

**“DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES
TERMODINÁMICAS DE TRANSFERENCIA DE CARGA
DE NITROCOMPUESTOS QUE FORMAN PUENTES DE
HIDRÓGENO CONTROLADOS VÍA
ELECTROQUÍMICA”**

TESIS PRESENTADA POR:

(I.Q.M.) YARITZA ENRIQUEZ IZAZAGA

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN ELECTROQUÍMICA

JULIO, 2023

Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica

REALIZADO POR:

I.Q.M. Yaritza Enriquez Izazaga

DIRIGIDA POR:

Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez

CO-ASESORA:

Dra. Georgina María Elena Armendáriz Vidales

SINODALES

Presidente

Dr. Raúl Martín Ortega Borges

Firma

Secretario

Dr. Jannú Ricardo Casanova Moreno

Firma

Vocal

Dr. Felipe de Jesús González Bravo

Firma

Suplente

Dr. Goldie Harikrishna Oza

Firma



Este trabajo fue realizado en el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (CIDETEQ), bajo la dirección del Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez y la co-dirección de la Dra. Georgina Armendáriz.

El trabajo se realizó con el apoyo CONACYT-México (Proyecto CB-2017-2018-A1-S-55204 Fondo SEP Conacyt de Investigación Científica Básica. INFLUENCIA DE LA FORMACIÓN DE ADUCTOS VÍA PUENTE DE HIDRÓGENO DURANTE PROCESOS DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA

ABSTRACT

Hydrogen bonds are common interactions in numerous natural systems. These interactions can occur at both the intermolecular and intramolecular levels, leading to structural changes that impact the overall energy of molecules.

In this study, we investigated the effect of intramolecular hydrogen bonding (IHB) on the molecular-level thermodynamics of electron transfer using a series of nitrobenzyl derivatives. A linear correlation between the values of formal reduction potential ($E_{1/2}$) and temperature was established within the range of 300 to 350 K. From this relationship, estimated values of electron transfer entropy (ΔS) and enthalpy changes ($\Delta\Delta H$) relative to o-nitrobenzyl alcohol were determined. These findings confirmed that the formation of intramolecular hydrogen bonds has a significant impact on charge transfer thermodynamics.

Furthermore, we explored the possibility of intermolecular hydrogen bonding by comparing thermodynamic data in four different solvents. These findings provide a deeper understanding of the effects of intramolecular hydrogen bonding on electron transfer and offer valuable insights for the design and development of compounds with enhanced thermodynamic properties in chemical and biochemical applications.

RESUMEN

Los puentes de hidrógeno son interacciones comunes en numerosos sistemas naturales. Estas interacciones pueden formarse tanto a nivel intermolecular como intramolecular, y su presencia conlleva cambios estructurales que impactan la energía total de las moléculas.

En este estudio, se investigó el efecto del enlace de hidrógeno intramolecular (IHB, por sus siglas en inglés) en la termodinámica de transferencia electrónica a nivel molecular, utilizando una serie de derivados de nitrobenzílico. Se realizó una correlación lineal entre los valores del potencial de reducción formal ($E_{1/2}$) y la temperatura en un rango de 300 a 350 K. Mediante esta relación, se determinaron los valores estimados de entropía de transferencia electrónica (ΔS) y los cambios de entalpía ($\Delta\Delta H$) tomando como referencia el alcohol *o*-nitrobenzílico. Estos resultados confirmaron que la formación del puente de hidrógeno intramolecular tiene un impacto significativo en la termodinámica de transferencia de carga.

Además, se exploró la posibilidad de la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares al comparar datos termodinámicos en cuatro disolventes diferentes. Estos hallazgos proporcionan una comprensión más profunda de los efectos del enlace de hidrógeno intramolecular en la transferencia electrónica y ofrecen información relevante para el diseño y desarrollo de compuestos con propiedades termodinámicas mejoradas en aplicaciones químicas y bioquímicas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios quien me ha guiado en esta etapa de mi vida para alcanzar esta meta.

Al Doctor Carlos Frontana que ha sido un gran maestro y amigo y que sin su apoyo y paciencia no hubiera sido posible este proyecto. Gracias por confiar en mí, por su paciencia infinita, por siempre tener una taza de café para discutir de música y de electroquímica molecular. Gracias por su gran compromiso para formar investigadores que se cuestionan, que discuten y que se preocupan por encontrar respuestas.

A la Doctora Georgina que siempre me transmitió su pasión por la ciencia, por el crecimiento personal y que es un gran ejemplo de fortaleza y constancia. Gracias, Geo por ser amiga, por ser maestra, por impulsarme, por resolver todas mis dudas, por tener paciencia ilimitada y explicarme cómo funcionan las cosas. Gracias por confiar en mí.

Gracias a la Doctora Linda que es pieza importante de este equipo, que siempre se preocupa por el bienestar de todos y por mantener al equipo unido. Gracias por su soporte durante el proyecto.

Agradezco a todos los miembros de mi comité, que desde que comenzó este proyecto, semestre tras semestre se dieron el tiempo para revisar mi trabajo. Gracias por sus aportaciones que han sido parte muy importante de este proyecto. Gracias por su disposición.

Al Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica, a todos y cada uno de los investigadores que participaron en mi formación como electroquímica.

A mis compañeros que se volvieron amigos y que siempre estuvieron ahí para apoyarme durante estos dos años de maestría. En especial agradezco a mi amiga y compañera Rebeca quien siempre me acompañó en esta etapa.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías por el apoyo económico otorgado durante mi programa de maestría.

DEDICATORIAS

A mis padres, que siempre me permitieron tener grandes sueños y que me guiaron para alcanzar mis metas. Son mi ejemplo y mi gran inspiración. Sé que aunque no estén físicamente a mi lado, su amor y sus valores continúan guiando mi vida. Les agradezco por sembrar en mí lo mejor de cada uno. Gracias, papá, por tu alegría que siempre iluminó mis días. A ti, mamá, por ser mi mejor amiga, mi confidente, por tu entrega y amor. A ustedes dedico este trabajo.

A Paco, mi hermano. Gracias, hermano, por tu apoyo incondicional, por confiar en mí, por ser mi compañero. Sin tu apoyo, mi maestría no hubiera sido posible. Gracias por tu fortaleza y por ser un pilar tan importante en mi vida.

A mi novio, por su paciencia y por su apoyo incondicional durante esta etapa. Gracias por ser tierra en mi vida y, sobre todo, gracias por hacer de mis sueños los tuyos.

A mi prima y hermana, Nena, que cree en mí más de lo que recomiendo y que no deja de apoyarme y en cada reto que decido tomar.

A mi entrañable amigo Fernando, que me acompaña con una llamada en los largos caminos a CIDETEQ, que siempre ha creído en mí y siempre está para animarme y apoyarme.

INDICE GENERAL

ABSTRACT.....	IV
RESUMEN.....	V
AGRADECIMIENTOS.....	VI
DEDICATORIAS.....	VII
INDICE GENERAL.....	VIII
GLOSARIO.....	X
INTRODUCCIÓN GENERAL.....	1
ANTECEDENTES	4
1. Enlaces de hidrógeno controlados vía electroquímica en nitrocompuestos ...	4
1.1. Análisis del efecto del sustituyente.....	7
1.2. Análisis del efecto del disolvente	8
2. Efecto de la formación del enlace de hidrógeno en la termodinámica de transferencia electrónica.....	11
3. Termoelectroquímica como herramienta de estudio	12
4. Cálculos de estructura electrónica.....	14
4.1. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).....	14
HIPÓTESIS.....	17
OBJETIVOS	17
INFORMACIÓN EXPERIMENTAL.....	19
1. Reactivos.....	19
2. Instrumentación	20

3. Cálculos teóricos	21
CAPÍTULO 1. CARACTERIZACIÓN ELECTROQUÍMICA DE ALCOHOLES O-NITROBENCÍLICOS	23
Conclusiones	33
CAPÍTULO 2. ESTUDIOS TERMOELECTROQUÍMICOS DE ALCOHOLES O-NITROBENCÍLICOS	35
Conclusiones	44
CAPITULO 3. CÁLCULOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA.....	46
Conclusiones	51
CONCLUSIONES GENERALES.....	52
ANEXOS.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	61
PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN	67

GLOSARIO

Símbolo	Descripción	Unidades
AE	Afinidad electrónica	kcal mol ⁻¹
APH	Aceptor de enlace de hidrógeno	
CP	Carbonato de propileno	
CV	Voltamperometría cíclica, por sus siglas en inglés	
ρ	Densidad	g/cm ³
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad, por sus siglas en inglés	
DMF	N-N-Dimetilformamida	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
DPH	Donador de enlace de hidrógeno	
E°	Potencial estándar	V
E _{1/2}	Potencial de media onda voltamperométrico	V
ECHB	Control electroquímico de enlaces vía enlace de hidrógeno, por sus siglas en inglés).	
E _N	Energía Total de especie neutra	
E _{pa}	Potencial de pico anódico	
E _{pc}	Potencial de pico catódico	
E _{RA}	Energía Total de especie radical anión	
Et ₃ PO	Óxido de trietilfosfina	
F	Constante de Faraday: (9.64853 x 10 ⁴)	C mol ⁻¹
F [ρ]	Funcional Universal que contiene la energía cinética	
Fc/Fc ⁺	Par redox ferroceno/ferricinio	
GC	Carbón vítreo, por sus siglas en inglés	
hb	Conformación "anti" favorable para la formación del IHB	
IHB	Enlace de hidrógeno intramolecular, por sus siglas en inglés	
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry, por sus siglas en inglés	
K _B	Constante de Boltzmann: (1.380658 x 10 ⁻²³)	J K ⁻¹
NA	Número aceptor	
<i>n</i> -Bu ₄ NPF ₆	Hexafluorofostafo de tetrabutilamonio	
ND	Número donador	kcal mol ⁻¹
n _D	Índice de refracción	
nhb	Conformación favorable para la formación del IHB	
q ₁ y q ₂	Cargas	
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	
RNO ₂	Nitrocompuesto	
RNO ₂ ^{•-}	Nitrocompuesto radical anión	

S	Entropía	
SbCl ₅	Pentacloruro de antimonio	
SMD	Modelo de solvatación basado en densidad, por sus siglas en inglés	
T	Temperatura	K
WE	Electrodo de trabajo, por sus siglas en inglés	
X-H	Especie donadora de enlace de hidrógeno	
X-H...Y-Z	Representación de la unión enlace de hidrógeno	
Y-H	Especie donadora de enlace de hidrógeno	
α	Parámetro de acidez	
β	Parámetro de basicidad	
ΔG	Cambios de energía libre	
ΔH	Cambios de entalpía	
ΔS	Cambios de entropía	
$\Delta\Delta H$	Cambios de entalpía relativa	
ϵ_0	Permitividad al vacío: 8.854×10^{-12}	F m ⁻¹
ϵ_r	Constante dieléctrica	
H	Índice de refracción	
η	Viscosidad	cP
Ω	Número de microestados posibles	

INTRODUCCIÓN GENERAL

Los enlaces de hidrógeno son esenciales en una gran variedad de sistemas naturales, desempeñando un papel fundamental en el funcionamiento y dinámica conformacional de estructuras biológicas y en sistemas que forman parte de nuestro cotidiano, por ejemplo aquellos que involucran la participación de líquidos y fluidos como el agua. De manera general, un enlace de hidrógeno es una unión cuasi-covalente entre una especie donadora de hidrógeno y una aceptora, siendo esta última, una región rica en densidad electrónica [1], [2]. La fuerza de estos enlaces puede regularse mediante la modificación del estado de carga de las especies involucradas a través de reacciones de transferencia de electrones, la cual modifica de manera directa y sencilla el estado de oxidación de las moléculas [3]. Como resultado, se generan especies con mayor o menor capacidad para formar enlaces de hidrógeno, dependiendo de la reacción empleada (reducción u oxidación).

La estabilidad de los puentes de hidrógeno depende fuertemente de la estructura química de las especies involucradas para su formación [4]. Al introducir sustituyentes en las estructuras químicas, se pueden modular 1) la acidez del donador o 2) la reactividad del receptor lo que genera cambios en la fuerza de las interacciones y, en algunos casos, en el mecanismo de reacción [4]. Por otro lado, se ha observado que las características del disolvente pueden afectar las propiedades moleculares de los sistemas reactivos [5]–[7] y tener un impacto directo en la formación de puentes de hidrógeno. Además, el disolvente también puede interactuar con los sistemas reactivos actuando como aceptor o donador, lo que, al igual que los sustituyentes, puede provocar cambios en los mecanismos de reacción.

A pesar de que se han estudiado las reacciones de formación de puentes de hidrógeno con diversos compuestos y en diferentes disolventes, existe un caso que reviste un interés particular y es aquel donde dentro de la estructura química del compuesto se encuentra tanto la especie donadora de puente de hidrógeno, como la aceptora, lo que llevaría a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular (IHB, *intramolecular hydrogen bond*, por sus siglas en inglés). En estas condiciones, es posible que ocurran procesos intramoleculares los cuales, además del cambio energético correspondiente,

conllevarían a cambios significativos en la estructura de las moléculas participantes resultando en una alteración de las propiedades termodinámicas del proceso de transferencia electrónica. En este caso, los estudios electroquímicos, tales como voltamperometría cíclica, resultan ser muy relevantes para caracterizar termodinámica y cinéticamente las reacciones de transferencia electrónica.

En este trabajo se utilizaron nitrocompuestos como modelo de estudio de enlaces de hidrógeno controlados electroquímicamente. Los nitrocompuestos al ser especies con una alta densidad electrónica son capaces de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares e intermoleculares [8]. Es ampliamente conocido que las actividades biológicas se correlacionan con las propiedades redox del grupo nitro y la estabilidad o reactividad de los compuestos reducidos generados, principalmente del primer radical anión ($RNO_2^{\bullet-}$) que posteriormente puede producir más especies reactivas de oxígeno [9] y reaccionar con proteínas, ácidos nucleicos, aminoácidos y enzimas para inducir cambios biológicos, ya sea deseados o no deseados [2]. Diversas investigaciones han revelado que la actividad biológica de dichos nitroderivados depende de la formación de un enlace de hidrógeno [11]. La formación de estos enlaces puede impactar de manera positiva los procesos de permeabilidad, solubilidad y potencia de los fármacos. Integrar el conocimiento sobre los IHB es un desafío oportuno para la química medicinal moderna [12].

En medio aprótico, los nitrocompuestos aromáticos presentan dos señales de reducción: la primera involucra un proceso monoelectrónico reversible donde se forma el radical anión: ($ArNO_2/ArNO_2^{\bullet-}$) y la segunda se trata de un proceso multielectrónico químicamente irreversible en el que se reduce el radical anión, obteniendo como producto final una hidroxilamina ($Ar-NHOH$).

La primera etapa de este trabajo correspondió a la caracterización electroquímica de una serie de alcoholes nitrobencílicos en diferentes disolventes. Se presume que estos medios poseen entre si diferentes característicasceptoras y donadoras de enlace de hidrógeno [13]. Después, a través de experimentos termoelectroquímicos se analizaron las correspondientes funciones termodinámicas durante la formación de radicales aniones, así como sus efectos en la formación del enlace de hidrógeno intramolecular. Se estudió el efecto del sustituyente, así como el efecto del disolvente en los parámetros termodinámicos de transferencia electrónica. Además, se establecieron relaciones

empíricas lineales entre el potencial reversible (E_{rev}) y los cambios relativos de entalpía ($\Delta\Delta H$) para la familia de moléculas en diferentes medios. En una última etapa se llevaron a cabo cálculos de estructura electrónica utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad, considerando la presencia del disolvente mediante el modelo de solvatación de Cramer y Truhlar. Se obtuvieron las energías totales considerando las rotaciones en el ángulo diedro y se determinaron las conformaciones de mínima energía. Se establecieron relaciones entre los datos experimentales y los teóricos a través de una correlación entre la afinidad electrónica (AE) y el potencial formal (E°), lo que permitió relacionar AE con $\Delta\Delta H$ y validar las relaciones obtenidas con los datos experimentales. Finalmente, se examinaron los cambios en la distribución de carga electrónica al formarse un enlace de hidrógeno intramolecular (IHB) mediante la diferencia de cargas atómicas de Hirshfeld.

ANTECEDENTES

1. Enlaces de hidrógeno controlados vía electroquímica en nitrocompuestos

Los enlaces de hidrógeno son de gran importancia en los sistemas biológicos, ya que desempeñan un papel crucial en la determinación de la estructura y forma de moléculas como proteínas, polipéptidos y ácidos nucleicos [14]. Además de su relevancia en los polímeros biológicos más grandes, también se encuentran en otros sistemas, por ejemplo: en la estructura del agua, la química de los huesos, los dientes y algunos productos farmacéuticos, entre otros [14]. Un enlace de hidrógeno implica la transferencia parcial de un protón desde un donador X-H, hacia un aceptor, Y [2], [12], [14]–[16] (Esquema 1).

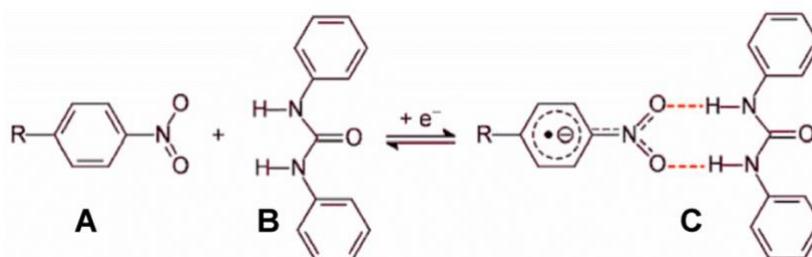


Esquema 1. Representación esquemática de un enlace de hidrógeno, donde R_1 y R_2 son fragmentos moleculares, X y Y son átomos suficientemente electronegativos y H representa un átomo de hidrógeno. El dímero del enlace de hidrógeno puede escribirse como $R_1-X-H \cdots Y-R_2$. [12], [17].

En un enlace de hidrógeno convencional hay una fuerte atracción direccional del enlace X-H (Esquema 1) hacia la región rica en electrones del aceptor Y sin llegar a formar un enlace químico, pero lo suficientemente fuerte para mantener dos moléculas unidas [2], [12], [14]–[16]. Con frecuencia se asume que los enlaces de hidrógeno son exclusivamente de naturaleza electrostática; diversos estudios han evidenciado que existen enlaces de hidrógeno que presentan características que sugieren la existencia de un carácter cuasi-covalente, por ejemplo, interacciones tipo dipolo-dipolo como es el caso del agua. En particular, dichos enlaces tienden a ser más cortos que la suma de los radios de Van der Waals entre el donador y el aceptor además de presentar restricciones angulares mayores a lo que se esperaría para interacciones puramente electrostáticas. Estos hallazgos sugieren una superposición de orbitales que contribuye a la estabilidad del enlace [2]. La fuerza del enlace estará relacionada con la tendencia a que ocurra una transferencia completa de protones, es decir la acidez de X-H y la basicidad de Y [14], por lo que la fuerza de los enlaces de hidrógeno se puede modular modificando el estado de carga de los sistemas reactivos, para lo cual se requiere de una fuente de estimulación

externa, por ejemplo, reacciones químicas o de transferencia de electrones [3], siendo esta última de las más utilizadas. Una reacción de transferencia de electrones modifica de manera directa y sencilla el estado de oxidación de las moléculas [14], resultando en especies con mayor o menor capacidad para formar enlaces de hidrógeno. Dependiendo de la reacción empleada (reducción u oxidación) dichos procesos de transferencia de electrones ocasionan cambios en los potenciales de oxidación o reducción en moléculas electroactivas hacia valores menos negativos o positivos, respectivamente, en la medida en que se incrementa la concentración del donador. En general, este proceso es conocido con el nombre de “enlace por enlace de hidrógeno controlado electroquímicamente” (ECHB, por sus siglas en inglés).

Un ejemplo simple en el que se ha perturbado electroquímicamente la estabilidad de un enlace de hidrógeno formado entre un derivado de nitrobenzeno y una molécula de urea se presenta en el Esquema 2 [14], [18].

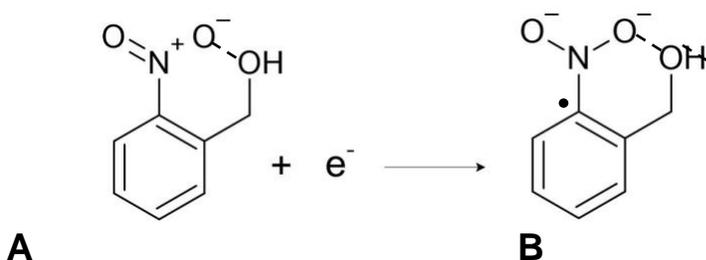


Esquema 2. Reducción electroquímica de un nitrocompuesto (A) y su interacción con una urea (B) para formar un enlace de hidrógeno (C) [18].

Por otro lado, existe un caso particular que ocurre cuando la especie donadora y aceptora de enlace se encuentran dentro de la misma molécula formando un enlace de hidrógeno intramolecular (IHB). En la práctica, un IHB no es muy diferente a otro enlace de hidrógeno, pero la presencia simultánea del donador y el aceptor en la misma molécula implica restricciones adicionales para la formación del enlace de hidrógeno. Es importante destacar que tanto el donador como el aceptor deben estar en una posición energéticamente favorable, de manera que la longitud y el ángulo del enlace estén dentro de los intervalos permitidos para la formación de IHB. Además, ambas especies deben encontrarse correctamente orientadas, de lo contrario, la formación de este, no será tan favorable [12].

