliott, R. y Winch, B. 1963. Aminoketone Rearrangements. II. The Rearrangement of Phenyl α -Aminoketones. *Journal of the American Chemical Society*, 85 (10), p.p. 1464–1470

HOJAS DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	Estudio dft del rearreglo térmico de A-aminociclopentilarilcetonas sustituidas
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Rodríguez Marín, Jesús Daniel	CVLAC	22.626.344
	e-mail	rodriguezmarin94@gmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

dft, α-aminocetonas, química computacional.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Química

Resumen (abstract):

Se estudió computacionalmente el rearrreglo térmico unimolecular en fase gaseosa de 1-metilaminociclopentil-1-fenilcetona ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NCH}_3$), a través de diferentes métodos de la Teoría del Funcional de la Densidad (B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, MPW1PW91, PBEPBE, HSEH1PBE y HCTH407) con los conjuntos bases 6-31G(d,p) y 6-31++G(d,p), empleándose el software Gaussian 09W. Los resultados de los cálculos de estructura electrónica, frecuenciales y de coordenada intrínseca de reacción, apoyan un mecanismo de dos pasos en sentido directo, con dos estados de transición cíclicos de seis miembros, no planares y de naturaleza polar. El análisis NBO del proceso de ruptura y formación de enlaces muestra que, en el paso lento de la reacción, la coordenada con mayor porcentaje de evolución corresponde a la ampliación del ciclopentil a un anillo de seis miembros, la cual es asistida por la polarización del carbonilo en sentido $\text{C}_6^{\delta+}\cdots\text{O}_5^{\delta-}$ y la consecuente abstracción del hidrógeno de la amina por parte del oxígeno. Establecido esto, se evaluó la posible relación de estructura-reactividad, variando el sustituyente en el grupo amino ($\text{PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NPh-R}$, $\text{R} = \text{H}$, $p\text{-NO}_2$, $m\text{-Cl}$, $p\text{-CH}_3$, $p\text{-OCH}_3$) y aplicando la ecuación de Hammett. Los resultados predicen una correlación positiva entre los grupos electroattractores y la rapidez de la reacción. Este hecho indica que la formación del estado de transición se ve favorecida por la presencia de sustituyentes que sustraigan densidad electrónica al nitrógeno. El signo de la pendiente indica que en el ET existe un carbono con carga parcial negativa, y el valor de la constante de reacción señala que el efecto de los sustituyentes sobre la rapidez del proceso es moderadamente marcado. Al hacer la sustitución sobre el fenil enlazado al carbonilo ($\text{R-PhCOC}_5\text{H}_8\text{-NCH}_3$, $\text{R} = \text{H}$, $p\text{-NO}_2$, $m\text{-Cl}$, $p\text{-CH}_3$, $p\text{-OCH}_3$) se encontró la misma tendencia pero más pronunciada, lo que sugiere que los sustituyentes en esa posición tendrían mayor influencia sobre la velocidad de la reacción, al afectar más directamente la formación de enlace $\text{C}_6\text{-C}_1$.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail								
Lezama, Jesús	ROL	C	☐	A	☒	T	☐	J	☐
		A	☐	S	☐	U	☐	U	☐
	CVLAC	13.220.332							
	e-mail	jlezgar@udo.edu.ve							
	e-mail								
Chuchani, Gabriel	ROL	C	☒	A	☐	T	☐	J	☐
		A	☐	S	☐	U	☐	U	☐
	CVLAC	207.722							
	e-mail	chuchani@ivic.gob.ve							
	e-mail								
Márquez, Edgar	ROL	C	☐	A	☐	T	☐	J	☒
		A	☐	S	☐	U	☐	U	☐
	CVLAC	14.064.155							
	e-mail	eamarquez@udo.edu.ve							
	e-mail								
Rivas, Carlos	ROL	C	☐	A	☐	T	☐	J	☒
		A	☐	S	☐	U	☐	U	☐
	CVLAC	13.941.126							
	e-mail	crivas@udo.edu.ve							
	e-mail								

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2016	12	02

Lenguaje: SPA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-rodriguezj.docx	Aplication/word

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciado en Química

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado

Área de Estudio: Química

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado: Universidad de Oriente

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

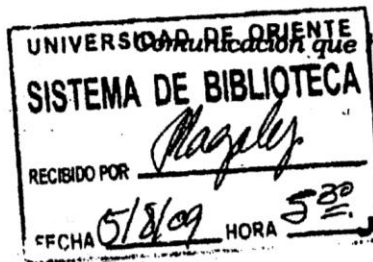
Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUAPEL
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

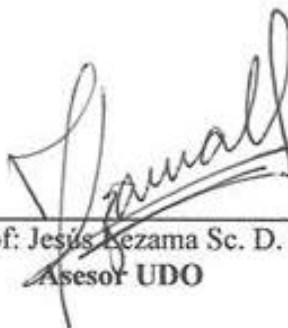
JABC/YGC/manuja

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) : “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.



Jesús Daniel Rodríguez Marín
Autor



Prof: Jesús Bezama Sc. D.
Asesor UDO



Dr. Gabriel Chuchani
Asesor IVIC