Un ejemplo de particular interés de este caso es la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre uno de los oxígenos del grupo nitro (aceptor) con el hidrógeno del grupo hidróxilo (donador) (Esquema 3). Estos enlaces también pueden ser controlados

electroquímicamente cambiando el estado de carga del grupo nitro mediante la reducción electroquímica de esta especie.

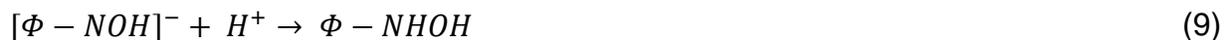


Esquema 3. Representación esquemática de un enlace de hidrógeno intramolecular en el alcohol *o*-nitrobencílico en estado neutro (A) y una vez reducido (B)

Los compuestos nitroaromáticos son altamente valorados en la industria farmacéutica debido a sus propiedades útiles y versátiles [9]. Estas moléculas orgánicas están compuestas por al menos un grupo nitro (-NO₂) unido a un anillo aromático. El nitrógeno del grupo nitro, al estar unido a dos átomos altamente electronegativos (oxígeno), se encuentra “desprovisto” de electrones, por lo cual tiene una carga parcial positiva. Cuando se une a un anillo de benceno, el grupo nitro es capaz de delocalizar los electrones π del anillo para satisfacer su propia deficiencia de carga. Esto no solo aporta carga a la molécula, sino que también confiere propiedades únicas que hacen del grupo nitro un grupo funcional importante en la síntesis química [19], [20].

La respuesta electroquímica observada durante la reducción de los derivados de compuestos nitroaromáticos en medio aprótico muestra dos señales: la primera, un proceso mono-electrónico reversible (Ec. 1), mientras que la segunda es un proceso multielectrónico y químicamente irreversible. En la primera señal (Ec. 1), se considera que ocurre la formación del radical anión ($ArNO_2^{\bullet-}$), mientras que en la segunda, que se lleva a cabo a un potencial más negativo, se produce una reducción multielectrónica del radical anión, lo que conduce a la formación de una hidroxilamina (Ecs. 2-9).





Los nitroaromáticos, además de su mecanismo general de reacción, tienen la capacidad de participar en reacciones intermoleculares y/o intramoleculares de transferencia de protón formal o enlaces de hidrógeno.

1.1. Análisis del efecto del sustituyente

La estabilidad de los complejos formados también se puede modular a través de la estructura química [4], [20], [21]. La presencia de sustituyentes, por ejemplo, puede modificar la acidez del donador o la reactividad del receptor [4]; lo que puede alterar tanto la fuerza de las interacciones como el mecanismo de reacción en algunos casos. La presencia del sustituyente modifica la densidad electrónica del grupo funcional de la especie en la que se haya sustituido [22], [23]. Dicho efecto se compone de los siguientes efectos particulares que operan de manera sinérgica: inducción a través del campo, electronegatividad, polarización y resonancia. Independientemente del mecanismo que empleen para su comunicación, los sustituyentes suelen caracterizarse como electroattractores o electrodonadores, dependiendo de su capacidad para atraer o donar densidad de carga. Este efecto se ha vuelto importante, ya que ofrece otra alternativa de modulación en la estabilidad de formación de complejos:

Smith y col. [3], analizaron enlaces de hidrógeno formados entre radicales aniones electrogenerados a partir de nitrobenzenos sustituidos y 1,3-difenilurea como donador de enlace de hidrógeno. En este artículo, los autores demuestran que las moléculas sustituidas con grupos electrodonadores provocan desplazamientos de potencial (caracterizados por valores de E° más negativos) con magnitudes superiores que cuando se emplean sustituyentes electroattractores (caracterizados por valores de E° menos negativos), indicando que los sustituyentes electrodonadores tienden a

incrementar la estabilidad de los complejos. De igual manera, Rotello y col. [24], a partir de un análisis de los procesos de reconocimiento entre tetrazinas y tioureas, demostraron la formación de complejos más estables cuando se emplean sustituyentes electrodonadores que electroattractores.

El efecto del sustituyente fue incluso discutido por Cheng y col. [25], considerando la interacción entre imidazoles y radical cationes electrogenerados a partir de triarilaminas sustituidas. Los resultados revelaron que la naturaleza electrodonadora de los grupos amino, pertenecientes a la estructura de la triarilamina, incrementa la estabilidad de los radicales catiónicos y así, el potencial de oxidación de las especies se desplaza hacia valores menos positivos.

En resumen, estos hallazgos resaltan la importancia del sustituyente en la modulación de propiedades químicas y redox de los sistemas estudiados.

1.2. Análisis del efecto del disolvente

La actividad de las moléculas no sólo depende de su estructura, sino que también se ve considerablemente afectada por su entorno [6]. Los disolventes pueden afectar propiedades moleculares como la longitud de enlace, polarizabilidad, distribución electrónica y momento dipolar, lo que a su vez puede influir en las interacciones intramoleculares o intermoleculares de la molécula, por ejemplo, enlaces de hidrógeno [5]–[7].

La mayoría de los disolventes orgánicos tiene la capacidad de aceptar enlaces de hidrógeno, ya sea por sus electrones no enlazados o por sus enlaces π [5]. De acuerdo con la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry, por sus siglas en inglés), un donador de enlace de hidrógeno (DPH) se define como un ácido de Lewis y un aceptor de enlace de hidrógeno (APH) como una base de Lewis [5]. Por ejemplo, si el disolvente tiene la cualidad de ser donador de enlace de hidrógeno (DPH) e interactúa con un soluto que es aceptor de enlace de hidrógeno (APH), entonces la formación de un enlace de hidrógeno toma lugar [5]. Esta interacción en específico suele tener un efecto significativo en la estructura y propiedades de la molécula solvatada [5], [6].

Por otra parte, Linschitz y col. evalúan el grado de asociación vía enlace de hidrógeno de una serie de quinonas con un grupo de disolventes apróticos a los que van agregando

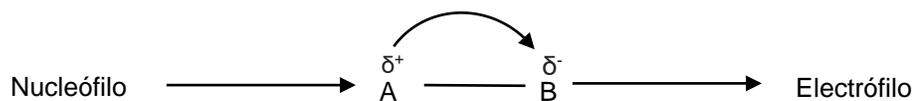
poco a poco un disolvente con mayor capacidad para donar o aceptar enlaces de hidrógeno. Ellos concluyen que el enlace de hidrógeno es el responsable de los desplazamientos en el $E_{1/2}$ y que el grado de desplazamiento dependerá del grado de asociación de la molécula con el disolvente [7].

El efecto del disolvente también fue estudiado por Tsierkezos en el año 2007, en donde se realizó un estudio sobre la reducción electroquímica de benzofenonas en disolventes apróticos. En dicho trabajo, él encuentra una relación entre los valores de $E_{1/2}$ y las características aceptoras y donadoras de pares electrónicos utilizando la escala de Gutmann [26], declarando que los valores de $E_{1/2}$ más negativos corresponden a los disolventes menos aceptores y los valores menos negativos a disolventes con mayores características aceptoras [27].

De acuerdo con lo anterior, el grado de interacción del disolvente con las moléculas de estudio estará definido por parámetros tales como el número aceptor y donador de pares electrónicos de Gutmann, los parámetros empíricos de polaridad de Kamlet-Taft donde α describe la donación de hidrógeno y β la capacidad aceptora de enlaces de hidrógeno, la constante dieléctrica (ϵ) y su índice de refracción (η). Estos parámetros se detallarán a continuación:

Muchas reacciones dependen principalmente de las interacciones entre las moléculas del disolvente y de la molécula de estudio (sustrato). El disolvente puede “atacar” al sustrato polarizado $A^{\delta+}-B^{\delta-}$ de las siguientes maneras (Esquema 4) [7], [26]:

- Por un ataque nucleofílico a A
- Por un ataque electrofílico a B
- Por ambos efectos al mismo tiempo (efectos cooperativos)



Esquema 4. Representación del ataque al sustrato polarizado A-B.

El avance de la reacción dependerá de las propiedades nucleofílicas y/o electrofílicas del disolvente [13], [26]. Estas características de los disolventes pueden ser medidas de manera cualitativa e incluso cuantitativa a través de métodos termodinámicos y cinéticos. Una medida cuantitativa que describe las propiedades nucleofílicas de los disolventes

(basicidad de Lewis) es el llamado número donador (ND), el cual ha sido definido como el valor negativo del cambio de entalpía en kcal mol⁻¹ para la interacción de las moléculas del disolvente (nucleófilo) diluido en 1,2-dicloroetano con pentacloruro de antimonio (SbCl₅), es decir; $ND = -\Delta H_{(nucleófilo \cdot SbCl_5)}$ [13], [26], [28]. Sin embargo, este método no es eficaz cuando de propiedades electrofílicas se habla; es por eso que, en el año de 1975, Gutmann desarrolla un método para poder evaluar la capacidad electrofílica o acidez de Lewis de los disolventes, definida por el número aceptor (NA) [26], [28]. En este procedimiento se emplea la espectroscopía RMN (Resonancia Magnética Nuclear) de ³¹P, donde se mide el desplazamiento químico del aducto formado entre óxido de trietilfosfina (Et₃PO) que es tomado como referencia con diferentes disolventes desde el hexano ($\delta = 41.0$ ppm, NA=0), un ácido débil hasta el SbCl₅, un ácido fuerte ($\delta = 86.1$, NA 100) que ha sido tomado arbitrariamente como NA 100 [28].

Por otro lado, Kamlet y Taft desarrollan una metodología solvato crómica que implica medir los desplazamientos UV-Vis para las moléculas de prueba y de referencia, en relación con un disolvente estándar inerte para una serie de disolventes orgánicos puros [29], [30]. A partir de esta metodología ellos construyen la escala que define la capacidad de los disolventes aceptoras (β , base de Lewis) y donadora (α , ácido de Lewis) de enlaces de hidrógeno [29]–[31].

Además de los parámetros antes mencionados, también es importante considerar algunas propiedades físicas de los disolventes incluyendo a) la viscosidad (η), misma que afecta la velocidad de la transferencia de masa en el disolvente y, por ende, la conductividad de la disolución electrolítica [32]; b) su índice de refracción (n_D) que es una relación entre la velocidad de la luz en el vacío y su velocidad en el medio de estudio [32]. Este último parámetro influye en la polarizabilidad de las moléculas del disolvente [32], por lo que aquellos con mayor polarizabilidad tienden a interactuar más fácilmente con otras moléculas [32]. por último, c) su constante dieléctrica o permitividad relativa (ϵ_r), que influencia las interacciones electrostáticas entre cargas eléctricas. Si dos cargas q_1 y q_2 , están colocadas en el vacío a una distancia r una de la otra, la fuerza electrostática (F_{vac}) entre ellas será expresada de la siguiente manera:

$$F_{vac} = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 r^2} \quad (10)$$

Donde ϵ_0 es la permitividad al vacío y es igual a $8.854 \times 10^{-12} \text{ F m}^{-1}$. F_{vac} es una fuerza repulsiva si q_1 y q_2 son del mismo signo, mientras que F_{vac} es una fuerza atractiva si son de signo opuesto. Si las dos cargas son colocadas en un disolvente con permitividad relativa ϵ_r y a una distancia r , la fuerza electrostática entre ellas es expresada por la Ecuación 10:

$$F_{solv} = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r^2} = \frac{F_{vac}}{\epsilon_r} \quad (11)$$

La interacción electrostática entre cargas se verá afectada y debilitada por la presencia de los disolventes [32]. La constante dieléctrica de un disolvente tiene una influencia decisiva en las interacciones electrostáticas soluto-soluto y soluto-disolvente, así como en la disociación y disolución de electrolitos [32]. De este modo, esta propiedad es utilizada para diferenciar a los disolventes por su polaridad. Solventes con altas permitividades ($\epsilon_r > 15$ o 20) son llamados *disolventes polares*. Mientras que aquellos con bajas permitividades son llamados *no polares* [32].

2. Efecto de la formación del enlace de hidrógeno en la termodinámica de transferencia electrónica

La formación de enlace de hidrógeno intramolecular causa cambios conformacionales en una molécula [33]–[35], por lo que además el respectivo cambio energético conllevaría cambios en sus propiedades termodinámicas, en particular en la entropía. Cabe destacar que la entropía es una función que depende de las configuraciones estructurales y electrónicas específicas de una molécula.

La entropía juega un papel crítico en la determinación de las propiedades estructurales y dinámicas de las moléculas, por ejemplo, en sistemas biológicos, la contribución de la entropía vibracional ha demostrado ser de suma importancia para alcanzar los equilibrios entre fases [34].

La entropía puede ser definida de diferentes formas, todas equivalentes. Clausius la define de manera termodinámica, indicando que la entropía se genera (o se pierde) al calentar (o enfriar) un sistema [36]. Por otro lado, la mecánica estadística la define como:

$$S = k_B \ln \Omega \quad (12)$$

Donde k_B es la constante de Boltzmann y Ω se refiere al número de microestados posibles en el sistema. Esta definición fue por primera vez establecida por Planck; sin embargo, al morir Boltzmann esta definición lleva su nombre. En esta definición, todos los estados tienen el mismo peso y no hay arbitrariedad en su consideración o ponderación [36].

La entropía es una variable de estado: depende solo del estado actual del sistema y no de cómo llegó ahí [36].

Otra manera de calcular la entropía es considerar la cantidad de formas en las que N partículas se pueden dividir en m grupos de tamaños n_i . Este número es $\Omega = \frac{N!}{n_1! \cdots n_m!}$. Al expandir a valores grandes de n_i se obtiene que:

$$S = -k_B N \sum_{i=1}^m f_i \ln f_i \quad (13)$$

donde $f_i = \frac{n_i}{N}$. Dado que $\sum n_i = N$, entonces $\sum f_i = 1$, por lo que f_i tiene una interpretación de probabilidad: f_i es la probabilidad de encontrar una partícula elegida al azar en el grupo i [36].

La entropía expresada en términos de probabilidad, pero sin el factor N , es llamada *entropía de Gibbs*:

$$S = -k_B \sum_{i=1}^m P_i \ln P_i \quad (14)$$

De esta manera es fácil entender como la entropía se encuentra relacionada a los cambios estructurales y energéticos de las moléculas, por lo que la determinación de la entropía en el sistema es clave para explicar procesos intramoleculares, tal como las interacciones por enlace de hidrógeno.

3. Termoelectroquímica como herramienta de estudio

Existen diversas técnicas espectroscópicas empleadas para el estudio de enlaces de hidrógeno formados entre especies neutras: resonancia magnética nuclear de protón,

espectroscopía Raman y espectroscopía ultravioleta-visible. No obstante, estas técnicas pueden presentar limitaciones en casos donde se analizan especies cargadas difíciles de aislar, como un nitrocompuesto reducido. Por ello, se han diseñado otras estrategias de análisis de enlaces de hidrógeno electrogenerados, que implican la generación de iones *in situ*, dentro de las cuales destacan las técnicas electroquímicas acopladas a técnicas espectroscópicas. Cabe resaltar que las técnicas electroquímicas por si solas, a través de modelos nernstianos, permiten acceder a la información termodinámica de procesos asociativos [37], [38]. En este sentido, el estudio de la temperatura como una variable independiente sobre las reacciones de transferencia de carga resulta ser una herramienta de gran utilidad para la compresión y análisis de estos sistemas [39]; esta rama de la electroquímica es conocida como termoelectroquímica.

Para describir la fuerza impulsora de los mecanismos de transferencia electrónica, se pueden analizar por separado los componentes de la energía libre (ΔG), es decir, la entropía (ΔS) y la entalpía (ΔH) de transferencia electrónica,

$$\Delta G_{\text{Transferencia de carga}} = -nFE = \Delta H - T\Delta S \quad (15)$$

Donde F es la constante de Faraday, n es el número de electrones transferidos, E es el potencial y T es la temperatura. En general y para un sistema electroquímico reversible, ΔS puede ser expresado de la siguiente manera,

$$\Delta S = -nF \frac{dE_{1/2}}{dT} \quad (16)$$

Donde $dE_{1/2} / dT$ es la variación del potencial con la temperatura en una reacción dada. En el caso de la entalpía, es de mayor utilidad realizar la comparación de valores de $\Delta\Delta H$ de una serie de reacciones y se vuelve una forma más apropiada de presentar los valores termodinámicos, ya que puede utilizarse para describir relaciones lineales de energía libre donde los compuestos a comparar compartan una conformación similar. $\Delta\Delta H$ puede ser calculado así,

$$\Delta\Delta H = -nF(\Delta E_{1/2}) + T\Delta\Delta S \quad (17)$$

Donde $T\Delta\Delta S$ es la contribución de la entropía a los cambios de energía libre en la reacción a una temperatura de referencia T , considerando solamente aquellos compuestos con conformaciones similares [40].

4. Cálculos de estructura electrónica

4.1. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

La teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés), propuesta por Hohenberg y Kohn, es una teoría para calcular la estructura electrónica de átomos, moléculas y sólidos [41]. Su objetivo es el entendimiento cuantitativo de las propiedades de las moléculas a partir de las leyes fundamentales de la mecánica cuántica [41].

Los métodos tradicionales de estructura electrónica intentan encontrar soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger de N electrones que interactúan entre sí, moviéndose en un potencial electrostático externo, sin embargo, este enfoque se vuelve demasiado complejo a medida que aumenta en número N [41], [42]. Aquí es donde los cálculos de DFT se vuelven especialmente valiosos. La teoría del funcional de la densidad permite calcular la energía total del sistema de electrones en función de la densidad electrónica, en lugar de requerir el cálculo directo de la función de onda completa [41].

Los cálculos del funcional de la densidad proporcionan información detallada sobre la superficie de energía, lo que permite explorar la estructuras y las propiedades de los sistemas químicos y de materiales a nivel fundamental. Esto incluye el estudio de reacciones químicas, determinación de estructuras de baja energía, la predicción de propiedades físicas y químicas entre otros aspectos relevantes [43].

Dado que la densidad $n(r)$ es una función con sólo tres coordenadas $f(x,y,z)$ (en lugar de las $3N$ coordenadas de la función de onda), DFT es computacionalmente más sencilla, incluso para sistemas complejos [41], [42].

De manera general, para la clase más simple de sistemas con el Hamiltoniano:

$$H \equiv T + V + U \quad (11)$$

Donde en unidades atómicas:

$$T \equiv -\frac{1}{2} \sum_j \nabla_j^2, V \equiv \sum_j v(r_j), U = \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (12)$$

Es importante destacar que por razones matemáticas, se considera una amplia clase de Hamiltonianos con electrones moviéndose en un potencial externo arbitrario $v(r)$.

El punto de partida de la DFT es el lema riguroso y simple de Hohenberg y Kohn: la especificación de la densidad en el estado fundamental $n(r)$ determina de manera única el potencial externo $v(r)$ [44]:

$$n(r) \rightarrow v(r) \quad (13)$$

Dado que $n(r)$ también determina N mediante la integración, determina el Hamiltoniano completo H y, por lo tanto, implícitamente, todas las propiedades determinadas por H . Ejemplos son la función de onda de estado fundamental de N partículas $\Psi(r_1, \dots, r_N)$, la polarizabilidad eléctrica, la energía de excitación de orden n , las constantes de fuerza vibracional y las superficies de energía potencial de reacciones químicas [44].

A partir de esto, se puede derivar un principio mínimo para la energía como funcional de $n(r)$. Para un $v(r)$ dado, se define el siguiente funcional de energía $n(r)$ [44]:

$$E_{v(r)}[n(r)] \equiv \int v(r) n(r) dr + F[n(r)] \quad (14)$$

Donde,

$$F[n(r)] \equiv (\psi[n(r)], (T + U)\psi[n(r)]) \quad (15)$$

$F[n(r)]$ es un funcional de $n(r)$ ya que Ψ también lo es. El principio mínimo es

$$E_{v(r)} \geq E_{v(r)}[n_0(r)] \equiv E \quad (16)$$

Donde $n_0(r)$ y E se refieren a la densidad y la energía en el estado basal, respectivamente. La igualdad se cumple sólo si $n(r)$ es igual a $n_0(r)$ [44].

DFT ha demostrado ser una herramienta poderosa para estudiar sistemas de electrones en una amplia variedad de campos ya que es posible tener un enfoque teórico para describir y predecir propiedades y sistemas de electrones en estado fundamental, tales como propiedades ópticas, reactividad química, propiedades de superficies y muchas otras de interés científico. Por ejemplo, en un estudio realizado por el grupo de trabajo sobre hidroxiquinonas disustituidas, se calculó la afinidad electrónica adiabática para los conformeros en donde el átomo de H se encontraba en una posición favorable para la formación de un IHB; se encontró que existía una correlación lineal entre el potencial de reducción experimental y la afinidad electrónica calculada por DFT [45]. Es importante destacar que en este trabajo se consideró la aportación del disolvente utilizando el modelo de solvatación SMD (modelo de solvatación basado en densidad, por sus siglas en inglés) de Marenich, Cramer y Truhlar [45] mismo que se describirá a continuación.

El modelo SMD presentado en 2009 por Marenich, Cramer y Truhlar se basa en la densidad de carga cuántica de una molécula de soluto que interactúa con una descripción continua del disolvente [46]. La densidad, a la que hace referencia su nombre, se refiere a que este modelo utiliza la densidad electrónica del soluto sin definir cargas atómicas parciales. Otra particularidad de este método es que el disolvente no se presenta explícitamente, sino como un medio dieléctrico continuo con tensión superficial en la interfaz soluto-disolvente [46]. Además, se considera que SMD es un modelo universal de solvatación ya que puede aplicarse a cualquier soluto cargado o no cargado en cualquier disolvente o medio para el cual se requieren algunos descriptores clave (en particular, constante dieléctrica, índice de refracción, tensión superficial y parámetros de acidez y basicidad) [46].

El modelo separa la energía libre de solvatación en dos componentes principales; el primero es la contribución electrostática y el segundo componente surge de las interacciones a corta distancia entre las moléculas de soluto y solvente en la primera capa de solvatación [46].

HIPÓTESIS

Durante el proceso de reducción de nitrocompuestos que tienen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares, se espera que la formación de dicho enlace resulte en una reducción de la entropía en comparación con los compuestos que carecen de la capacidad de formar enlaces de hidrógeno.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar y caracterizar a partir de técnicas electroquímicas una serie de compuestos de la familia de alcoholes nitrobencílicos a diferentes temperaturas en diferentes disolventes apróticos, para así determinar sus propiedades termodinámicas y establecer modelos que expliquen la reactividad de estos sistemas y sirvan como base para poder estudiar modelos más complejos.

Objetivos Particulares

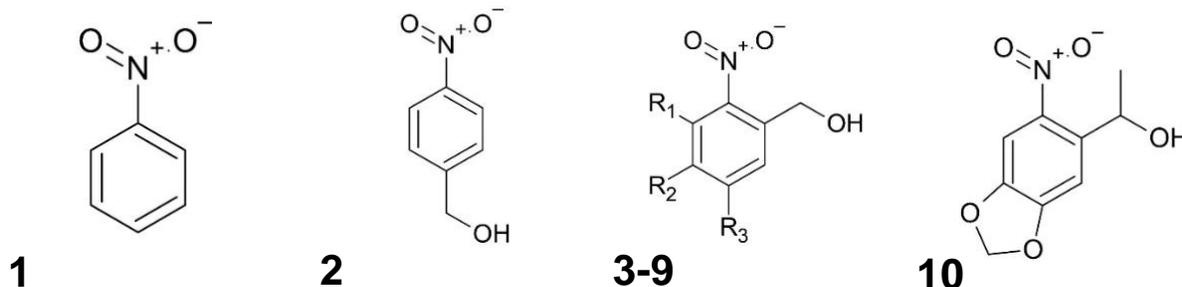
- Analizar el comportamiento voltamperométrico de alcoholes nitrobencílicos en un intervalo de temperaturas de 25°C a 80°C.
- Determinar la entropía de transferencia de carga a partir del análisis de la variación del potencial de reducción de los nitrocompuestos en función de la temperatura.
- Analizar la influencia del enlace de hidrógeno sobre la respuesta electroquímica y las propiedades termodinámicas de las moléculas.
- Analizar la influencia de la naturaleza del sustituyente en la formación del enlace de hidrógeno.
- Analizar la influencia del disolvente en la formación del enlace de hidrógeno.
- Encontrar relaciones de energía libre que describan al sistema para determinar la influencia del enlace de hidrógeno en el grupo de moléculas.

- Realizar cálculos de estructura electrónica con el objetivo de comprender los fenómenos microscópicos en los parámetros experimentales.

INFORMACIÓN EXPERIMENTAL

1. Reactivos

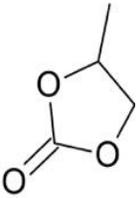
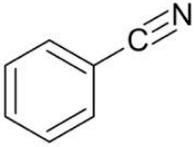
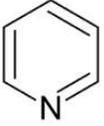
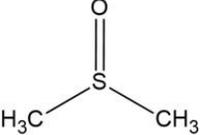
Se utilizaron disoluciones de concentración 0.001 mol L^{-1} de los compuestos listados en el Esquema 5. Como disolvente se utilizaron benzonitrilo, carbonato de propileno, piridina y dimetil sulfóxido (DMSO) (Esquema 6). Todos los disolventes se mantuvieron en malla molecular. Como electrolito soporte se utilizó hexafluorofostafa de tetrabutilamonio (*n*-Bu₄NPF₆) a una concentración de 0.15 mol L^{-1} (previamente desecado a 105°C). Las disoluciones se mantuvieron en atmósfera inerte saturada con nitrógeno de alta pureza (grado Praxair 5.0). Para determinar los valores de potencial se utilizó como referencia la pareja ferroceno/ferricinio (Fc/Fc⁺).



Grupo	Compuesto	Nombre	R ₁	R ₂	R ₃
I	1	Nitrobenzeno	-	-	-
	2	Alcohol <i>p</i> -nitrobenzílico	-	-	-
	3	Alcohol <i>o</i> -nitrobenzílico	H	H	H
II	4	Alcohol 3-metil-2-nitrobenzílico	CH ₃	H	H
	5	Alcohol 5-metil-2-nitrobenzílico	H	H	CH ₃
III	6	Alcohol 3-cloro-2-nitrobenzílico	Cl	H	H
	7	Alcohol 4-cloro-2-nitrobenzílico	H	Cl	H
	8	Alcohol 5-cloro-2-nitrobenzílico	H	H	Cl

IV	9	Alcohol 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzílico	H	OCH ₃	OCH ₃
	10	1-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il) etanol	-	-	-

Esquema 5. Estructura y nombre de moléculas derivados de alcoholes nitrobenzílicos.

Disolvente	Nombre
	Carbonato de propileno
	Benzonitrilo
	Piridina
	Dimetil sulfóxido (DMSO)

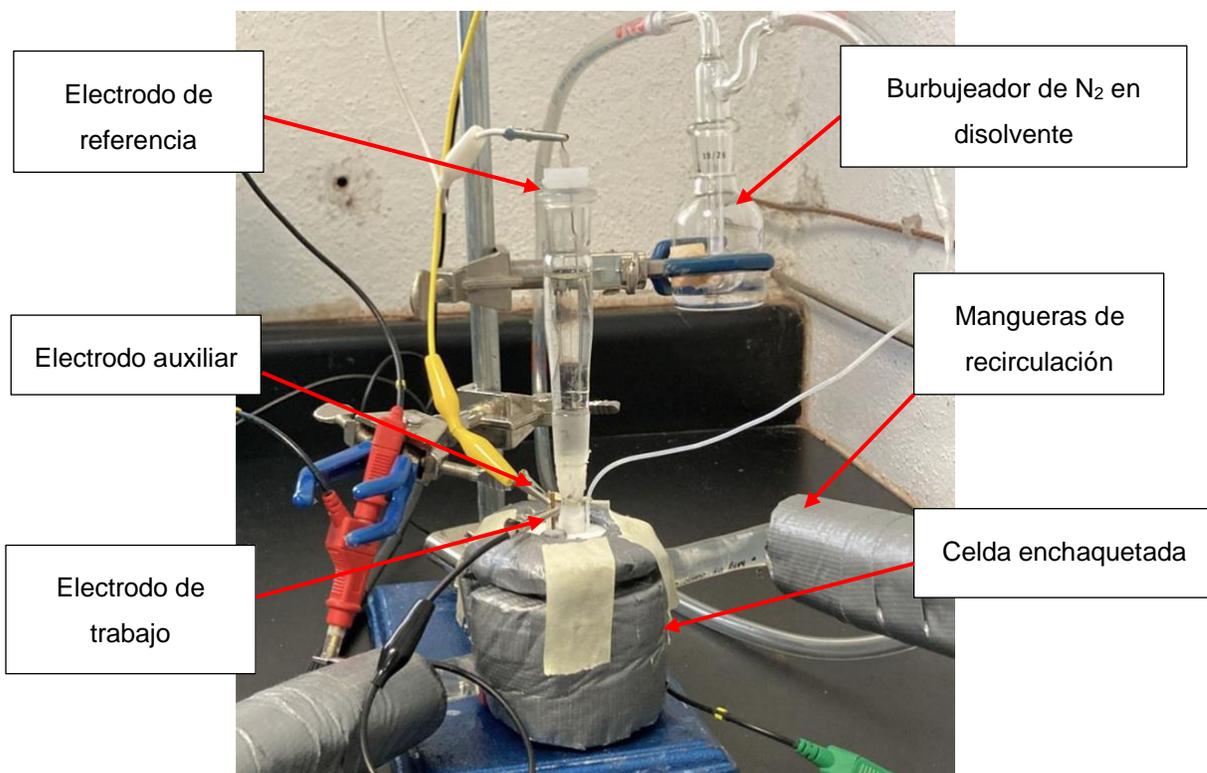
Esquema 6. Estructura y nombre de los disolventes empleados.

2. Instrumentación

La técnica que se utilizó para la generación de radicales aniones fue la voltamperometría cíclica (CV). Los experimentos se llevaron a cabo en un potenciostato AUTOLAB PGSTAT 320N interconectado a una computadora, utilizando el software NOVA. Los experimentos se llevaron a cabo a una velocidad de barrido de 0.1 V/sVs-1 en el intervalo de temperatura de 300 a 350 K. Las mediciones se hicieron cada 5°C; es decir, 12 mediciones por compuesto. Además de que cada grupo de experimentos se realizó por

triplicado con la finalidad de comprobar la reproducibilidad de las mediciones. Como electrodo auxiliar y de trabajo se empleó un alambre de Pt y un electrodo de carbón vítreo (radio de 0.05 cm y área de 0.0079 cm²), respectivamente; este último fue pulido con polvo de diamante (Buehler) 0.05 μM y enjuagado con agua desionizada y etanol.

Se aplicó una compensación de caída óhmica, determinada por retroalimentación positiva del potencial. Para poder realizar los estudios termoelectroquímicos, se empleó un sistema no isotérmico que consta de una celda enchaquetada y conectada al recirculador con una mezcla etilenglicol/agua 1:1 en volumen, la cual permite controlar la temperatura de la celda y en la parte exterior de la celda se colocó el electrodo de referencia (configuración no isotérmica) para evitar que su potencial variara durante los experimentos (Esquema 7).



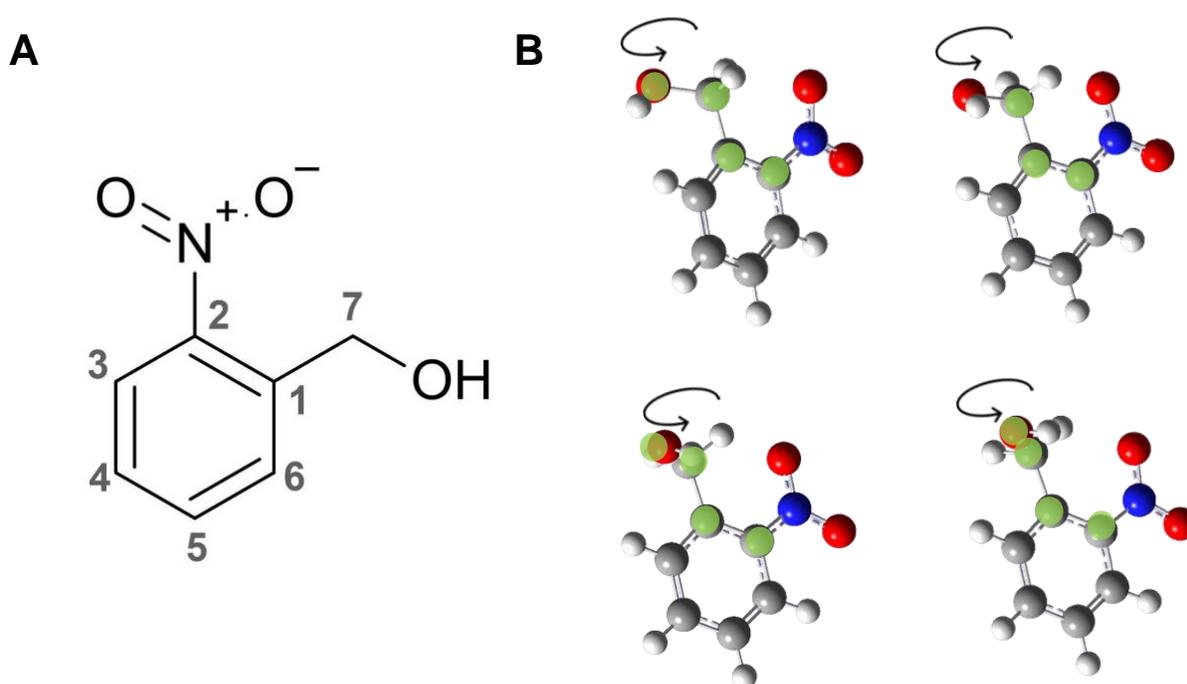
Esquema 7. Configuración de celda y sus componentes.

3. Cálculos teóricos

Se llevaron a cabo cálculos de estructura electrónica con el software Gaussian 09 Revisión B.01, empleando la Teoría de los Funcionales de Densidad. Se utilizó la función BHandHLYP con un conjunto de bases 6-311++G- (2d,2p). Se realizó la optimización geométrica de todas las estructuras considerando el efecto del disolvente mediante el

modelo Marenich, Cramer y Truhlar [46]. Se analizaron sus frecuencias revelando la ausencia de frecuencias negativas, lo que indica que las estructuras son las de mínima energía. También se realizaron análisis conformacionales considerando cambios en el ángulo diedro O(7)-C(7)-C(1)-C(2) (*Esquema 8*) para los compuestos 3-10 (*Esquema 5*).

En el caso del Carbonato de Propileno, este se programó como disolvente genérico y sus parámetros se ingresaron manualmente: Eps=64.92 (Constante dieléctrica), EpsInf=2.01 (índice de refracción), HbondAcidity=0, HbondBasicity=0.64, SurfaceTensionAtInterface=41.39, CarbonAromaticity=0, ElectronegativeHalogenicity=0.



Esquema 8. Sistema de numeración de carbonos de alcoholes o-nitrobencílicos (A) y giro de ángulo diedro (B).

**CAPÍTULO 1. CARACTERIZACIÓN ELECTROQUÍMICA DE ALCOHOLES O-
NITROBENCÍLICOS**

En esta sección se analiza la respuesta electroquímica de una serie de alcoholes *o*-nitrobencílicos (Esquema 5), enfocándose en el estudio de la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Además, se investiga la influencia del sustituyente presente en la estructura molecular y del disolvente en dicha respuesta.

La respuesta electroquímica de la primera reducción de los alcoholes nitrobencílicos (1-10, Esquema 5), corresponde a un proceso monoelectrónico reversible que da lugar a la formación del radical anión descrito por la ecuación química:



Grupo I

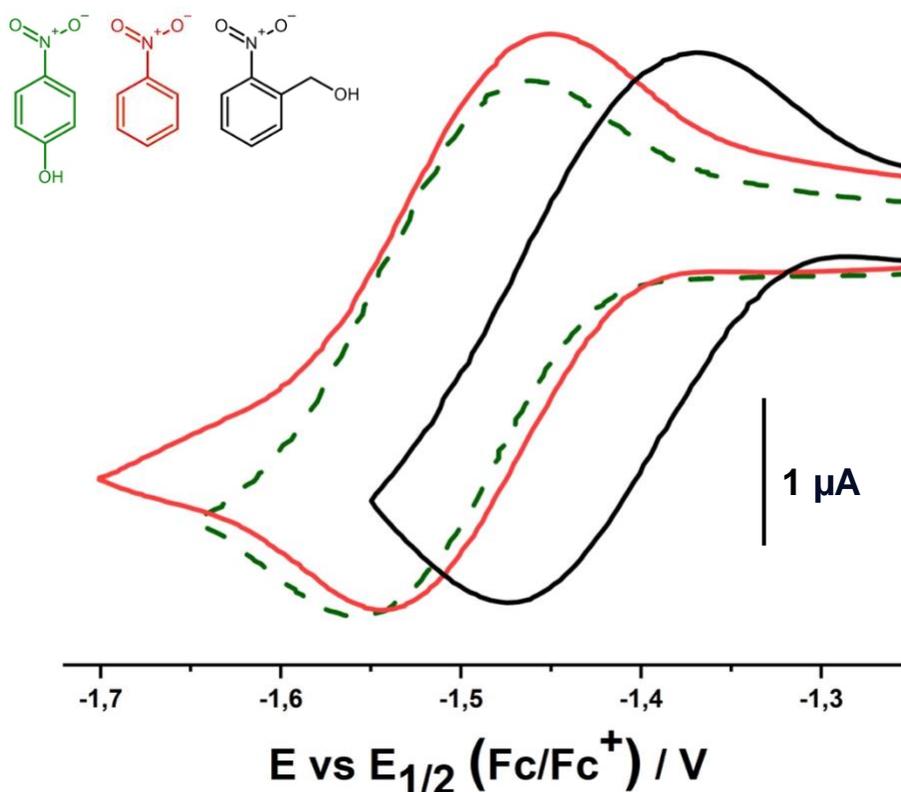


Figura 1. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{max}) para disoluciones 0.001 molL^{-1} de (3, ___) alcohol *o*-nitrobencílico con (1, ___) nitrobenceno y (2, ---) alcohol *p*-nitrobencílico en carbonato de propileno/ $0.15 \text{ mol L}^{-1} n\text{-Bu}^4\text{NPF}_6$, $v=0.1 \text{ Vs}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE= \text{GC}$ (0.0072 cm^2).

Los resultados revelan que el alcohol *o*-nitrobencílico presenta valores de $E_{1/2}$ menos negativos en comparación con el nitrobenceno y el alcohol *p*-nitrobencílico, tal como se puede apreciar en la *Figura 1*. Este mismo comportamiento ha sido previamente

reportado por Brillas y Vianello en 1985 [47] y por el grupo de trabajo [48], quienes lo atribuyen a la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular. La posición del grupo hidróxilo en posición *orto* al grupo nitro, favorece la formación de este enlace de hidrógeno.

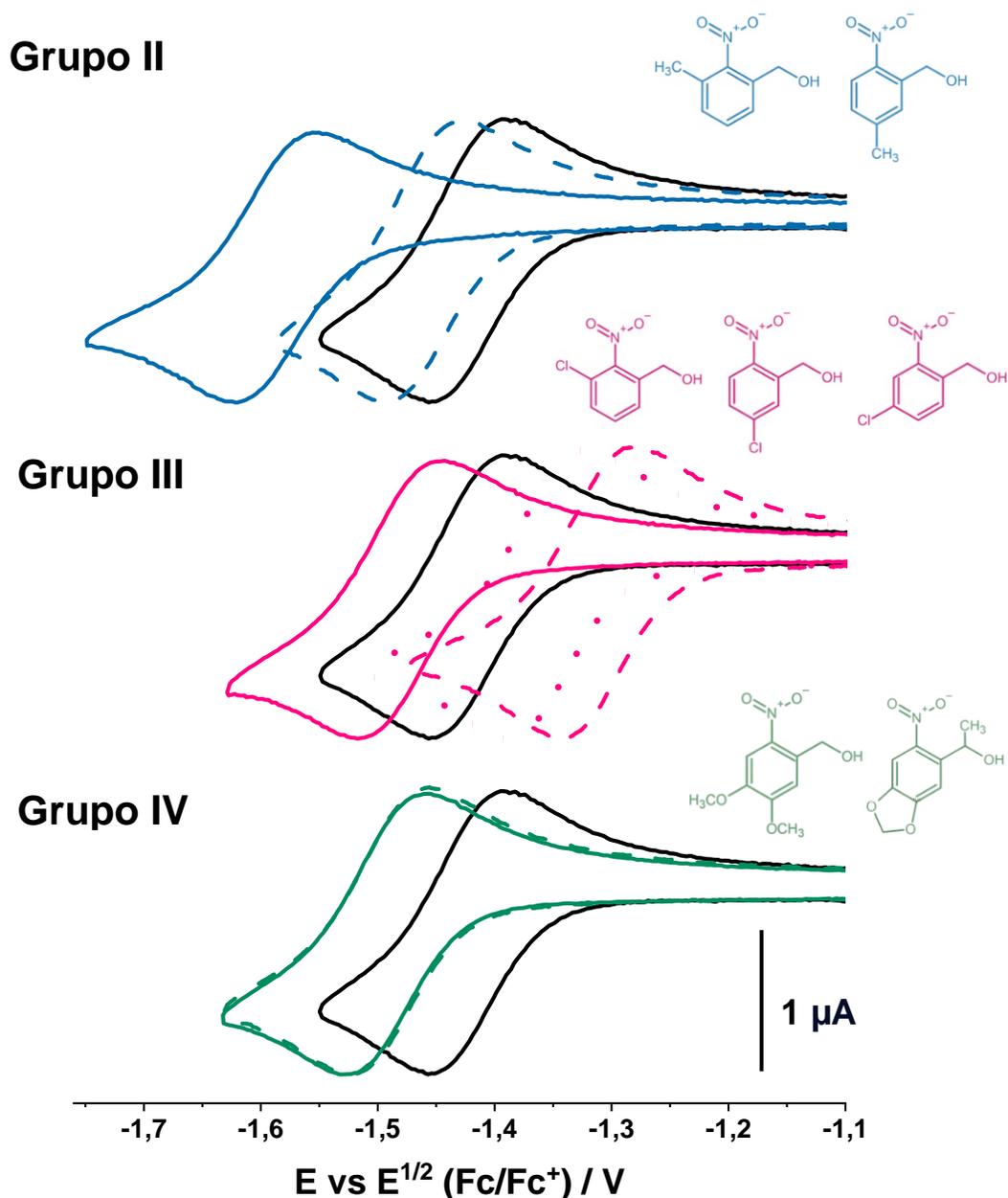


Figura 2. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{max}) para disoluciones 0.001 mol L^{-1} de alcohol *o*-nitrobencílico (**3**,) con (**Grupo I**) alcohol 3-metil-2-nitrobencílico (**4**,), alcohol 5-metil-2-nitrobencílico (**5**, ---), (**Grupo II**) alcohol 3-cloro-2-nitrobencílico (**6**,), alcohol 4-cloro-2-nitrobencílico (**7**, ---), alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (**8**, ...), (**Grupo IV**) alcohol 4,5-dimetoxi-2-nitrobencílico (**9**,), 1-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il) etanol (**10**, ---) en carbonato de propileno/ 0.15 mol L^{-1} n-Bu₄NPF₆, $\nu=0.1 \text{ Vs}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE= \text{GC}$ (0.0072 cm^2).

Con el propósito de evaluar el efecto del sustituyente sobre el enlace de hidrógeno intramolecular, se amplió el estudio a alcoholes *o*-nitrobencílicos que poseen sustituyentes de diferente naturaleza en su estructura. En este contexto, se compararon los valores de $E_{1/2}$ con los del alcohol *o*-nitrobencílico por ser la molécula más simple desde el punto de vista estructural.

En la Figura 2 se muestra la respuesta electroquímica para los grupos de moléculas metilo sustituidas (**grupo II**), cloro sustituidas (**grupo III**) y que contienen metoxilo y dioxol en su estructura (**grupo IV**) usando carbonato de propileno como disolvente.

Los resultados obtenidos indican que los compuestos que contienen un grupo metilo presentan un desplazamiento del potencial de reducción hacia valores más negativos. El compuesto **4**, que tiene un grupo metilo en posición *orto* al grupo nitro, muestra valores de $E_{1/2}$ significativamente más negativos que su isómero, el compuesto **5** (Tabla 1). Esto se debe a que el grupo metilo, al ser de naturaleza electrodonadora [49], promueve el aumento de la densidad electrónica del grupo nitro volviéndolo menos susceptible a ser reducido.

Los compuestos sustituidos con el grupo cloro presentan valores de reducción menos negativos con respecto al compuesto base (molécula **3**). Sin embargo, en el caso de la molécula **6**, se observó un comportamiento diferente al esperado. Esto se debe a que el cloro, al ser un grupo electroattractor, disminuye la densidad electrónica del grupo nitro, lo que facilita la reducción y explica sus valores de $E_{1/2}$ menos negativos (Tabla 1). Se sugiere que esto se debe a que el cloro en posición *orto* con respecto al grupo nitro causa un impedimento estérico que dificulta la reducción de la molécula [50], [51].

Se propuso extender el estudio a otro grupo de compuestos derivados de alcoholes nitrobencílicos (**Grupo IV**). Estos compuestos ahora poseen uno o más sustituyentes en su estructura.

La molécula **9** es un alcohol *o*-nitrobencílico que está doblemente sustituido por el grupo metoxilo, éste resulta un sustituyente bastante interesante debido a su comportamiento electroattractor o electrodonador según la posición en la que se encuentre en el anillo aromático. El grupo metoxilo se comporta como electroattractor cuando se encuentra en posición *meta* y electrodonador en posición *para* [52]. Comparando la señal de reducción de esta molécula con la del alcohol *o*-nitrobencílico. Se observa que el $E_{1/2}$ del compuesto **9** se encuentra desplazado hacia valores más negativos con respecto a la molécula base.

Y finalmente la molécula **10**, que, a pesar de parecer estructuralmente más compleja, muestra un comportamiento muy similar al de la molécula **9**, por lo que es probable que la presencia del benzodioxol funcione como un sustituyente de carácter electrodonador.

Además de analizar la influencia del enlace de hidrógeno y del sustituyente en la respuesta de potencial, es crucial tener en cuenta el papel del disolvente en la reducción de estos compuestos. Por esta razón, se amplió el estudio para evaluar la participación del disolvente en la formación de enlaces de hidrógeno y su impacto en la respuesta electroquímica.

La elección del disolvente en sistemas químicos es crucial para la formación, estabilidad y dinámica de los enlaces de hidrógeno. Aunque los procesos se lleven a cabo en medios apróticos, el agua residual, impurezas y/o el propio disolvente pueden actuar como donadores de protones [47]. Por lo tanto, la selección cuidadosa del disolvente es un paso fundamental en el diseño y análisis de sistemas químicos, especialmente en el contexto de los enlaces de hidrógeno, ya que puede tener un impacto significativo en la formación, estabilidad y dinámica de estos enlaces [53].

Los disolventes empleados (Esquema 6, página 20) fueron elegidos cuidadosamente de acuerdo con sus propiedades moleculares tales como su capacidad aceptora (APH) y donadora de enlace de hidrógeno (DPH), y su capacidad donadora (NA) y aceptora de pares electrónicos (ND).

Tabla 1. Potencial reversible ($-E_{1/2} \pm 0.01$ V / V) para la formación del radical anión de alcoholes *o*-nitrobencílicos en CP, benzonitrilo, piridina y DMSO.

Los valores de potencial corresponden a $T=300$ K y referidos al par Fc/Fc^+ .

Compuesto	Nombre	Carbonato de propileno	Benzonitrilo	Piridina	DMSO
1	Nitrobenceno	1.50	1.63	1.64	1.50
2	Alcohol <i>p</i> -nitrobenzílico	1.51	1.65	1.67	1.52
3	Alcohol <i>o</i> -nitrobenzílico	1.42	1.54	1.59	1.48
4	Alcohol 3-metil-2-nitrobenzílico	1.59	1.70	1.77	1.66
5	Alcohol 5-metil-2-nitrobenzílico	1.46	1.57	1.63	1.52

6	Alcohol 3-cloro-2-nitrobenílico	1.48	1.60	1.67	1.56
7	Alcohol 4-cloro-2-nitrobenílico	1.31	1.42	1.48	1.37
8	Alcohol 5-cloro-2-nitrobenílico	1.36	1.47	1.53	1.42
9	Alcohol 4,5-dimetoxi-2-nitrobenílico	1.49	1.61	1.67	1.56
10	1-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il) etanol	1.49	1.60	1.66	1.55

Se procedió a realizar una evaluación de la respuesta electroquímica para el **Grupo I** de moléculas en cuatro disolventes.

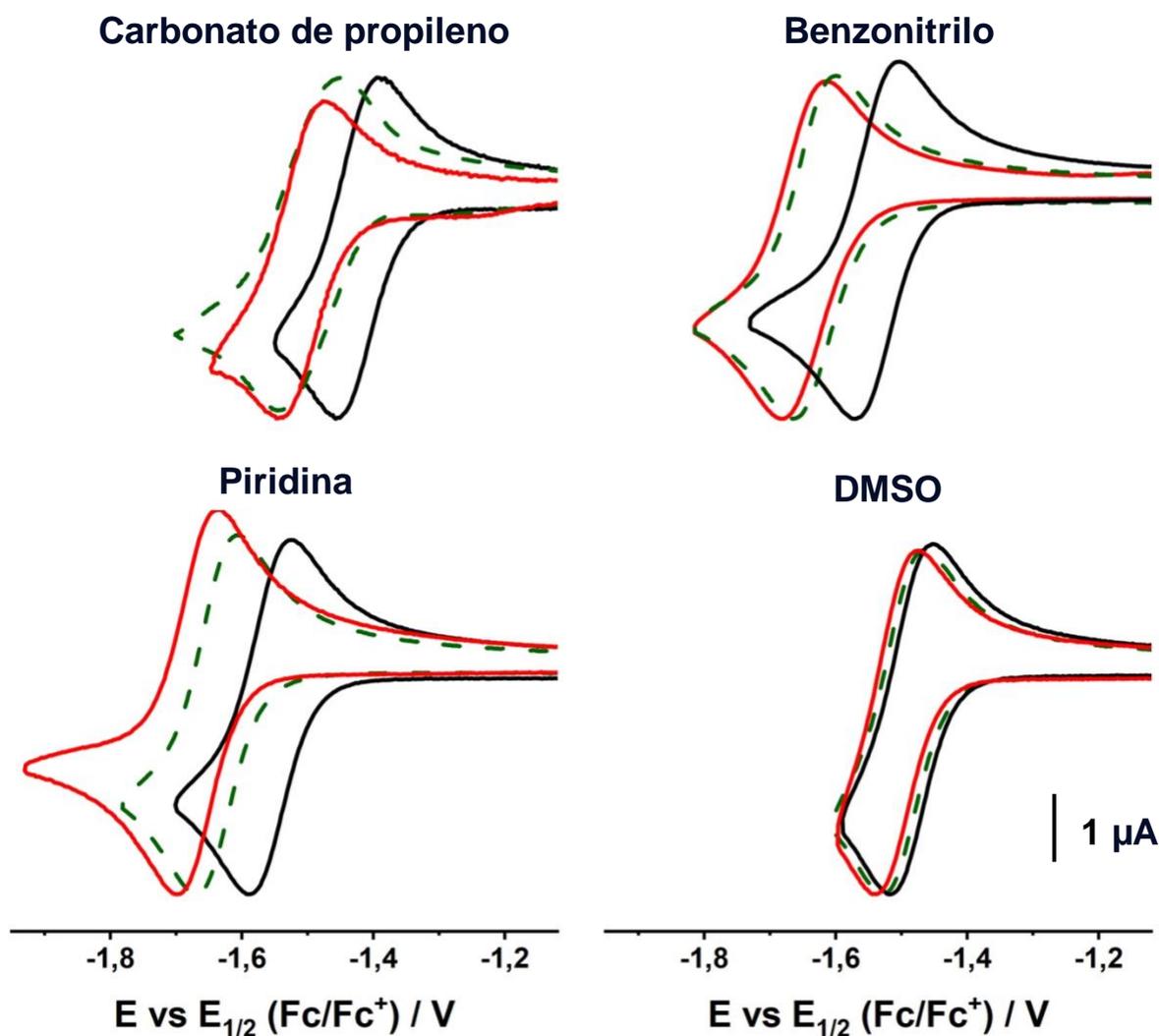


Figura 3. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{\max}) para soluciones 0.001 mol L^{-1} de (**3**, ___) alcohol *o*-nitrobencílico con (**1**, ---) nitrobenzeno y (**2**, ___) alcohol *p*-nitrobencílico, en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina, y DMSO, 0.15 mol L^{-1} $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, $v=0.1 \text{ V s}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE=GC$ (0.0072 cm^2).

Los resultados indican que el efecto del enlace de hidrógeno en los valores de $E_{1/2}$ es concordante en los cuatro disolventes (Figura 3, Tabla 1). Por otro lado, al comparar esta respuesta entre los disolventes; el efecto de IHB es menos evidente en DMSO que en los otros tres disolventes. Se propone que este comportamiento se debe a las características intrínsecas del disolvente, tales como el ND y NA de Gutmann que describen a los disolventes como ácidos o bases de Lewis, respectivamente (Esquema 4, página 9) [53].

Dado a las característicasceptoras y donadoras del DMSO, presentan valores mayores con respecto a piridina, carbonato de propileno y benzonitrilo (Tabla 2), se sugiere que existe una mayor probabilidad de interacción entre el DMSO y el alcohol *o*-nitrobencílico. Como resultado, en presencia de DMSO, las moléculas se ven atraídas a interactuar con el disolvente, por lo que los procesos intramoleculares son menos evidentes.

Tabla 2. Valores de número aceptor y número donador de enlace de hidrógeno de la serie de Gutmann para carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina y DMSO [26], [54].

Disolvente	Carbonato de propileno	Benzonitrilo	Piridina	DMSO
NA	18.3	15.5	14.2	19.3
ND	15.1	11.9	33.1	29.8

En este contexto, se puede hacer una observación importante: la piridina exhibe el mayor número de características donadoras entre todos los disolventes evaluados. Sin embargo, a pesar de ello, el desplazamiento en el potencial del compuesto **3** sigue siendo muy evidente en este disolvente. Esto sugiere que la mayor influencia en el potencial de reducción se debe al número aceptor y no al donador.

Hasta el momento se ha determinado que el disolvente ejerce una influencia en los procesos de formación de enlace de hidrógeno de los compuestos nitrobencílicos. Por esta razón, se amplió el estudio para evaluar el efecto del disolvente en presencia de sustituyentes de diferente naturaleza. Los datos se analizaron por grupo de moléculas, incluyendo el grupo **II**, **III** y **IV**, y se compararon con el alcohol *o*-nitrobencílico en diferentes disolventes.

A continuación, se muestran los voltamperogramas cíclicos normalizados a 300 K para el **grupo II**, que corresponde a los compuestos que poseen un grupo metilo en su estructura.

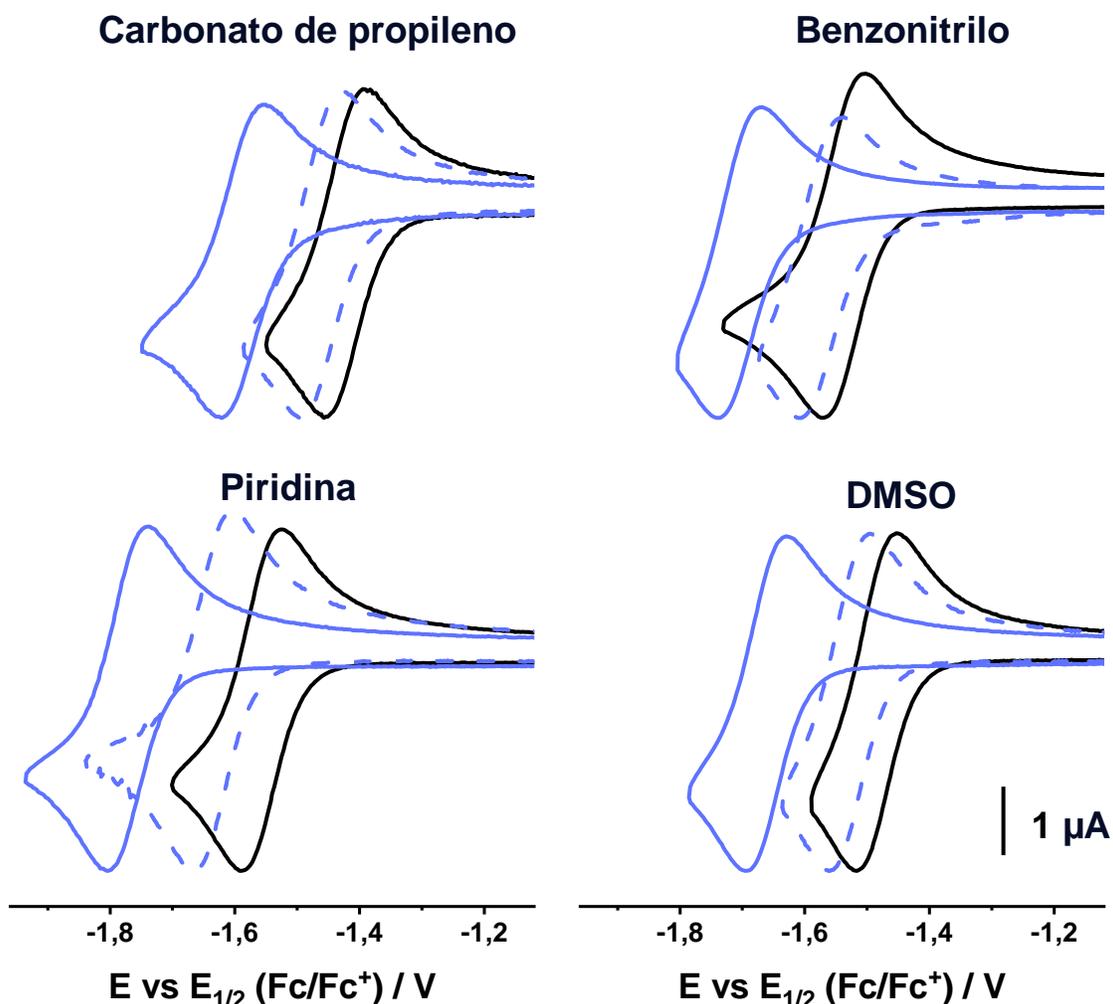


Figura 4. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{\max}) para soluciones 0.001 mol L^{-1} de (**3**,) alcohol *o*-nitrobencílico con (**4**,) alcohol 3-metil-2-nitrobencílico y (**5**, ---) alcohol 5-metil-2-nitrobencílico, en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina, y DMSO, 0.15 mol L^{-1} $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, $v=0.1 \text{ V s}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE=GC$ (0.0072 cm^2).

A partir de los datos obtenidos, se pudo observar el efecto electrodonador del grupo metilo [40] ($-\text{CH}_3$, Compuestos **4** y **5**, Figura 4) sobre los valores de $E_{1/2}$, efecto discutido en la sección anterior. Este comportamiento fue observado en los cuatro disolventes evaluados, lo que indica que es un fenómeno independiente del medio en el que se encuentre.

Tomando como referencia el compuesto que contiene un metilo en posición *orto* al grupo nitro (Compuesto **4**), se encontró que la diferencia de potencial con la molécula base es de 0.16 V para CP y benzonitrilo, 0.17 V para piridina y 0.18 V para DMSO. Al relacionar estos datos con las características donadoras yceptoras de los disolventes, se observa que aquellos que evidencian más el efecto electrodonador del grupo metilo son aquellos con mayores valores ND.

Continuando con el análisis, en la *Figura 5* se muestra la respuesta electroquímica en los diferentes disolventes para los compuestos sustituidos con cloro (Grupo III, compuestos **6**, **7** y **8**).

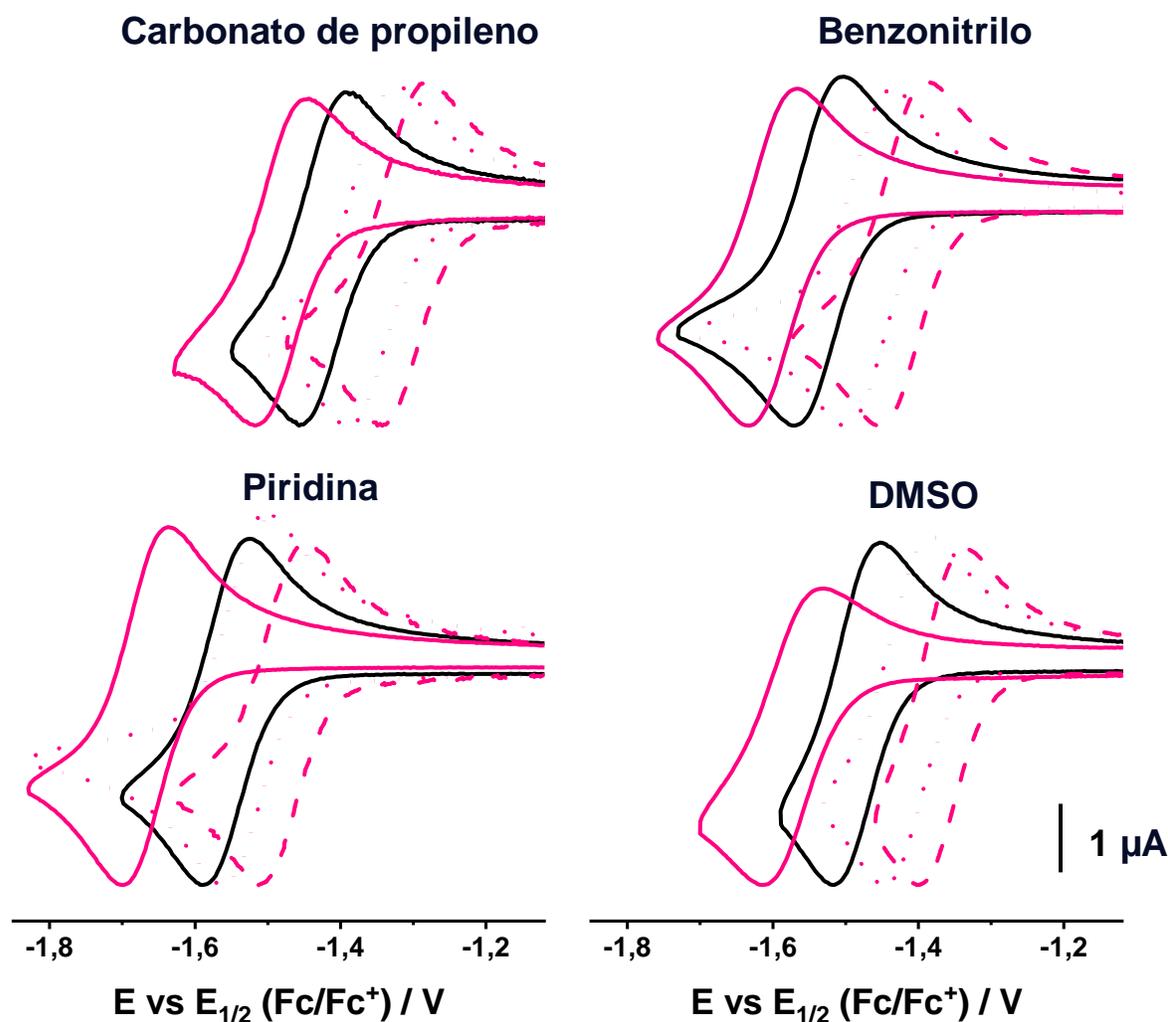


Figura 5. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{\max}) para soluciones 0.001 mol L⁻¹ de (**3**, ___) alcohol *o*-nitrobencílico con (**6**, ___) alcohol 3-cloro-2-nitrobencílico, (**7**, ---) alcohol 4-cloro-2-nitrobencílico

y (**8**, ...) alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico, en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina, y DMSO, 0.15 mol L⁻¹ n-Bu₄NPF₆, $v=0.1$ V s⁻¹, T=300 K, WE=GC (0.0072 cm²).

De acuerdo con los voltamperogramas, se pueden destacar algunas observaciones relevantes. En primer lugar, se observa que la naturaleza electroattractora del cloro es consistente en los cuatro disolventes estudiados. Esto se evidencia por el desplazamiento del potencial de reducción hacia valores menos negativos en comparación con el compuesto **3**. Además, se observó que el compuesto con un sustituyente de cloro en posición orto al grupo nitro muestra una tendencia diferente a los demás compuestos con cloro, ya que se muestra un desplazamiento hacia valores más negativos con respecto al alcohol *o*-nitrobencílico en los cuatro disolventes, comportamiento igualmente consistente en los cuatro disolventes. Esto sugiere una vez más que el efecto del sustituyente en nuestro sistema es independiente del tipo de disolvente utilizado.

Se destaca que el compuesto **7** muestra un carácter más electroattractor en todos los casos. Tomando este compuesto como referencia y comparándolo con la molécula base (compuesto **3**), se calcularon las diferencias de potencial. En el caso del CP, piridina y DMSO, la diferencia de potencial fue de 0.11 V, mientras que en benzonitrilo fue de 0.12 V (Tabla 1). Se puede observar que el benzonitrilo es el disolvente con menor capacidad donadora (ND: 11.9), lo que sugiere una relación entre el ND del disolvente y el carácter electroattractor del cloro en posición *meta*.

Por otro lado, en el caso del compuesto **6**, que presenta un cloro en posición orto, se observa un desplazamiento de potencial hacia valores más negativos en comparación con el compuesto **3**. La diferencia de potencial fue de 0.06 V para el CP y benzonitrilo, 0.07 V para piridina y 0.08 V para DMSO (Tabla 1). En este caso, se acentúa más el efecto en DMSO y piridina, que son los disolventes con mayor capacidad donadora (Tabla 2).

Y, por último, se muestran los resultados para el **grupo IV**. En la Figura 6 se aprecian los VC normalizados para los compuestos **9** y **10**.

A pesar de tener estructuras moleculares más complejas, presentan un comportamiento electroquímico similar al de la serie de alcoholes *o*-nitrobencílicos; sin embargo, pueden agruparse dentro de esta serie debido a que muestran características de comportamiento

electroquímico similares. Al analizar sus sustituyentes, se observa que ambos tienen un carácter electrodonador similar al de los compuestos con grupo metilo-sustituido.

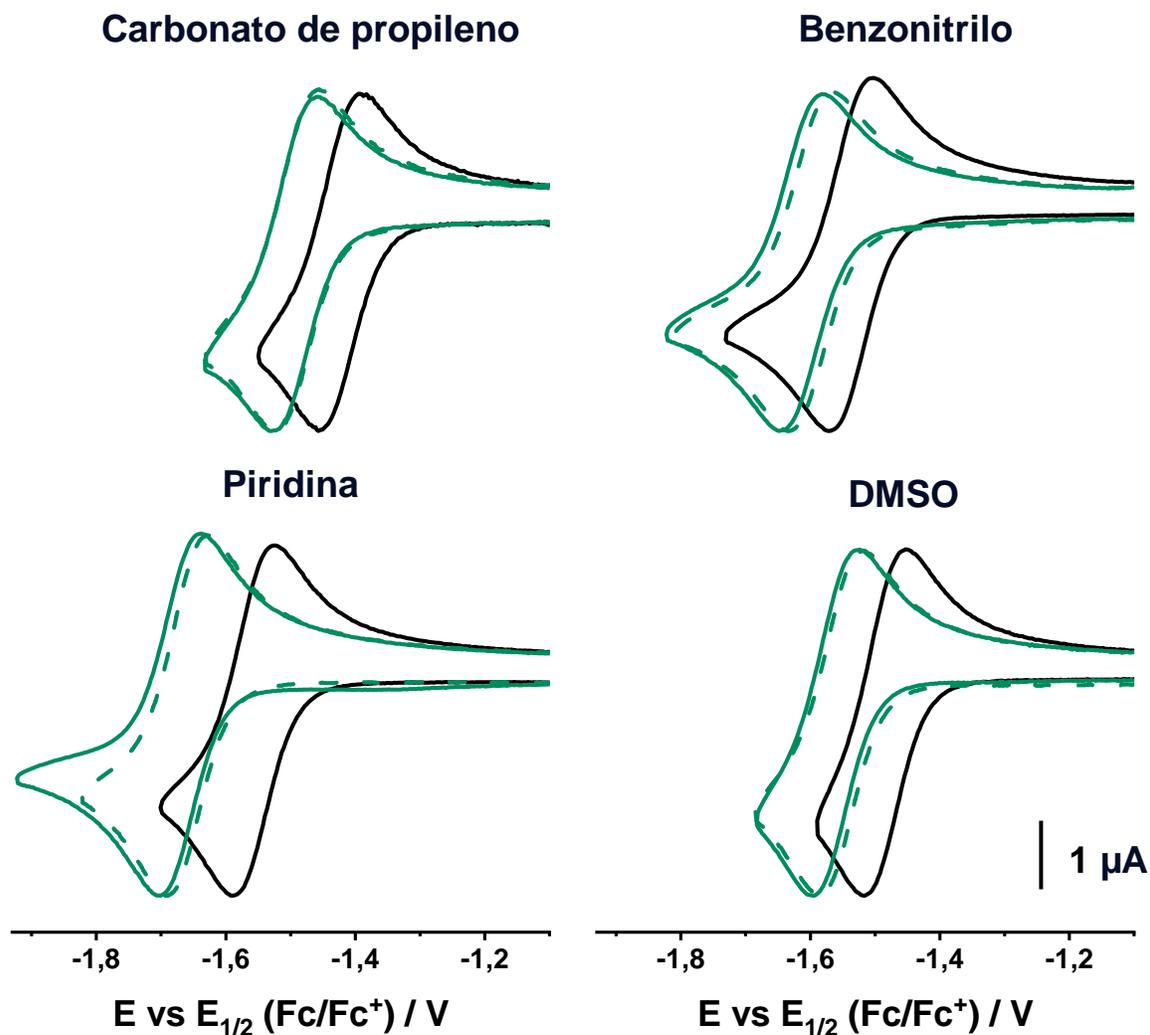


Figura 6. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{\max}) para soluciones 0.001 mol L^{-1} de (**3**, —) alcohol *o*-nitrobencílico con (**9**, - - -) alcohol 3,5-dimetoxi-2-nitrobencílico y (**10**, —) 1-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il) etanol, en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina, y DMSO, 0.15 mol L^{-1} $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, $v=0.1 \text{ V s}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE=GC (0.0072 \text{ cm}^2)$.

Conclusiones

Con el objetivo de investigar el efecto del enlace de hidrógeno intramolecular (IHB) en los valores de potencial de reducción, así como el impacto del sustituyente y el medio de

reacción, en este capítulo se llevó a cabo un análisis de la respuesta electroquímica de los derivados del alcohol *o*-nitrobencílico utilizando voltamperometría cíclica (VC).

Los resultados obtenidos revelaron que la formación de un IHB conduce a un desplazamiento de los valores de potencial formal hacia valores menos negativos, este efecto se vuelve más evidente en carbonato de propileno, benzonitrilo y piridina que, en dimetilsulfóxido, lo que se explicó con base en las propiedades aceptoras y donadoras de pares electrónicos de los disolventes. Además, se observó que la presencia del grupo metilo, que tiene una naturaleza electrodonadora, provoca un desplazamiento de potencial hacia valores más negativos. En contraste, los compuestos que contienen cloro (el cual es de naturaleza electroattractora) presentaron valores de potencial menos negativos.

Cabe destacar que se identificó un comportamiento peculiar del cloro en posición *orto* al grupo nitro, el cual difiere a los resultados obtenidos para su grupo. Este fenómeno se atribuyó al efecto estérico del cloro sobre el grupo nitro, lo que genera una alteración en la respuesta electroquímica.

Los comportamientos antes mencionados, en general, fueron consistentes en los cuatro disolventes empleados.

**CAPÍTULO 2. ESTUDIOS TERMOELECTROQUÍMICOS DE ALCOHOLES O-
NITROBENCÍLICOS**

En esta sección se evalúan los cambios de potencial de reducción de alcoholes nitrobencílicos con la temperatura. Los experimentos se realizaron en un intervalo de 300 K a 350 K en carbonato de propileno, benzonitrilo, pirdina y DMSO.

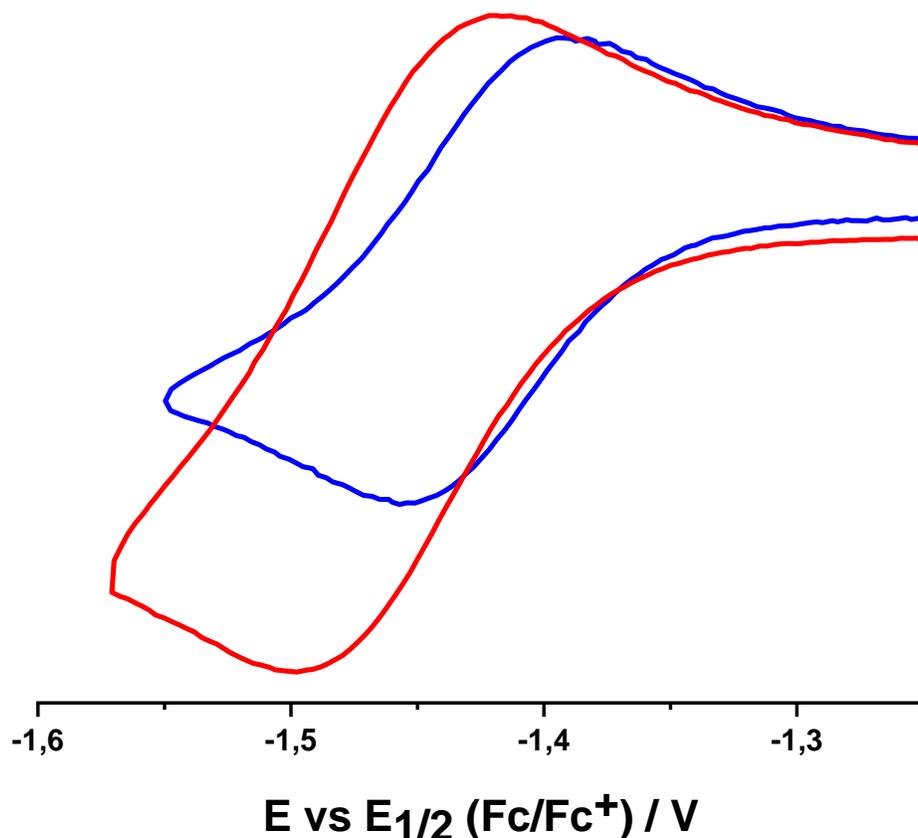


Figura 7. Voltamperogramas cíclicos para disoluciones 0.001 mol L^{-1} de alcohol *o*-nitrobencílico (**3**) a temperatura de 300 K (—) y 350 K (—), en carbonato de propileno/ 0.15 mol L^{-1} $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, $v=0.1 \text{ Vs}^{-1}$, WE= GC (0.0072 cm^2).

Se observó que la formación del radical anión $\phi - \text{NO}_2^{\bullet-}$ ocurría a diferentes potenciales desplazándose hacia valores más negativos conforme la temperatura aumentaba (Figura 7). Este efecto es concordante con lo descrito en la Ecuación 15 (página 15), que relaciona las variaciones de temperatura con el potencial de reducción observado. Otra observación importante es el incremento de la corriente de los picos voltamperométricos obtenidos conforme aumenta la temperatura. Esto se explica por un aumento en el coeficiente de difusión que está directamente relacionado con la temperatura de acuerdo con la ecuación de Stokes-Einstein; $D = \frac{k_b T}{6\pi\eta a}$, donde T se refiere a la temperatura, η a la viscosidad de la solución y al radio molecular. Asimismo, se consideró que la viscosidad

también cambia con la temperatura de acuerdo con la relación; $\eta \propto \exp\left(\frac{\text{const.}}{T}\right)$ propuesta por Reynolds [55].

Mediante el análisis de la respuesta electroquímica, se ha evaluado la variación de potencial en función de la temperatura para la reducción de alcoholes nitrobenílicos, con el fin de determinar los valores de ΔS , los cuales se presentan en esta sección. El propósito principal es evaluar la influencia de la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares en los cambios de entropía de transferencia electrónica en las moléculas objeto de estudio, y además establecer una relación entre estos cambios y las propiedades inherentes de los disolventes y la presencia de sustituyentes en su estructura.

En todos los casos se obtuvo una correlación lineal entre los valores de $\Delta E_{1/2}$ y temperatura en un intervalo de 300 – 350 K (*Figura 8*). A partir de la Ecuación 16, se determinaron los valores de la variación de entropía (ΔS), los cuales se presentan en las (Tablas 3-6).

$$\Delta S = -nF \frac{dE_{1/2}}{dT} \quad (16)$$

En la *Figura 8* se observa la relación lineal entre $E_{1/2}$ y T , donde la pendiente está relacionada a los cambios de entropía. Es importante resaltar que el compuesto **3** exhibe un valor de pendiente menor que el de los compuestos comparados, lo que se ve respaldado por los valores reportados en la *Tabla 3*, que muestra un valor de $-\Delta S$ para la molécula **3** considerablemente más pequeño que su isómero **2** (*Tabla 3*). Este resultado lo atribuimos a la formación de un enlace de hidrógeno molecular en el compuesto **3**, que reduce la cantidad de microestados accesibles y, en consecuencia, disminuye el valor de entropía. Dichos valores son comparables a los previamente reportados para nitrobeneno ($-11.7 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ en DMF) [56], así como para varios derivados del nitrobeneno que poseen sustituyentes de naturaleza donadora de electrones en posición *orto*.

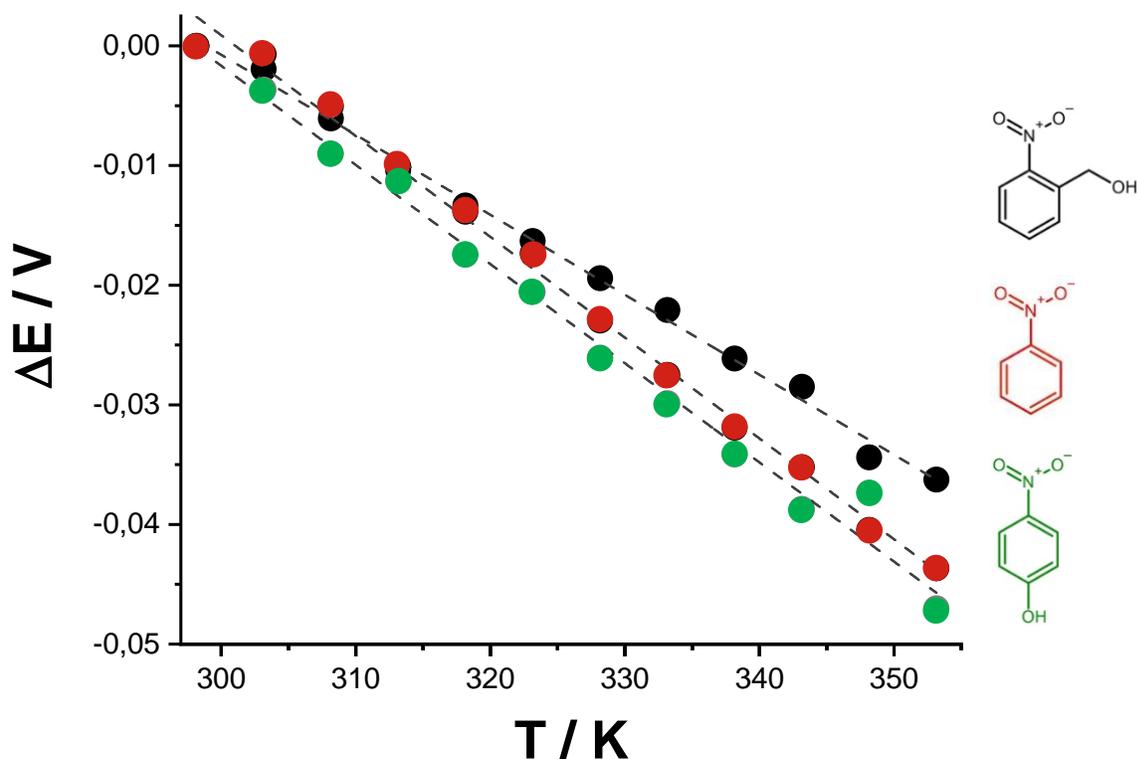


Figura 8. Relación de $\Delta E_{1/2}$ con la temperatura para la reducción de alcohol *o*-nitrobencílico (**3**, ●) con nitrobenceno (**1**, ◐), alcohol *p*-nitrobencílico (**2**, ○). Los experimentos fueron realizados por voltamperometría cíclica, carbonato de propileno/0.15 mol L⁻¹ *n*-Bu₄NPF₆, $\nu=0.1$ Vs⁻¹, T= 300 K, WE= GC (0.0072 cm²). $\Delta E = E_{1/2}(T) - E_{1/2}(T=300\text{ K})$, donde $E_{1/2}(T)$ y $E_{1/2}(T=300\text{ K})$ representa el potencial de reducción formal a T y T=300 K respectivamente.

Hasta el momento se ha sugerido que el decremento en los valores de entropía se debe a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular, lo que reduce la cantidad de microestados posibles en la molécula. No obstante, al ampliar el estudio, se descubrió que, en el benzonitrilo, a pesar de tener las propiedades donadoras yceptoras más bajas, no se observó una disminución tan significativa en la entropía como en los demás disolventes, lo que lleva a concluir que el disolvente es un factor que afecta los cambios de entropía de las moléculas, además de que, el efecto del disolvente en la entropía no está sujeto a sus características donadoras yceptoras (Tablas 3-6).

Tabla 3. Cambios de potencial reversible de reducción con la temperatura, entropía de transferencia electrónica y entalpía relativa para *o*-nitrobencílicos sin sustituyentes en Carbonato de propileno.

	Compuesto	$(-dE_{1/2}/dT) / \text{mV K}^{-1}$	$-\Delta S_{300\text{K}} / \text{cal K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	$-\Delta\Delta H \pm 0.11 / \text{kcal mol}^{-1}$
Carbonato de propileno	1	0.85	19.63 ± 0.12	-
	2	0.83	19.11 ± 0.16	-
	3	0.65	14.99 ± 0.56	0.00
	4	0.71	16.37 ± 0.27	-3.40
	5	0.70	16.14 ± 0.08	-0.59
	6	0.63	14.56 ± 0.07	-1.52
	7	0.56	12.88 ± 0.30	1.92
	8	0.61	14.09 ± 0.09	1.19
	9	0.64	14.75 ± 0.11	-1.75
	10	0.63	14.53 ± 0.13	-1.74

* $\Delta\Delta H$ se refiere al cambio de entalpía relativo a la entalpía de reducción del alcohol *o*-nitrobencílico.

Tabla 4. Cambios de potencial reversible de reducción con la temperatura, entropía de transferencia electrónica y entalpía relativa para *o*-nitrobencílicos sin sustituyentes en Benzonitrilo.

	Compuesto	$(-dE_{1/2}/dT) / \text{mV K}^{-1}$	$-\Delta S_{300\text{K}} / \text{cal K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	$-\Delta\Delta H / \text{kcal mol}^{-1}$
Benzonitrilo	1	0.81	18.67 ± 0.12	-
	2	0.85	19.62 ± 0.16	-
	3	0.81	18.69 ± 0.56	0.00
	4	0.78	18.05 ± 0.27	-4.09
	5	0.84	19.43 ± 0.08	-0.69
	6	0.74	17.17 ± 0.07	-1.94
	7	0.68	15.71 ± 0.30	1.74
	8	0.67	15.47 ± 0.09	0.59
	9	0.75	17.29 ± 0.11	-2.22
	10	0.78	18.02 ± 0.13	-1.68

* $\Delta\Delta H$ se refiere al cambio de entalpía relativo a la entalpía de reducción del alcohol *o*-nitrobencílico.

Tabla 5. Cambios de potencial reversible de reducción con la temperatura, entropía de transferencia electrónica y entalpía relativa para o-nitrobencílicos sin sustituyentes en Piridina.

	Compuesto	$(-dE_{1/2}/dT) / \text{mV K}^{-1}$	$-\Delta S_{300\text{K}} / \text{cal K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	$-\Delta\Delta H / \text{kcal mol}^{-1}$
Piridina	1	0.88	20.26 ± 0.17	-
	2	0.77	17.79 ± 0.13	-
	3	0.68	15.60 ± 0.41	0.00
	4	0.68	15.80 ± 0.42	-4.01
	5	0.63	14.55 ± 0.07	-1.27
	6	0.53	12.14 ± 0.07	-2.77
	7	0.63	14.45 ± 0.57	2.27
	8	0.60	13.93 ± 0.11	0.95
	9	0.60	13.87 ± 0.11	-2.29
	10	0.71	16.37 ± 0.08	-1.28

* $\Delta\Delta H$ se refiere al cambio de entalpía relativo a la entalpía de reducción del alcohol o-nitrobencílico.

Tabla 6. Cambios de potencial reversible de reducción con la temperatura, entropía de transferencia electrónica y entalpía relativa para o-nitrobencílicos sin sustituyentes en DMSO.

	Compuesto	$(-dE_{1/2}/dT) / \text{mV K}^{-1}$	$-\Delta S_{300\text{K}} / \text{cal K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	$-\Delta\Delta H / \text{kcal mol}^{-1}$
DMSO	1	0.79	18.29 ± 0.65	-
	2	0.76	17.53 ± 0.47	-
	3	0.60	13.75 ± 0.32	0.00
	4	0.59	13.63 ± 0.16	-4.11
	5	0.61	14.01 ± 0.01	-0.87
	6	0.50	11.53 ± 0.41	-2.34
	7	0.50	11.60 ± 0.14	2.05
	8	0.51	11.72 ± 0.33	0.96
	9	0.49	11.30 ± 0.32	-2.48
	10	0.54	12.45 ± 0.24	-1.91

* $\Delta\Delta H$ se refiere al cambio de entalpía relativo a la entalpía de reducción del alcohol o-nitrobencílico.

A continuación, se analizarán los resultados obtenidos para los compuestos que poseen un sustituyente en su estructura (Compuestos **4-10**).

A través del análisis de los datos experimentales obtenidos (Tablas 3-6) de esta serie de compuestos, se observa que, sin importar la naturaleza del sustituyente, los valores de entropía continúan siendo inferiores a los de nitrobenzono ($-\Delta S = 19.63 \pm 0.12$), lo anterior soporta el hecho de que la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular tiene un efecto en la entropía de las moléculas. Es relevante destacar que los valores de cambio de entropía de los compuestos sustituidos son estadísticamente similares al valor de entropía total del compuesto *orto* no sustituido (compuesto **3**). Esta última observación sugiere que la entropía total no se ve afectada por la presencia de algún sustituyente, independientemente de la naturaleza del mismo. Otra observación importante es que los compuestos cloro-sustituidos (**6**, **7** y **8**) muestran valores de entropía menores a los sustituidos con metilo.

Continuando con el análisis de los cambios de entropía, se evaluó el posible efecto del disolvente sobre estos valores. A partir de los datos obtenidos, se pueden destacar algunas observaciones importantes: en primer lugar, se observó que los cambios en la entropía (ΔS) de los compuestos metilo-sustituidos (Compuestos **4** y **5**) son muy similares estadísticamente a los del compuesto base (Compuesto **3**) en los cuatro disolventes. Estos resultados indican que la presencia del grupo metilo no tiene un efecto significativo en los cambios de entropía causados por el disolvente.

En segundo lugar, los compuestos clorados (**grupo III**) presentan valores de entropía más bajos en comparación con los compuestos metilados. Se propone que esto se debe a que el cloro es un átomo altamente electronegativo, por lo que puede actuar como aceptor de enlaces con el disolvente y favorecer la formación de un enlace intermolecular. Como resultado, se reduce el número de microestados posibles y se disminuye la entropía del sistema en relación con los compuestos del **grupo II**. Esta hipótesis parece estar respaldada por el hecho de que los valores de entropía más bajos se obtuvieron para el PC y el DMSO, que son los disolventes con mayor número de APH (PC: 18.3 y DMSO: 19.3). No se observó una tendencia clara entre las posiciones orto, meta y para del cloro con respecto al grupo nitro de los alcoholes *o*-nitrobenzénicos.

Finalmente, los compuestos del cuarto grupo (**IV**) son estructuralmente más complejos, lo que sugiere que su interacción con el disolvente es mayor. Por lo tanto, no se puede

establecer una tendencia clara entre los cuatro disolventes debido a las características intrínsecas del compuesto que no se limitan a su medida de ácido y base de Lewis.

En la sección correspondiente, se establecieron relaciones de energía libre para una serie de alcoholes *o*-nitrobencílicos en cada uno de los disolventes utilizados. Para evaluar los cambios de energía libre relativa ($\Delta\Delta H$) con respecto a los cambios de potencial (ΔE), se utilizó el alcohol *o*-nitrobencílico como molécula base. Luego, se obtuvieron las pendientes para cada disolvente y se compararon entre sí para medir la desviación de cada una de ellas respecto al valor de 1 (Tabla 7). Estos valores fueron contrastados contra aquellos reportados por Svaan y Parker en su estudio sobre la entropía en la formación de radicales en compuestos heteroaromáticos estructuralmente relacionados con el antraceno (pendiente = 0.907) [40]. En su artículo, estos autores explican que la desviación del valor de la pendiente a 1 se relaciona con procesos específicos de reestructuración interna.

Cabe destacar que los compuestos que no forman enlace de hidrógeno no fueron mostrados en la gráfica (Figura 9) ya que éstos, al no presentar esta interacción, no pueden considerarse relacionados a aquellos que sí lo forman. En conclusión, la ecuación 3 (página 16) es sólo válida cuando los compuestos a comparar son similares [40], en este caso, sólo aquellos que presentan IHB.

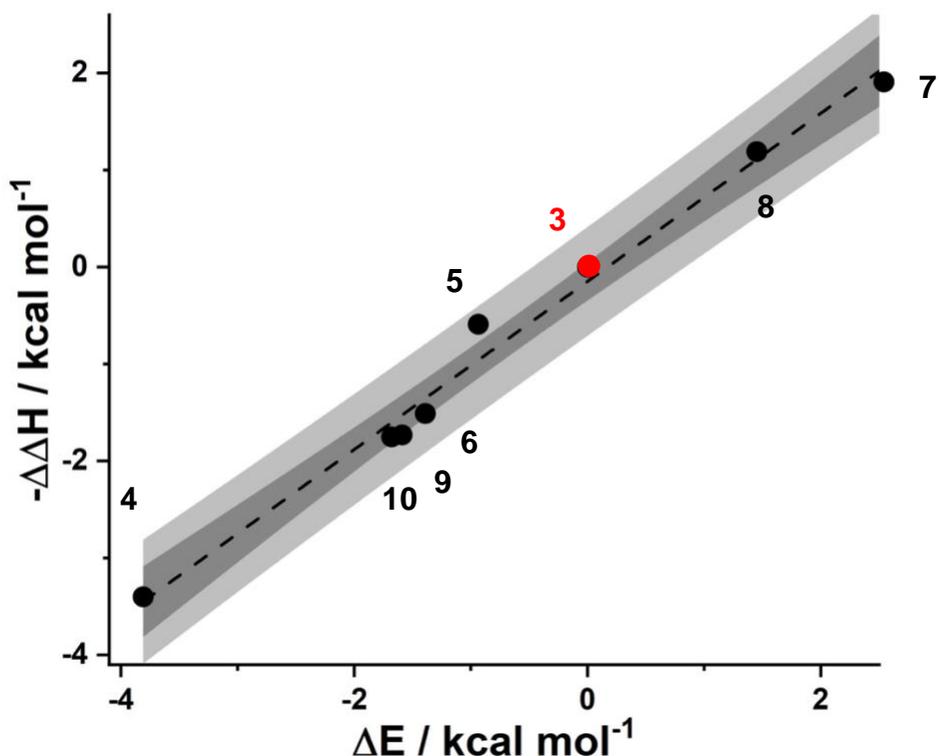


Figura 9. Correlación del potencial formal con los cambios de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$) para la reacción de reducción de compuestos derivados del alcohol *o*-nitrobencílico (•) (Compuestos **3–10**) en Carbonato de propileno donde se muestran la banda de predicción y de confianza al 95%.

$\Delta E = E_{1/2}(T) - E_{1/2}(T=300K)$, donde $E_{1/2}(T)$ y $E_{1/2}(T=300K)$ representan el potencial formal de reducción a T y $T=300K$, respectivamente.

Tabla 7. Valores de pendiente para la relación lineal de $-\Delta\Delta H$ con ΔE en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina y DMSO

CP	Benzonitrilo	Piridina	DMSO
0.866 ± 0.040	0.880 ± 0.065	0.967 ± 0.077	0.975 ± 0.060

A partir de estos resultados, se pueden extraer conclusiones importantes:

La desviación del valor de 1 en las pendientes se relaciona con procesos internos de la molécula [50], En este sentido, el carbonato de propileno es el disolvente que muestra la mayor desviación del valor de 1 en comparación con los otros tres disolventes. Sin embargo, al considerar los valores de los errores de las pendientes, se observa que el carbonato de propileno y el benzonitrilo son estadísticamente iguales. Por lo tanto, se

sugiere que tanto el CP como el benzonitrilo interactúan menos con la molécula y permiten observar con mayor claridad los procesos internos de la misma, como por ejemplo un IHB.

Además, se observa que estos disolventes poseen el menor número de aceptor y donador, lo que sugiere una relación entre las características intrínsecas del disolvente y la formación del enlace de hidrógeno intramolecular. Esta hipótesis se refuerza al observar que el DMSO y la piridina presentan los valores más altos de NA y ND, pero también muestran la menor desviación de su valor de pendiente con respecto al valor de 1.

Por otra parte, en trabajos previos realizados por Svaan y Parker [57] seguidos por Jaworski [58], Sasaki y col. [59], se ha analizado la influencia del disolvente en la termodinámica de transferencia electrónica. Según estos informes, se llega a la conclusión general de que las entropías de formación de los radicales iónicos no están cuantitativamente relacionadas con ninguna propiedad física o química específica de los disolventes. Sin embargo, en dichos experimentos, no se tuvieron en cuenta las interacciones microscópicas, como la formación de enlaces de hidrógeno intra o intermoleculares, ni fue el tema principal de su investigación.

Debido a esta consideración, un análisis detallado del efecto de la formación de enlaces de hidrógeno en los valores de $-\Delta S$ también debería tomar en cuenta la participación del disolvente durante el proceso de transferencia electrónica, como su capacidad de coordinación, así como sus propiedades aceptoras o dadoras. Entre los disolventes estudiados en este trabajo, se espera que la interacción entre el DMSO y los aniones radicales del o-nitrobencílico sea más intensa debido a la naturaleza coordinadora del DMSO. Por lo tanto, se propone que la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares en el DMSO supera el efecto intramolecular. Se presentará una comparación más detallada de las propiedades termodinámicas obtenidas en todos los disolventes en secciones posteriores.

Conclusiones

En este capítulo se estudió la respuesta electroquímica de alcoholes o-nitrobencílicos en un rango de temperaturas de 300 a 300 K. Se utilizaron diferentes disolventes como PC,

benzonitrilo, piridina y DMSO, con el fin de conocer su efecto en la electroquímica de los compuestos estudiados.

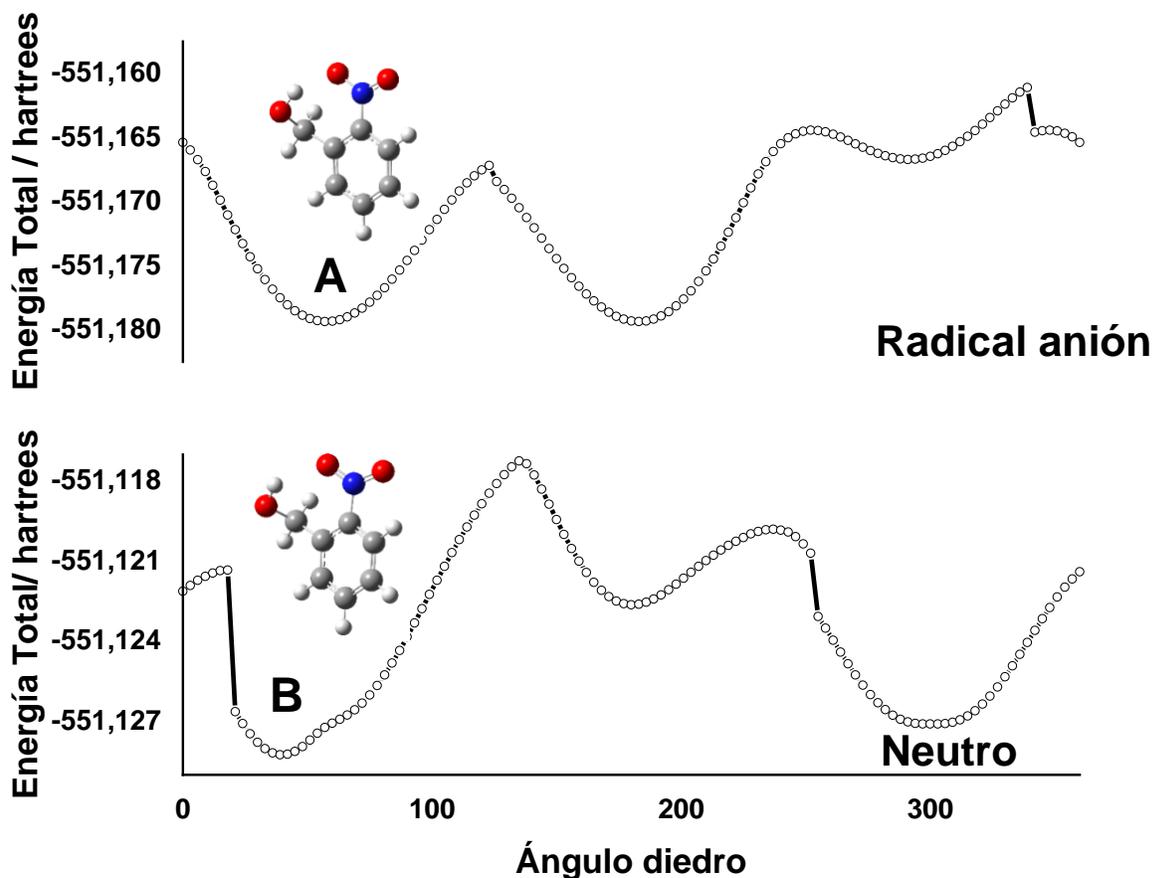
A partir de los resultados obtenidos, se determinaron parámetros termodinámicos, como los cambios de entropía de transferencia electrónica (ΔS) mediante la variación de dE/dT , así como la variación de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$).

Los resultados revelaron que los cambios de entropía que se ven afectados por la presencia de un IHB, resultaron en un decremento de la misma. Por otro lado, la presencia de un sustituyente -sin importar su naturaleza- no tiene un efecto significativo sobre ΔS .

Se obtuvo una correlación lineal entre $\Delta\Delta H$ y ΔE para la serie de alcoholes *o*-nitrobencílicos, dónde la desviación de la pendiente está relacionada con procesos intermoleculares que se asociaron a la presencia del IHB. Los resultados revelaron que, debido a las características donadoras yceptoras de los disolventes, en DMSO y piridina existe mayor interacción con los alcoholes, lo que impide observar con claridad el IHB. *De esta manera, el carbonato de propileno y el benzonitrilo, debido a sus valores de ND y NA menores, son presuntamente medios más adecuados para observar la formación del enlace de hidrógeno intramolecular.*

CAPITULO 3. CÁLCULOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

Se llevaron a cabo cálculos de estructura electrónica empleando el modelo DFT. Se realizó un análisis conformacional considerando cambios en el ángulo diedro O(7)-C(7)-C(1)-C(2) (Esquema 6) para los compuestos **3-10** en fase gas cada tres grados. A partir del análisis conformacional fue posible obtener gráficas de energía total en hartrees, lo cual reveló que tres estados de mínima energía son posibles: dos configuraciones equivalentes donde el átomo H se localiza en una posición favorable para la formación del IHB (hb) y una configuración “anti” (nhb), donde el átomo H no está alineado para la formación del IHB (Esquema 9).



Esquema 9. Gráfico de energía total considerando cambios en el ángulo diedro O(7)-C(7)-C(1)-C(2) y conformaciones de mínima energía (hb) para el alcohol o-nitrobencílico en la forma neutra (B) y en radical anión (A).

Se estudiaron los cambios en la distribución de carga electrónica al formarse un enlace de hidrógeno intramolecular (IHB) a partir de las diferencias de las cargas atómicas de Hirshfeld utilizando conformaciones de energía mínima favorables (hb) y no favorables (nhb) para la formación de enlaces de hidrógeno (Tabla S1). El análisis se centró en los átomos involucrados en la formación del IHB tanto en su forma neutra como en su forma radical anión: N, O (del grupo nitro), O y H (del grupo hidroxilo) (Tabla S1). Los cambios

más notables [$\Delta(\text{hb-nhb})$] se observan en los radicales aniones, especialmente en aquellos con un sustituyente en la posición orto, que son más de dos órdenes de magnitud más bajos que los otros isómeros. Es importante destacar que los valores más altos de $-\Delta$ se encuentran en la carga atómica de Hirshfeld del átomo N [ver cargas de Hirshfeld de N para los compuestos **4** (radical anión) vs. **5** (radical anión), y compuestos **6** (radical anión) vs. **7** (radical anión) y **8** (radical anión)]. Al analizar la naturaleza del sustituyente, se observa que el valor de $-\Delta$ para el compuesto con cloro (**6**) es al menos dos veces mayor que el calculado para el derivado de *o*-metilo (**4**). Esta observación podría estar relacionada con el comportamiento electroquímico observado para el compuesto **6**, posiblemente debido a interacciones estéricas repulsivas. Por otro lado, la carga del átomo O (del grupo nitro) es menor en la conformación hb en los derivados de *o*-nitrobenzilo **4** y **6** en comparación con la conformación nhb, lo que resulta en un valor más alto de $-\Delta$ para el grupo *o*-metilo en comparación con sus isómeros.

Una vez obtenidos los valores de energía total para los estados donde el enlace de hidrógeno es posible (hb), se realizaron cálculos de energía tomando en cuenta la presencia del disolvente empleando el modelo de Cramer y Truhlar de solvatación el cual describe al disolvente como un medio dieléctrico continuo que interacciona con la molécula del soluto tanto en el estado neutro como en su forma aniónica [46].

A partir de la diferencia entre la energía para la molécula neutra y el radical anión (Ecuación 12) se obtuvieron los valores de afinidad electrónica para cada uno de los alcoholes *o*-nitrobenzílicos en los diferentes disolventes, dichos valores se encuentran reportados en la Tabla 8.

$$AE = E_N - E_{RA} \quad (12)$$

Tabla 8. Afinidad electrónica (AE) en kcal mol⁻¹ para la serie de alcoholes *o*-nitrobenzílicos sustituidos en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina y DMSO.

	CP	Benzonitrilo	Piridina	DMSO
1	71.04	69.74	67.77	70.75
2	69.65	68.29	66.25	69.35
3	74.71	73.55	71.81	74.48
4	70.87	67.77	67.77	70.61

5	73.15	71.96	70.17	72.89
6	74.88	73.54	71.66	74.59
7	77.90	76.85	75.28	77.69
8	76.84	75.81	74.24	76.62
9	71.50	70.59	68.97	71.84
10	73.02	71.85	70.10	72.78

Basado en el ciclo termodinámico de Born-Haber se ha encontrado que existe una correlación entre la afinidad electrónica (AE) y el potencial estándar de reducción (E°). Incluso, Dennis H. Evans, en un estudio sobre calconas sustituidas, reporta un coeficiente de correlación lineal entre E° y EA de 0.969, además de que la misma tendencia sucede en nitrocompuestos [60].

En este estudio se realizó una correlación lineal entre las afinidades electrónicas calculadas (AE) y los cambios de potencial (E°) para cada una de las moléculas en los diferentes disolventes empleados. Los valores de correlación r^2 se encuentran reportados en la *Tabla 9* para cada uno de los disolventes, lo que indica que existe una relación entre las afinidades electrónicas y los valores E° obtenidos experimentalmente.

Tabla 9. Valores de correlación lineal (r^2) entre E° con AE en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina y DMSO para una serie de alcoholes o-nitrobencílicos

CP	Benzonitrilo	Piridina	DMSO
0.8732	0.9185	0.8936	0.8819

Dada la relación que existe entre E° y AE es posible relacionar AE con los cambios de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$). Tal como se muestra en la Figura 10 para carbonato de propileno.

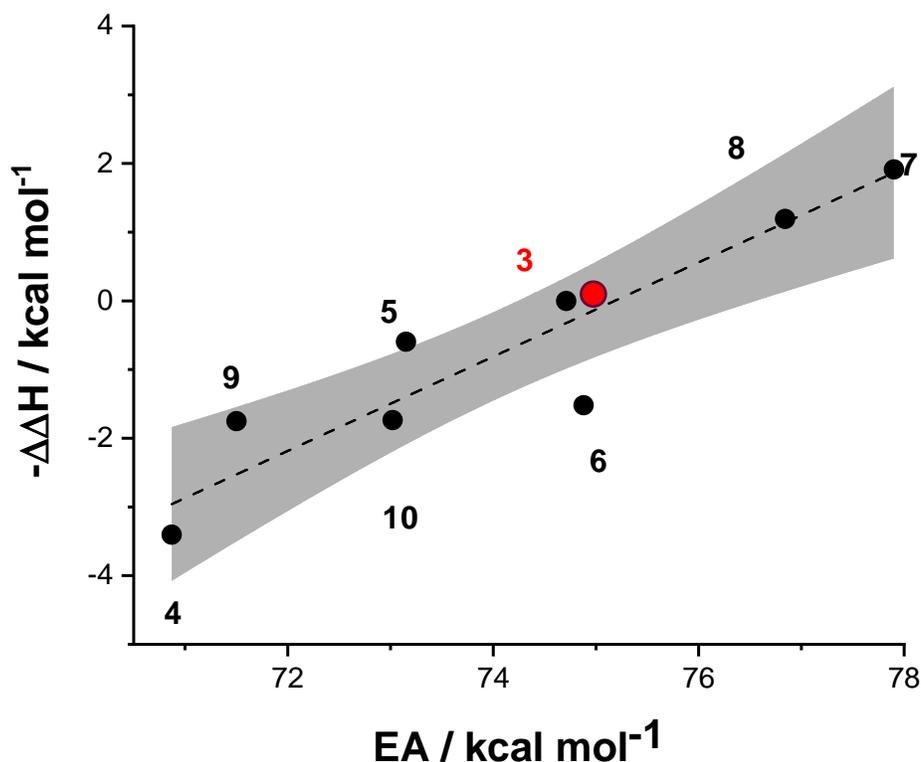


Figura 10. Cambios de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$) con afinidad electrónica (AE) en carbonato de propileno con bandas de confianza del 95%.

Se realizó la regresión lineal entre los cambios de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$) con las afinidades electrónicas (AE) calculadas para los compuestos **3-8** en los diferentes disolventes. A partir de esta información se calcularon los valores de pendiente que se encuentran en la siguiente tabla (Tabla 10):

Tabla 10. Valores de pendiente de correlación lineal entre $\Delta\Delta H$ con AE en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina y DMSO para una serie de alcoholes o-nitrobencílicos.

CP	Benzonitrilo	Piridina	DMSO
0.6492 ± 0.11	0.5927 ± 0.09	0.7228 ± 0.14	0.7698 ± 0.14

Los resultados confirman la relación existente entre las afinidades electrónicas y los valores E° obtenidos experimentalmente. Estos valores son consistentes con las pendientes obtenidas en la relación lineal entre los cambios de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$) y los cambios de potencial (ΔE), cuyas tendencias se presentan en la *Tabla 7* y que han sido discutidos anteriormente. La correlación lineal encontrada soporta lo propuesto por

Parker [50] y sugiere que los cambios de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$) describen de manera más precisa las propiedades moleculares específicas de los alcoholes *o*-nitrobencílicos, en contraste con los cambios de entropía (ΔS). Además, se destaca el papel del IHB en el proceso de transferencia electrónica.

Conclusiones

En este estudio, se llevaron a cabo cálculos de estructura electrónica utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad para analizar un grupo de alcoholes *o*-nitrobencílicos. A partir de estos cálculos, se identificaron tres conformaciones de mínima energía, dos de las cuales permiten la formación de un enlace de hidrógeno, mientras que la tercera no lo permite. Se investigaron las distribuciones de carga de Hirshfeld para los átomos involucrados en la formación del enlace de hidrógeno intramolecular, revelando que los cambios más significativos en la carga se producen en los radicales aniones, especialmente en los átomos de nitrógeno.

Además, se tuvo en cuenta el efecto del disolvente utilizando el modelo propuesto por Marenich, Cramer y Truhlar. Se calcularon las afinidades electrónicas para este grupo de moléculas y se estableció una correlación entre las afinidades calculadas y los cambios de entalpía relativa, lo que respalda los resultados experimentales obtenidos en capítulos anteriores. Se observó que el carbonato de propileno (PC) muestra con mayor claridad los procesos intramoleculares asociados con la formación del enlace de hidrógeno intramolecular.

CONCLUSIONES GENERALES

Se estudió el proceso de formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares empleando radicales aniones generados por vía electroquímica a partir de nitrocompuestos sustituidos. Se analizó el impacto de estos enlaces en las propiedades termodinámicas de las moléculas estudiadas. La técnica utilizada para generar los radicales aniones fue la voltamperometría cíclica, realizándose los experimentos a diferentes temperaturas. Se observó que a medida que la temperatura aumentaba, el potencial formal de reducción se desplazaba hacia valores más negativos.

Los resultados demostraron que los compuestos capaces de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares presentaban potenciales de reducción menos negativos en comparación con aquellos que no los formaban. Esta respuesta fue independiente del disolvente utilizado en el estudio. Además, se confirmó el efecto electroattractor y electrodonador del sustituyente sobre los potenciales formales.

A partir de los resultados obtenidos mediante voltamperometría cíclica, se estableció una correlación entre las variaciones en el potencial de reducción y los cambios de temperatura, donde la pendiente se relacionó con los valores de entropía de transferencia electrónica. Se encontró que los compuestos capaces de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares exhibían valores de entropía menores en comparación con aquellos que no los formaban.

Estos estudios se llevaron a cabo en diferentes disolventes, donde el efecto del enlace de hidrógeno intramolecular fue consistente. Sin embargo, no se encontró una relación entre los resultados y las propiedades intrínsecas de los disolventes. Se obtuvieron relaciones de energía libre para las moléculas que formaban enlaces de hidrógeno intramoleculares, relacionando los cambios de entalpía relativa con los potenciales de reducción. La pendiente obtenida en esta correlación mostró desviaciones respecto al valor de 1, que se atribuyen a procesos intermoleculares relacionados con el enlace de hidrógeno. Se observó que el disolvente que permitía una mejor observación de este fenómeno fue el carbonato de propileno (CP).

Para complementar los resultados experimentales, se realizaron cálculos de estructura electrónica utilizando DFT y considerando la participación del disolvente. Se determinaron las conformaciones de mínima energía teniendo en cuenta los cambios en el ángulo diedro. Los resultados revelaron tres mínimos, dos de los cuales correspondían

a las posiciones donde era posible la formación del enlace de hidrógeno, mientras que el tercero correspondía al "anti-enlace", una conformación donde era menos probable la formación del enlace intramolecular. Se calcularon los valores de afinidad electrónica, que se relacionaron con los cambios de entalpía relativa y se compararon con valores experimentales.

Además, se calcularon los cambios en las cargas atómicas de Hirshfeld tanto en la forma neutra como en la forma de radical anión. Se observaron los cambios más notables en los radicales aniones, especialmente en aquellos con un sustituyente en la posición orto.

Los resultados obtenidos en este estudio proporcionan una perspectiva valiosa para el diseño y desarrollo de compuestos con propiedades mejoradas, especialmente considerando la actividad biológica de los nitrocompuestos y su relación con su estabilidad. Estos hallazgos abren nuevas posibilidades y aplicaciones en campos como la química medicinal y el reconocimiento molecular, allanando el camino hacia el desarrollo de compuestos más eficaces y con potencial terapéutico.

ANEXOS

Voltamperogramas cíclicos a 300 K normalizados (i/i_{\max}) para los compuestos 1-10 en benzonitrilo, piridina y DMSO.

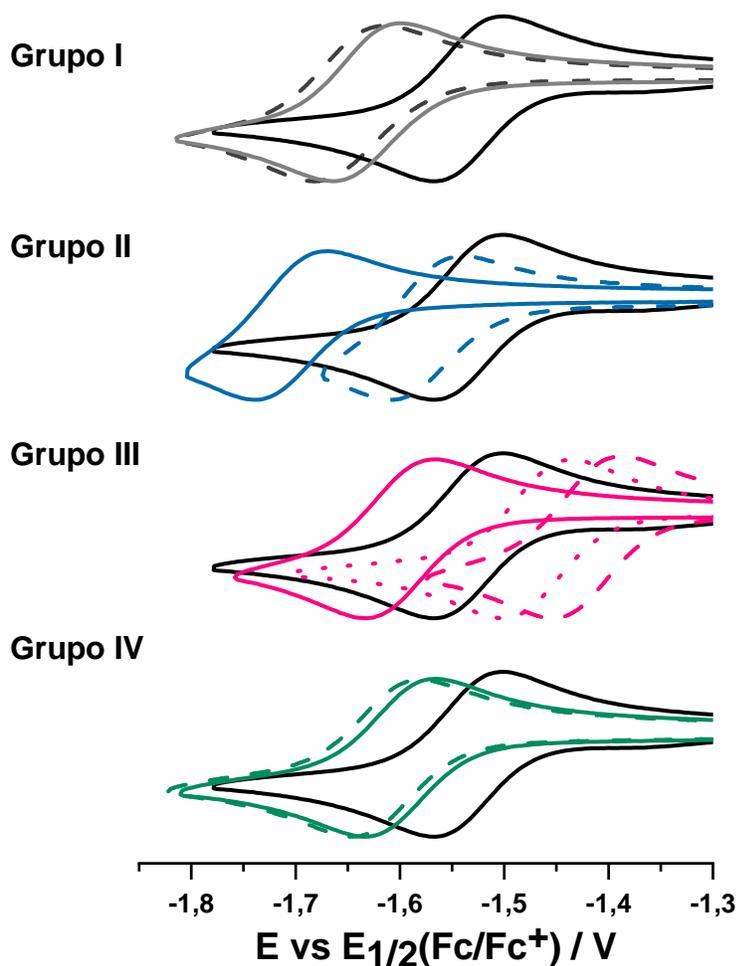


Figura S1. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{\max}) para disoluciones 0.001 mol L^{-1} de alcohol *o*-nitrobencílico (3,) con (**Grupo I**) nitrobenceno (1,), alcohol *p*-nitrobencílico (---) (**Grupo II**) alcohol 3-metil-2-nitrobencílico (4,), alcohol 5-metil-2-nitrobencílico (5, - - -), (**Grupo III**) alcohol 3-cloro-2-nitrobencílico (6,), alcohol 4-cloro-2-nitrobencílico (7, - - -), alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (8, ...), (**Grupo IV**) alcohol 4,5-dimetoxi-2-nitrobencílico (9,), 1-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il) etanol (10, - - -) en benzonitrilo/ 0.15 mol L^{-1} $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, $n=0.1 \text{ Vs}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE= \text{GC}$ (0.0072 cm^2).

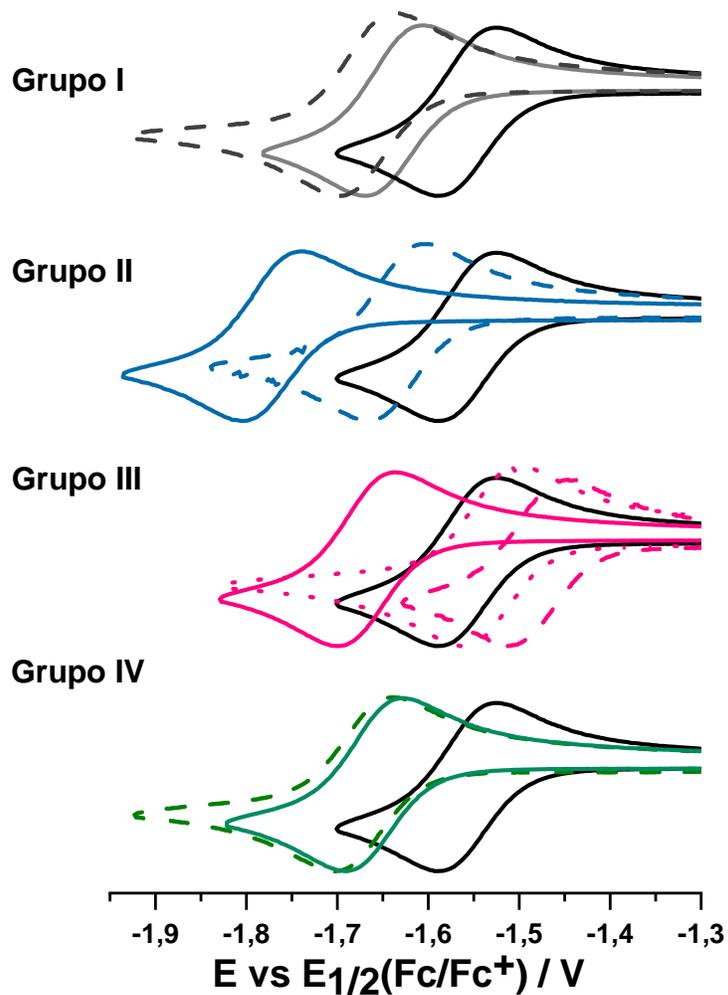


Figura S2. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{max}) para disoluciones 0.001 molL^{-1} de alcohol *o*-nitrobencílico (3, ___) con (**Grupo I**) nitrobenceno (1, ___), alcohol *p*-nitrobencílico (---) (**Grupo II**) alcohol 3-metil-2-nitrobencílico (4, ___), alcohol 5-metil-2-nitrobencílico (5, ---), (**Grupo III**) alcohol 3-cloro-2-nitrobencílico (6, ___), alcohol 4-cloro-2-nitrobencílico (7, ---), alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (8, ...), (**Grupo IV**) alcohol 4,5-dimetoxi-2-nitrobencílico (9, ___), 1-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il) etanol (10, ---) en piridina/ 0.15 mol L^{-1} $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, $n=0.1 \text{ Vs}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE= \text{GC}$ (0.0072 cm^2).

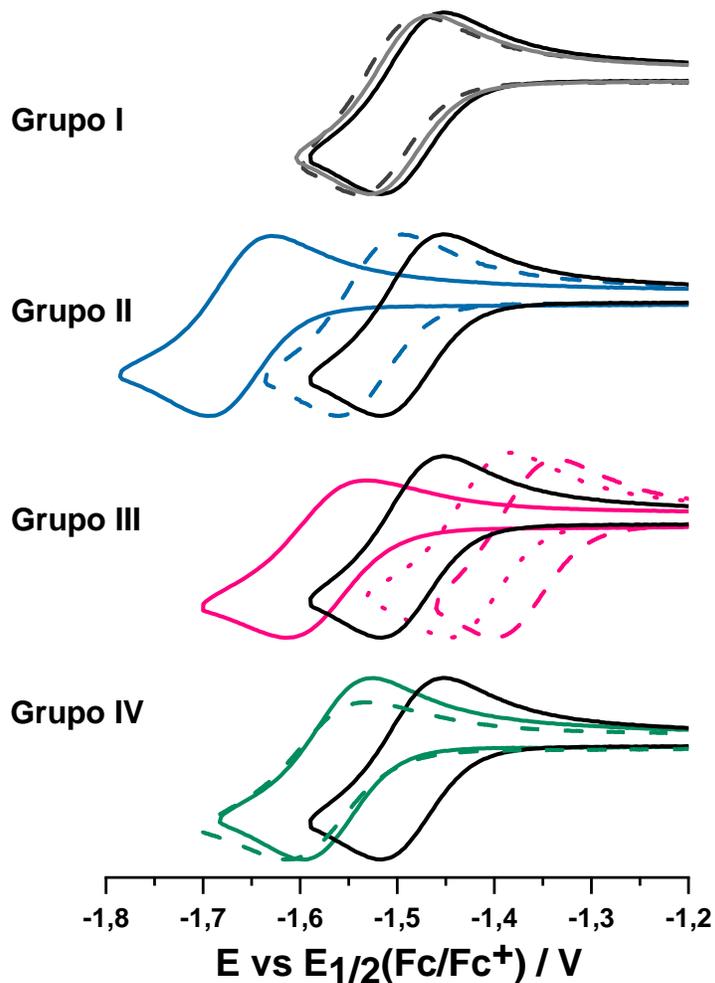


Figura S3. Voltamperogramas cíclicos normalizados (i/i_{max}) para disoluciones 0.001 mol L^{-1} de alcohol *o*-nitrobencílico (3, ___) con (**Grupo I**) nitrobenceno (1, ___), alcohol *p*-nitrobencílico (---) (**Grupo II**) alcohol 3-metil-2-nitrobencílico (4, ___), alcohol 5-metil-2-nitrobencílico (5, ---), (**Grupo III**) alcohol 3-cloro-2-nitrobencílico (6, ___), alcohol 4-cloro-2-nitrobencílico (7, ---), alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (8, ...), (**Grupo IV**) alcohol 4,5-dimetoxi-2-nitrobencílico (9, ___), 1-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il) etanol (10, -) en DMSO/ 0.15 mol L^{-1} $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, $n=0.1 \text{ Vs}^{-1}$, $T=300 \text{ K}$, $WE= \text{GC}$ (0.0072 cm^2).

Gráfico de cambios de entalpía relativa con cambios de potencial para los compuestos 1-10 en PC, benzonitrilo, piridina y DMSO.

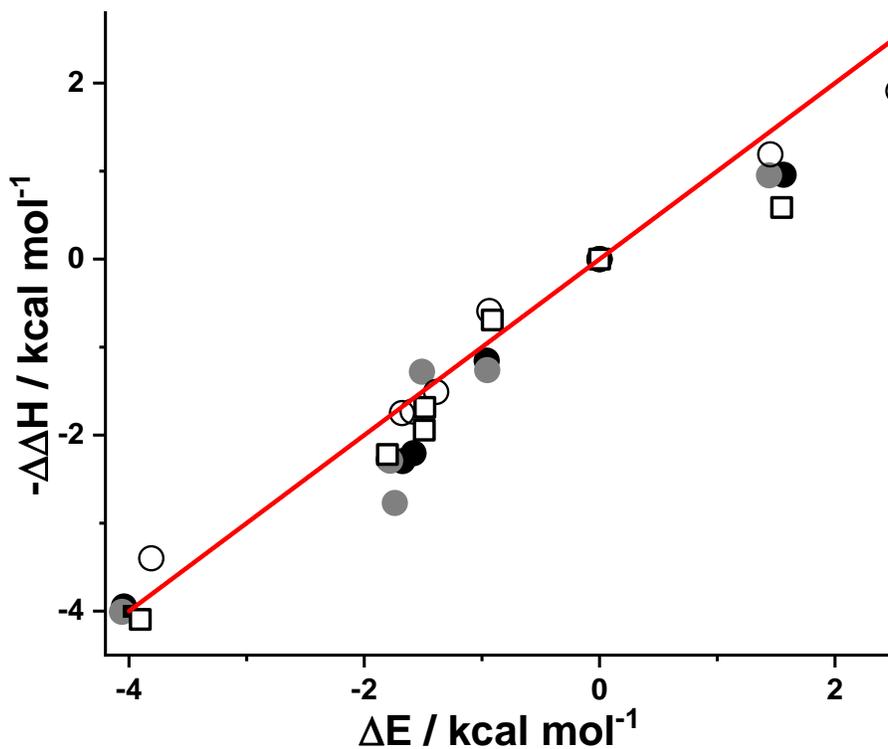


Figura S4. Correlación del potencial formal con los cambios de entalpía relativa ($\Delta\Delta H$) para la reacción de reducción de compuestos derivados del alcohol *o*-nitrobencílico (Compuestos **3–7**) en carbonato de propileno, benzonitrilo, piridina y DMSO donde la línea roja representa la pendiente igual a 1.

Datos obtenidos a partir de cálculos de estructura electrónica utilizando DFT.

Tabla S1. Cambios en las cargas atómicas de Hirshfeld en fase gas debido a la formación del IHB para las especies neutras y radicales aniones para los compuestos 3-8. Los datos se muestran para las conformaciones nhb y hb de la formación de IHB.

	3 (Neutro)			3 (Radical Anión)		
	nhb	hb	Δ (hb - nhb)	nhb	hb	Δ (hb - nhb)
N	0.2516	0.2552	0.0036	0.1186	0.1203	0.0017
O (N)	-0.2127	-0.1923	0.0204	-0.3858	-0.3569	0.0289
H (OH)	0.1656	0.1355	-0.0300	0.1389	0.0958	-0.0431
O (OH)	-0.2348	-0.2595	-0.0247	-0.2727	-0.3106	-0.0379
	4 (Neutro)			4 (Radical Anión)		
	nhb	hb	Δ (hb - nhb)	nhb	hb	Δ (hb - nhb)
N	0.2543	0.2569	0.0026	0.1123	0.0965	-0.0158
O (N)	-0.1981	-0.1955	0.0026	-0.3935	-0.4028	-0.0093
H (OH)	0.1640	0.1364	-0.0276	0.1401	0.0921	-0.0480
O (OH)	-0.2354	-0.2589	-0.0235	-0.2708	-0.3114	-0.0406
	5 (Neutro)			5 (Radical Anión)		
	nhb	hb	Δ (hb - nhb)	nhb	hb	Δ (hb - nhb)
N	0.2502	0.2538	0.0035	0.1170	0.1187	0.0017
O (N)	-0.2166	-0.1954	0.0212	-0.3888	-0.3588	0.0301
H (OH)	0.1649	0.1346	-0.0303	0.1386	0.0953	-0.0433
O (OH)	-0.2356	-0.2607	-0.0250	-0.2729	-0.3110	-0.0381
	6 (Neutro)			6 (Radical Anión)		
	nhb	hb	Δ (hb - nhb)	nhb	hb	Δ (hb - nhb)
N	0.2520	0.2546	0.0026	0.1127	0.0815	-0.0312
O (N)	-0.2030	-0.1929	0.0101	-0.3917	-0.3929	-0.0011
H (OH)	0.1677	0.1397	-0.0280	0.1411	0.0939	-0.0472
O (OH)	-0.2314	-0.2546	-0.0232	-0.2692	-0.3057	-0.0366
	7 (Neutro)			7 (Radical Anión)		
	nhb	hb	Δ (hb - nhb)	nhb	hb	Δ (hb - nhb)
N	0.2534	0.2569	0.0035	0.1244	0.1249	0.0005
O (N)	-0.2060	-0.1878	0.0182	-0.3762	-0.3502	0.0260
H (OH)	0.1672	0.1371	-0.0301	0.1413	0.0982	-0.0431
O (OH)	-0.2335	-0.2575	-0.0240	-0.2690	-0.3067	-0.0377
	8 (Neutro)			8 (Radical Anión)		
	nhb	hb	Δ (hb - nhb)	nhb	hb	Δ (hb - nhb)
N	0.2518	0.2553	0.0035	0.1226	0.1235	0.0009
O (N)	-0.2105	-0.1906	0.0199	-0.3791	-0.3517	0.0274
H (OH)	0.1679	0.1373	-0.0305	0.1425	0.0979	-0.0446
O (OH)	-0.2319	-0.2562	-0.0243	-0.2672	-0.3062	-0.0390

Tabla S2. Energía Total calculada para las especies neutras (N) y Radical Anión (RA) de los compuestos 3-10 en una conformación favorable para la formación del IHB considerando el efecto del disolvente con el modelo de Marenich, Cramer y Truhlar.

Los compuestos 1 y 2 también son presentados para comparar los resultados

Compuesto	DMSO		Benzonitrilo		Piridina		Carbonato de propileno	
	Energía total calculada / eV		Energía total calculada / eV		Energía total calculada / eV		Energía total calculada / eV	
	E(N)	E(RA)	E(N)	E(RA)	E(N)	E(RA)	E(N)	E(RA)
1	-436.63	-436.75	-436.64	-436.75	-436.63	-436.74	-436.63	-436.74
2	-551.14	-551.25	-551.15	-551.26	-551.14	-551.25	-551.14	-551.25
3	-551.14	-551.26	-551.15	-551.26	-551.14	-551.25	-551.14	-551.26
4	-590.44	-590.55	-551.15	-551.26	-590.44	-590.55	-590.44	-590.55
5	-590.44	-590.56	-590.45	-590.56	-590.44	-590.56	-590.44	-590.56
6	-1010.74	-1010.86	-1010.75	-1010.86	-1010.74	-1010.85	-1010.74	-1010.86
7	-1010.75	-1010.87	-1010.75	-1010.88	-1010.75	-1010.87	-1010.75	-1010.87
8	-1010.75	-1010.87	-1010.76	-1010.88	-1010.75	-1010.87	-1010.75	-1010.87
9	-780.13	-780.25	-780.14	-780.25	-780.13	-780.24	-780.13	-780.24
10	-739.64	-739.75	-739.64	-739.76	-739.64	-739.75	-739.63	-739.75

BIBLIOGRAFÍA

- [1] P. I. Nagy, "Competing Intramolecular vs. Intermolecular Hydrogen Bonds in Solution", *Int. J. Mol. Sci*, vol. 15, p. 15, 2011.
- [2] D. Herschlag y M. M. Pinney, "Hydrogen Bonds: Simple after All?", *Biochemistry*, vol. 57, núm. 24, pp. 3338–3352, jun. 2018.
- [3] J. E. Woods, Y. Ge, y D. K. Smith, "Electrochemically Controlled Hydrogen Bonding. Electrolyte Effects in an Oxidation-Based Arylurea-Amide System".
- [4] M. Gómez, F. J. González, y I. González, "Effect of Host and Guest Structures on Hydrogen Bonding Association: Influence on Stoichiometry and Equilibrium Constants", *J Electrochem Soc*, vol. 150, núm. 11, p. E527, sep. 2003.
- [5] C. Laurence, S. Mansour, D. Vuluga, A. Planchat, y J. Legros, "Hydrogen-Bond Acceptance of Solvents: A ^{19}F Solvatomagnetic β 1Database to Replace Solvatochromic and Solvatovibrational Scales", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 86, núm. 5, pp. 4143–4158, mar. 2021.
- [6] Y. Z. Zheng *et al.*, "Solvent effects on the intramolecular hydrogen-bond and anti-oxidative properties of apigenin: A DFT approach", *Dyes and Pigments*, vol. 141, pp. 179–187, jun. 2017.
- [7] N. Gupta y H. Linschitz, "Hydrogen-Bonding and Protonation Effects in Electrochemistry of Quinones in Aprotic Solvents", *J Am Chem Soc*, vol. 119, núm. 27, pp. 6384–6391, jul. 1997.
- [8] W. F. Baitinger, P. von R. Schleyer, T. S. S. R. Murty, y L. Robinson, "Nitro groups as proton acceptors in hydrogen bonding", *Tetrahedron*, vol. 20, núm. 7, pp. 1635–1647, ene. 1964.
- [9] S. G. Zlotin, A. M. Churakov, O. A. Luk'Yanov, N. N. Makhova, A. Y. Sukhorukov, y V. A. Tartakovsky, "Novel approaches to pharmacology-oriented and energy rich organic nitrogen-oxygen systems", *Mendeleev Communications*, vol. 25, núm. 6, pp. 399–409, nov. 2015.
- [10] J. A. Xavier *et al.*, "Unveiling the relevance of the redox character of nitroaromatic and nitroheteroaromatic compounds as potential medicines", *Curr Opin Electrochem*, vol. 29, oct. 2021.

- [11] J. Pedron *et al.*, “Novel 8-nitroquinolin-2(1H)-ones as NTR-bioactivated antikinoplastid molecules: Synthesis, electrochemical and SAR study”, *Eur J Med Chem*, vol. 155, pp. 135–152, jul. 2018.
- [12] G. Caron, J. Kihlberg, y G. Ermondi, “Intramolecular hydrogen bonding: An opportunity for improved design in medicinal chemistry”, 2019.
- [13] U. Mayer, V. Gutmann, y W. Gerger, “The Acceptor Number-A Quantitative Empirical Parameter for the Electrophilic Properties of Solvents”, *Monatshefte für Chemie*, vol. 106, pp. 1235–1257, 1975.
- [14] F. S. Parker, “Hydrogen Bonding”, *Applications of Infrared Spectroscopy in Biochemistry, Biology, and Medicine*, pp. 84–99, 1971.
- [15] K. Szalewicz, “Hydrogen Bond”, *Encyclopedia of Physical Science and Technology*, pp. 505–538, 2003.
- [16] I. Alkorta, I. Rozas, y J. Elguero, “Non-conventional hydrogen bonds”, *Chem Soc Rev*, vol. 27, núm. 2, pp. 163–170, ene. 1998.
- [17] B. Kuhn, P. Mohr, y M. Stahl, “Intramolecular Hydrogen Bonding in Medicinal Chemistry”, *J. Med. Chem*, vol. 53, p. 2601, 2010.
- [18] V. Amendola, L. Fabbrizzi, y L. Mosca, “Anion recognition by hydrogen bonding: urea-based receptors”, *Chem Soc Rev*, vol. 39, núm. 10, pp. 3889–3915, sep. 2010.
- [19] K.-S. Ju y R. E. Parales, “Nitroaromatic Compounds, from Synthesis to Biodegradation”, *Microbiol Mol Biol Rev*, vol. 74, núm. 2, p. 250, jun. 2010.
- [20] B. J. Jordan *et al.*, “Redox-modulated recognition of tetrazines using thioureas”, *Org Lett*, vol. 9, núm. 15, pp. 2835–2838, jul. 2007.
- [21] L. Xu, L. Zhu, S. Wu, X. Chen, y Q. Teng, “Hydrogen-bonded assembly and binding affinity of the multi-point acceptor and isophthalic acid”, *Central European Journal of Chemistry*, vol. 4, núm. 4, pp. 732–742, dic. 2006.
- [22] O. Exner y T. M. Krygowski, “The nitro group as substituent”, *Chem Soc Rev*, vol. 25, núm. 1, pp. 71–75, ene. 1996.
- [23] T. M. Krygowski, B. T. Stepien´ department, y S. Stepien´, “Sigma-and Pi-Electron Delocalization: Focus on Substituent Effects”, 2005.

- [24] B. J. Jordan *et al.*, “Redox-modulated recognition of tetrazines using thioureas.”, *Org Lett*, vol. 9, núm. 15, pp. 2835–2838, jun. 2007.
- [25] H.-C. Cheng, K. Yuan Chiu, Y.-J. Tu, T.-F. Yang, y Y. Oliver Su, “Electrochemically Controlled Multiple Hydrogen Bonding between Triarylaminines and Imidazoles”, *J. Am. Chem. Soc*, vol. 107, núm. 2, p. 2021, 1985.
- [26] U. Mayer, V. Gutmann, y W. Gerger, “The Acceptor Number-A Quantitative Empirical Parameter for the Electrophilic Properties of Solvents”, *Monatshefte für Chemie*, vol. 106, pp. 1235–1257, 1975.
- [27] N. G. Tsierkezos, “Investigation of the Electrochemical Reduction of Benzophenone in Aprotic Solvents Using the Method of Cyclic Voltammetry”, *J Solution Chem*, vol. 36, pp. 1301–1310, 2007.
- [28] V. Gutmann, “Solvent effects on the reactivities of organometallic compounds”, *Coord Chem Rev*, vol. 18, núm. 2, pp. 225–255, feb. 1976.
- [29] M. H. Abraham, P. P. Duce, D. V. Prior, D. G. Barratt, J. J. Morris, y P. J. Taylor, “Hydrogen bonding. Part 9. Solute proton donor and proton acceptor scales for use in drug design”, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, núm. 10, pp. 1355–1375, ene. 1989.
- [30] M. J. Kamlet y R. W. Taft, “The Solvatochromic Comparison Method. I. The β -Scale Of Solvent Hydrogen-Bond Acceptor (HBA) Basicities”, *J Am Chem Soc*, vol. 98, núm. 2, pp. 377–383, ene. 1976.
- [31] D. C. Leggett, “H-bond acidity of solvents: II. Transformation of the Snyder chi proton donor scale to the Taft-Kamlet alpha scale”, *J Solution Chem*, vol. 23, núm. 6, pp. 697–701, jun. 1994.
- [32] K. Izutsu, “Electrochemistry in Nonaqueous Solutions”, *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*, feb. 2002.
- [33] A. A. Armstrong y L. M. Amzel, “Role of Entropy in Increased Rates of Intramolecular Reactions”, *J Am Chem Soc*, vol. 125, núm. 47, pp. 14596–14602, nov. 2003.
- [34] G. Kieslich *et al.*, “Hydrogen Bonding versus Entropy: Revealing the Underlying Thermodynamics of the Hybrid Organic-Inorganic Perovskite [CH₃NH₃]PbBr₃”, *Chemistry of Materials*, vol. 30, núm. 24, pp. 8782–8788, dic. 2018.

- [35] J. Abraham Solvation, S. Sinha, C. Yang, E. Wu, y W. E. Acree, “Abraham Solvation Parameter Model: Examination of Possible Intramolecular Hydrogen-Bonding Using Calculated Solute Descriptors”, *Liquids 2022, Vol. 2, Pages 131-146*, vol. 2, núm. 3, pp. 131–146, jul. 2022.
- [36] S., Matthew, “Lecture 6: Entropy”, *Statistical Mechanics*, Harvard university, Spring 2019.
- [37] N. Gupta y H. Linschitz, “Hydrogen-Bonding and Protonation Effects in Electrochemistry of Quinones in Aprotic Solvents”, *Journal of American Chemical Society*, 1997.
- [38] F. J. González, C. Frontana, M. Gómez, y I. González, “General Aspects of Redox Chemistry”, *Encyclopedia of Physical Organic Chemistry, 5 Volume Set*, pp. 1–19, nov. 2016.
- [39] P. Gründler, A. Kirbs, y L. Dunsch, “Modern thermoelectrochemistry”, *ChemPhysChem*, vol. 10, núm. 11, pp. 1722–1746, ago. 2009.
- [40] M. Svaan y D. V. Parker, “Temperature Effects on Electrode Processes. II. The Entropy of Formation of Ion Radicals of Heteroaromatic Compounds”, *Acta Chem Scand*, vol. 36, pp. 351–355, 1982.
- [41] S. Kurth, M. A. L. Marques, y E. K. U. Gross, “Density-Functional Theory”, *Encyclopedia of Condensed Matter Physics*, pp. 395–402, ene. 2005.
- [42] K. I. Ramachandran, G. Deepa, y K. Namboori, “Computational chemistry and molecular modeling: Principles and applications”, *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*, pp. 1–397, 2008.
- [43] R. O. Jones, “Density functional theory: Its origins, rise to prominence, and future”, *Rev Mod Phys*, vol. 87, núm. 3, p. 897, ago. 2015.
- [44] W. Kohn, A. D. Becke, y R. G. Parr, “Density Functional Theory of Electronic Structure”, *Journal of Physical Chemistry*, vol. 100, núm. 31, pp. 12974–12980, ago. 1996.
- [45] G. Armendáriz-Vidales, E. Martínez-González, H. J. Cuevas-Fernández, D. O. Fernández-Campos, R. C. Burgos-Castillo, y C. Frontana, “The stabilizing role of intramolecular hydrogen bonding in disubstituted hydroxy-quinones”, *Electrochim Acta*, vol. 110, pp. 628–633, 2013.

- [46] A. V Marenich, C. J. Cramer, y D. G. Truhlar, "Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions".
- [47] E. Brillas, G. Farnia, M. G. Severin, y E. Vianello, "Self-protonation effects in the electrochemical reduction mechanism of p-nitrobenzoic acid", *Electrochim Acta*, vol. 31, núm. 7, pp. 759–766, jul. 1986.
- [48] G. Armendáriz-Vidales, E. Martínez-González, H. J. Cuevas-Fernández, D. O. Fernández-Campos, R. C. Burgos-Castillo, y C. Frontana, "The stabilizing role of intramolecular hydrogen bonding in disubstituted hydroxy-quinones", *Electrochim Acta*, vol. 110, pp. 628–633, 2013.
- [49] E. Martínez-González y C. Frontana, "Employment of Electrodonating Capacity as an Index of Reactive Modulation by Substituent Effects: Application for Electron-Transfer-Controlled Hydrogen Bonding", 2014.
- [50] M. Svaan y V. D. Parker, "Temperature Effects on Electrode Processes. III. Electronic and Steric Effects on the Entropy of Formation of Nitrobenzene Anion Radicals", *Acta Chem Scand*, vol. 36, pp. 357–363, 1982, Consultado: el 26 de marzo de 2023.
- [51] A. Padwa, "Organic photochemistry. Volume 11", p. 456.
- [52] A. Streitwieser y C. H. Heathcock, *Introduction to Organic Chemistry*, 3a ed. 1985. Consultado: el 26 de marzo de 2023.
- [53] J. L. Cook, C. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, y J. G. Vinter, "Solvent effects on hydrogen bonding", *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 46, núm. 20, pp. 3706–3709, 2007.
- [54] "Gutmann Acceptor and Donor number". Consultado: el 12 de abril de 2023. [En línea]. Disponible en: <http://www.stenutz.eu/chem/solv21.php>
- [55] P. G. Wright, "The variation of viscosity with temperature", *Phys Educ*, vol. 12, núm. 5, p. 323, jul. 1977.
- [56] C. J. Ballhausen, "Understanding Molecular Properties", *Understanding Molecular Properties*, 1987.
- [57] M. Svaan, V. D. Parker, V. D. Parker, K. Jernstedt, y T. Norin, "Temperature effects on electrode processes. VI: Solvent effects on the entropies and reversible

- potentials for the formation of ion radicals of organic compounds”, *Acta Chem Scand*, vol. 38b, pp. 759–765, 1984.
- [58] J. S. Jaworski, “Solvent and ion pairing effects on the reaction entropy for the electroreduction of aromatic molecules”, *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem*, vol. 219, núm. 1–2, pp. 209–219, mar. 1987.
- [59] KomaguchiKenji, HatsusegawaYasuhiro, KitaniAkira, y SasakiKazuo, “Entropy Change Associated with the Charge Transfer Reaction of Various Quinones in Aprotic Solvents”, <http://dx.doi.org/10.1246/bcsj.64.2686>, vol. 64, núm. 9, pp. 2686–2690, jun. 2006.
- [60] D. H. Evans, “One-Electron and Two-Electron Transfers in Electrochemistry and Homogeneous Solution Reactions”.

Intramolecular Hydrogen Bonding Effect on the Electron-Transfer Thermodynamics of a Series of *o*-Nitrobenzyl Alcohol Derivatives

Y. Enriquez-Izazaga, J. A. Rodríguez-Nuñez, C. Frontana,* and G. Armendariz-Vidales*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2023, 88, 11434–11443



Read Online

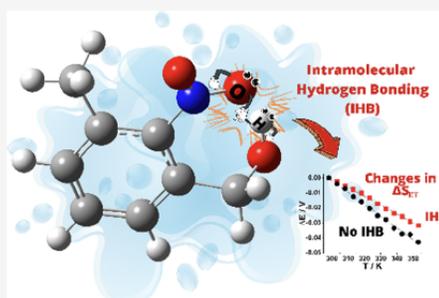
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: From theroelectrochemical experiments and electronic structure calculations of a series of nitrobenzyl alcohol derivatives, the effect of intramolecular hydrogen bonding (IHB) on the electron transfer thermodynamics is discussed on a molecular basis. A linear correlation between formal reduction potential ($E_{1/2}$) values and temperature was obtained for the temperature range from 300 to 350 K. Estimated electron transfer entropy values (ΔS)—determined from this dependence—and the enthalpy ($\Delta\Delta H$) changes relative to *o*-nitrobenzyl alcohol confirmed that the effect of the formation of IHB proved to be decisive in the charge-transfer thermodynamics. The possibility of intermolecular hydrogen bonding is further discussed upon comparing thermodynamic data among three different solvents.



1. INTRODUCTION

The nitro group plays a preponderant role in a wide range of applications, ranging from material sciences^{1,2} to medicinal chemistry^{3,4} due to its unique ability to interact with biomolecules in various forms. Its electrophilic nature causes electrophilic sites that may interact with biological nucleophiles, such as proteins, enzymes, amino acids, or nucleic acids.^{3,5,6} This group can be involved in non-covalent interactions, such as intra- and inter-molecular hydrogen bonding, or an enzymatic *in vivo* electron uptake, giving rise to highly reactive reduced compounds.^{5,7} The ultimate biological effect of nitro-containing compound will depend both on their relative stability and their reactivity against the specific biological target; therefore, incorporating a nitro group into a drug or bioactive agent can be a double-edged sword.^{8,5}

An increasing number of nitro-containing drugs is under development due to its promising leads in medicinal chemistry, owing to their antineoplastic,⁶ antibiotic or antiparasitic activities,^{8–11} and among other beneficial effects.^{12,13} The specificity of the interaction with biomolecular targets and their therapeutic activity has been directly related with their capacity of forming hydrogen bonds. In this context, recent research has focused on analyzing the interaction of nitroaromatics with target DNA by hydrogen bonding; for example, nitrophenyl moieties contained in recently designed antibiotics formed hydrogen bonds with important amino acids of *Escherichia coli* DNA gyrase B.¹⁴ In other recent reports, the effect of intramolecular hydrogen bonding (IHB) has also been addressed as a key factor in the enhancement of antileishmanial activity of a series of 8-nitroquinolin-2(1H)-ones antikinoplastid compounds.^{15,16}

From these examples, it remains clear that an overall analysis of the effect of hydrogen bonding on the activity of nitroaromatic compounds should not only consider the effect of forming IHB interactions but also the effect of the properties of the solvent molecules. The solvent itself may indeed form intermolecular hydrogen bonds with the nitro compound and thus compete with IHB.

On the other hand, the changes in configurations that a molecule suffers during an electron-transfer process in molecules bearing IHB alter the thermodynamic properties of the overall charge-transfer process. For example, Vianello and co-workers compared the entropy change of an *o*-nitrobenzoic acid upon electrochemical reduction in aprotic media, with the response given by an ester derivative, methyl *o*-nitrobenzoate.¹⁷ Experimental diminishment in $-\Delta S$ values of the former compound compared with the corresponding benzoate was explained by the formation of IHB. Similar results were described upon studying a dihydroxy substituted quinone—naphthazarin—where a significant diminishment in its $-\Delta S$ value was observed compared to its parent molecule, 1,4-naphthoquinone.¹⁸ This effect was explained as a result of stronger hydrogen-bond formation for the semiquinone that shields the carbonyl oxygen atoms of the semiquinone from

Received: January 24, 2023

Published: August 3, 2023



ACS Publications

© 2023 American Chemical Society

11434

<https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00180>
J. Org. Chem. 2023, 88, 11434–11443